

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

2' **2024**
TOM/VOL. 11

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 «Наши юбилеи»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



Развиваем идеи
для будущего
и людей

Поддержка
науки.

Развитие
медицины.

г. Санкт-Петербург, Загородный пр., дом 5, литера В
+7 812 612 29 35 omc-medical.com



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

2' 2024

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, к.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 НОДГО, 2024
© ООО «Графика», 2024

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

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

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@rodgo.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клоковкина
E-mail: tvk@nodgo.org
Дизайн Я.В. Свирякина
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2024. Том 11. № 2. 1—116.

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 Теимуразович, 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, ассистент 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 заведующий хирургическим отделением № 1 (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, научный руководитель 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, член-корреспондент 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 Пюнттер, 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)



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

2' 2024

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-INDEX 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, 2024

© JSC "Graphica", 2024

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.nodgo.org, [nodgo.ru](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: info@nodgo.org

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., *Cand. 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 T.V. Klyukovkina
E-mail: tvk@nodgo.org
Designer Ya.V. Sviryakina
Corrector V.D. Morozova
Journal subscription
E-mail: podpiska@nodgo.org

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2024. Vol. 11. № 2. 1—116.
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. Albrecht 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 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow 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)

Kushlinsky 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 Head of the Surgical Department No. 1 (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 № 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, Scientific Director 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., Corresponding Members 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)



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое

ОТ РЕДАКЦИИ

11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии

12

С.А. Кулева, С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов, Е.А. Просекина, О.М. Романцова, Т.В. Горбунова

Асимптоматические тромбозы глубоких вен у детей и их отдаленные осложнения

21

Т.Ю. Яфошкина, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Левин, П.А. Жарков

Анализ дифференциально-диагностических особенностей ретинобластомы и глазной патологии, имитирующей ретинобластому

28

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.В. Югай, Ю.А. Кюн, Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова, А.А. Малахова, С.Р. Варфоломеева

Переносимость и приверженность сипинга в детской онкогематологии

40

М.А. Кучер, Н.Г. Салтыкова, Т.А. Быкова, И.В. Казанцев, А.А. Осипова, О.В. Паина, О.А. Слесарчук, И.А. Васильева, А.А. Щербаков, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин

Эпидемиология злокачественных новообразований у детей младшего возраста в Кыргызской Республике

54

Э.К. Макимбетов, Т.У. Талгат, А.А. Сорокин, А.А. Аманкулова, Т.А. Тиллоев, Н.М. Мамашов

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Роль тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей

61

П.В. Краличкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков

Дифференциальная диагностика телеангиэктатической остеосаркомы и аневризмальной костной кисты (обзор литературы)

67

Х.А. Алескерова, О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Тюрина, Ю.В. Синягина, Д.Б. Хестанов, О.А. Игнатенко, О.В. Романова, Д.В. Рогожин, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

Семейный наследственный эритроцитоз в Чувашской Республике. Обзор литературы

74

И.И. Сергеев, К.Д. Бурцев, Н.С. Сметанина

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай реконструкции нижней трети лица у 8-летней пациентки после успешного комплексного лечения по поводу экстраренальной рабдоидной опухоли мягких тканей подбородка

85

Н.С. Грачев, К.Д. Старокорова, Н.М. Марков, Н.В. Бабаскина, А.В. Лопатин, И.Н. Ворожцов, Е.К. Горохова

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия у детей в Ростовской области: серия клинических случаев <i>Е.М. Головина, К.С. Асланян, П.А. Жарков</i>	90
Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы у ребенка. Клинический случай с обзором литературы <i>А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.С. Бельшева, К.В. Орлова, С.А. Сардалова, В.А. Григоренко, А.С. Крылов, А.А. Оджарова, А.Л. Кашанина, В.А. Королев, Н.В. Иванова, О.В. Романова</i>	97
Нервно-мышечная хористома седалищного нерва у ребенка: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы <i>Д.П. Ковтун, О.Г. Полушин, А.А. Бубликова, Е.В. Щербакова, О.Е. Зенько, В.П. Снизук, Д.А. Тер-Абрамова</i>	108

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Иммунотерапия динутуксимабом бета как новейшая концепция лечения сарком костей и мягких тканей»	112
--	------------

НАШИ ЮБИЛЕИ

К юбилею Т.А. Быковой	115
------------------------------	------------

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

III Школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями	116
V Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»	116
Национальный мастер-класс по детской онкологии в Республике Кыргызстан	116
Первый Международный конгресс детских онкологов и гематологов «Доказательства к действию»	116
Члены РОДОГ приняли участие в Конгрессе SIOP Asia 2023 в Йокогаме	116

FROM EDITION

10

ORIGINAL STUDIES

A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy

12

S.A. Kulyova, S.R. Varfolomeeva, K.I. Kirgizov, E.A. Prosekina, O.M. Romantsova, T.V. Gorbunova

Long-term consequence of asymptomatic thrombosis in children

21

T. Yu. Yafoshkina, D.B. Florinskiy, A.E. Rudneva, P.A. Levin, P.A. Zharkov

Analysis of differential diagnostic features of retinoblastoma and retinoblastoma-mimicking ocular pathology

28

T.L. Ushakova, V.G. Polyakov, O.V. Yugai, Yu.A. Kyun, Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova, A.A. Malakhova, S.R. Varfolomeeva

Oral nutritional supplements tolerance and compliance in pediatric oncology

40

M.A. Kucher, N.G. Saltykova, T.A. Bykova, I.V. Kazantsev, A.A. Osipova, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk, I.A. Vasileva, A.A. Scherbakov, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin

Epidemiology of malignant neoplasms in young children in the Kyrgyz Republic

54

E.K. Makimbetov, T.U. Talgat, A.A. Sorokin, A.A. Amankulova, T.A. Tilloev, N.M. Mamashov

LITERATURE REVIEWS

Role of platelets in hematogenous metastasis of tumors

61

P.V. Kralichkin, D. Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov

Differential diagnosis of teleangiectatic osteosarcoma and aneurysmal bone cyst (literature review)

67

Kh.A. Aleskerova, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Tyurina, D.B. Khestanov, O.A. Ignatenko, O.V. Romanova, D.V. Rogozhin, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

Hereditary erythrocytosis in the Chuvash Republic. A literature review

74

I.I. Sergeev, K.D. Burtsev, N.S. Smetanina

CLINICAL CASES

A clinical case of reconstruction of the lower third of the face in an eight-year-old patient after successful complex treatment for an extrarenal rhabdoid tumor of the soft tissues of the chin

85

N.S. Grachev, K.D. Starokorova, N.M. Markov, N.V. Babaskina, A.V. Lopatin, I.N. Vorozhtsov, E.K. Gorokhova

Late-onset vitamin K deficiency bleeding in infancy in Rostov region: a series of clinical cases <i>E.M. Golovina, K.S. Aslanyan, P.A. Zharkov</i>	90
Unclassified carcinoma of the scalp in a child. Clinical case with literature review <i>A.D. Rodina, V.G. Polyakov, T.S. Belysheva, K.V. Orlova, S.A. Sardalova, V.A. Grigorenko, A.S. Krylov, A.A. Odzharova, A.L. Kashanina, V.A. Korolyov, N.V. Ivanova, O.V. Romanova</i>	97
Neuromuscular choristoma of the sciatic nerve in a child: description of clinical observation and brief literature review <i>D.P. Kovtun, O.G. Polushin, A.A. Bublikova, E.V. Shcherbakova, O.E. Zenko, V.P. Snishchuk, D.A. Ter-Abramova</i>	108

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts “Immunotherapy with dinutuximab beta as a new concept in the treatment of bone and soft tissue sarcomas”	112
--	------------

OUR ANNIVERSARIES








For the anniversary of T.A. Bykova	115
---	------------

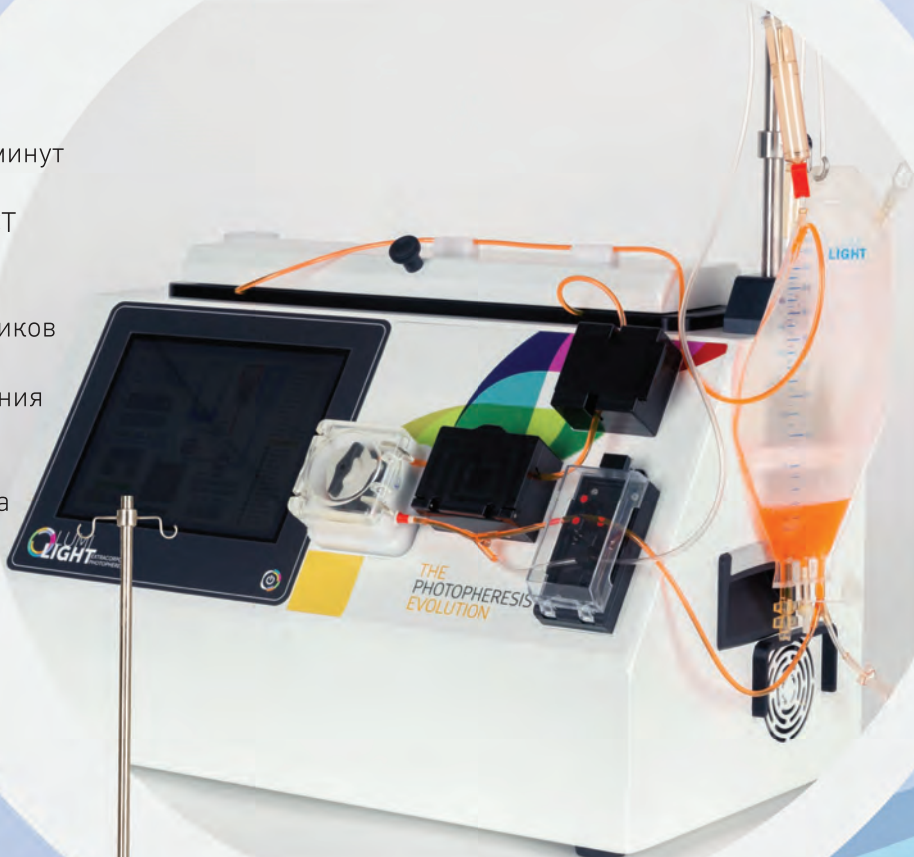
OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

III School of Diagnosis and Treatment of Children with Rare Tumors	116
V Scientific and Practical Conference “Innovative methods of treatment of oncological and hematological diseases in children”	116
National master class on pediatric oncology in the Republic of Kyrgyzstan	116
First International Congress of Pediatric Oncologists and Hematologists “Evidence for Action”	116
RSPOH members took part in the SIOP Asia 2023 Congress in Yokohama	116

LUMILIGHT — НОВАЯ АВТОНОМНАЯ СИСТЕМА ФОТОФЕРЕЗА

МЕДИЦИНА
dentex

-  < 95% апоптоза через 72 часа
-  Среднее время обработки - 15 минут
-  Автоматическое считывание НСТ в режиме реального времени
-  Оснащен полным набором датчиков (НСТ, давления, температуры, утечки, излучения УФ-А, состояния светодиодов).
-  Переносная настольная система
-  Для пациентов с низким и нормальным весом
-  **ДОСТУПЕН ДЛЯ ЗАКАЗА.**



**КЛИНИЧЕСКИ
ЭФФЕКТИВЕН**

МЕДИЦИНА
dentex

8 (800) 101 10 04
www.meddentex.ru

МОСКВА
125284,
Хорошевское шоссе,
д. 12, корп. 1, 3-й этаж
info@dentex.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
191123,
ул. Радищева, д. 39,
литер Д, оф. 306
spb@dentex.ru

КРАСНОДАР
350049,
ул. Бабушкина,
д. 179/1, 1-й этаж
krasnodar@dentex.ru

САМАРА
443093,
ул. Мяги,
д. 10А, оф. 114
samara@dentex.ru

КАЗАНЬ
420124,
ул. Меридианная,
26А, оф. 16-17А
kazan@dentex.ru

ЕКАТЕРИНБУРГ
620144,
ул. Шейнкмана,
д. 119
ekb@dentex.ru

КРАСНОЯРСК
660064,
ул. Регатная,
д. 4, пом. 323
krsk@dentex.ru

17 июня 2024 г. министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Альбертович Мурашко представил коллективу ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России нового генерального директора – им стал доктор медицинских наук, профессор Николай Сергеевич Грачев. Николай Сергеевич является членом Президиума РОДОГ, принимает активное участие в работе Общества и формировании научных программ мероприятий.

Николай Сергеевич, поздравляем Вас с назначением на высокую должность руководителя! Пусть она Вас радует и мотивирует, а рядом всегда будут удача и успех.

С уважением, редакция РЖДГО



Фото взято из официального канала Минздрава России в Telegram

Коллеги, сегодня мы поздравляем с юбилеем – возрастом мудрости, всеобщего почета и уважения – наших друзей, членов общества РОДОГ:

Лебедева Владимира Вениаминовича (заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края);

Быкову Татьяну Александровну (заместитель директора по педиатрии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой);

Кулеву Светлану Александровну (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).

Будьте здоровы! Пусть ваше жизнелюбие, оптимизм и вера не покидают вас! Долголетия вам, добра и домашнего уюта! Пусть в доме слышится счастливый смех детей и внуков! Удачи и процветания вашим многочисленным и благодарным ученикам! С днем рождения!

С уважением, редакция РЖДГО

Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии

С.А. Кулева^{1,2}, С.Р. Варфоломеева³, К.И. Киргизов³, Е.А. Просекина¹, О.М. Романцова³, Т.В. Горбунова³

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Введение. Большое количество опухолей гиперэкспрессируют опухолеассоциированные ганглиозиды с различными вариациями отношения количества. Тканевое ограничение экспрессии GD2 в нормальных клетках и его присутствие в широком спектре опухолевых заболеваний человека повысило актуальность антигена GD2 в качестве мишени для иммуноонкологических препаратов.

Целью настоящего исследования является улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые, недифференцированные и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (пассивная иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-моноклональными антителами (МА)) в комплексные программы терапии.

Первичной целью исследования будет анализ показателя выживаемости при тандемном использовании анти-GD2-МА и химиотерапии (ХТ) 2+ линии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркомами костей и мягких тканей. Вторичными целями являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация), длительность ответа и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Материалы и методы. Протокол клинического исследования иницирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принимает участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование является проспективным. Планируется оценить эффективность и безопасность использования анти-GD2-МА и ХТ 2+ линии по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными, мягкоткаными и недифференцированными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии полихимиотерапии.

В этом исследовании будет проведен скрининг 40 пациентов для рандомизации 10 больных. В последующем планируется дополнительный набор пациентов.

Заключение. На основании полученных результатов будет сделано заключение об эффективности и безопасности использования комбинации анти-GD2-направленной ИТ и ХТ 2+ линии у пациентов до 18 лет с рефрактерными и рецидивирующими формами костных и мягкотканых GD2-позитивных сарком.

Ключевые слова: дети, GD2-антиген, моноклональные антитела, остеогенная саркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, недифференцированная саркома

Для цитирования: Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Горбунова Т.В. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):12–20.

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, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

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; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370
 Е.А. Просекина: биолог патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com
 О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784
 Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

Вклад авторов

С.А. Кулева: идея публикации, написание текста рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы
 С.Р. Варфоломеева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы
 К.И. Киргизов, Е.А. Просекина, Т.В. Горбунова: одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы
 О.М. Романцова: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy

S.A. Kulyova^{1,2}, S.R. Varfolomeeva³, K.I. Kirgizov³, E.A. Prosekina¹, O.M. Romantsova³, T.V. Gorbunova³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Introduction. Tumor-associated gangliosides are overexpressed on a large number of tumors. The ratio of the amount of gangliosides varies from one type of tumor to another. Tissue restriction of GD2 expression in normal cells and its presence in a wide range of human tumor diseases has increased the relevance of GD2 as a target for immuno-oncology drugs.

The aim of the study was to improve the efficacy of the treatment of children and adolescents with refractory and recurrent solid malignancies (soft tissue, undifferentiated and bone sarcomas) by incorporating targeted immunotherapeutic options (passive immunotherapy with antiGD2 monoclonal antibodies (MA)) into comprehensive therapy programs.

The primary objective of the study was to analyze the efficacy of tandem use of antiGD2 MA and 2+ line chemotherapy on survival. Secondary targets were overall response rate (complete remission (CR) + partial remission (PR)), tumor control rate (CR + PR + stabilization), duration of response, and immune-associated adverse events.

Materials and methods. The clinical study protocol was initiated at the Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia and approved by the local ethics committee No. 8 of 21.05.2021. On the basis of a signed memorandum of cooperation, 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 of the Ministry of Health of Russia.

The study is prospective. It is planned to evaluate the efficacy and safety of using antiGD2 MA and 2+ line chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years of age with bone, soft tissue and undifferentiated sarcomas with positive GD2 expression and disease progression/recurrence on/after the 1st line of polychemotherapy.

This study screened 40 patients to randomize 10 patients. In the future, an additional set of patients is planned.

Conclusion. Based on the results obtained, the efficacy and safety of using a combination of antiGD2 immunotherapy and 2+ line chemotherapy in patients under 18 years of age with refractory and recurrent forms of bone and soft-tissue GD2-positive sarcomas will be concluded.

Key words: children, GD2 antigen, monoclonal antibodies, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, undifferentiated sarcoma

For citation: Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Gorbunova T.V. A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):12–20.

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 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 St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

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

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

E.A. Prosekina: Biologist Pathology Department with a Prosecutor at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com

O.M. Romantsova: 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. Durmov at 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

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Surgical Department No. 1 (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. Durmov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

Authors' contributions

S.A. Kulyova: idea of publication, writing the text of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work

S.R. Varfolomeeva: review of publications on the topic of the article, scientific editing, approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work

K.I. Kirgizov, E.A. Prosekina, T.V. Gorbunova: approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work

O.M. Romantsova review of publications on the topic of the article, technical editing, approval of the final version of the article, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating 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 проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 8 от 21.05.2021. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 8 dated 21.05.2021.

Введение

Традиционно терапия злокачественных заболеваний зависит от патоморфологической характеристики и природы происхождения опухоли. Достижения молекулярной биологии позволяют нам стратифицировать злокачественные новообразования на молекулярно схожие.

Большое количество опухолей гиперэкспрессируют опухолеассоциированные ганглиозиды [1]. Отношение количества ганглиозидов варьирует от одного типа опухоли к другому [2]. Тканевое ограничение экспрессии GD2 (disialoganglioside) в нормальных клетках и его присутствие в широком спектре опухолевых заболеваний человека повысило актуальность GD2 в качестве мишени для иммуноонкологических препаратов [3].

GD2 является функционально важной молекулой, которая выполняет сложные биологические функции в опухолевых клетках: она способствует клеточной адгезии, опосредует цитотоксические сигналы [4]. Популяции GD2-позитивных опухолевых клеток часто характеризуются повышенной пролиферацией и инвазивной функцией [4].

Комбинированная терапия с использованием анти-GD2-специфических моноклональных антител (МА) в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива/прогрессирования [5, 6]. Инкорпорация анти-GD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами GD2-позитивных солидных злокачественных опухолей (мякотканые, недифференцированные и костные саркомы) может увеличить показатели выживаемости на 20–30 %.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией (ХТ) по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии (ПХТ)» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принимает участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Согласно поставленным задачам планируется оценить эффективность и безопасность использования анти-GD2-МА и ХТ 2+ линии по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием/рецидивом заболевания на фоне/после 1-й линии ПХТ.

В этом исследовании будет проведен скрининг 40 пациентов для рандомизации 10 больных. В последующем планируется дополнительный набор пациентов.

Исследовательский центр был открыт 20.05.2021. Первый пациент был скринирован (подписал форму информированного согласия) 09.12.2021.

Исследование разработано в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным комитетом по

этике. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные, содержащие конфиденциальную информацию о пациентах, деидентифицированы, чтобы обеспечить анализ только анонимных данных.

Целью настоящего исследования является улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые, недифференцированные и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (пассивная иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-MA) в комплексные программы терапии.

Первичной целью исследования будет анализ показателя выживаемости при тандемном использовании анти-GD2-MA и ХТ 2+ линии у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркомами костей и мягких тканей. **Вторичными целями** являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация), длительность ответа и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ).

Критериями включения стали следующие параметры:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия.
2. Возраст до 18 лет.
3. Гистологически подтвержденные GD2-положительные остеогенная саркома, саркома Юинга, мягкотканая и недифференцированная саркомы.
4. До набора в исследование пациенты должны были получать лечение в рамках одной или нескольких линий адекватной ХТ, при этом у них должен был произойти рецидив на фоне лечения или наблюдаться рефрактерность к нему.
5. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG – 0–1).
6. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные электрокардиограммы (ЭКГ) в пределах нормы, объем форсированного выдоха за первую секунду > 75 % верхней границы нормы (ВГН));
7. Адекватная функция печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН, аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН), почек (креатинин < $1,5 \times$ ВГН), красного костного мозга (КМ) (гранулоциты > $2,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты > 150×10^9 /л).

Спустя полгода были дополнительно сформулированы еще 2 критерия:

8. Ожидаемая продолжительность жизни на момент начала терапии в рамках исследования не менее 12 мес.
9. Олигометастатическая болезнь (наличие от 1 до 5 отдаленных метастатических очагов) при рестадировании на момент решения вопроса о включении пациента в исследование.

Критерия не включения представлены следующими характеристиками:

1. Диссеминация опухолевого процесса.
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.
3. Наличие острого инфекционного заболевания.
4. Острые психические расстройства.
5. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.
6. Другие серьезные фоновые медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, могут негативно влиять на способность пациента принимать участие в исследовании (например, неконтролируемый сахарный диабет, активное аутоиммунное заболевание).
7. Установленная или подозреваемая гиперчувствительность к компонентам препарата, в том числе установленная гиперчувствительность или наличие анамнестических сведений об анафилактической реакции на мышинные антитела или белки.
8. Регулярное применение кортикостероидов, кроме случаев их применения в дозе, эквивалентной < 20 мг/сут преднизона/преднизолона.
9. Наличие в анамнезе сведений о неудовлетворительном соблюдении режима лечения во время ранее применявшихся линий.

Критериями исключения стали следующие:

1. Отзыв согласия пациентом или его родителем/опекуном.
2. Исключение пациента исследователем из соображения безопасности или этических соображений.

Дизайн исследования

Целевая популяция состоит из пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2.

Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составляет около 12 мес, в том числе:

- 1 мес – период набора в исследование;
- 6–8 мес – период реиндукционной терапии.

После того, как пациент/родитель предоставит согласие на участие в данном исследовании, будут проведены следующие процедуры:

- оценка исходного статуса: проводится в соответствии с Планом оценок (таблица);
- фаза реиндукционной терапии: предусматривает проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ;
- плановые визиты в рамках исследования для пациентов в течение реиндукционной терапии будут проводиться в начале каждого 3-недельного цикла лечения в соответствии с Планом оценок (см. таблицу);
- оценка ответа на лечение будет проводиться исследователем после 2-го, 4-го циклов лечения и в конце периода реиндукционной терапии (т. е. после 6 циклов лечения динутуксимабом бета).

и 6–8 циклов ПХТ). Оценка ответа на лечение будет проводиться по ответу опухоли в соответствии с критериями для оценки ответа при лечении солидных опухолей (RECIST 1.1).

Предусмотрено проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ПХТ. Для первого введения динутуксимаба бета будет использована внутривенная (в/в) 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения 1-го цикла реиндукционной терапии в течение

5 дней в суммарной дозе 100 мг/м². При отсутствии связанных с инфузией побочных эффектов последующее введение динутуксимаба бета осуществляется, начиная со дня после завершения каждого цикла индукционной терапии, в той же дозе каждые 21–28 дней. В случае монорежима введения ИТ для первого введения динутуксимаба бета будет использована в/в 24-часовая инфузия препарата в 1–10-й дни первого цикла индукционной терапии в суммарной дозе 100 мг/м².

План оценок и процедур (начало)

Assessment and procedure plan (beginning)

Период исследования <i>Study period</i>	Скрининг/ визит исходного уровня <i>Screening/ baseline visit</i>	Фаза реиндукционной терапии Динутуксимаб бета +/- ХТ [а] <i>Reinduction Dinutuximab beta +/- chemotherapy [a]</i>				Последующее наблюдение без лечения <i>Treatment-free follow-up</i>
		В1–В3	Рестадирирование [б] <i>Restaging [b]</i>	В4–В6	Рестадирирование [в] <i>Restaging [e]</i>	
Визит <i>Visit</i>						
Сроки/оценки <i>Timing/assessments</i>	с –28-го до –1-го дня <i>Day –28 to Day –1</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 3 цикла <i>1st day, every 21–28 days [± 2 days], 3 cycles</i>	В конце 3-го или 4-го цикла <i>At the end of cycle 3 or 4</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 4 цикла <i>1st day, every 21–28 days [± 2 days], 4 cycles</i>	В конце 6-го цикла (в конце фазы индукционной терапии) <i>End of cycle 6 (end of induction)</i>	Каждые 2 мес до завершения исследования [± 14 дней] <i>Every 2 months until study completion [± 14 days]</i>
Письменное информированное согласие [г] <i>Written informed consent [g]</i>	X					
Регистрация демографических данных <i>Registration of demographic data</i>	X					
Регистрация медицинского анамнеза <i>Registration of medical history</i>	X					
Регистрация сведений/проведение тестов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит и другие инфекции [ж] <i>Registration of information/testing for HIV, hepatitis and other infections [z]</i>	X					
ЭКГ в 12 отведениях <i>12-lead ECG</i>	X					
Оценка опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) [з] <i>Tumour assessment by CT [z]</i>	X		X		X	X
Физикальное обследование, обследование на предмет инфекционных заболеваний, оценка показателей жизненно важных функций [и] <i>Physical examination, infectious disease examination, vital signs assessment [u]</i>	X	X		X	X	
Оценка роста, массы тела и площади поверхности тела <i>Assessment of height, body weight and body surface area</i>	X					
Оценка общего состояния по шкале ECOG, Лански и Карновского [к] <i>ECOG, Lansky, and Karnofsky Global Health Status Scores [k]</i>	X		X		X	

План оценок и процедур (окончание)

Assessment and procedure plan (end)

Период исследования <i>Study period</i>	Скрининг/ визит исходного уровня <i>Screening/ baseline visit</i>	Фаза реиндукционной терапии Динутуксимаб бета +/- ХТ [а] <i>Reinduction Dinutuximab beta +/- chemotherapy [a]</i>				Последующее наблюдение без лечения <i>Treatment-free follow-up</i>
Визит <i>Visit</i>		В1–В3	Рестадирирование [б] <i>Restaging [b]</i>	В4–В6	Рестадирирование [в] <i>Restaging [в]</i>	
Сроки/оценки <i>Timing/assessments</i>	с –28-го до –1-го дня <i>Day –28 to Day –1</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 3 цикла <i>1st day, every 21–28 days [± 2 days], 3 cycles</i>	В конце 3-го или 4-го цикла <i>At the end of cycle 3 or 4</i>	1-й день, каждые 21–28 дней [± 2 дня], 4 цикла <i>1st day, every 21–28 days [± 2 days], 4 cycles</i>	В конце 6-го цикла (в конце фазы индукционной терапии) <i>End of cycle 6 (end of induction)</i>	Каждые 2 мес до завершения исследования [± 14 дней] <i>Every 2 months until study completion [± 14 days]</i>
Оценка лабораторных параметров безопасности: клинический и биохимический анализы крови [л] <i>Evaluation of laboratory safety parameters: clinical and biochemical blood tests [l]</i>	X	X	X	X	X	
Количественный анализ уровней лимфоцитов и иммуноглобулинов [м] <i>Quantitative analysis of lymphocyte and immunoglobulin levels [m]</i>	X				X	
Оценка соответствия критериям включения/исключения <i>Evaluation of eligibility/exclusion</i>	X					
Оценка соответствия критериям для продолжения поддерживающей терапии <i>Evaluation of eligibility for continued maintenance</i>						
Введение динутуксимаба бета <i>Administration of dinutuximab beta</i>						
Регистрация НЯ [н] <i>Adverse events (AEs) [n]</i>	X	X	X	X	X	
Регистрация сведений о сопутствующих препаратах и методах лечения [о] <i>Registration of concomitant medications and therapies [o]</i>	X	X	X	X	X	
Оценка статуса заболевания (в том числе прогрессирования) [п] <i>Assessment of disease status (including progression) [p]</i>		X	X	X	X	X
Оценка выживаемости <i>Survival</i>						

а. Одобренные имеющиеся в продаже химиотерапевтические препараты могут включать схемы CARBO + ETO, IFO + ETO, CARBO + IFO, ICE, TEM/IR, VCT, TC, ET, GEM/TAX, IE, Ai, IFO; выбор схемы зависит от нозологии и остается на усмотрение исследователя. / *Approved commercially available chemotherapy drugs may include CARBO + ETO, IFO + ETO, CARBO + IFO, ICE, TEM/IR, VCT, TC, ET, GEM/TAX, IE, Ai, IFO regimens; choice of regimen depends on the nosology and is at the discretion of the investigator.*

б. Рестадирирование проводится в течение 14–28 дней после Д1 визита 3. / *Restaging within 14–28 days of D1 visit 3.*

в. Рестадирирование проводится в течение 14–28 дней после 1-го дня последнего цикла лечения в рамках индукционной терапии на основе динутуксимаба бета. / *Restaging is performed within 14–28 days after the 1st day of the last treatment cycle as a part of induction therapy based on dinutuximab beta.*

г. Подписанное информированное согласие пациента и родителей/опекунов необходимо получить до проведения любых оценок или мероприятий исходного уровня. / *Signed informed consent of patient and parent/guardian should be obtained prior to any baseline assessments or activities.*

д. Диагностика злокачественного заболевания должна включать гистологический диагноз и первичное подтверждение экспрессии GD2. / *Diagnosis of malignant disease should include histological diagnosis and primary expression GD2.*

е. Для пациентов, которым проводилась предшествующая оценка КМ в течение 6 мес до включения в исследование: 1) если поражение КМ было документировано, эти пациенты считаются положительными, и им не требуется другая оценка КМ до включения в исследование; 2) если поражение КМ не было документировано, другая оценка КМ требуется только до включения в исследование, если у пациента теперь наблюдаются признаки/симптомы, свидетельствующие о поражении КМ (например, анемия без гемолиза, тромбоцитопения и т. д.). Для пациентов, которым была проведена оценка КМ за ≥ 6 мес до включения в исследование или у которых не проводились предыдущие оценки КМ, следует выполнить исходную оценку КМ в течение 28 дней до введения первой дозы динутуксимаба бета в рамках реиндукционной терапии. Кроме того, последующие оценки КМ необходимы для подтверждения предполагаемой ПР у пациентов с поражением КМ на исходном уровне. / *For patients who had a prior BM assessment within 6 months prior to study entry: 1) if BM involvement was documented, these patients are considered positive and do not require another BM assessment prior to study entry; 2) if BM involvement has not been documented, another BM assessment is only required prior to enrollment if the patient now has signs/symptoms suggestive of BM involvement (eg, anemia without hemolysis, thrombocytopenia, etc.). For patients who had BM assessments in the ≥ 6 months prior to study entry or who had not had previous BM assessments, baseline BM assessments should be performed within 28 days prior to the first dose of dinutuximab beta as part of reinduction therapy. In addition, follow-up BM assessments are required to confirm presumed complete remission (CR) in patients with BM involvement at baseline.*

ж. Пациентов с установленным ВИЧ, гепатитом С, активным гепатитом В или признаками либо симптомами другой активной и/или тяжелой инфекции запрещается включать в исследование. При наличии клинических показаний до и во время терапии динутуксимабом бета следует проводить серологическое исследование. Пациенты, у которых обнаруживаются ВИЧ, гепатит С или активный гепатит В, не должны начинать индукционную терапию динутуксимабом бета или должны прекратить ее и вступить в период активного последующего наблюдения. В отношении пациентов, давших согласие на вирусологическое обследование, необходимо придерживаться локальных рекомендаций. / *Patients with established HIV infection, hepatitis C, active hepatitis B, or signs or symptoms of another active and/or severe infection may not be included in the study. If clinically indicated, serology should be performed prior to and during treatment with dinutuximab beta. Patients found to have HIV infection, hepatitis C or active hepatitis B should not initiate induction therapy with dinutuximab beta or should discontinue it and enter an active follow-up period. Local guidelines should be followed for patients who have consented to a virological examination.*

з. Оценка опухоли будет проводиться на основе КТ-сканированием с контрастированием: шеи (при наличии клинических показаний), органов грудной клетки, брюшной полости и таза (при возможности обнаружения опухолевых очагов с помощью этой методики) для документального подтверждения поражения лимфатических узлов или органов или результатов других диагностических исследований (например, гастроскопии). Применение других методов диагностики допускается при опухолях, которые не могут быть диагностированы при рентгенологическом обследовании. Давность КТ-сканогаммы, используемой для оценки соответствия критериям отбора, не должна превышать 4 нед до вступления в исследование. Давность КТ-сканогамм, используемых во время лечения для оценки ответной реакции, может составлять до 4 нед, и их необходимо сравнивать с результатами КТ, полученными до начала реиндукционной терапии. Результаты оценки ответа на лечение при завершении реиндукционной терапии (включая данные рентгенологического/визуализирующего исследования) должны быть представлены в течение 4 нед после завершения последнего цикла реиндукционной терапии. Будут рандомизированы пациенты с ПР и ЧР. Пациентам, у которых наблюдается прогрессирование заболевания в любое время на протяжении исследования, лечение будет отменено. За ними будут наблюдать каждый месяц на предмет выживаемости до завершения исследования. Пациенты со стабилизацией заболевания завершают исследование. За ними будут наблюдать каждый месяц на предмет прогрессирования и выживаемости до завершения исследования. Если пациент достигает ПР после первоначальной ЧР, это следует зарегистрировать. Пациенты, у которых ответ на лечение сохраняется, могут продолжить терапию. Для пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось поражение КМ, для подтверждения любого подозрения на ПР требуется исследование КМ. У пациентов без прогрессирования заболевания в конце лечения при завершении ИТ оценку опухоли следует проводить каждый месяц до прогрессирования заболевания. / *Tumor assessments will be performed on contrast-enhanced CT scans of the neck (if clinically indicated), chest, abdomen, and pelvis (if tumor lesions can be detected using this technique) to document lymph node or organ involvement or other diagnostic findings (e.g. gastroscopy). The use of other diagnostic methods is allowed for tumors that cannot be diagnosed by X-ray examination. The CT scan used to assess eligibility should not exceed 4 weeks prior to study entry. The use of other diagnostic methods is allowed for tumors that cannot be diagnosed by X-ray examination. The CT scan used to assess eligibility should not exceed 4 weeks prior to study entry. CT scans used during treatment to assess response can be up to 4 weeks old, and these scans must be compared with CT results obtained before reinduction therapy. Treatment response results at the end of reinduction therapy (including radiographic/imaging data) should be reported within 4 weeks of completion of the last reinduction cycle. Patients with CR and partial remission (PR) will be randomized. Patients who progress at any time during the study will be discontinued. They will be monitored every month for survival until the study is completed. Patients with disease stabilization complete the study. They will be monitored every month for progression and survival until study completion. If the patient reaches CR after the initial PR, this should be recorded. Patients who remain responsive to treatment may continue therapy. For patients with BM involvement at baseline, BM testing is required to confirm any suspicion of CR. In patients without disease progression at the end of treatment, tumor assessment should be performed every month until disease progression at completion of immunotherapy.*

и. На протяжении всех периодов лечения у пациентов следует проводить оценку на предмет наличия активных инфекций. Оценка показателей жизненно важных функций включает измерение частоты сердечных сокращений в покое, температуры тела и артериального давления. / *Patients should be evaluated for active infections during all treatment periods. Vital sign assessments include resting heart rate, body temperature and blood pressure.*

к. Для включения пациента в исследование индекс общего состояния по шкале Лански должен быть 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского – 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG – 0–1. / *To include a patient in the study, the general condition index according to the Lansky scale should be 80–100 % (children under 16 years old), according to the Karnovsky scale – 80–100 % (children over 16 years old); ECOG – 0–1.*

л. К показателям клинического анализа крови относятся уровень гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, а также количество тромбоцитов. К биохимическим показателям – уровень натрия, калия, кальция, фосфатов, АЛТ, общего билирубина, креатинина сыворотки крови, щелочной фосфатазы, альбумина, азота мочевины крови, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, АСТ. Результаты оценки лабораторных показателей безопасности должны быть получены в день введения динутуксимаба бета. / *Blood counts include hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, WBC count, and platelet count. Biochemical parameters include the level of sodium, potassium, calcium, phosphates, ALT, total bilirubin, serum creatinine, alkaline phosphatase, albumin, BUN, C-reactive protein and LDH, AST. Laboratory safety results should be obtained on the day of administration of dinutuximab beta.*

м. После исходного уровня количественный анализ содержания субпопуляций лимфоцитов (в том числе и Т-, NK- и В-клеточные субпопуляции) и иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) будет проводиться каждый курс перед началом ХТ с инфузией динутуксимаба бета, 1 раз в 2 мес до завершения исследования, а также при подозрении на развитие инфекций. При отсутствии возможности получить результаты оценки уровня до запланированного введения препаратов не следует откладывать введение препарата до получения этих результатов. / *After baseline, lymphocyte subpopulations (including T, NK, and B cell subpopulations) and immunoglobulins (IgG, IgM, and IgA) will be quantified each cycle before initiating chemotherapy with dinutuximab beta infusion, every 2 months until study completion, and if suspected infections. If it is not possible to obtain level results prior to planned dosing, do not delay dosing until these results are available.*

н. После подписания формы информированного согласия, но до начала терапии регистрации подлежат только серьезные НЯ, которые связаны с предусмотренными протоколом вмешательствами (например, связанные с такими инвазивными процедурами, как биопсия). Все НЯ, зарегистрированные в течение исследования, следует документировать и оценивать с использованием критериев NCI CTC-AE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, общие критерии токсичности НЯ Национального института рака), версия 5.0. После того, как пациент окончательно прекратил исследуемое лечение, за всеми серьезными НЯ следует продолжать наблюдение до их разрешения. / *Only serious AEs related to protocol-mandated interventions (e.g., those related to invasive procedures such as biopsies) should be recorded after signing the informed consent form but before initiating therapy. All adverse events reported during the study should be documented and assessed using NCI CTC-AE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events), version 5.0. After the subject has permanently discontinued study treatment, all AEs should be followed until resolved.*

о. Регистрация сведений о сопутствующих препаратах и методах лечения должна включать информацию о любом новом противоопухолевом лечении, начатом после визита исходного уровня. У пациентов, которые окончательно прекратили исследуемое лечение, будут регистрироваться только новые препараты. / *Registration of concomitant medications and treatments should include any new anticancer treatment initiated after the Baseline visit. Only new drugs will be registered in patients who permanently discontinued study treatment.*

п. Клиническая оценка статуса заболевания должна проводиться исследователем во время всех визитов в соответствии с практикой лечебного учреждения. Оценка прогрессирования заболевания (физикальное обследование) проводится, начиная с 1-го визита и далее. В течение периода терапии пациенты будут получать лечение до появления признаков прогрессирования заболевания, развития недопустимых токсических проявлений, отзыва согласия пациента или родителя/опекуна на участие в исследовании или завершения исследования. За всеми пациентами будет проводиться активное наблюдение на предмет безопасности лечения, ответа/прогрессирования, применения новых препаратов/методов лечения и выживаемости на протяжении по меньшей мере 12 мес после рандомизации. Включенные пациенты, которые по какой-либо причине не завершают предусмотренное протоколом лечение, пройдут оценку при завершении лечения и вступят в период последующего наблюдения без лечения. Пациентам, у которых наблюдается прогрессирование заболевания в любое время на протяжении исследования, исследуемое лечение будет отменено. Они переходят в период последующего наблюдения без лечения, и за ними будут наблюдать на предмет выживаемости до завершения исследования. / *Clinical assessment of disease status should be performed by the investigator at all visits according to institutional practice. Assessment of disease progression (physical examination) is performed from Visit 1 onwards. During the treatment period, patients will receive treatment until signs of disease progression, unacceptable toxicities, withdrawal of consent from the patient or parent/guardian to participate in the study, or completion of the study. All patients will be actively monitored for treatment safety, response/progression, use of new drugs/therapies, and survival for at least 12 months after randomization. Enrolled patients who, for any reason, do not complete protocol treatment will be evaluated at treatment completion and enter the treatment-free follow-up period. Patients who progress at any time during the study will be discontinued from study treatment. They enter the untreated follow-up period and will be monitored for survival until study completion.*

Примечание. После окончания лечения все пациенты переходят в период последующего наблюдения без лечения, и за ними будут проводить наблюдение на предмет разрешения НЯ, связанных с инфузиями динутуксимаба бета в рамках реиндукционной терапии, выживаемости, статуса заболевания (что может включать оценку КМ и опухоли, если прогрессирование заболевания еще не документировано), а также возможного начала нового противоопухолевого лечения.

Note. At the end of treatment, all patients will enter the treatment-free follow-up period and will be monitored for resolution of adverse events associated with dinutuximab beta infusions as part of reinduction therapy, survival, disease status (which may include BM and tumor assessments if disease progression has not yet been documented), and possible initiation of new antineoplastic treatment.

Статистический анализ

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка будет проводиться с использованием программного обеспечения Statistica. Различия будут считаться статистически достоверными при $p < 0,05$.

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Переменные, определяемые временем до наступления конкретного события, будут представлены в сводном виде с использованием графиков и оценок по методу Каплана–Майера, а также расчетом 95 % доверительного интервала для коэффициента выживаемости в ключевой момент времени.

Данные о частоте возникновения, тяжести и связи с исследуемой терапией НЯ, развившихся после ее начала, будут обобщены с использованием методов описательной статистики. Изменения показателей клинических лабораторных исследований, статуса по шкалам ECOG, Лански и Карновского, результатов физикального обследования, ЭКГ, оценки показателей жизненно важных функций и иммуногенности также будут суммированы с использованием методов описательной статистики.

Обсуждение

ИТ многие онкологи уже называют 4-й лечебной опцией после хирургии, ХТ и радиотерапии. Оказалось, что иммунную систему можно перепрограммировать и редактировать для борьбы со злокачественными заболеваниями. Основным направлением исследований является комбинированный подход с сочетанием ИТ с другими методами лечения [7–9].

Прошло более четырех десятилетий с тех пор, как в 1986 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) было одобрено первое МА, и за это время разработка антител значительно эволюционировала. Современные препараты на основе антител оказывают все меньше побочных эффектов из-за их высокой специфичности. В результате терапевтические антитела стали преобладающим классом новых лекарств, разработанных в последние годы [10]. Не исключением оказалась и детская онкология, хотя из-за иммуноинертности детских сарком подбор иммуноонкологических препаратов остается сложной задачей. Стандартного лечения рефрактерных и рецидивирующих форм сарком мягких тканей и костей не существует и, к сожалению, куративных опций в настоящее время для них нет, поэтому попытки усиления и индивидуализации лечения данных новообразований на сегодняшний день основаны на патогенетических механизмах роста опухоли на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [11].

Группой исследователей под руководством Z.L. Wu в 1986 г. методом тонкослойной хроматографии на клеточной мембране клеток НБ был обнаружен GD2. Концентрация ганглиозида коррелировала со степенью злокачественности опухоли: чем выше была дифференцировка клеток НБ, тем меньше была выражена экспрессия GD2 на ее поверхности. Эти результаты позволили предположить, что GD2 является специфическим маркером заболевания и может стать мишенью для таргетной терапии. Данный антиген экспрессируется не только на мембране клеток НБ, его можно обнаружить в опухолевой ткани меланомы, нейроэндокринных опухолей, десмопластической круглоклеточной опухоли, саркомы Юинга и др. Эти факты указывают на необходимость использования антигена GD2 для иммунной атаки на неопластические клетки. Комбинированная терапия

анти-GD2-специфическими МА в настоящее время стала стандартом лечения детей с НБ группы высокого риска рецидива. Показатель 5-летней выживаемости без рецидивов до использования препаратов МА составлял 13–30 %, использование анти-GD2-специфических антител позволило увеличить этот показатель до 56–62 %, что привело к повышению уровня 5-летней общей выживаемости до 80 % [5, 6].

Учитывая успехи анти-GD2-направленной терапии, используемой в постконсолидацию при НБ, на наш взгляд, обязательно необходимо рассматривать возможность включения данной опции при лечении других GD2-положительных опухолей.

Заключение

С 1997 г. было одобрено свыше 30 препаратов МА и их производных. В настоящее время среди проти-

воопухолевых МА клинические испытания проходят еще 165 препаратов, из которых 89 (54 %) находятся в фазе I, 64 (39 %) — в фазе II и 12 (7 %) — в фазе III клинических испытаний.

Наше исследование основывается на сравнении терапевтических функций, иммуногенности, роли антигена в онкогенности, специфичности, уровне экспрессии и процента антигенположительных клеток, числе пациентов с антигенположительными опухолями. Ежегодно количество диагнозов GD2-положительных опухолей растет более чем на 200 тыс. Следует отметить, что данные опухоли характеризуются высоким процентом смертности (20–80 %) и от 60 до 100 % из них (в зависимости от типа опухоли) являются кандидатами для применения анти-GD2-специфических иммунотерапевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chang H.R., Cordon-Cardo C., Houghton A.N., Cheung N.K., Brennan M.F. Expression of disialogangliosides GD2 and GD3 on human soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992;70:633–8. doi: 10.1002/1097-0142(19920801)70:3<633::aid-cnrcr2820700315>3.0.co;2-f.
- Dobrenkov K., Ostrovnaia I., Gu J., Cheung I. Y., Cheung N.-K.V. Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1780–5. doi: 10.1002/pbc.26097.
- Fredman P., Hedberg K., Brezicka T. Gangliosides as Therapeutic Targets for Cancer. *Bio Drugs*. 2003;17:155–67. doi: 10.2165/00063030-200317030-00002.
- Sorokin M., Kholodenko I., Kalinovskiy D., Shamanskaya T., Doronin I., Konovalov D., Mironov A., Kuzmin D., Nikitin D., Deyev S. RNA Sequencing-Based Identification of Ganglioside GD2-Positive Cancer Phenotype. *Biomedicines*. 2020;8:142. doi: 10.3390/biomedicines8060142.
- Slatnick L., Jimeno A., Gore L., Macy M. Naxitamab: A humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today*. 2021;57:677–88. doi: 10.1358/dot.2021.57.11.3343691.
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- Aixinjueluo W., Furukawa K., Zhang Q., Hamamura K., Tokuda N., Yoshida S. Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: roles of anoikis. *J Biol Chem*. 2005;280:29828–36. doi: 10.1074/jbc.M414041200.
- Carr A., Mullet A., Mazorra Z., Vázquez A.M., Alfonso M., Mesa C., Rengifo E., Pérez R., Fernández L.E. A Mouse IgG₁ Monoclonal Antibody Specific for N-Glycolyl GM3 Ganglioside Recognized Breast and Melanoma Tumors. *Hybridoma*. 2000;19:241–7. doi: 10.1089/02724570050109639.
- Edelman M.J., Dvorkin M., Laktionov K., Navarro A., Juan-Vidal O., Kozlov V., Golden G., Jordan O., Deng C., Bentsion D. Randomized phase 3 study of the anti-disialoganglioside antibody dinutuximab and irinotecan vs irinotecan or topotecan for second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;166:135–42. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.03.003.
- Wingenter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.-C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K., Sommer C., Traub F. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *Cancers*. 2021;13:520. doi: 10.3390/cancers13030520.
- Van Tilburg C.M., Pfaff E., Pajtiler K.W., Langenberg K.P., Fiesel P., Jones B.C., Balasubramanian G.P., Stark S., Johann P.D., Blattner-Johnson M. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*. 2021;11:2764–79. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2024. Принята в печать: 03.07.2024.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2024. Accepted for publication: 03.07.2024.

Асимптоматические тромбозы глубоких вен у детей и их отдаленные осложнения

Т.Ю. Яфошкина, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Левин, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Яфошкина yafoshkina.tatyana@gmail.com

Введение. За последние 10 лет отмечается увеличение количества тромбозов у госпитализированных детей на 130 %. Асимптоматический тромбоз глубоких вен (аТГВ) является случайной находкой, а данные о его частоте встречаемости, характеристиках и осложнениях зачастую представлены совместно с симптоматическими тромбозами, поэтому проблема бессимптомных тромбозов остается недостаточно изученной.

Цель исследования – изучить характеристики пациентов с асимптоматическим тромбозом, исходы тромбозов, а также частоту, степень тяжести и факторы риска посттромботического синдрома (ПТС) у таких пациентов. Оценить влияние терапии на реканализацию и развитие ПТС после аТГВ у детей.

Материалы и методы. Было проведено моноцентровое ретроспективное исследование, в котором приняли участие 48 пациентов с аТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 17 лет (на момент развития тромбоза). Все пациенты наблюдались амбулаторно или получали стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Пациенты были разделены на 2 группы: дети, которые не получали антикоагулянтную терапию (группа 1), и пациенты, которым данная терапия проводилась (группа 2). Далее у них были проанализированы частота развития, степень тяжести и факторы риска ПТС. Оценка ПТС проводилась в ходе плановых визитов больных к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. Для диагностики ПТС использовались русифицированные варианты опросников Manco–Jonson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Наличие статистически значимой разницы между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат или, если в таблице был один из показателей меньше 5, точным тестом Фишера.

Результаты. Большинство тромбозов (96 %) локализовались в системе верхней полой вены, 27 % тромбозов в исследовании – окклюзионные. Между группами пациентов, которые не получали терапию и которые ее получали, не отмечалось статистически значимых различий по возрасту, полу, наличию реканализации (полной или частичной) в исходе тромбоза, а также по частоте ПТС. Общая частота ПТС составила 46 % по шкале MVS/MJS и 29 % – по шкале CAPTSure. У большинства пациентов с ПТС отмечалось легкое течение, самым частым симптомом было наличие коллатералей. У 1 больной из группы 2 был среднетяжелый ПТС по шкале CAPTSure.

Заключение. Общая частота ПТС у детей после аТГВ составила 46 % при оценке хотя бы по одной из шкал. Большинство случаев представлены легкой формой и имеют минимальные клинические симптомы. Не было статистически достоверных различий по реканализации тромбоза спустя 3 мес между группами пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию и без нее. Также не отмечено значимых различий по частоте и тяжести ПТС между группами.

Ключевые слова: посттромботический синдром, посттромботический синдром у детей, посттромботический синдром после асимптоматических тромбозов, осложнения тромбоза глубоких вен, асимптоматический тромбоз у детей

Для цитирования: Яфошкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Руднева А.Е., Левин П.А., Жарков П.А. Асимптоматические тромбозы глубоких вен у детей и их отдаленные осложнения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):21–7.

Информация об авторах

Т.Ю. Яфошкина: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Д.Б. Флоринский: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

А.Е. Руднева: к.м.н., врач-гематолог консультативного отделения, старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6628-0760>

П.А. Левин: заместитель начальника отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Вклад авторов

Т.Ю. Яфошкина: сбор клинических данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи

Д.Б. Флоринский: сбор клинических данных

А.Е. Руднева: сбор клинических данных, научное редактирование статьи

П.А. Левин: статистический анализ

П.А. Жарков: сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Long-term consequence of asymptomatic thrombosis in children

T.Yu. Yafoshkina, D.B. Florinskiy, A.E. Rudneva, P.A. Levin, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Over the past 10 years, there has been a 130 % increase in the amount of thrombosis in hospitalized children. The data about frequency, outcomes and long-term complications of incidental thrombosis is usually presented together with symptomatic thrombosis, and the problem of asymptomatic thrombosis seems to be underestimated.

Aim to the study – to assess the patient-related characteristics, outcomes of incidental thrombosis in children. To estimate the frequency, severity and risk factors of post-thrombotic syndrome (PTS) after incidental thrombosis. To evaluate the effect of therapy on thrombus resolution and frequency of PTS following asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) in children.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the medical records of 48 patients from 0 to 17 years (at the time of thrombosis) from 2013 to 2023 of our tertiary care Centre with objectively confirmed asymptomatic DVT of upper or lower extremity. All patients were divided into 2 groups: patients, who did not receive antithrombotic treatment (G1) and who assessed therapy (G2). Then we analyzed the data of PTS assessment in these patients. PTS was measured using Manco–Jonson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Chi-square test was used to assess the statistical significance of differences between groups.

Results. 90 % of patients were cancer patients, most of DVTs (96 %) were in the veins of upper extremity, 27 % of thrombosis were occlusive. There were no statistically significant differences between G1 and G2 in thrombus resolution, severity and frequency of PTS. The overall frequency of PTS was 46 % using MVS/MJI and 29 % using CAPTSure. Majority of children had mild PTS, the most common symptom was the presence of collaterals. There was 1 patient with moderate PTS in G2.

Conclusion. The overall frequency of PTS in patients with asymptomatic thrombosis was 46 %. However, most patients had mild PTS and slight clinical sings. There were no statistically significant difference in the rate of recanalization at 3 months after thrombosis between patients who received anticoagulant therapy and those who did not. Also, there were no statistically significant differences in the frequency and severity of PTS between groups.

Key words: post-thrombotic syndrome, post-thrombotic syndrome in children, post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis, long-term complications of deep vein thrombosis, incidental thrombosis in child

For citation: Yafoshkina T.Yu., Florinskiy D.B., Rudneva A.E., Levin P.A., Zharkov P.A. Long-term consequence of asymptomatic thrombosis in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):21–7.

Information about the authors

T. Yu. Yafoshkina: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

D. B. Florinskiy: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

A. E. Rudneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6628-0760>

P. A. Levin: Deputy Head of the Biostatistics Department at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

P. A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contributions

T. Y. Yafoshkina: data collection, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article

D. B. Florinskiy: data collection

A. E. Rudneva: data collection, scientific edition of the article

P. A. Levin: statistical analysis

P. A. Zharkov: data collection, analysis of research material, scientific edition 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

Количество тромбозов глубоких вен (ТГВ) у госпитализированных детей продолжает увеличиваться [1]. Наиболее вероятно, это результат прогресса в области ухода за тяжелобольными детьми. При применении более агрессивных методов терапии повышается выживаемость пациентов, но вместе с тем растет количество осложнений, одним из которых являются ТГВ. Они могут быть симптоматическими (сТГВ), которые проявляются различными признаками венозной обструкции (цианоз кожных покровов, боль, отек и др.), и асимптоматическими (аТГВ) [2].

аТГВ являются случайной находкой во время проведения плановых инструментальных исследований [2].

Самой частой причиной развития тромбоза у детей служит наличие центрального венозного катетера (ЦВК). Другие факторы риска включают тромбофилию, инфекцию, травму, иммобилизацию, злокачественные новообразования, наличие врожденного порока сердца (ВПС) и хронические воспалительные состояния [3].

Подходы к лечению аТГВ со временем изменялись. Согласно рекомендациям по терапии детских тромбозов American College of Chest physicians (ACCP)

от 2012 г., рекомендовано назначать терапию всем пациентам с аТГВ, вне зависимости от действующих факторов риска [4]. Согласно рекомендациям Американского общества гематологов по терапии тромбозов у детей от 2018 г., алгоритм лечения аТГВ должен рассматриваться индивидуально. Допустимо как лечить, так и не лечить [5]. Однако антикоагулянтная терапия представляется подходящей для пациентов с ЦВК-ТГВ, у которых ЦВК не был удален и которым по-прежнему требуется венозный доступ, а также для больных, у кого симптомы прогрессируют [5]. В 2019 г. было опубликовано диссертационное исследование по тромбозам у детей с гемобластомами, в результатах которого было показано, что не рекомендуется рутинное назначение антитромботической терапии пациентам с аТГВ за исключением случаев, затрагивающих критически важные сосуды (вены внутренних органов и головного мозга, артерии легких), а также внутрисердечных тромбозов с признаками флотации и/или нарушающих сократительную способность сердца [6].

К осложнениям тромбозов относят дисфункцию катетера и, как следствие, потерю венозного доступа, тромбоэмболию легочной артерии, рост размеров тромба и усиление симптомов венозной недостаточности, рецидив тромбоза, посттромботический синдром (ПТС) [7]. ПТС – это наиболее распространенное отсроченное осложнение ТГВ, которое проявляется симптомами хронической венозной недостаточности [8]. Исследования по оценке ПТС у детей с аТГВ зачастую представлены вместе с симптоматическими тромбозами, а проблема аТГВ, их исходов и отдаленных осложнений остается недооцененной [7].

Цель исследования – оценить характеристики пациентов с аТГВ, проанализировать частоту и тяжесть ПТС у пациентов после аТГВ, а также проверить влияет ли назначение терапии пациентам с аТГВ на исход тромбоза (наличие/отсутствие реканализации), а также частоту ПТС.

Материалы и методы

Было проведено моноцентровое ретроспективное исследование, в котором приняли участие амбулаторные и стационарные пациенты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Критериями включения были наличие объективно подтвержденного аТГВ верхней или нижней конечностей; возраст от 0 до 17 лет включительно; наличие оценки по шкалам ПТС не менее чем через 6 мес от момента ТГВ.

Также для каждого пациента оценивались следующие данные:

- возраст пациента на момент ТГВ, пол пациента;
- наличие маркеров тромбофилии. За тромбофилию принимали выявление полиморфизма FV Leiden, полиморфизма гена протромбина (*FIIIG20210A*); дефициты протеина S, протеина C, антипротромбина III, выявление лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома (положительный титр антител к кардиолипину IgG, IgM и/или бета-2 гликопротеи-

ну IgG, IgM и/или положительный тест на волчаночный антикоагулянт как минимум в 2 исследованиях с интервалом не менее 12 нед), повышение концентрации липопротеина (а), повышение активности FVIII;

- сведения о сопутствующей патологии, которая могла явиться потенциальной причиной развития ТГВ:

1. данные анамнеза о постановке ЦВК;
2. онкологическая патология;
3. оперативное вмешательство, травма, инфекционный процесс в течение не более 30 дней до момента объективно подтвержденного тромбоза;
4. наличие ВПС;
 - локализация ТГВ;
 - терапия ТГВ (длительность; время начала после диагностики ТГВ);
 - исход тромбоза (отсутствие реканализации, полная или частичная реканализация через 3 мес от момента тромбоза).

Реканализация оценивалась как уменьшение размеров тромба на 5 мм и более (частичная реканализация) или полный лизис тромботических масс (полная реканализация). Отсутствие реканализации устанавливалось, если размеры тромба не изменились или изменения размеров составляли менее 5 мм.

Далее были проанализированы данные о наличии и степени тяжести ПТС у этих пациентов. Оценка ПТС проводилась в ходе плановых визитов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или после обучения с помощью интервью по телефону. В исследовании представлены данные о наличии и степени тяжести ПТС на момент последнего планового визита. Для диагностики ПТС использовались стандартизованные шкалы – русифицированные варианты опросников Manco–Jonson Instrument (MJI) [9], Modified Villalta Scale (MVS) [10], the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) [11]. Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 мес от момента выявления тромбоза.

При оценке по MJI всем пациентам, которые набрали 1 балл и более, был установлен ПТС. Оценка степени тяжести ПТС данной шкалой не предусматривает [9]. Согласно шкале MVS 1–3 балла соответствуют легкому ПТС, 4–8 баллов – ПТС средней тяжести, более 8 баллов – тяжелому ПТС [10]. Окончательная оценка CAPTSure выражается в диапазоне от 0 до 100 баллов. Оценка от 0 до 10 баллов означает отсутствие ПТС, от 11 до 30 баллов соответствует легкому ПТС, а оценка ≥ 31 балла – среднетяжелому или тяжелому ПТС [12].

В целях оценки влияния проводимой терапии на исход тромбоза, а также на развитие ПТС пациенты были разделены на 2 группы: дети, которые не получали антикоагулянтную терапию (группа 1), и пациенты, которым данная терапия проводилась (группа 2). Наличие статистически значимых различий между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат или, если одно из значений в любой ячейке таблицы было

менее 5, точным тестом Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Также среди всех пациентов с аТГВ была проведена оценка факторов риска, которые могли оказать влияние на развитие ПТС. В качестве потенциальных предикторов были оценены пол, возраст старше 10 лет, полная окклюзия, наличие реканализации (полной или частичной). Дети подразделялись на подгруппы (обладающие данным признаком против всех остальных, у которых данный признак не встречался). Наличие статистически значимой разницы между двумя группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием хи-квадрат.

Для статистических расчетов использовались программы RStudio Server версии 1.3.959; Jamovi 2.3.21.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом и поддержано ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты

Всего в исследование включены 48 пациентов с аТГВ верхней или нижней конечностей. Из них 13 (27 %) больных не получали терапию и 35 (73 %), которым проводилась антикоагулянтная терапия. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по возрасту, полу, длительности наблюдения за пациентами, а также по локализации тромбоза.

Таблица 1. Характеристика пациентов (начало)

Table 1. Characteristics of patients (beginning)

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
Возраст на момент тромбоза, годы <i>The age at the time of venous thrombosis, years</i>			
Медиана (разброс) Median (range)	3 (0–15)	4 (0–17)	0,2
Длительность наблюдения, годы <i>Time of follow-up, years</i>			
Медиана (разброс) Median (range)	7 (1,8–10)	7 (0,5–10,5)	0,8
Пол <i>Gender</i>			
Мальчики Boys	7 (54 %)	21 (60 %)	0,7
Девочки Girls	6 (46 %)	14 (40 %)	

Таблица 1. Характеристика пациентов (окончание)

Table 1. Characteristics of patients (end)

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
Факторы риска ТГВ* <i>DVT risk factors*</i>			
ЦВК CVC	13 (100 %)	34 (97 %)	–
Онкологическое заболевание (основное) Oncology (underlying disease)	12 (92 %)	31 (89 %)	–
Талассемия Thalassemia	0	1 (3 %)	–
Онкологическое заболевание (сдавление сосудов опухолью) Oncology (compression of veins by a tumor)	0	1 (3 %)	–
Синдром мальабсорбции, необходимость парентерального питания Malabsorption, parenteral nutrition	0	1 (3 %)	–
ВПС Congenital heart disease	1 (8 %)	0	–
Повреждение сосуда во время оперативного вмешательства Vessel damage during surgery	0	1 (3 %)	–
Тяжелое состояние после травмы и эпизода острого нарушения мозгового кровообращения Patient in serious condition after trauma and stroke	0	1 (3 %)	–
Тромбофилия <i>Thrombophilia</i>			
Да Yes	0 (0 %)	2 (15 %)	
Нет No	1 (100 %)	11 (85 %)	> 0,9
Нет данных No data	12	22	
Локализация тромбоза <i>Thrombus localization</i>			
Верхняя конечность Upper extremity	12 (92 %)	34 (97 %)	0,5
Нижняя конечность Lower extremity	1 (8 %)	1 (3 %)	
Полная окклюзия <i>Complete occlusion</i>			
Да Yes	2 (17 %)	11 (34 %)	0,5
Нет No	10 (83 %)	21 (66 %)	
Нет данных No data	1	3	
Реканализация (через 3 мес с момента тромбоза) <i>Recanalization (3 month after thrombosis)</i>			
Да (полная или частичная) Yes (partial or complete)	5 (45 %)	20 (59 %)	0,5
Нет No	6 (55 %)	14 (41 %)	
Нет данных No data	2	1	

Примечание. * – возможно наличие нескольких факторов риска у одного пациента.

Note. * – patients in this group could have more than 1 risk factor.

Большинство пациентов в исследовании ($n = 47$; 98 %) – это дети с ЦВК-ТГВ. У 1 (2 %) больного тромбоз был вызван повреждением вен шеи и верхней конечности во время оперативного вмешательства и диагностирован при плановом контрольном исследовании. Девяносто процентов пациентов – это дети с онкологической патологией, среди них 56 % составляли больные с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ЦВК был установлен для проведения терапии основного заболевания. Девяносто шесть процентов (46 случаев) тромбозов локализовались в системе верхней полой вены, 27 % из них – окклюзионные. Хотелось бы отметить, что между группами не было статистических значимых различий по количеству окклюзионных тромбозов ($p = 0,5$).

Пятнадцать (31 %) пациентов после развития ТГВ были обследованы для исключения тромбофилии, в 2 случаях был диагностирован дефицит естественных антикоагулянтов: 1 пациент с дефицитом протейна С и 1 пациент с сочетанным дефицитом АТШ, протейнов С и S. Оба пациента – это дети с ОЛЛ, которые в момент выявления тромбоза получали терапию L-аспарагиназой.

Общая частота ПТС (табл. 2) составила 46 % по шкале MVS/MJS и 29 % – по шкале CAPTSure. Большинство случаев ПТС были расценены как легкая форма, самым частым симптомом было наличие венозных коллатералей (табл. 3). Лишь у 1 пациентки в группе 2 был диагностирован среднетяжелый ПТС по шкале CAPTSure: ее беспокоили боли в пораженной конечности, отечность, снижение толерантности к физической нагрузке.

Таблица 2. Частота ПТС
Table 2. Frequency of PTS

Показатель Characteristics	Терапия не проводилась, $n = 13$ (группа 1) Not treated patients, $n = 13$ (G1)	Терапия проводилась, $n = 35$ (группа 2) Treated patients, $n = 35$ (G2)	p
ПТС по MVS/MJS PTS (MVS/MJS)			
Да Yes	5 (38 %)	17 (49 %)	0,5
Нет No	8 (62 %)	18 (51 %)	
ПТС по CAPTSure PTS (CAPTSure)			
Да Yes	4 (31 %)	10 (30 %)	> 0,9
Нет No	9 (69 %)	23 (70 %)	
Нет данных No data	0	2	

На основании проведенного анализа у пациентов с аТГВ факт назначения терапии не оказывал влияния на исход тромбоза, а также частоту и тяжесть ПТС (см. табл. 1 и 2).

Таблица 3. Симптомы ПТС
Table 3. PTS symptoms

Симптом* Symptom*	Пациенты из группы 1 ($n = 5$), у которых развился ПТС Patients in G1 ($n = 5$), who had PTS	Пациенты из группы 2 ($n = 17$), у которых развился ПТС Patients in G2 ($n = 17$), who had PTS
Поверхностные коллатерали Collaterals	5 (100 %)	12 (71 %)
Боль Pain	–	2 (12 %)
Увеличение объема окружности конечности Increased limb circumference	1 (20 %)	1 (6 %)
Отечность Swelling	–	1 (6 %)
Снижение толерантности к физической нагрузке локальных мышечных групп Worse endurance	–	2 (12 %)
Покалывания в пораженной конечности (парестезии) Tingling	1 (20 %)	–

Примечание. * – у одного пациента могло быть несколько различных симптомов.

Note. * – one patient may report several symptoms.

Также в ходе анализа была проведена оценка факторов риска ПТС. Ни один из них не оказал статистически достоверного влияния на развитие ПТС, однако отмечался тренд ($p = 0,076$), что пациенты с окклюзивным тромбозом больше подвержены риску развития ПТС (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска ПТС
Table 4. PTS risk factors

Фактор риска Risk factor	p
Пол Gender	0,6
Возраст старше 10 лет Age over 10 years	0,83
Полная окклюзия Complete occlusion	0,076
Наличие реканализации через 3 мес с момента тромбоза (полной или частичной) Recanalization in 3 months after DVT (both complete and partial)	0,256

Обсуждение

Целью настоящего исследования было изучить частоту и тяжесть развития ПТС у пациентов после аТГВ, а также оценить влияние терапии на исход тромбоза (наличие/отсутствие реканализации) и частоту ПТС. На основании проведенного анализа не установлено влияния антикоагулянтной терапии на исход тромбоза, частоту и тяжесть ПТС у пациентов с аТГВ.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 3 (группа 1) и 4 (группа 2) года. Так как боль-

шую часть исследуемых (56 %) составляли пациенты с ОЛЛ, медиана возраста в данном случае отражает время дебюта основного заболевания и сопоставима с возрастным пиком заболеваемости ОЛЛ у детей [13].

При сравнении с исследованием S. Kuhle et al., где также оценивалась частота ПТС у пациентов после аТГВ, отмечалась небольшая разница с результатами настоящего исследования – 46 % в нашей работе против 54 % в обсуждаемой работе [14]. Небольшие различия в частоте ПТС, возможно, связаны с немногочисленным размером выборки в исследовании коллег – 13 человек. Также хотелось бы отметить, что в исследовании S. Kuhle et al. у 1 из 7 пациентов с диагностированным ПТС наблюдалась среднетяжелая форма [14].

В исследовании L. Avila et al. была проанализирована частота ПТС у пациентов с ТГВ верхних конечностей – аТГВ (48 % больных) и сТГВ (52 %) [15]. Все пациенты были разделены на подгруппы на основании этиологии тромбоза: первичный (отсутствие провоцирующих факторов) тромбоз и вторичный тромбоз. В подгруппе вторичных тромбозов 93 % составили пациенты с ЦВК-ТГВ. Частота ПТС (по шкале MVS) оказалась сопоставимой с нашей работой – 46 % в настоящем исследовании против 43 % в исследовании L. Avila et al. Большинство пациентов как в нашей работе, так и в исследовании коллег были с легкой формой ПТС. Самыми частыми симптомами ПТС в обсуждаемом исследовании были наличие поверхностных коллатералей и увеличение окружности конечности, что согласуется с нашими данными [15].

Ранее мы попытались сравнить частоту и тяжесть ПТС у пациентов после аТГВ, ассоциированных с ЦВК, и симптоматических ЦВК-ТГВ – она оказалась сопоставимой [15]. Также нам кажется интересным попытаться сравнить частоту и тяжесть ПТС у пациентов настоящего исследования с детьми после симптоматических неЦВК-ТГВ. По данным ранее опубликованных работ было показано, что у пациентов с тромбозом, не ассоциированным с ЦВК, ПТС развивается достоверно чаще, и число больных со среднетяжелой формой достоверно выше, по сравнению с детьми после ЦВК-ТГВ, в том числе и асимптоматических [12, 15].

S. Jones et al. в обзоре, который посвящен аТГВ у детей, отмечают, что различия в этиологии и патогенезе между симптоматическими и бессимптомными ТГВ являются причиной более частого развития неблагоприятных исходов у пациентов с сТГВ, таких как остаточный тромб, рецидив и ПТС [7]. Это позволяет предположить, что, возможно, не все тромботические события требуют одинаковых принципов лечения.

При оценке возможных факторов риска в настоящем исследовании был выявлен тренд, что наличие окклюзионного тромбоза предрасполагает к разви-

тию ПТС, что подтверждается данными предыдущих исследований [16].

По данным обзора S. Jones et al., который посвящен аТГВ, вопрос лечить или не лечить аТГВ по-прежнему остается открытым. Учитывая риск развития кровотечения при применении антикоагулянтов, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, отказ от лечения представляется более безопасным вариантом, особенно когда риск развития осложнений ТГВ довольно низкий или не отличается от такового при назначении терапии [7]. В нашей работе было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в исходах между группами пациентов, получавших и не получавших терапию, что согласуется с ранее опубликованными результатами [6, 17]. Тем не менее для ответа на вопрос о целесообразности терапии аТГВ требуется больше исследований с большим числом участников.

В ходе настоящего исследования было выявлено, что после аТГВ также может развиваться ПТС, однако большинство случаев представлены легкой формой. Недавнее исследование качества жизни у детей и молодых взрослых с ПТС показало, что в отличие от более тяжелых случаев оценка качества жизни пациентов с легким ПТС была аналогична таковой у детей без данного синдрома [18].

ПТС является отсроченным осложнением, поэтому важную роль играет длительность наблюдения за пациентом [19]. В исследовании L. Avila et al. [12] было продемонстрировано, что баллы по шкале CAPTSure увеличиваются с течением времени (0,9 балла в год) у детей с ЦВК-ТГВ. В клинических рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу (International society on thrombosis and hemostasis (ISTH)) по ведению ПТС у детей также указывают на необходимость наблюдения за детьми в течение минимум 5–10 лет для оценки ПТС в динамике [19]. В настоящем исследовании медиана длительности наблюдения за детьми составила 7 лет, что свидетельствует об адекватности оценки ПТС.

Необходимо отметить, что недостатком настоящего исследования было небольшое число пациентов, а также его ретроспективный характер, что могло оказать влияние на результат анализа.

Заключение

В результате данной работы было продемонстрировано, что после аТГВ у пациентов может развиваться ПТС. Большинство случаев были представлены легкой формой и имели минимальные клинические симптомы, однако существует риск прогрессии ПТС в динамике. При сравнении групп пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию и тех, кто ее не получал, не было статистически достоверных различий по реканализации тромбоза спустя 3 мес. Также не было значимых различий по частоте и тяжести ПТС между группами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- O'Brien S.H., Stanek J.R., Witmer C.M., Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. *Pediatrics*. 2022;149(3):e2021054649. doi: 10.1542/peds.2021-054649.
- Sol J.J., Knoester H., de Neef M., Smets A.M.J.B., Betlem A., van Ommen C.H. Chronic Complications After Femoral Central Venous Catheter-related Thrombosis in Critically Ill Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(6):462–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000370.
- <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: *Chest*. 2014;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2014;146(5):1422. PMID: 22315277.
- Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T., Chan A.K.C., Hanson S., Male C., Meerpohl J., Newall F., O'Brien S.H., Raffini L., van Ommen H., Wiernikowski J., Williams S., Bhatt M., Riva J.J., Roldan Y., Schwab N., Mustafa R.A., Vesely S.K. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292–3316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
- Жарков П.А. Анти тромботическая терапия и профилактика тромбозов глубоких вен у детей с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. 52 с. [Zharkov P.A. Antithrombotic therapy and prevention of deep vein thrombosis in children with hematological malignancies and bone marrow failure syndromes. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2019. 52 p. (In Russ.)].
- Jones S., Monagle P., Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res*. 2020;189:24–34. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.013.
- Яфوشкина Т.Ю., Жарков П.А. Посттромботический синдром у детей (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2022;9(1):45–51. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-45-51. [Yafoshkina T.Yu., Zharkov P.A. Post-thrombotic syndrome in children (review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(1):45–51. (In Russ.)].
- Manco-Johnson M.J., Knapp-Clevenger R., Miller B.I., Hays T. Post-thrombotic syndrome (PTS) in children: validation of a new pediatric outcome instrument and results in a comprehensive cohort of children with extremity deep vein thrombosis (DVT). *Blood*. 2003;102:553A–553A abstract. ISI.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzinotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., Chan A., Abdolell M., Mitchell L. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res*. 2003;111(4–5):227–33. doi: 10.1016/j.thromres.2003.09.008. PMID: 14693168.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J. Post-thrombotic syndrome in children: Measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):652–7. doi: 10.1002/rth2.12251. PMID: 31624784.
- Avila L., Amiri N., De R., Vincelli J., Pullenayegum E., Williams S., Brandão L.R. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. *Blood Adv*. 2021;5(19):3737–47. doi:10.1182/bloodadvances.2021004727.
- Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз». М., 2020. [Acute lymphoblastic leukemia. Federal clinical guidelines. M., 2020. (In Russ.)].
- Kuhle S., Spavor M., Massicotte P., Halton J., Cherrick I., Dix D., Mahoney D., Bauman M., Desai S., Mitchell L.G. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):589–94. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02901.x.
- Avila M.L., Duan L., Cipolla A., Kim A., Kahr W.H.A., Williams S., Brandão L.R. Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. *Blood*. 2014;124(7):1166–73. doi: 10.1182/blood-2014-04-570531.
- Engel E.R., Nguyen A.T.H., Amankwah E.K., Albisetti M., Brandão L.R., Goldenberg N.A., Betensky M. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2601–12. doi: 10.1111/jth.14984.
- Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность анти тромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(1):34–42. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42. [Zharkov P.A., Shifrin I.A., Novichkova G.A. Therapeutic aspects, determining the outcome of deep veins thrombosis (DVT) in children with hematological diseases. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):34–42. (In Russ.)].
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):546–51. doi: 10.1002/pbc.24840. PMID: 24347376.
- Avila L., Betensky M., Cohen C., Ahuja S., Goldenberg N., Zia A. Clinical care of pediatric patients with or at risk of postthrombotic syndrome: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2024;22(2):365–78. doi: 10.1016/j.jth.2023.10.012.

Статья поступила в редакцию: 01.04.2024. Принята в печать: 29.05.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.04.2024. Accepted for publication: 29.05.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-28-39>

Анализ дифференциально-диагностических особенностей ретинобластомы и глазной патологии, имитирующей ретинобластому

Т.Л. Ушакова^{1,2}, В.Г. Поляков¹⁻³, О.В. Югай¹, Ю.А. Кюн¹, Ю.В. Артеменко¹, Т.Р. Панферова¹, А.А. Малахова¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

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

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

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

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

В офтальмопедиатрической практике ретинобластома (РБ) – самая частая внутриглазная опухоль детского возраста, возникающая в результате злокачественной трансформации эмбриональной ретины. Основные клинические проявления, сопровождающие РБ, это лейкокория, косоглазие, снижение остроты зрения, наличие на глазном дне желтовато-белых очагов с окружающей субретинальной жидкостью и без, а также опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или под сетчаткой. Обычно диагноз устанавливается без обязательного морфологического подтверждения. Основными инструментальными методами для диагностики РБ являются биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия глазного дна с максимальным медикаментозным мидриазом, ультразвуковое исследование глаз и орбит и магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга с контрастным усилением. Существует ряд заболеваний, имеющих с РБ общие клинические признаки, что может быть сложным для практикующих врачей-офтальмологов при установлении диагноза. При трудностях в диагностике у офтальмолога всегда должна присутствовать онконастороженность, и пациент должен быть направлен в специализированный центр для исключения внутриглазной опухоли.

В статье представлен отчет за 13 мес работы Центра компетенции по РБ НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по выявлению псевдоретинобластомы среди пациентов, обратившихся с критическими симптомами, которые могут сопровождать или симулировать РБ.

Ключевые слова: ретинобластома, псевдоретинобластома, лейкокория, косоглазие

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Югай О.В., Кюн Ю.А., Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Малахова А.А., Варфоломеева С.Р. Анализ дифференциально-диагностических особенностей ретинобластомы и глазной патологии, имитирующей ретинобластому. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):28–39.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-код: 1038-6756

Ю.А. Кюн: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6005-9499>

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медицинским архивом НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-код: 7388-7384

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, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, формирование концепции диагностики пациентов с глазной патологией, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание

В.Г. Поляков: научное и клиническое руководство, формирование концепции диагностики пациентов с глазной патологией, научное и литературное редактирование статьи

О.В. Югай, Ю.А. Кюн: самостоятельное офтальмологическое обследование пациентов с глазной патологией, создание архива фотографий глазной патологии, подбор иллюстративного материала с комментариями

Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова: консультирование иллюстративного материала по УЗИ и МРТ, литературное и научное редактирование статьи

А.А. Малахова: формирование и предоставление базы данных пациентов с глазной патологией за указанный в статье период

С.Р. Варфоломеева: инициация и научная идея статьи, научное и клиническое руководство, научное и литературное редактирование статьи

Analysis of differential diagnostic features of retinoblastoma and retinoblastoma-mimicking ocular pathology

T.L. Ushakova^{1,2}, V.G. Polyakov¹⁻³, O.V. Yugai¹, Yu.A. Kyun¹, Yu.V. Artemenko¹, T.R. Panferova¹, A.A. Malakhova¹, S.R. Varfolomeeva^{1,2}

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

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

In ophthalmopediatric practice retinoblastoma (Rb) – is the most common malignant pathology of the eye that occurs as a result of malignant transformation of the embryonic retina. The main clinical manifestations accompanying Rb are leukocoria, strabismus, decreased visual acuity, the presence of yellowish-white foci on the fundus with and without surrounding subretinal fluid, as well as tumor dropouts in the vitreous and/or under the retina. Usually, morphological confirmation of the diagnosis is not required. The main diagnostic instrumental methods for the diagnosis of Rb are biomicroscopy of the anterior segment of the eye, ophthalmoscopy of the fundus with maximum drug-induced mydriasis, ultrasound of the eyes and orbits and MRI with contrast enhancement of the orbits and brain. There are a number of diseases that have common clinical signs with Rb, which can be difficult for practicing ophthalmologists to diagnose. An ophthalmologist should always be on-alert and if there are difficulties in diagnosis, the child should be sent to a specialized center.

The article presents a report for 13 months of the work of the Competence center for Retinoblastoma 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 on the identification of pseudoretinoblastomas among patients treated with critical symptoms that may accompany or simulate Rb.

Key words: retinoblastoma, pseudoretinoblastoma, leukocoria, strabismus

For citation: Ushakova T.L., Polyakov V.G., Yugai O.V., Kyun Yu.A., Artemenko Yu.V., Panferova T.R., Malakhova A.A., Varfolomeeva S.R. Analysis of differential diagnostic features of retinoblastoma and retinoblastoma-mimicking ocular pathology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):28–39.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 (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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (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, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

O.V. Yugai: Ophthalmologist Polyclinic Department 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: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756

Yu.A. Kyun: Ophthalmologist Polyclinic Department 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: julia.kuhn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6005-9499>

Yu.V. Artemenko: Radiologist of Consultative and Diagnostic Center at 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

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive 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: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-code: 7388-7384

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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 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.L. Ushakova: scientific and clinical guidance, formation of the concept of diagnosis of patients with ocular pathology, information collection, article design development, article formation and writing

V.G. Polyakov: scientific and clinical guidance, formation of the concept of diagnosis of patients with ocular pathology, scientific and literary editing of the article

O.V. Yugai, Yu.A. Kyun: independent ophthalmological examination of patients with ocular pathology, creation of an archive of photographs of ocular pathology, selection of illustrative material with comments

Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova: consulting on illustrative material on ultrasound and MRI, literary and scientific editing of the article

A.A. Malakhova: formation and provision of a database of patients with ocular pathology for the period specified in the article

S.R. Varfolomeeva: initiation and scientific idea of the article, scientific and clinical guidance, scientific and literary 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.

Согласие пациентов на публикацию. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. / **Patient's consent for publication.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment.

Введение

Клинические проявления ретинобластомы (РБ) – злокачественной опухоли сетчатки – могут также сопровождать другие заболевания глаз, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз [1, 2]. К таким симптомам в первую очередь относятся лейкокория, косоглазие и снижение зрения. Систематизированный подход к дифференциальному ряду заболеваний, проявляющихся лейкокорией, представлен в работах отечественных и зарубежных авторов, которые условно можно сгруппировать следующим образом – опухоли, факотомозы, врожденные аномалии или мальформации, сосудистые и воспалительные заболевания, травма и проч. Зарегистрировано порядка 27 нозологий, в первую десятку вошли наиболее распространенные: ретинит Коатса (РК), первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело (ППГСТ), гемофтальм, глазной токсокароз, семейная экссудативная витреоретинопатия, отслойка сетчатки, колобома, астроцитарная гамартома, комбинированная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки, эндогенный эндофтальмит [3]. Четко прослеживается зависимость некоторых видов псевдоретинобластомы от возраста на момент диагностики. У детей младше 1 года наиболее часто встречалось первичное ППГСТ, а в возрасте от 2 до 5 лет и старше – РК [4]. В педиатрической практике офтальмологу крайне важно не пропустить как негативно влияющие на сохранение зрения факторы, так и угрожающие жизни состояния.

Цель исследования – представить глазную патологию, имитирующую РБ, на основе 13-месячного отчета Центра компетенции по РБ НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Материалы и методы

За период с января 2022 г. по февраль 2023 г. был обследован 91 пациент в возрасте от 23 дней до 12 лет с направляющим диагнозом РБ. Всем детям проведено расширенное офтальмологическое обследование с применением педиатрической ретинальной камеры, ультразвукового исследования (УЗИ) глаз и орбит, магнитно-резонансной томографии (МРТ) орбит и головного мозга.

Результаты

Среди 91 пациента было 48 (52,7 %) девочек и 43 (47,2 %) мальчика. Самыми частыми первыми симптомами стали лейкокория ($n = 34$; 37,4 %) и косоглазие ($n = 27$; 29,6 %). В 20 (22 %) случаях заболевание протекало бессимптомно, но в связи с патологией, выявленной на профилактическом осмотре у офтальмолога, пациенты были направлены из региона про-

живания в специализированный центр с подозрением на РБ. Среди первичных симптомов также встретились буфтальм ($n = 2$; 2,2 %), снижение зрения ($n = 2$; 2,2 %), отсутствие зрения ($n = 2$; 2,2 %), гемофтальм ($n = 1$; 1,1 %), отечность век ($n = 2$; 2,2 %) и гнойное отделяемое ($n = 1$; 1,1 %). Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов с РБ в возрасте до 1 года ($n = 38$; 41,75 %). Несколько меньшей по количеству стала группа пациентов с РБ в возрасте от 1 года до 3 лет ($n = 31$; 34,06 %), а в группе старше 3 лет было всего 15 (24,19 %) детей. В результате диагноз РБ был подтвержден у 84 (92,3 %) из 91 пациента. В 55 (65,4 %) случаях выявлена монолатеральная форма, в 27 (32,2 %) – билатеральная и у 2 (2,4 %) пациентов – трилатеральная РБ. Семейная форма РБ отмечена в 6 (7,1 %) из 84 случаев (табл. 1).

Среди псевдоретинобластом ($n = 7$; 7,7 %) в 3 случаях подтвержден РК, причем у 2 из 3 детей заболевание диагностировано в возрасте от 1 года до 3 лет и у 1 из 3 в возрасте старше 3 лет. Кроме РК у детей старше 3 лет встретились следующие единичные наблюдения с односторонним поражением глаза: ППГСТ, порок развития глаза при ТС, ДГХ (в симптомокомплексе синдрома Стерджа–Вебера) и ДрДЗН с двусторонним поражением глаз.

Представляем клинико-инструментальные особенности выявленных заболеваний.

РК – это идиопатическое заболевание, сопровождающееся формированием телеангиэктазий и микроаневризм сосудов сетчатки с интратретинальными и субретинальными экссудатами [5]. РК чаще развивается у мальчиков с преобладанием монокулярного поражения. Характерные клинические проявления РК: желто-золотистая лейкокория, экссудаты сетчатки, телеангиэктазии и экссудативная отслойка сетчатки. РК может редко проявляться наличием характерных плавающих желтых кристаллических очагов во влаге передней камеры [6, 7]. По данным литературы, средние сроки манифестации заболевания соответствуют возрастному интервалу от 8 до 16 лет. Однако наиболее тяжело РК протекает у детей раннего возраста. Учитывая бессимптомность течения, заболевание нередко диагностируют случайно на диспансерных осмотрах офтальмолога перед поступлением в детское дошкольное учреждение или школу, в связи с появлением косоглазия или лейкокории. Для одностороннего поражения глаза РК не характерна ассоциация с системными заболеваниями. По данным исследований, РК не является генетически обусловленным заболеванием. Однако существует его сочетание с некоторыми генетическими аномалиями (ТС, пигментным ретинитом, а также синдромами Сеньора–Локена, Халлермана–Штрейфа, Парри–Ромберга, Корнелии де Ланге) [8, 9].

Рассмотрим клинические проявления РК у 3 пациентов, которые были выявлены на фундус-снимках при обращении в НИИ ДОиГ, в сравнении с РБ (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 91), направленных в НИИ ДОиГ с подозрением на внутриглазную опухоль за период с января 2022 г. по февраль 2023 г.

Table 1. Characteristics of patients (n = 91) referred to 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 with suspected intraocular tumor for the period from January 2022 to February 2023

Признак <i>Characteristic</i>	Все пациенты <i>All patients</i>	РБ <i>Rb</i>	РК <i>Coats retinitis (CR)</i>	ППГСТ <i>Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV)</i>	Туберозный склероз (ТС) <i>Tuberous sclerosis (TS)</i>	Диффузная гемангиома хориоидеи (ДГХ) <i>Diffuse choroidal hemangioma (DCH)</i>	Друзы диска зрительного нерва (ДрДЗН) <i>Optic disc druses (ODD)</i>
Возраст, годы <i>Age, years</i>							
0–1	38	38	–	–	–	–	–
1–3	33	31	2	–	–	–	–
3–12	20	15	1	1	1	1	1
Первый симптом <i>The first symptom</i>							
лейкокория <i>leukocoria</i>	34	32	2	–	–	–	–
косоглазие <i>strabismus</i>	27	24	1	1	–	1	–
без симптомов <i>without symptoms</i>	20	19	–	–	1	–	–
буфтальм <i>buphthalmos</i>	2	2	–	–	–	–	–
снижение зрения <i>decreased vision</i>	2	1	–	–	–	–	1
отсутствие зрения <i>lack of vision</i>	2	2	–	–	–	–	–
гемофтальм <i>hemophthalmos</i>	1	1	–	–	–	–	–
отечность век <i>puffiness of the eyelids</i>	2	2	–	–	–	–	–
гнойное отделяемое <i>purulent discharge</i>	1	1	–	–	–	–	–
Латеральность <i>Laterality</i>							
OD	24	19	2	1	1	1	–
OS	37	36	1	–	–	–	–
OU	28	27	–	–	–	–	1
OU + эпифиз <i>OU + epiphysis</i>	2	2	–	–	–	–	–
Пол <i>Gender</i>							
мужской <i>male</i>	43	40	2	1	–	–	–
женский <i>female</i>	48	44	1	–	1	1	1
Семейная РБ <i>Familial Rb</i>	6	6	–	–	–	–	–

УЗИ при РК выявляет отслойку сетчатки, которая в отличие от РБ не ассоциирована с наличием субретинальных опухолевых масс [10]. Кальцификация при РК наблюдается редко, в случае длительно существующей отслойки сетчатки как результат дистрофического процесса или костной метаплазии пигментного эпителия сетчатки. В отличие от РБ кальцификация при РК носит линейный характер, в то время как при РБ кальцинаты диффузно расположены в опухолевой ткани. При УЗИ в НИИ ДОиГ у пациентов с РК были выявлены следующие признаки, представленные на рис. 2.

Особенности МРТ при РК представлены на рис. 3. В итоге основными клиническими признаками РК

у всех 3 пациентов были следующие: желто-золотистая лейкокория, экссудаты сетчатки, телеангиэктазии и экссудативная отслойка сетчатки. К основным УЗИ-признакам запущенной РК следует отнести отслойку сетчатки, неравномерное утолщение сетчатки повышенной экзогенности, наличие под сетчаткой мелкодисперсной взвеси средней и повышенной экзогенности. МРТ при РК указывает на уменьшение размеров пораженного глаза, тотально отслоенную и неравномерно утолщенную сетчатку, интенсивно неравномерно накапливающую контрастный препарат с высокобелковым компонентом под отслоенной сетчаткой. Иногда могут наблюдаться интратретинальные кисты с уровнем седиментации.

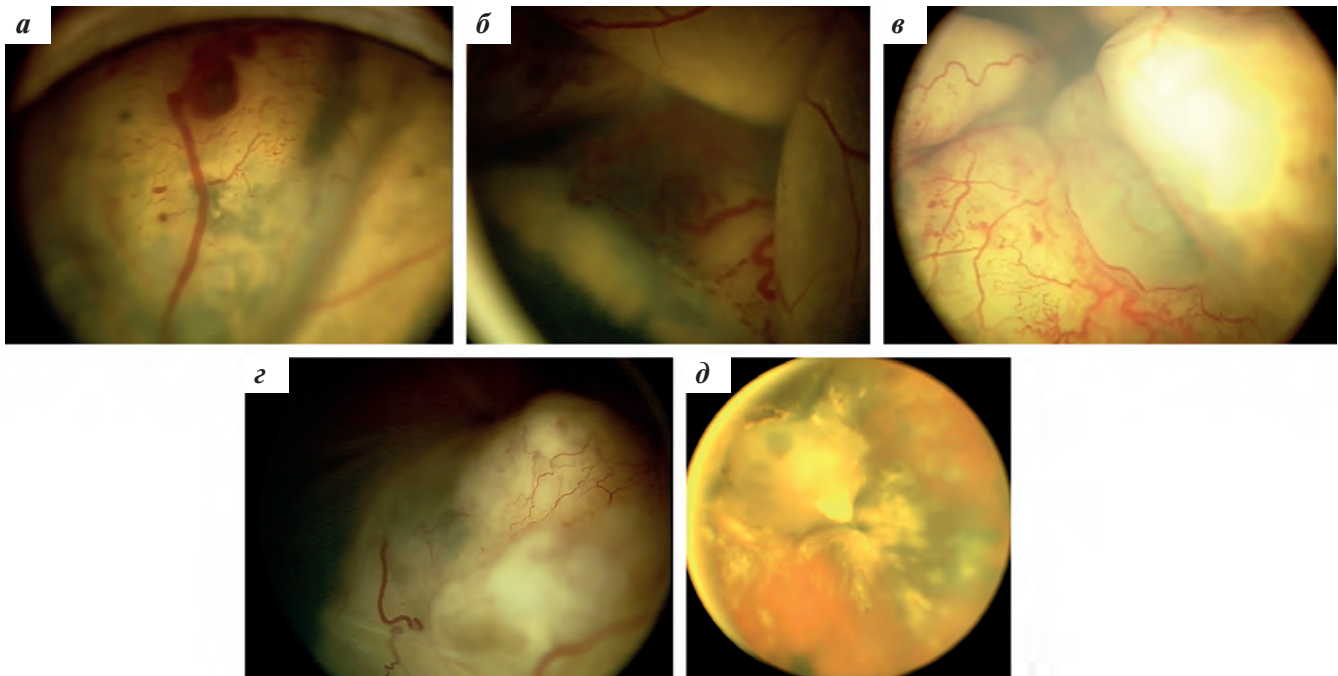


Рис. 1. РК (а – пациент К., б – пациент Л., в – пациент О.): сосудистые изменения представлены телеангиэктазиями, экссудативной отслойкой сетчатки, ассоциированной с твердыми экссудатами золотисто-желтого цвета; напротив, при РБ определяется опухоль с равномерно расширенными извитыми питающими сосудами (г), вторичная отслойка сетчатки связана с экзофитным ростом опухоли, под которой кроме основного узла расположены множественные желтовато-белые субретинальные опухолевые отсевы (д)

Fig. 1. CR (a – patient K., б – patient L., в – patient O.): vascular changes are represented by telangiectasia, exudative retinal detachment associated with solid exudates of golden yellow color; on the contrary, with Rb a tumor with uniformly expanded convoluted feeding vessels is determined (г), secondary retinal detachment it is associated with exophytic tumor growth, under which, in addition to the main node, there are multiple yellowish-white subretinal tumor screenings (д)

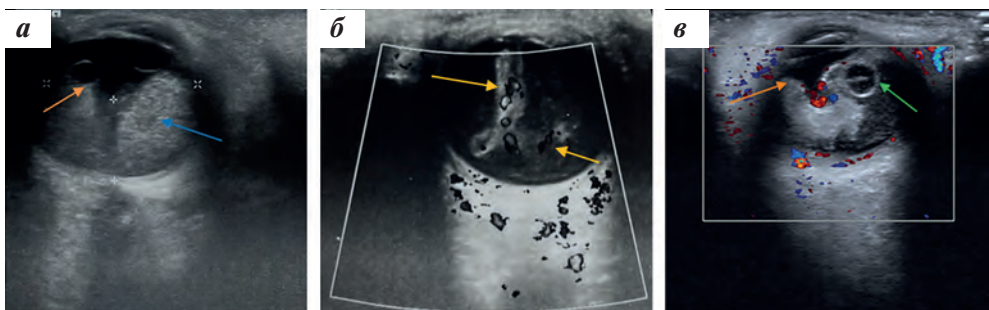


Рис. 2. УЗИ: а (пациент К.) – сетчатка тотально отслоена (оранжевая стрелка), под сетчаткой взвесь (синяя стрелка) с мелкодисперсным содержимым повышенной и средней эхогенности; б (пациент Л.) – сетчатка тотально отслоена, неравномерно утолщена, повышенной эхогенности, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) в ее толще определяются локусы кровотока (указаны стрелками); в (пациент О.) – сетчатка тотально отслоена, повышенной эхогенности, неравномерно утолщена (оранжевая стрелка), в сетчатке определяется единичное гипозоногенное кистозное образование до 2 мм с неоднородным содержимым (зеленая стрелка). Под сетчаткой мелкодисперсная взвесь средней и повышенной эхогенности. Объемное образование, обычно сопровождающее РБ, отсутствует на всех 3 снимках

Fig. 2. Ultrasound: a (patient K.) – retina is totally detached (orange arrow), there is a suspension under the retina (blue arrow) with fine-dispersed contents of increased and medium echogenicity; б (patient L.) – retina is totally detached, unevenly thickened, increased echogenicity, with color Doppler mapping blood flow loci are determined in its thickness (indicated by arrows); в (patient O.) – retina is totally detached, increased echogenicity, unevenly thickened (orange arrow), a single hypoechoic cystic formation up to 2 mm with heterogeneous contents is detected in the retina (green arrow). There is a fine suspension of medium and high echogenicity under the retina. The volumetric formation that usually accompanies Rb is absent on all three pictures

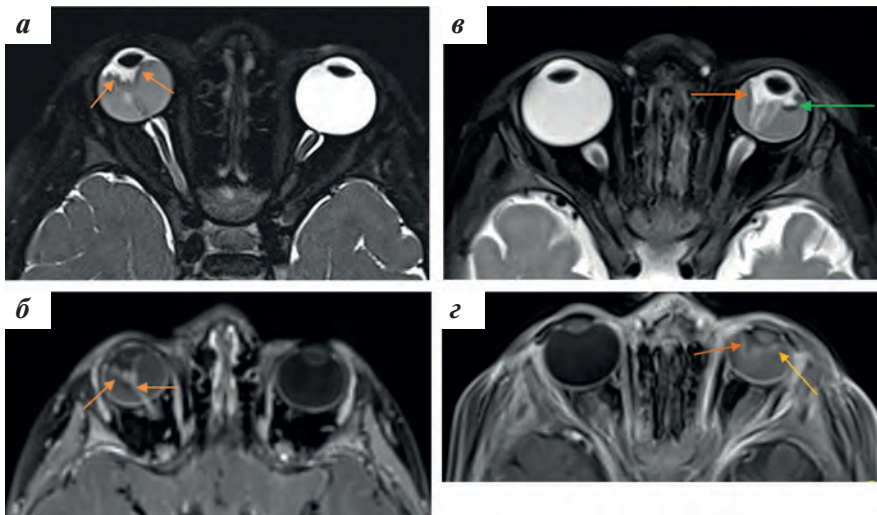


Рис. 3. МРТ: а (пациент К.) – МРТ tra T2-взвешенное изображение (ВИ) FS. Правый глаз уменьшен, сетчатка гипоинтенсивного сигнала, тотально отслоена и неравномерно утолщена (оранжевые стрелки); б (пациент К.) – T1-ВИ tra постконтрастное 3D, при РК интенсивно неравномерно накапливает контрастный препарат (оранжевые стрелки). Под сетчаткой взвесь с высокобелковым компонентом; в (пациент О.) – МРТ tra T2-ВИ FS. Левый глаз уменьшен в объеме, сетчатка тотально отслоена (оранжевая стрелка) и неравномерно утолщена с наличием интравитреальной кисты с уровнем седиментации (зеленая стрелка); г (пациент О.) – T1-ВИ tra постконтрастное 3D, измененная сетчатка интенсивно неравномерно накапливает контрастный препарат (оранжевые стрелки). Под сетчаткой взвесь с высокобелковым компонентом

Fig. 3. MRI: а (patient K.) – MRI tra T2-VI FS. The right eye is reduced, the retina of a hypointensive signal is totally detached and unevenly thickened (orange arrows); б (patient K.) – T1-VI tra post-contrast 3D, with CR intensively unevenly accumulates a contrast agent (orange arrows). Under the retina, a suspension with a high-protein component; в (patient O.) – MRI tra T2-VI FS. The left eye is reduced in volume, the retina is totally detached (orange arrow), and unevenly thickened with the presence of an intraretinal cyst with a level of sedimentation (green arrow); г (patient O.) – T1-VI tra post-contrast 3D, the altered retina intensively unevenly accumulates contrast agent (orange arrows). There is a suspension with a high-protein component

ППГСТ – редкая врожденная аномалия органа зрения, вызванная нарушением обратного развития первичного стекловидного тела (СТ) с функционирующей фетальной интраокулярной сосудистой сетью. Клинически представлена лейкокорией с микрофтальмом, часто сочетается с катарактой при вовлечении в процесс задней капсулы хрусталика. Патогенез данного заболевания до конца не изучен. Установлено, что критическим фактором, регулирующим регресс первичного СТ, является белок Ephrin-A5, а также мутация в гене *АТОН7*, исследования продолжаются [11, 12].

В зависимости от локализации фиброваскулярной ткани различают переднюю, заднюю и комбинированные формы синдрома ППГСТ. При передней форме наблюдаются персистирующая сосудистая оболочка хрусталика, ретролентальная мембрана, смещение кпереди иридохрусталиковой диафрагмы, аномальные, удлиненные цилиарные отростки, возможно наличие иридокорнеохрусталикового сращения (аномалия Петерса), врожденной катаракты и глаукомы. Задняя форма характеризуется наличием складок сетчатки, витреальных мембран, гипоплазией ДЗН, плотного фиброзного тяжа, идущего от ДЗН к хрусталику, в толще которого к моменту рождения ребенка и в постнатальном периоде продолжает функционировать гиалоидная артерия. Следует отметить, что СТ человека проходит несколько последовательных этапов внутриутробного развития, а инволюция сосудов

СТ заканчивается к 7–8 месяцам плодного периода [13]. В 95 % случаев ППГСТ развивается в одном из глаз. Заболевание, как правило, спорадическое, но встречаются наследственные формы с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. На ППГСТ приходится от 16,3 до 31 % случаев псевдоретинобластомы [14–18].

Среди 7 псевдоретинобластом в 1 случае встретился пациент с ППГСТ OD в возрасте 3 лет. Заболевание манифестировало косоглазием. При офтальмоскопии выявлено ретролентарное фиброваскулярное объемное образование беловато-желтоватого цвета с тонкими тяжистыми структурами в СТ (рис. 4).

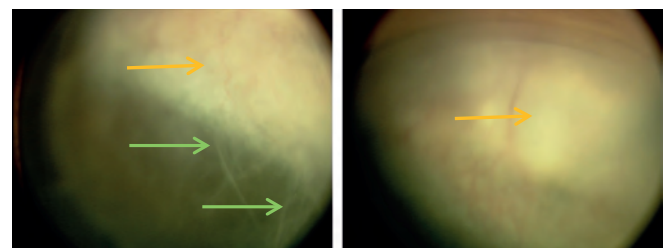


Рис. 4. ППГСТ, фотографии выполнены ретинальной камерой в условиях медикаментозного мидриаза: ретролентарное фиброваскулярное объемное образование OD (желтые стрелки), тонкие тяжистые структуры в СТ (зеленые стрелки)

Fig. 4. PHPV, photo taken with a retinal camera in conditions of drug-induced mydriasis: retrolental fibrovascular volumetric formation OD (yellow arrows), thin fibrous structures in the vitreous body (green arrows)

При УЗИ определяются тяжистые ткани неправильной формы $12,7 \times 6,8 \times 13,0$ мм, доходящие до ДЗН и местами соприкасающиеся с капсулой хрусталика с участком уплотнения и кольцевыми участками размерами $9,3 \times 9,7$ мм и $4,7 \times 4,7$ мм. На МРТ с контрастным усилением сетчатка тотально отслоена с субретинальной взвесью. От ДЗН до задней капсулы хрусталика тянется тяж с сосудом. Позади хрусталика — ткани неправильной формы вплоть до отслоенной сетчатки (рис. 5).

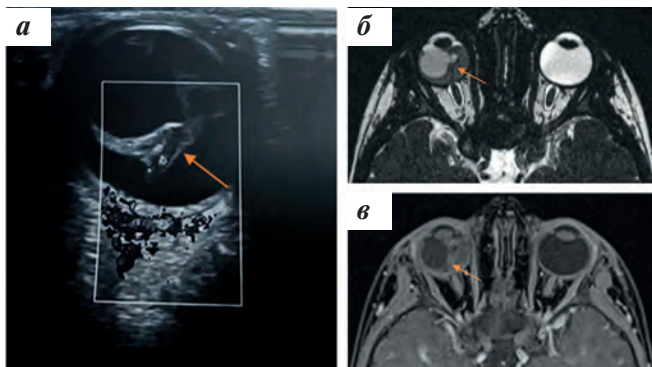


Рис. 5. ППГСТ: а — УЗИ правого глаза. От ДЗН до задней капсулы хрусталика определяется повышенной эхогенности тяж (указан стрелкой), в толще которого при ЦДК визуализируется сосуд; б — МРТ, T2-ВИ, от ДЗН до задней капсулы хрусталика определяется тяж (указан стрелкой); в — МРТ, T1-ВИ тра постконтрастная, с контрастным усилением, тяж накапливает контрастный препарат (указан стрелкой). Под сетчаткой взвесь с высокобелковым компонентом. Правый глаз в сравнении с левым уменьшен в размерах — $2,1 \times 2,2 \times 2,4$ см и $2,3 \times 2,3 \times 2,4$ см соответственно

Fig. 5. PHPV: а — ultrasound of the right eye. From the disc of the optic nerve to the posterior capsule of the lens, an increased echogenicity of the vein (indicated by arrow) is determined, in the thickness of which a vessel is visualized during CDM; б — MRI, T2-VI, from the disc of the optic nerve to the posterior capsule of the lens, the severity is determined (indicated by arrow); в — MRI, T1-VI, tra post-contrast., in T1-VI with contrast enhancement, the cord accumulates the contrast agent (indicated by arrow). There is a suspension with a high-protein component under the retina. The right eye is reduced in size in comparison with the left — $2.1 \times 2.2 \times 2.4$ cm and $2.3 \times 2.3 \times 2.4$ cm respectively

Принимая во внимание односторонность поражения, лейкокорию, микрофтальм, наличие ретролентарной фиброваскулярной мембраны, тяжа от ДЗН до задней капсулы хрусталика, сосуда внутри тяжа, накапливающего контрастный препарат, и отслойку сетчатки, пациенту был выставлен диагноз ППГСТ.

ДрДЗН — это бесклеточные отложения кальция, аминокислот и нуклеиновых кислот и мукополисахаридов, образующиеся в преламинарной части ДЗН. Есть предположения, что ДрДЗН являются генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. ДрДЗН классифицируются на поверхностные, если ДЗН выглядит приподнятым, узловатым и с размытыми краями, и глубокими, если при офтальмоскопическом исследовании не обнаруживаются никаких признаков поражения. При глубоком расположении друз в тканях ДЗН картина глаз-

ного дна напоминает застойный ДЗН и возникают диагностические трудности [19]. Основной причиной застойного ДЗН является внутричерепная гипертензия, поэтому дифференциальная диагностика в таких случаях практически значима и в целях выявления вызвавших ее причин проводят нейровизуализационные исследования головного мозга. У данной категории пациентов отмечаются изменения на электроэнцефалограмме головного мозга, а также изменения на МРТ головного мозга ликворных пространств, врожденные мальформации и новообразования головного мозга. При неврологическом обследовании подтверждены мигрень, эпилепсия и внутричерепная гипертензия. Аналогичные неврологические проявления могут быть и у пациентов с застойными ДЗН. Данные факты подтверждают необходимость неврологического обследования больных с аномалиями развития зрительного нерва. Для дифференциальной диагностики ДрДЗН и застойных ДЗН измеряют плотность перфузии (Perfusion Density) в 3 топографических зонах ДЗН: центральной (Central), внутренней (Inner) и височном квадранте наружной зоны (Outer temporalis) методом оптической когерентной томографии (ОКТ), ангиографии по протоколу Angiography Analysis: Angiography 6×6 мм. На основании полученных данных рассчитывают коэффициент перфузии ДЗН по формуле: коэффициент перфузии ДЗН = $(\text{Perfusion Density Inner} - \text{Perfusion Density Central}) / \text{Perfusion Density Inner} \times 100$. Если коэффициент перфузии ДЗН от 16,3 до 22,3, плотность перфузии центральной зоны от 0,398 до 0,428, плотность перфузии височного квадранта наружной зоны от 0,435 до 0,455, то диагностируют ДрДЗН. Если коэффициент перфузии ДЗН от 29,5 до 34,5, плотность перфузии центральной зоны от 0,332 до 0,360, плотность перфузии височного квадранта наружной зоны от 0,404 до 0,434, то диагностируют застойные ДЗН. Данный способ обеспечивает дифференциальную диагностику ДрДЗН и застойных ДЗН за счет оценки плотности перфузии в зоне ДЗН.

Глубокие друзы чаще встречаются у детей, и они могут становиться видимыми с возрастом, а также увеличиваться в количестве и/или размерах. Большинство случаев двусторонние. Патогенез остается неизвестным, но ведущая теория основана на нарушении аксонального метаболизма, последующем разрушении аксонов и экстррузии митохондрий в преламинарное внеклеточное пространство с дисрегуляцией отложения кальция. Характерны такие нарушения ангиоархитектоники ДЗН, как би- и трифуркации сосудов, извилистость сосудов и оптико-цилиарные шунты [20].

Главным клиническим проявлением друз считаются дефекты поля зрения, которыми страдают до 87 % пациентов с отложениями на поверхности ДЗН. Они могут быть представлены расширенным слепым пятном, дугообразными или секторальными скотоматами. При поверхностных друзах зрительные нарушения

встречаются намного чаще, чем при глубоких. Снижение остроты зрения менее характерно для друз, такой симптом наблюдается всего у 5–10 % больных. Ухудшение со временем полей зрения часто остается незамеченным, но большая степень поражения может привести к слепоте [21–23].

В связи с подозрением на юкстапапиллярную внутривитреальную опухоль девочка Х., 12 лет, была направлена в НИИ ДОиГ для уточнения диагноза. В возрасте 11 лет у ребенка отмечалось ухудшение зрения левого глаза. По месту жительства была проведена ОКТ, данные которой были интерпретированы как эпиретинальный глиоз, истончение наружных слоев сетчатки, новообразование ДЗН? При офтальмоскопии и сканировании глазного дна ретинальной камерой в НИИ ДОиГ выявлена двусторонняя патология – поверхностные ДрДЗН. Клинические проявления представлены на рис. 6. Офтальмоскопия была дополнена УЗИ глаз и орбит и МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 7). В головном мозге патологии выявлено не было.

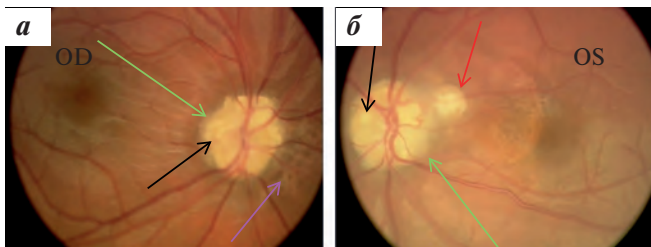


Рис. 6. ДрДЗН: а – OD, ДЗН без экскавации, проминирует, края фестончатые (указаны зелеными стрелками), на поверхности диска восковидные жемчугообразные неровности (указаны черными стрелками). Окраска ДЗН практически монохромная желтоватая, без розовых оттенков. Поверхностные сосуды не скрыты, несмотря на выстояние диска. Полнокровие и патологическое ветвление ретинальных сосудов; б – OS, в верхне-наружном отделе ДЗН дополнительное округлой формы образование (указано красной стрелкой), признаки юкстапапиллярной хориоидальной неоваскуляризации (указаны фиолетовой стрелкой)

Fig. 6. ODD: a – OU, optic disc without excavation, mines, scalloped edges (indicated by green arrows), waxy pearl-shaped irregularities on the surface of the disc (indicated by black arrows). The color of the optic disc is almost monochrome yellowish, without pink shades. The surface vessels are not hidden, despite the standing of the disc. Fullness and pathological branching of retinal vessels; б – OS, in the upper-outer part of the spinal cord, an additional rounded formation (indicated by the red arrow), signs of juxta-papillary choroidal neovascularization (indicated by the purple arrow)

При пересмотре изображений участков сетчатки, зрительного нерва, зафиксированных ОКТ, выполненной по месту жительства, выявлен проминирующий в СТ ДЗН с множественными гиперрефлективными включениями округлой формы – друзами в его толще (рис. 8). В итоге пациентке выставлен диагноз ДрДЗН обоих глаз.

ТС – это нейрокутаный синдром, который возникает у 1 из 6000 детей и в 85 % случаев развивается из-за мутации гена *TSC1* (9q34), который контролирует выработку гамартина, или гена *TSC2* (16p13.3), контролирующего выработку туберина. Эти белки действуют

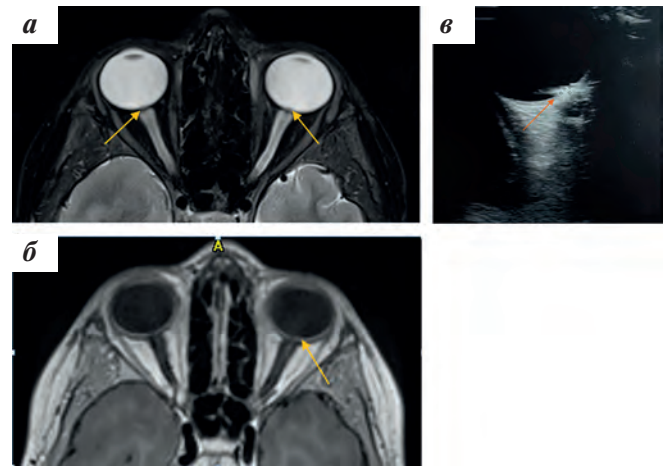


Рис. 7. ДрДЗН: а, б – МРТ орбит в аксиальной плоскости (tra); а – T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (FS); б – T1-ВИ с внутривенным контрастированием. В обоих глазах в области ДЗН определяются солидные образования (указаны стрелками), выступающие в СТ, размерами до 2 мм, крайне слабо накапливающие контрастный препарат. Орбитальная часть зрительных нервов без патологических изменений; в – УЗИ глаза, по заднему полюсу сетчатки визуализируется дополнительное образование, проминирующее в СТ, средней и повышенной эхогенности, неправильной формы (указано стрелкой)

Fig. 7. ODD: a, б – MRI of orbits in the axial plane (tra); а – T2-VI with suppression of the signal from adipose tissue (FS); б – T1-VI with intravenous contrast. In both eyes, solid formations are detected in the area of the optic nerve disc (indicated by arrows) protruding into the vitreous body, up to 2 mm in size, extremely poorly accumulating contrast agent. The orbital part of the optic nerves without pathological changes; в – ultrasound of the eye, an additional formation is visualized along the posterior pole of the retina, penetrating into the vitreous body, of medium and increased echogenicity, of irregular shape (indicated by arrow)

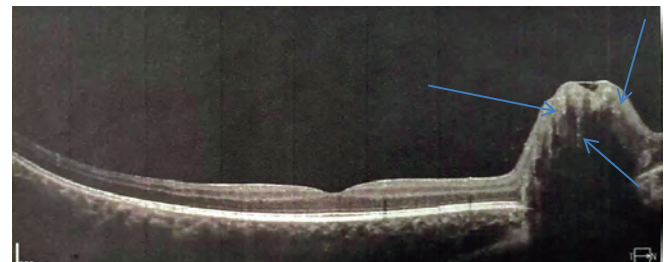


Рис. 8. ОКТ заднего отрезка правого глаза. Друзы (гиперрефлективные включения округлой формы) в проминирующем ДЗН (указаны стрелками)

Fig. 8. OCT of the posterior segment of the right eye. Drusen (hyperreflective inclusions of a rounded shape) of the penetrating disc of the optic nerve (indicated by arrows)

как супрессоры роста. Если один из родителей имеет заболевание, у детей есть 50 % риск его возникновения. Тем не менее новые мутации являются причиной 2/3 случаев. В настоящее время диагностические признаки ТС представлены модифицированными главными и малыми критериями заболевания.

Первичные (главные или большие) признаки: ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу; гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре); нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2); участок «шагреновой кожи»; множественные гамартомы сетчатки; корковые

дисплазии (не менее 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; субэпендимальные узлы (не менее 2); субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиомы сердца, множественные или одиночные; лимфангиолейомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Вторичные (малые) признаки: многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3); фибромы в полости рта (не менее 2); гамартомы внутренних органов; ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна «конфетти» на коже; множественные кисты почек.

Для постановки диагноза ТС требуется наличие обоих следующих критериев: идентификация патогенной мутации *TSC1* или *TSC2* с помощью молекулярно-генетического тестирования и 2 больших признака или 1 большой признак с ≥ 2 малыми признаками [24, 25].

Для исключения РБ в НИИ ДОиГ поступила девочка А., 3 года, с диагнозом ТС. Из анамнеза известно, что при рождении были выявлены множественные рабдомиомы сердца. В 2-месячном возрасте начались судороги. В ходе обследования по месту жительства под курацией невролога было выявлено объемное образование правого бокового желудочка головного мозга. Проведена нейрохирургическая операция по удалению опухоли, морфологически оказавшейся субэпендимальной астроцитомой. Со слов родителей, профилактический осмотр офтальмолога впервые проведен в возрасте 3 лет, в ходе которого выявлено отсутствие зрения в правом глазу, косоглазие правого глаза, анизокория. При осмотре в НИИ ДОиГ, куда ребенок был направлен для исключения внутриглазной опухоли, выявлено, что пациентка не разговаривает, не вступает в визуальный контакт, а также отсутствует игровое поведение. При офтальмологическом осмотре обнаружены следующие патологии (рис. 9, 10): ОД – лейкокория, патологический мидриаз, зрачок неровный; ОС – здоров. ОД – глазное дно за флером из гемофтальма. ДЗН и макулярная зона не видны. По всему глазному дну белесовато-желтые участки в виде проминирующей экстраретинальной пролиферации с кровоизлияниями и новообразованными сосудами без наличия характерных гамартом. В СТ взвесь крови с формированием фиброза (см. рис. 10).

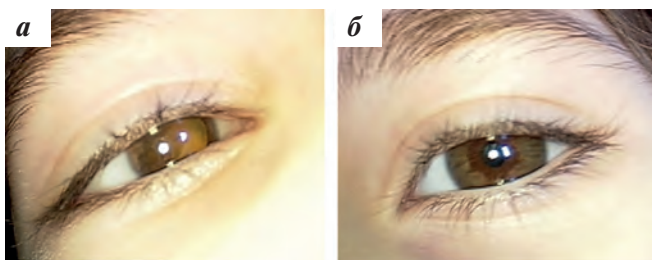


Рис. 9. Правый глаз – лейкокория с патологическим мидриазом (а); левый глаз – передний сегмент глаза не изменен (б)

Fig. 9. Right eye – leukocoria with pathological mydriasis (a); left eye – anterior segment of the eye is not changed (b)

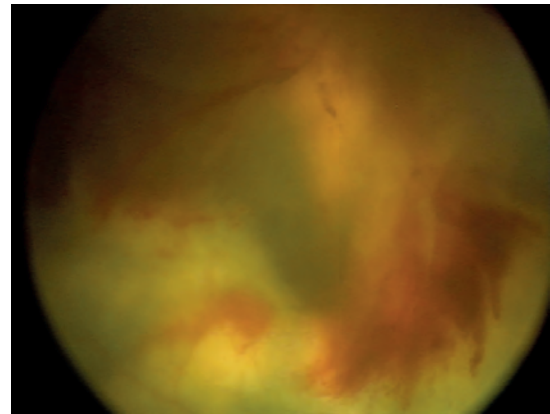


Рис. 10. Правый глаз. Глазное дно не просматривается за счет гемофтальма и экстраретинальной пролиферации

Fig. 10. The right eye. The fundus is not visible due to hemophthalmos and extraretinal proliferation

По данным МРТ головного мозга в полости переднего рога правого желудочка выявлено субэпендимально объемное образование размерами $1,3 \times 1,3 \times 1,7$ см, в полости левого желудочка по нижней стенке – объемное образование размерами $0,7 \times 0,4 \times 0,4$ см. Форма образований неправильная, структура солидная. При внутривенном контрастировании отмечается интенсивное накопление контрастного препарата. Субэпендимально в правом височном роге отмечается изменение МР-сигнала на участке $0,5 \times 0,7 \times 1,0$ см, форма овальная, контуры четкие, образование не накапливает контрастный препарат, с выпадением МР-сигнала во всех последовательностях, не имеет ограничения диффузии (гемосидерин (элементы кровоизлияния)?/послеоперационные изменения?). Прилежащее белое вещество мозга с признаками отека неправильной формы. В правой лобной доле от конвексимальной поверхности до полости переднего рога отмечается послеоперационный дефект вещества мозга шириной до 0,6 см, окружающее вещество мозга без особенностей. Отмечается расширение лобных и теменных борозд справа, височных слева. Субарахноидальное пространство по конвексимальной поверхности до 0,6 см, на уровне левой височной доли до 0,9 см. Премостовая цистерна – 0,8 см, большая цистерна мозга – 1,7 см, несколько расширена. Боковые желудочки асимметричны, расширены: на уровне тел справа – 2,2 см, слева – 1,9 см. Перивентрикулярно справа отмечается отек белого вещества. Передний правый рог расширен до 2,7 см, передний левый рог – 1,4 см. III желудочек расширен – 1,1 см. Форма IV желудочка не изменена. Между боковыми желудочками отмечается полость промежуточного паруса. Мозолистое тело сформировано полностью, диффузно истончено. Структуры головного мозга дифференцированы правильно, без признаков нарушения ликворооттока.

МР-картина орбит: ОД – уменьшен ($1,9 \times 2,0 \times 1,8$ см) по сравнению с ОС ($2,3 \times 2,3 \times 2,2$ см).

Сетчатка тотально отслоена до 0,5 см по наружной стороне. Сетчатка диффузно неравномерно утолщена

до 0,3 см. В структуре сетчатки определяются кисты размерами от 0,1 × 0,1 до 0,5 × 0,5 см. Под сетчаткой взвесь с высокобелковым компонентом (экссудат?). При внутривенном контрастировании отмечается интенсивное диффузно неравномерное накопление контрастного препарата. Убедительно узловые объемные образования в структуре глаза не определяются. СТ неоднородное за счет единичных точечных включений (рис. 11).

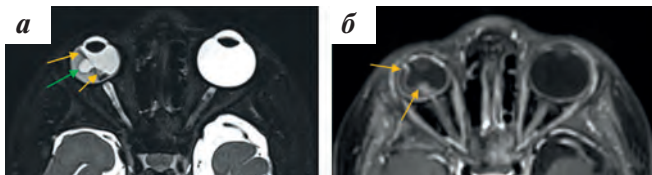


Рис. 11. МРТ, девочка А., 3 года: а – T2-ВИ tra (FS). Правый глаз уменьшен, сетчатка тотально отслоена, неравномерно утолщена (оранжевые стрелки), в толще сетчатки интраретинальная киста (зеленая стрелка); б – T1-ВИ tra, постконтрастное 3D, сетчатка интенсивно неравномерно накапливает контрастный препарат (оранжевые стрелки)

Fig. 11. MRI, girl A., 3 years old: а – T2-VI tra (FS). The right eye is reduced, the retina is totally detached, unevenly thickened (orange arrows), an intraretinal cyst in the thickness of the retina (green arrow); б – T1-VI tra, post-contrast 3D, the retina intensively unevenly accumulates contrast agent (orange arrows)

В ходе УЗИ глаз и орбит установлено, что ОД уменьшен в объеме, в задних отделах определяются гиперэхогенные ткани неправильной формы размерами 8 × 7 × 7 мм. Сетчатка V-образно отслоена, утолщена до 2 мм. Длина передне-задней оси глаза (ПЗО) – 18 мм. Зрительный нерв эхогенно не изменен, d = 3,2 мм. Ретробульбарное пространство без особенностей. OS – на сетчатке без очаговых изменений, сетчатка прилежит. СТ однородное. ПЗО – 24 мм. Зрительный нерв эхогенно не изменен, d = 2,7 мм. Ретробульбарное пространство без особенностей (рис. 12).

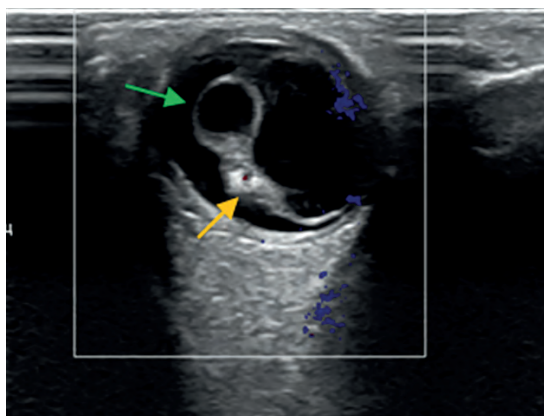


Рис. 12. УЗИ правого глаза, девочка А., 3 года. Сетчатка тотально отслоена, повышенной эхогенности, неравномерно утолщена (оранжевая стрелка), в ее толще анэхогенное образование (зеленая стрелка)

Fig. 12. Ultrasound of the right eye, girl A., 3 years old. The retina is totally detached, with increased echogenicity, unevenly thickened (orange arrow), and an anechoic formation in its thickness (green arrow)

В итоге у пациентки была исключена РБ и выставлен клинический диагноз ТС: OD – патологический мидриаз, частичный гемофтальм, экстраретинальная пролиферация, экссудативная отслойка сетчатки, начальная субатрофия глазного яблока, множественные туберы в полушариях головного мозга справа и слева, состояние после удаления субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы правого бокового желудочка. Структурная фокальная эпилепсия, эпиэнцефалопатия, синдром Веста. Атонический-астатический синдром. Спастический тетрапарез. Задержка психомоторного развития. Множественные рабдомиомы сердца. Открытое овальное окно.

Для молекулярной верификации диагноза рекомендовано молекулярно-генетическое исследование панели онкоассоциированных генов методами секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) и множественной лигазно-зависимой амплификации (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA) с включением генов *TSC1*, *TSC2*.

Гемангиома хориоидеи – редкая доброкачественная сосудистая опухоль хориоидеи, которая может быть ограниченной или диффузной. Ограниченные хориоидальные гемангиомы обычно диагностируются на втором–четвертом десятилетии жизни, когда они вызывают нарушения зрения вследствие развития экссудативной отслойки сетчатки. Ограниченные опухоли возникают спорадически, без каких-либо связанных с ними местных или системных аномалий. ДГХ обычно выявляются при рождении и часто в сочетании с нейро-глазо-кожным гемангиоматозом (синдром Стерджа–Вебера) [26].

В связи с жалобами на косоглазие, снижение зрения OD и объемным внутриглазным образованием, выявленным при УЗИ по месту жительства, девочка Е., 8 лет, была направлена в НИИ ДОиГ.

По данным представленной медицинской документации, у пациентки с рождения наблюдается ангиоматоз лица, затрагивающий височную область и верхнее веко справа, по поводу чего было проведено лазерное лечение в возрасте года, 2 и 5 лет.

При осмотре офтальмолога: VOD = счет пальцев на расстоянии 40 см от лица; VOS = 1,0; OD Dev по Гиршбергу 15° convergens; OU – передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны; OD – экссудативная отслойка сетчатки и проминирующая в стекловидную полость ДГХ (рис. 13). Опухоль хориоидеи была также подтверждена при проведении УЗИ и МРТ.

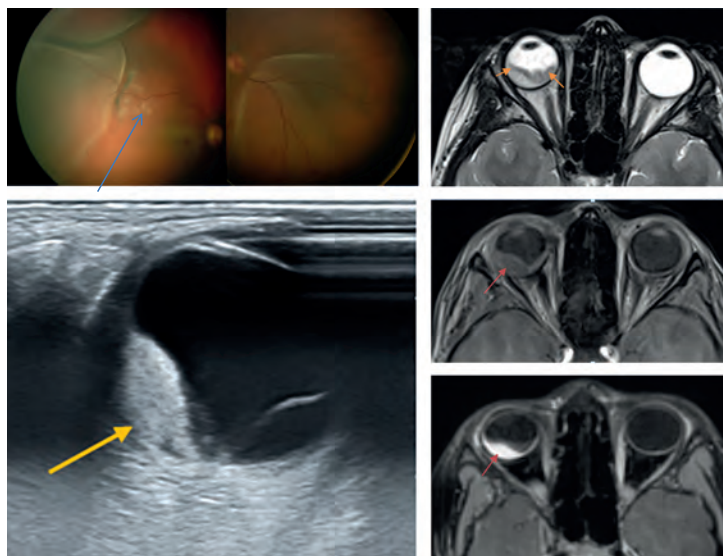


Рис. 13. ДГХ, девочка Е., 8 лет: а – широкоугольное фото глазного дна правого глаза. Экссудативная отслойка сетчатки, кнаружи-кверху от макулы располагается ДГХ (указана стрелкой), проницающая в стекловидную полость; б – МРТ, T2-VI tra, в правом глазу отмечается отслоенная сетчатка гипointенсивного сигнала (указано стрелками); в – МРТ, T1-VI tra, пре-контрастное, под сетчаткой объемное образование, интенсивно накапливающее контрастный препарат (указано стрелкой); г – МРТ, T1-VI tra, постконтрастное; д – УЗИ, вдоль наружной полуокружности, исходя из сосудистой оболочки ОД, определяются опухолевые ткани (указаны стрелкой), достаточно однородные, без дополнительных включений, размерами 6,8 × 15,8 мм. Прилежащая сетчатка V-образно отслоена до 5,5 мм

Fig. 13. DCH, girl E., 8 years old: а – wide-angle photo of the fundus of the right eye. Exudative retinal detachment, DCH is located outward and upward from the macula (indicated by arrow), penetrating into the vitreous cavity; б – MRI, T2-VI tra, in the right eye, there is a detached retina of a hypointensive signal (indicated by arrows); в – MRI, T1-VI tra, pre-contrast, under the retina there is a volumetric formation intensively accumulating a contrast agent (indicated by arrow); г – MRI, T1-VI tra, post-contrast; д – ultrasound, along the outer semicircle, based on the vascular membrane OD, tumor tissues are determined (indicated by arrow), sufficiently homogeneous, without additional inclusions 6.8 × 15.8 mm. The adjacent retina is V-shaped exfoliated to 5.5 mm

По данным МРТ головного мозга патологии выявлено не было. На основании анамнеза заболевания, возникших жалоб со стороны органа зрения (косоглазие и снижение зрения), а также характерной клинической картины пациентке выставлен диагноз ДГХ ОД в рамках синдрома Стерджа–Вебера.

Все пациенты, у которых была исключена злокачественная внутриглазная опухоль, были направлены в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России для второго мнения и определения дальнейшей стратегии лечения. Ни в одном из случаев диагноз внутриглазной злокачественной опухоли не подтвердился.

Заключение

В детской офтальмоонкологии и офтальмологии существует ряд состояний, которые требуют дифференциального подхода к диагностике и имеют схожие с РБ симптомы: лейкокория, косоглазие и снижение зрения. Возможности детального осмотра у данной категории пациентов ограничены малым возрастом

и материально-техническим обеспечением медицинских учреждений. Поэтому крайне актуальным для уточнения патологии и исключения жизнеугрожающих состояний является направление в специализированные центры, располагающие мощной анестезиологической поддержкой и современным медоборудованием, в первую очередь ретинальной камерой, а также УЗИ-аппаратами экспертного класса, аппаратами МРТ, ОКТ и др.

Дифференциальная диагностика РБ варьирует в зависимости от возраста, но основным имитатором остается РК. Все псевдоретинобластомы должны быть подтверждены клинко-инструментальными методами диагностики, немаловажным условием для уточнения диагноза является тщательный сбор анамнеза, детальный осмотр глаза и его придатков, знание характерных клинических признаков РБ и маскирующихся под РБ состояний с применением дополнительных методов визуализации. Своевременная и адекватная диагностика внутриглазной патологии у детей в специализированных офтальмоонкологических клиниках – ключ к благоприятному исходу заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Israr M., Zahir K.K., Khattak A., Khattak I.U., Gul N. Etiology of white pupillary reflex in pediatric age group. *Rom J Ophthalmol.* 2022;66(1):32–5. doi: 10.22336/rjo.2022.8.
- Ghassemi F., Bazvand F., Makateb A. Lesions Simulating Retinoblastoma at a Tertiary Care Center. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(3):316–9. doi: 10.4103/2008-322X.170351.
- Shields C.L., Schoenberg E., Kocher K., Shukla S.Y., Kaliki S., Shields J.A. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology.* 2013;120(2):311–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.067.
- Яровой А.А., Яровая В.А., Володин Д.П., Котельникова А.В., Котова Е.С., Городецкая Ю.Б. Псевдоретинобластомы: спектр патологии и частота в различных возрастных группах. Анализ 14-летнего опыта. Российская детская офтальмология. 2021;38(2):9–14. doi: 10.25276/2307-6658-2021-2-9-14. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Volodin D.P., Kotelnikova A.V., Kotova E.S., Gorodetskaya Yu.B. Pseudoretinoblastoma: spectrum of pathology and frequency in different age groups. Analysis of 14 years of experience. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Ophthalmology of Children.* 2021;38(2):9–14. (In Russ.)].
- Egbert P.R., Chan C.C., Winter F.C. Flat preparations of the retinal vessels in Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol.* 1976;13(6):336–9. PMID: 798026.
- Campbell F.P. Coats' disease and congenital vascular retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:365–424. PMID: 325857.
- Яровой А.А., Котова Е.С., Котельникова А.В., Яровая В.А. Дифференциальная диагностика ретинита Коатса и ретинобластомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(4):44–7. [Yarovoy A.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V., Yarovaya V.A. Differential diagnosis of Coats' retinitis and retinoblastoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal.* 2020;15(4):44–7. (In Russ.)].
- Folk J.C., Genovese F.N., Biglan A.W. Coats' disease in a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(5):607–10. doi: 10.1016/0002-9394(81)90059-3.
- Schuman J.S., Lieberman K.V., Friedman A.H., Berger M., Schoeneman M.J. Senior-Loken syndrome (familial renal-retinal dystrophy) and Coats' disease. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(6):822–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73374-4.
- Артемченко Ю.В., Панферова Т.Р., Михайлова Е.В., Кюн Ю., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Методы визуализации в дифференциальной диагностике ретинобластомы, болезни Коатса и первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). 2022;9(1):11–20. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-11-20. [Artemchenko Yu.V., Panferova T.R., Mikhailova E.V., Kyun Yu., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Imaging methods in the differential diagnosis of retinoblastoma, Coats' disease and primary persistent hyperplastic vitreous. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(1):11–20. (In Russ.)].
- Son A.I., Sheleg M., Cooper M.A., Sun Y., Kleiman N.J., Zhou R. Formation of persistent hyperplastic primary vitreous in ephrin-A5-/- mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1594–606. doi: 10.1167/iovs.13-12706.
- Prasov L., Masud T., Khaliq S., Mehdi S.Q., Abid A., Oliver E.R., Silva E.D., Lewanda A., Brodsky M.C., Borchert M., Kelberman D., Sowden J.C., Dattani M.T., Glaser T. *ATOH7* mutations cause autosomal recessive persistent hyperplasia of the primary vitreous. *Hum Mol Genet.* 2012;21(16):3681–94. doi: 10.1093/hmg/dds197.
- Калиниченко Р.В., Арестова Н.Н., Егиян Н.С. Патология стекловидного тела у детей. Возможности инструментальной и лазерной хирургии. Российская педиатрическая офтальмология. 2018;13(2):87–98. doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-2-87-98. [Kalinichenko R.V., Arestova N.N., Egiyan N.S. Pathology of the vitreous body in children. Possibilities of instrumental and laser surgery. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology.* 2018;13(2):87–98. (In Russ.)].
- Zahavi A., Weinberger D., Snir M., Ron Y. Management of severe persistent fetal vasculature: case series and review of the literature. *Int Ophthalmol.* 2019;39(3):579–87. doi: 10.1007/s10792-018-0855-9.
- Судовская Т.В. Синдром первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела у детей: особенности диагностики, клиники и хирургического лечения. Российский офтальмологический журнал. 2010;1:29–36. [Sudovskaya T.V. Syndrome of primary persistent hyperplastic vitreous body in children: features of diagnosis, clinic and surgical treatment. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal = Russian Ophthalmological Journal.* 2010;1:29–36. (In Russ.)].
- Jain T.P. Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous. *Ind J Ophthalmol.* 2009;57(1):53–4. doi: 10.4103/0301-4738.44487.
- Tartarella M.B., Takahagi R.U., Braga A.P., Fortes Filho J.B. Persistent fetal vasculature: ocular features, management of cataract and outcomes. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(3):185–8. doi: 10.1590/s0004-27492013000300011.
- Morales M.S., Tartarella M.B., Gouveia E.B., Mandello M.H., Allemann N. Ophthalmic Doppler in persistent hyperplastic primary vitreous atypical presentation: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(5):320–2. doi: 10.5935/0004-2749.20150084.
- Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А., Маркова Е.Ю., Серегина Т.В. Патология зрительного нерва: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Ioyleva E.E., Kabanova E.A., Markova E.Y., Seregina T.V. Pathology of the optic nerve: learning guide. M.: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)].
- Иойлева Е.Э., Марченкова Т.Е. Способ дифференциальной диагностики друз диска зрительного нерва и застойного диска зрительного нерва. Патент РФ No RU2203000C2 от 27 апреля 2003 г. [Ioyleva E.E., Marchenkova T.E. Method for setting diagnosis by differentiating optic nerve disk drusen and stagnating optic nerve disk cases. RF Patent No RU2203000C2 dated April 27, 2003. (In Russ.)].
- Allegrini D., Pagano L., Ferrara M., Borgia A., Sorrentino T., Montesano G., Angi M., Romano M.R. Optic disc drusen: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2020;40(8):2119–27. doi: 10.1007/s10792-020-01365-w.
- Davis P.L., Jay W.M. Optic nerve head drusen. *Semin Ophthalmol.* 2003;18(4):222–42. doi: 10.1080/08820530390895244.
- Hamann S., Malmqvist L., Costello F. Optic disc drusen: understanding an old problem from a new perspective. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):673–84. doi: 10.1111/aos.13748.
- Седова Т.Г., Елкин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения). Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):136–44. doi: 10.17116/klinderma202120011136. [Sedova T.G., Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Zhukova A.A. Tuberos sclerosi: literature review and clinical case description (retrospective analysis of 15-year follow-up). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(1):136–44. (In Russ.)].
- Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberos sclerosi complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Singh A.D., Kaiser P.K., Sears J.E. Choroidal hemangioma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18(1):151–61, ix. doi: 10.1016/j.ohc.2004.07.004.

Переносимость и приверженность сипинга в детской онкогематологии

М.А. Кучер¹, Н.Г. Салтыкова¹, Т.А. Быкова¹, И.В. Казанцев¹, А.А. Осипова¹, О.В. Паина¹, О.А. Слесарчук¹, И.А. Васильева^{2,3}, А.А. Щербаков¹, Л.С. Зубаровская¹, А.Д. Кулагин¹

¹Научно-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;

²Клиника «Энергия здоровья»; Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Энгельса, 33;

³Телеканал «Санкт-Петербург»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Чапыгина, 6

Контактные данные: Максим Анатольевич Кучер doctorkucher@yandex.ru

Введение. У пациентов, получающих лечение методом цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) часто развиваются осложнения, оказывающие негативное влияние на аппетит и функциональную способность пищеварительной системы, что может приводить к формированию недостаточности питания – неблагоприятному фактору прогноза общей выживаемости в онкогематологии. Сипинг является одним из видов нутриционной поддержки (НП), который в настоящее время совершенствуется за счет улучшения органолептических свойств и оптимизации химического состава смесей, но является недооцененной опцией при алиментации пациента.

Цель исследования – оценить переносимость и приверженность сипинга у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями на этапе противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. С 2015 по 2022 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в ретроспективный анализ включены 988 случаев применения сипинга у пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, среди диагнозов которых преобладали острые лейкозы – 49,5 % (n = 489), наследственная патология – 17,4 % (n = 172) и солидные опухоли – 16,9 % (n = 167). Медиана возраста составила 7 (3–13) лет. Пациенты мужского пола – 61 % случаев (n = 603), женского – 39 % (n = 385). В 74,2 % наблюдений (n = 733) в качестве метода лечения применяли ТГСК от аллогенного донора, в 22,4 % (n = 221) – химиотерапию и аутологичную ТГСК, в 3,4 % (n = 34) – хирургическое лечение, из них у 11 пациентов в целях удаления первичной опухоли, у 23 – для купирования осложнений основного лечения. На момент инициации сипинга в 50,7 % случаев (n = 501) отмечалась гипорексия, в 26,8 % (n = 265) – синдром мальдигестии, в 27,2 % (n = 269) – синдром мальабсорбции. В 54,6 % наблюдений (n = 203) выявлена хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), в том числе с вовлечением слизистых и желудочно-кишечного тракта. В 1,8 % случаев (n = 18) сипинг применялся в комбинации с грудным вскармливанием, в 2,8 % (n = 28) – с зондовым и в 15,1 % (n = 149) – с парентеральным питанием. Состав смесей включал полимерные (n = 766), олигомерные (n = 97), адаптированные молочные смеси (n = 89) и специальные метаболически направленные (n = 36). Период употребления сипинга по отношению к моменту начала ТГСК составил: превентивные (n = 130), в ранние сроки – до Д+30 (n = 212), Д+31–100 (n = 182), с Д > +101 (n = 400).

Результаты. Удовлетворительная переносимость сипинга в общей когорте пациентов составила 96,1 % (n = 948). Случаи сниженной переносимости отмечены у 3,9 % больных (n = 38). Факторами, характерными для детей со сниженной переносимостью сипинга по сравнению с приемлемой толерантностью, являлись: возраст – медиана 13,5 года (4,0; 15,8, Q₁–Q₃) и 7 лет (3,0; 12,0, Q₁–Q₃), p = 0,002; наличие хронической РТПХ – 91,3 % (n = 21) и 52 % (n = 181), p = 0,001; неприятный вкус смеси – 42,1 % (n = 16) и 12,1 % (n = 115), p < 0,001 соответственно. Эффективность сипинга оценивали до и после терапии на основании динамики медианы индекса массы тела (ИМТ) в 3 возрастных группах: 14,5 (13,1; 16,0, Q₁–Q₃) и 14,5 (13,4; 16,0, Q₁–Q₃) у пациентов 2–8 лет, p = 0,12; 15,2 (13,7; 17,3, Q₁–Q₃) и 14,7 (13,6; 16,4, Q₁–Q₃) у пациентов 9–12 лет, p = 0,009; 17,1 (14,6; 19,9, Q₁–Q₃) и 16,3 (14,3; 18,4, Q₁–Q₃) у пациентов 13–18 лет, p = 0,0000. Данные результаты указывают на то, что дополнительное пероральное питание изолированно или в составе НП позволяло удерживать ИМТ в пределах средних значений возрастной нормы только у пациентов младшего возраста. В группе пациентов с ТГСК от аллогенного донора (n = 731) по сравнению с общей когортой больных, включенных в наблюдение, сниженная толерантность сипинга определялась несколько чаще – в 4,5 % случаев (n = 33). Среди факторов, оказывающих влияние на риск развития сниженной переносимости смесей, выявлена хроническая РТПХ (91,3 %, n = 21, p = 0,001), в то время как гипорексия (36,4 %, n = 12, p = 0,28), синдром мальдигестии (30,3 %, n = 10, p = 0,73) и синдром мальабсорбции (42,4 %, n = 14, p = 0,1) не оказывали негативного влияния. В 86,7 % случаев пациенты характеризовали вкус смеси словом «нравится», а у маленьких детей критерием приверженности было отсутствие отказа от бутылочки со смесью. Среди испытуемых, употреблявших сипинг более одной недели с приятным для них вкусом (n = 810), у 8,8 % (n = 79), развилось приедание. В группе больных со сниженной комплаентностью (n = 131) – которым исходно не нравились органолептические свойства смесей – было отмечено увеличение частоты сниженной переносимости с 2,6 до 12,2 % (n = 16), p < 0,001. Также чаще требовалось применение комбинированной нутриционной терапии: энтеральное питание 1,6 % (n = 14) и 10,7 % (n = 14), парентеральное питание – 13,2 % (n = 113) и 27,5 % (n = 36) соответственно, p < 0,001.

Заключение. Сипинг является значимым компонентом НП при лечении онкогематологических и наследственных заболеваний у детей, включая использование метода ТГСК, который обладает высоким профилем клинической безопасности и приверженности, в том числе на фоне дисфункции пищеварительной системы.

Ключевые слова: сипинг, онкопедиатрия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кучер М.А., Салтыкова Н.Г., Быкова Т.А., Казанцев И.В., Осипова А.А., Паина О.В., Слесарчук О.А., Васильева И.А., Щербаков А.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Переносимость и приверженность сипинга в детской онкогематологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):40–53.

Информация об авторах

М.А. Кучер: д.м.н., руководитель отдела клинического питания НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: doctorkucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

Н.Г. Салтыкова: старшая медицинская сестра отделения лечебного питания НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: nata.saltykova2014@yandex.ru

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по педиатрии, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.А. Осипова: к.м.н., заведующая отделением дневной стационар для детей НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

О.В. Паина: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

О.А. Слесарчук: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: slesarchuk_oa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6007-3899>

И.А. Васильева: к.м.н., врач-пульмонолог-аллерголог клиники «Энергия здоровья», приглашенный эксперт рубрики «Полезная консультация» телеканала «Санкт-Петербург», e-mail: innavas.md@gmail.com

А.А. Щербаков: младший научный сотрудник, врач-анестезиолог-реаниматолог ОРИТ № 3 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: xihmrx@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

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

М.А. Кучер: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, написание текста рукописи

М.А. Кучер, Н.Г. Салтыкова, Т.А. Быкова, И.В. Казанцев, А.А. Осипова, О.В. Паина, О.А. Слесарчук: реализация нутриционной терапии и дополнительного перорального питания

Н.Г. Салтыкова: ведение документации и оформление базы данных

А.А. Щербаков: статистический анализ

И.А. Васильева, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: общее руководство, литературное и научное редактирование статьи

Oral nutritional supplements tolerance and compliance in pediatric oncology

M.A. Kucher¹, N.G. Saltykova¹, T.A. Bykova¹, I.V. Kazantsev¹, A.A. Osipova¹, O.V. Paina¹, O.A. Slesarchuk¹, I.A. Vasileva^{2,3}, A.A. Scherbakov¹, L.S. Zubarovskaya¹, A.D. Kulagin¹

¹Raisa 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; ²“Energy health clinic”; 33 Prosp. Engelsa, Saint Petersburg, 194156, Russia; ³Television channel “Saint Petersburg”; 6 Chapygina St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Patients treated with chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) often suffer from complications that have a negative impact on appetite and the functional ability of the digestive system, which can lead to the malnutrition – a factor of poor overall survival prognosis in hematology. Oral nutritional supplementation is one of the nutrition support (NS) types, which is currently developing by improving the taste properties and optimizing formula chemical composition, but is an underestimated NS option in clinical practice.

The aim of the study – to evaluate oral nutritional supplements (ONS) tolerability and compliance in pediatric oncology patients during anticancer treatment.

Materials and methods. From 2015 to 2022, in the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia 988 cases of oral nutritional supplementation in patients from birth to 18 years old, with acute leukemia – 49.5 % (n = 489), hereditary diseases – 17.4 % (n = 172) and solid tumors – 16.9 % (n = 167) were included to a retrospective analysis. The median age was 7 (3–13) years. Male patients were in 61 % of cases (n = 603), female patients – 39 % (n = 385). In 74.2 % of cases (n = 733) allogeneic HSCT was used as a treatment option, in 22.4 % (n = 221) chemotherapy and autologous HSCT, in 3.4 % (n = 34) surgery, 11 of them as a primary tumor removal, 23 as a part of the main treatment's complications cure. At the time of sipping initiation in 50.7 % of cases (n = 501), there was hyporexia, in 26.8 % of cases (n = 265) maldigestion, in 27.2 % (n = 269) malabsorption. In 54.6 % of cases (n = 203), a chronic graft-versus-host disease (GVHD) was observed, including the mucous membranes and gastrointestinal tract involvement. In 1.8 % of cases (n = 18), ONS was used in combination with breastfeeding, in 2.8 % (n = 28) with enteral nutrition and in 15.1 % (n = 149) with parenteral nutrition. The formula composition included standard (n = 766), semi-elemental (n = 97), balanced infant formula (n = 89) and specialized (n = 36) samples. The sipping usage in the relation of HSCT onset was preventive (n = 130), in the early period – up to D+30 (n = 212), D+31–100 (n = 182), D > +101 (n = 400).

Results. Good ONS tolerability in the general cohort of patients was in 96.1 % (n = 948). Cases of poor tolerance were noted in 3.9 % of patients (n = 38). The factors that matched children with reduced sipping tolerance compared with acceptable one were: age – median 13.5 (4.0; 15.8, Q₁–Q₃) and 7 (3.0; 12.0, Q₁–Q₃) years, p = 0.002; presence of chronic GVHD – 91.3 % (n = 21) and 52 % (n = 181), p = 0.001; unpleasant formula taste – 42.1 % (n = 16) and 12.1 % (n = 115), p < 0.001, respectively. The effectiveness of sipping was evaluated before and after therapy based on the dynamics of body mass index (BMI) in three age groups: 14.5 (13.1; 16, Q₁–Q₃) and 14.5 (13.4; 16.0, Q₁–Q₃) in patients 2–8 years old, p = 0.12; 15.2 (13.7; 17.3, Q₁–Q₃) and 14.7 (13.6 and 16.4, Q₁–Q₃) in patients 9–12 years old, p = 0.009; 17.1 (14.6 and 19.9, Q₁–Q₃) and 16.3 (14.3 and 18.4, Q₁–Q₃) in patients aged 13–18 years, p = 0.0000. These results

indicate that oral nutritional supplementation alone or as part of NS allow maintaining BMI within the average age standards, but only in younger patients in comparison with adolescents. In the group of patients with allogeneic HSCT ($n = 731$) in comparison with the general cohort of patients included in the follow-up, reduced ONS tolerance was determined somewhat more often – in 4.5 % of cases ($n = 33$). Chronic GVHD (91.3 %, $n = 21$, $p = 0.001$) was identified among the factors influencing the risk of developing reduced formula tolerance, while hyporexia (36.4 %, $n = 12$, $p = 0.28$), maldigestion (30.3 %, $n = 10$, $p = 0.73$) and malabsorption (42.4 %, $n = 14$, $p = 0.1$) did not have a negative effect. In 86.7 % of cases, patients characterized the sipping taste like: “I enjoy it”; and in infants, the criterion of adequate compliance was the absence of baby bottle rejection. Among the subjects who used sipping for more than one week with a pleasant taste for them ($n = 810$), 8.8 % ($n = 79$) developed formula rejection. In the group of patients with reduced compliance ($n = 131$) – who initially did not like the ONS taste and texture – an increase in the frequency of poor tolerability was noted from 2.6 to 12.2 % ($n = 16$), $p < 0.001$. Combined NS was also more often required: enteral nutrition 1.6 % ($n = 14$) and 10.7 % ($n = 14$), parenteral nutrition – 13.2 % ($n = 113$) and 27.5 % ($n = 36$), respectively, $p < 0.001$.

Conclusions. Oral nutritional supplementation is an essential part of NS in pediatric oncology and hereditary diseases treatment, including the HSCT, which, on the example of patients with malfunctioned digestive system, has an appropriate tolerance and compliance.

Key words: oral nutritional supplements, pediatric oncology, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kucher M.A., Saltykova N.G., Bykova T.A., Kazantsev I.V., Osipova A.A., Paina O.V., Slesarchuk O.A., Vasileva I.A., Scherbakov A.A., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. Oral nutritional supplements tolerance and compliance in pediatric oncology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):40–53.

Information about the authors

M.A. Kucher: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Nutrition Department 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: doctorkucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

N.G. Saltykova: Senior Nurse of the Department of Clinical Nutrition 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: nata.saltykova2014@yandex.ru

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>

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Transplant Department 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: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.A. Osipova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department for Children 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.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 1st Transplant Department 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: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

O.A. Slesarchuk: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Orphan Diseases Transplant Department 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: slesarchuk_oa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

I.A. Vasileva: Cand. of Sci. (Med.), Pulmonologist-Allergist in “Energy health clinic”, invited expert of the show “Useful consultation” in “Saint Petersburg” television channel, e-mail: innavas.md@gmail.com

A.A. Scherbakov: Junior Researcher, Intensivist of 3rd ICU 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: xihmr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

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

M.A. Kucher: article design development, analysis of scientific material, writing the text of the article

M.A. Kucher, N.G. Saltykova, T.A. Bykova, I.V. Kazantsev, A.A. Osipova, O.V. Paina, O.A. Slesarchuk: clinical nutrition and oral nutritional supplements implementation

N.G. Saltykova: maintaining documentation and database design

A.A. Scherbakov: statistical analysis

I.A. Vasileva, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin: overall supervision, scientific and literary 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

У пациентов, получающих лечение методом ТГСК и цитостатической терапии, часто развиваются осложнения, приводящие к нарушению нутритивного статуса (НС), которое в процессе лечения может достигать 100 % случаев в зависимости от метода терапии и спектра побочных эффектов [1]. Среди них гастроинтестинальная, метаболическая и эндокринная дисфункции, приводящие прямо или косвенно

к формированию или усугублению белково-энергетической недостаточности (БЭН) и оказывающие негативное влияние на НС, – один из комплексных показателей успешного прогноза лечения онкологического больного [2, 3].

Общепризнанно, что грудное вскармливание, диетотерапия и нутриционная поддержка (НП) в составе сипинга, энтерального и парентерального питания являются неотъемлемой частью лечебного процесса

в детской онкологии и позволяют улучшить результаты основного лечения [4].

Сипинг, или дополнительное пероральное питание, — это один из видов нутриционной терапии, который представляет собой самостоятельное употребление смесей для питания с помощью глотков в целях профилактики развития и коррекции БЭН. Метод сипинга в настоящее время продолжает совершенствоваться за счет улучшения органолептических свойств, оптимизации химического состава смесей и расширения ассортимента вкусов. Несмотря на то, что дополнительное пероральное питание активно используется у детей с задержкой физического развития, при детском церебральном параличе, бронхолегочной дисплазии, муковисцидозе и ожогах, в онкогематологии сипинг является недооцененной технологией. Переоценка и повышение значимости сипинга как эффективной клинической опции произошли во время лечения пациентов с инфекцией COVID-19, которая нередко была единственно возможной при алиментации больных с неинвазивной вентиляцией легких на фоне дыхательной недостаточности [5, 6].

Сипинг: показания и противопоказания

Основная концепция сипинга заключается в дополнении самостоятельного питания, а при его невозможности — в полном замещении в качестве единственного источника питания. Данный подход достигается за счет сбалансированного состава для разных возрастных групп, что позволяет применять сипинг на протяжении длительного периода времени без риска развития скрытых дефицитов или передозировки витаминами, макро- и микронутриентами.

Широкое разнообразие состава смесей для сипинга в виде различных источников белка и степени его гидролиза — от казеинов и молочной сыворотки до аминокислот, замещения «быстрых» сахаров — дисахаридов, олигосахаридов и мальтодекстринов на «длинные», например изомальтулозу, научно-обоснованное соотношение длинно- и среднецепочечных триглицеридов, последние из которых обладают улучшенной биодоступностью, полиненасыщенных ω -3 и ω -6 жирных кислот, позволяет подобрать сипинг для разных жизненных ситуаций. У здоровых людей и у детей с избирательным питанием, так называемых малоежек — в период повышенных энергетических потребностей и в качестве «перекуса» на рабочем месте, в образовательных и спортивных учреждениях, у больных — во время основного лечения, этапах пре- и реабилитации.

Благоприятные эффекты дополнительного перорального питания продемонстрированы на примере анализа 44 млн случаев госпитализаций взрослых пациентов в период с 2000 по 2010 г., у которых в 1,6 % случаев (1,2 млн человек) применялся сипинг [7]. Было выявлено снижение продолжительности госпитализации на 2,3 сут, снижение риска повторной госпитализации на 6,7 % и стоимости лечения на

21,6 %, а также лучшие прибавка массы тела и качество жизни.

Дополнительными достоинствами сипинга являются возможность использования некоторых смесей с момента рождения, стерильность жидких форм, что актуально при тяжелых иммунодефицитах и цитопении, повышение доступности на амбулаторном этапе лечения за счет включения целого ряда смесей в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов в рамках социальной программы государственной поддержки (распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2021 г. N 3525-р).

К недостаткам сипинга следует отнести риск развития побочных эффектов, прежде всего синдрома мальабсорбции в виде метеоризма, изменения консистенции стула вплоть до диареи, как правило, осмотической. Теоретическими предпосылками могут быть высокая осмолярность гиперкалорических смесей, превышающих норму в 310 мосм/л и наличие избыточного количества неферментируемых пищевых волокон, что приводит к усиленной перистальтике, увеличению объема химуса в результате осмоса воды в просвет кишечника [8]. Наличие исходной дисфункции пищеварительной системы, например дисбиоз и колонизация патогенными штаммами микроорганизмов, включая вирусы и грибы, воспалительные заболевания кишечника и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вторичная лактазная недостаточность повышают вероятность сниженной толерантности сипинга. Третьей группой причин является некорректное соблюдение технологии использования сипинга в виде форсированного употребления вместо маленьких глотков, холодной температуры смеси, превышения расчетного объема. При этом стоит отметить отсутствие доказательной базы в отношении переносимости сипинга, что требует инициации исследований в данной области медицинского питания.

Вторым существенным недостатком сипинга является сниженная комплаентность, которая может быть следствием индивидуальных вкусовых предпочтений пациента, астении, дисфории, а также провоцироваться дизосмией и дисгевзией в результате мукозита, токсического действия антибиотиков, цитостатиков и иммунодепрессантов. В этом же ряду стоит развитие приедания — отказ от ранее желаемой смеси на фоне пресыщения одним и тем же вкусом и консистенцией. Для поддержания и сохранения приверженности сипингу представляется важным у взрослых пациентов и подростков позиционировать сипинг как лекарство, а не что-то малозначимое и употребляемое по прихоти, а у детей как напиток «супергероя» или «космонавта». В качестве профилактики приедания рекомендуется четко определить длительность терапии, чередовать вкусы и наименование смесей в рамках схожего состава.

Немаловажным аспектом является достаточно ограниченная финансовая доступность сипинга,

поэтому повышение конкуренции на рынке производителей, что находит отражение в стабилизации цен, с позиции пациента можно только приветствовать.

Принимая во внимание вышесказанное, показания к использованию сипинга варьируют от состояний с повышенным расходом питательных веществ у здоровых лиц до клинических ситуаций разной степени тяжести: расстройство избирательного питания – ARFID (avoidant/restrictive food intake disorder), хирургия головы и шеи, абдоминальная хирургия, хронический гемодиализ, интенсивная терапия в рамках синдрома изолированной и полиорганной недостаточности [9–13].

В онкогематологии при реализации цитостатической терапии и ТГСК основная роль сипинга видится в возможности отсрочить или снизить долю альтернативных видов нутриционной терапии в виде энтерального и парентерального питания, которые могут обладать сниженной толерантностью и доставлять дискомфорт пациенту.

Противопоказания для проведения сипинга – традиционные для энтерального питания: острая стадия болезни (“ebb phase”) в виде полиорганной недостаточности и метаболических нарушений, как правило, в результате травмы и кровотечения, рефрактерный шок, механическая кишечная непроходимость, активное желудочно-кишечное кровотечение, галак-

тоземия, непереносимость отдельных компонентов смеси.

Особенности клинического использования сипинга

Как показывает многолетняя практика, относительно физико-химических свойств смесей для сипинга и особенностей их применения существуют определенные спекуляции и предрассудки, которые в ряде случаев приводят к нерациональному использованию данного вида НП, что снижает ее эффективность и повышает вероятность побочных реакций. Осложняет сложившуюся ситуацию постоянно расширяющееся количество вариантов сипинга, в реалиях которой практикующие врачи не всегда могут сориентироваться в правильности выбора той или иной смеси. В связи с чем требуется повышение информированности медицинского персонала в области клинического питания и дополнительного перорального питания в частности.

Первое заблуждение заключается в том, что адаптированные молочные смеси, известные как заменители грудного молока, по своему составу часто приравниваются к смесям для сипинга, хотя первые, имитируя количественные и качественные характеристики грудного молока, уступают по количеству белка и энергетической ценности, а также в разнообразии вкусов (табл. 1).

Таблица 1. Основные отличия адаптированных молочных смесей от сипинга

Table 1. The main differences between infant formula and oral nutritional supplements (ONS)

Показатель <i>Parameter</i>	Адаптированная молочная смесь на 100 мл <i>Infant formula 100 ml</i>	Сипинг на 100 мл <i>ONS 100 ml</i>
Белок, г <i>Protein, g</i>	1,1–1,3	3–4,2
Энергетическая ценность, ккал <i>Energy value, kcal</i>	67	100–150
Возраст <i>Age</i>	С рождения <i>Since birth</i> Недоношенные <i>Premature infants</i>	С рождения <i>Since birth</i> Большинство с 12 месяцев <i>Mostly since 12 months</i>
Пребиотики <i>Prebiotics</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>
Пробиотики <i>Probiotics</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>
Лактоза <i>Lactose</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>	Да/нет <i>Yes/no</i>
Глютен <i>Gluten</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Витаминно-минеральный комплекс <i>Vitamins and micronutrients</i>	Да <i>Yes</i>	Да <i>Yes</i>
Консистенция <i>Consistency</i>	Порошок <i>Powder</i>	Порошок/жидкая смесь <i>Powder/liquid mixture</i>
Вкусы <i>Flavor</i>	Молочный <i>Milky</i>	Нейтральный (молочный), ваниль, клубника, банан, персик-манго, лимон, лесные ягоды, карамель, охлаждающий фруктово-ягодный, согревающий имбирь и тропические фрукты, шоколад, капучино, грибной, томат-морковь, овощной, куриный <i>Neutral (milky), vanilla, strawberry, banana, peach-mango, lemon, wild berries, caramel, cooling fruit and berry, warming ginger and tropical fruits, chocolate, cappuccino, mushroom, tomato-carrot, vegetable, chicken</i>
Разное <i>Other</i>		Горечь у олигомерных смесей <i>The bitterness of semi-elemental formula</i>
Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) <i>Cow's milk protein allergy</i>	Противопоказаны, кроме аминокислотных гидролизатов <i>Contraindicated, except protein hydrolysates</i>	

Таким образом, учитывая более высокую энергетическую и субстратную ценность, для коррекции гипотрофии или при резко возросших потребностях в нутриентах выбор сипинга по сравнению с заменителями грудного молока представляется более оправданным.

Переносимость и безопасность сипинга

В контексте изучения сипинга и в процессе накопления клинического опыта появляются убедительные данные о его эффективности с точки зрения поддержания и улучшения НС, качества жизни, однако вопросы толерантности остаются практически неосвещенными, хотя аспект переносимости является одним из самых актуальных [14]. Более того, параллельно в медицинском сообществе происходит формирование субъективного впечатления о возможности развития у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, гастроинтестинальных побочных эффектов при терапии сипингом или энтеральным питанием. Данная особенность НП требует подтверждения или опровержения.

У онкологических больных на фоне лечения методом лучевой терапии и химиотерапии (ХТ) в ряде исследований выявлены позитивные эффекты высокобелкового сипинга, особенно дополнительно обогащенного ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами, но в то же время авторы отмечают наличие гетерогенных групп больных, ограниченную комплаентность и часто недостижение целевых показателей суточной калорийности рациона питания [15].

В рандомизированном исследовании на примере пациентов с колоректальным раком, которые в послеоперационном периоде в течение 3 мес употребляли дополнительное пероральное питание, с одной стороны, не выявлено значимого улучшения качества жизни, с другой стороны, отмечены лучшее соблюдение тайминга последующего противоопухолевого лечения и отсутствие побочных реакций, ассоциированных с сипингом, в виде тошноты, рвоты, метеоризма, запоров и диареи [16].

Еще одним постулатом, лимитирующим более полноценное использование сипинга, является предположение о возможности инициации аллергических реакций и потенцировании иммунных реакций компонентами смеси, включая белок коровьего молока, какао-порошок и вкусовые добавки, например ароматы «клубника», «лесные ягоды», «капучино», «лимон».

В данном случае, прежде всего, необходимо четко представлять патогенез и классификацию неблагоприятных пищевых реакций, которые могут приобретать и сочетанные формы (рис. 1). Хотя некоторые симптомы могут быть схожими, пищевая аллергия отличается от пищевой непереносимости.

Согласно патогенезу неблагоприятных пищевых реакций при выборе смеси без учета пищевого анамнеза, диагноза и текущего состояния пациента сипинг может приводить к развитию истинной пищевой аллергии в случае наличия АБКМ, псевдоаллерги-

ческой пищевой непереносимости при реакции на химические добавки, метаболической непереносимости при лактазной недостаточности. В связи с вышесказанным для безопасного использования выбор смеси должен осуществляться исключительно под контролем лечащего врача.

При этом следует иметь в виду, что среди причин истинной пищевой аллергии ведущими являются коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. У детей до 1 года АБКМ уверенно занимает 1-е место и в 90 % случаев может развиваться перекрестная реакция к козьему молоку. Наличие атопического дерматита должно настораживать в плане манифестации АБКМ, которая в 85–90 % случаев сочетается с данной патологией. Позитивным моментом в контексте АБКМ является тот факт, что к 5 годам у 100 % детей развивается толерантность к белкам коровьего молока, а при IgE-опосредованной форме – у 75 %. Таким образом, у детей первого года жизни существует опасность развития истинной пищевой аллергии к белкам коровьего молока, а в более старшей возрастной группе она маловероятна. Эти особенности позволяют предположить, что и те смеси для сипинга, которые содержат в своем составе белки коровьего молока, после достижения ребенком определенного возраста, становятся безопасными.

Экстраполируя вышесказанное на примере какао-порошка – сильного аллергена, который входит в состав сипинга шоколадного вкуса, постараемся выяснить частоту развития иммуноопосредованной нетоксической реакции. Встречаемость аллергической реакции на какао-порошок составляет всего 0,5–0,7 % в общей популяции, при этом чаще в рамках перекрестной аллергии на арахис, лесной орех и молоко [19]. Аллергенный потенциал кондитерских изделий с молочным шоколадом – классического триггера кожных аллергических проявлений – значительно повышается за счет добавок, которые не входят в состав сипинга: избыточное содержание сахара, пальмового масла, пищевых добавок E322 (лецитин), E500 (сода) и пшеничной муки. Соответственно, общественное мнение о повышенном риске аллергических реакций при использовании сипинга шоколадного вкуса может быть преувеличено.

Аналогично складывается ситуация и в отношении смесей с клубничным вкусом. Клубника – это сильный аллерген, которая на 91 % состоит из воды, на 8 % из углеводов и на 1 % из белков. Главными субстратами в данном случае являются белки-переносчики липидов (ЛТР), устойчивые к нагреванию, что может сохранять аллергенный потенциал у ягод, прошедших термическую кулинарную обработку. Профилин – белок-паналлерген, содержащийся в пыльце многих травянистых растений. Пыльца других растений, которая проникает в глубокие поры ягоды, в частности белок березы Bet v1, способный вызывать перекрестные аллергические реакции с другими фруктами. Дополнительный вклад вносит антибио-

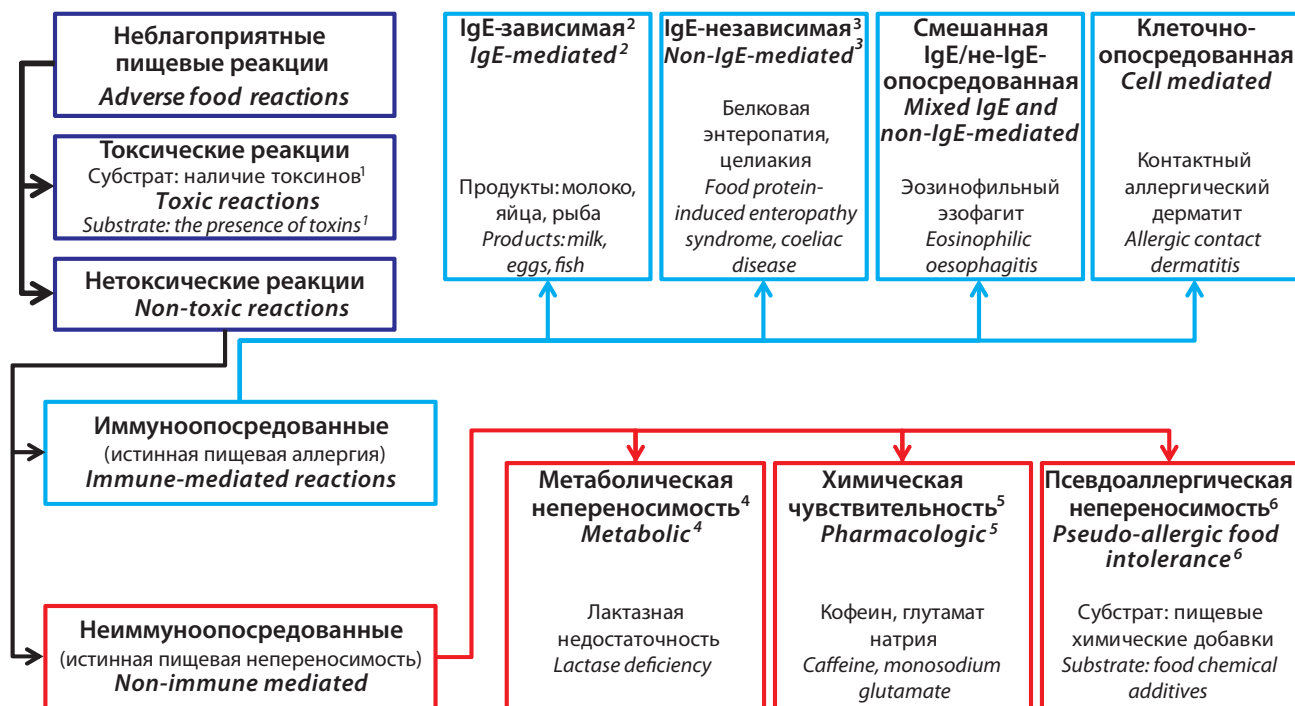


Рис. 1. Патогенетическая классификация неблагоприятных пищевых реакций, адаптировано из [17] и [18]. Примечание: ¹ – пример токсической непереносимости: пищевые отравления, токсин рыбы скумбрии; ² – IgE-зависимая пищевая аллергия, характеризуется гиперчувствительностью немедленного типа. Основной аллерген – белок коровьего молока. Распространенность – 1,5 % населения. Манифестация – острая крапивница, оральный аллергический синдром; ³ – IgE-независимая пищевая аллергия, характеризуется гиперчувствительностью замедленного типа. Пример: целиакия, характеризующаяся гиперрегенераторной атрофией слизистой тонкой кишки; аллергический проктоколит; синдром энтероколита; ⁴ – метаболическая непереносимость помимо дефицита пищеварительных ферментов, включает мальабсорбцию углеводов (фруктоза, сахароза, полиолы); ⁵ – фармакологические (химическая чувствительность) реакции на пищевые вещества природного происхождения, включая салицилаты и амины; ⁶ – в основе псевдоаллергической пищевой непереносимости лежит каскад реакций: повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – дегрануляция тучных клеток – выброс гистамина. Субстрат: искусственные пищевые химические добавки – красители, ароматизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, консерванты (сульфиты, бензоаты), загустители

Fig. 1. Classification and pathogenesis of adverse food reactions, adapted from [17] and [18]. Note: ¹ – e.g. of toxic intolerance: food poisoning, scombroid fish toxin; ² – IgE-mediated reactions, are characterized by immediate hypersensitivity. The main substrate is cow's milk protein. Incidence is up to 1.5 % of the population. Manifestation – acute urticaria, oral allergy syndrome; ³ – non-IgE mediated reactions are characterized by delayed hypersensitivity. E.g. Coeliac disease, which is characterized by hyperregenerative atrophy of intestinal mucosa; food protein-induced allergic proctocolitis; food protein-induced enterocolitis syndrome; ⁴ – metabolic conditions except enzyme deficiency include carbohydrate malabsorption (fructose, sucrose, polyols); ⁵ – pharmacologic (chemical sensitivity) reactions to food components and other naturally occurring food chemicals (salicylates and amines); ⁶ – the basis of pseudo-allergic food intolerance is the cascade of reactions: damage of the gastrointestinal mucosa – mast cells degranulation – histamine release. Substrate: food chemical additive – dyes, flavors, antioxidants, emulsifiers, preservatives (sulphites, benzoates), thickeners

тик пенициллинового ряда, которым обрабатывают клубнику в процессе транспортировки, и в меньшей степени хромопласты – внутриклеточные органоиды, производные пластид, содержащие каротиноиды белковой природы. Смеси для сипинга не содержат в своем составе вышеперечисленные компоненты, а включают ароматизатор натуральный «клубника», состоящий из пищевого пропиленгликоля (E1520) и растворителя триацетина (E1518), разрешенных в пищевой промышленности. Первый является двухатомным спиртом, расщепляющимся до пировиноградной и молочной кислоты, не аккумулируется в организме и не является аллергеном, более того входит в состав капсул лекарственных препаратов.

Классическим примером истинной пищевой аллергии является глютеновая энтеропатия (целиакия), при которой отвергнута теория ферментной недостаточности, и основная роль отводится генетической предрасположенности с развитием патологической иммунной реакции в ответ на взаимодействие

с аллергеном – пептидами глиадина и глютеинами [20]. Учитывая, что подавляющее большинство смесей для сипинга глютен не содержат, с этой точки зрения они являются безопасными для пациента.

Детализируя псевдоаллергическую пищевую непереносимость, важно отметить, что она сопровождается неспецифическим высвобождением гистамина, поэтому в зоне риска находятся продукты, богатые гистамином и тирамином: ферментированные сыры, консервированные продукты, включая икру, сосиски, квашеную капусту. Вторая группа включает гистаминолибераторы – яичный белок, панцирных моллюсков (мидии, креветки, улитки), клубнику, томаты, шоколад, рыбу, ветчину, ананас, арахис, зерновые.

Однако в современной пищевой промышленности большой риск для развития псевдоаллергической пищевой непереносимости представляют химические добавки, пальмовое масло, генетически модифицированные компоненты, которые отсутствуют в смесях для сипинга.

Таким образом, ограниченные и противоречивые данные в доступной научной литературе о толерантности и комплаентности дополнительного перорального питания стали причиной выполнить настоящее исследование, целью которого явилось изучение переносимости, приверженности и эффективности сипинга у детей в онкогематологии.

Материалы и методы

С 2015 по 2022 г. в ретроспективный анализ включены 988 случаев применения сипинга у 482 пациентов в возрасте от 1 месяца жизни до 18 лет с онкогематологическими и врожденными заболеваниями, среди которых преобладали острые лейкозы – 49,5 % ($n = 489$), наследственная патология – 17,4 % ($n = 172$), солидные опухоли – 16,9 % ($n = 167$), апластическая

анемия – 7 % ($n = 69$), лимфопролиферативные заболевания – 4,2 % ($n = 42$), миелодиспластический синдром – 2 % ($n = 20$) и другие заболевания – 3 % ($n = 29$). Медиана возраста составила 7 (3–13) лет. В 61 % случаев ($n = 603$) это были пациенты мужского пола, в 39 % ($n = 385$) – женского.

В 74,2 % случаев ($n = 733$) в качестве метода лечения применяли ТГСК от аллогенного донора, в 22,4 % ($n = 221$) – ХТ и аутологичную ТГСК, в 3,4 % ($n = 34$) – хирургическое лечение, из них у 11 пациентов в целях удаления первичной опухоли, у 23 в рамках купирования осложнений основного лечения (табл. 2).

При наличии клинических показаний в дополнение или вместо естественного питания проводили НП в соответствии с локальными процедурами НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, основанными на реко-

Таблица 2. Основные характеристики пациентов и методов их лечения

Table 2. Main characteristics of patients and their treatment methods

Характеристика <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Всего случаев применения <i>All sipping cases</i>	988
Возраст, медиана (диапазон), годы <i>Age, median (range), years</i>	7 (3–13)
Пол <i>Gender</i>	
мужской, % (n) <i>male</i>	61 (603)
женский, % (n) <i>female</i>	39 (385)
Рост, среднее (диапазон), см <i>Height, average (range), cm</i>	
0,1–1,9 года/ <i>years</i> ($n = 134$)	74 (52–92)
2–8 лет/ <i>years</i> ($n = 438$)	104 (65–142)
9–12 лет/ <i>years</i> ($n = 157$)	140 (115–165)
13–18 лет/ <i>years</i> ($n = 259$)	164 (142–190)
Вес, среднее (диапазон), кг <i>Weight, average (range), kg</i>	
0,1–1,9 года/ <i>years</i> ($n = 134$)	8,5 (3,5–14,7)
2–8 лет/ <i>years</i> ($n = 438$)	16,2 (7,1–34,0)
9–12 лет/ <i>years</i> ($n = 157$)	31,4 (16,4–73,5)
13–18 лет/ <i>years</i> ($n = 259$)	49,1 (24,7–114,7)
Исходный ИМТ у пациентов при ТГСК от аллогенного донора <i>Primary BMI in allogeneic HSCT patients</i>	15,1 (13,7–16,7, Q_1 – Q_3)
2–8 лет/ <i>years</i> ($n = 299$)*	14,7 (13,5–16,2, Q_1 – Q_3)
9–12 лет/ <i>years</i> ($n = 112$)	14,8 (13,5–16,4, Q_1 – Q_3)
13–18 лет/ <i>years</i> ($n = 168$)	16,1 (14,2–18,3, Q_1 – Q_3)
Диагноз, % (n) <i>Diagnosis, % (n)</i>	
острые лейкозы/ <i>acute leukemia</i>	49,5 (489)
наследственная патология/ <i>hereditary diseases</i>	17,4 (172)
солидные опухоли/ <i>solid tumors</i>	16,9 (167)
апластическая анемия/ <i>aplastic anemia</i>	7 (69)
лимфопролиферативные заболевания/ <i>lymphoproliferative disorders</i>	4,2 (42)
миелодиспластический синдром/ <i>myelodysplastic syndrome</i>	2 (20)
другие заболевания/ <i>others</i>	3 (29)
Метод лечения, % (n) <i>Treatment, % (n)</i>	
ТГСК от аллогенного донора/ <i>allogeneic HSCT</i>	74,2 (733)
ХТ и аутологичная ТГСК/ <i>chemotherapy and autologous HSCT</i>	22,4 (221)
Хирургическое лечение / <i>surgery</i>	
- удаление первичной опухоли/ <i>tumor removal</i>	1,1 (11)
- купирование осложнений/ <i>complications cure</i>	2,3 (23)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; * – меньшее число наблюдений связано с отсутствием учета детей младше 2 лет, случаями неполноценной информации о массе тела в первичной медицинской документации и летальными исходами.

Note. BMI – body mass index; * – fewer clinical cases are associated with the children under 2 years old exclusion from the survey, cases of incomplete body weight data in primary medical documentation and deaths.

мендациях профильных ассоциаций в области детской онкологии и клинического питания.

В контексте оценки эффективности и безопасности сипинга в данном исследовании принимали во внимание следующие определения:

- комплаентность или приверженность – это способность пациента полноценно (medication adherence) и в течение заданного периода времени (medication persistence) следовать предписаниям врача;

- толерантность – это переносимость смеси для сипинга (drug tolerance) с точки зрения развития нежелательных явлений.

Разделение испытуемых на 3 группы – 2–8, 9–12 и 13–18 лет – при оценке эффективности сипинга было направлено на повышение точности анализа, и связано с существенными физиологическими отличиями ИМТ у детей в различных возрастных группах.

В исследовании при анализе НП имеется допущение, которое приравнивает заменители грудного молока к сипингу, что с точки зрения педиатрических канонов является некорректным. Однако с точки зрения гастроэнтерологии, т. е. аспектов, характеризующих толерантность ребенка к смесям на фоне противоопухолевого лечения, а также для укрупнения крайне разнородной выборки пациентов, данный подход нами рассматривался как приемлемый.

Статистический анализ проводили с помощью программы RStudio 2022.07.2 Build 576 (RStudio, PBC). Для сравнения количественных переменных в независимых выборках с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Манна–Уитни: возраст, ИМТ. Для сравнения качественных переменных в независимых выборках использовали критерий хи-квадрат.

Ретроспективный характер наблюдения находит отражение в наличии лимитирующих факторов, снижающих научную ценность исследования, среди которых отсутствие группы сравнения, различные дозы и широкий ассортимент сипинга, недоступность расширенных параметров НС для оценки эффективности НП, низкая достоверность данных о правильности использования смесей у пациентов, получающих лечение вне клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой на амбулаторном этапе наблюдения.

К преимуществам можно отнести достаточное для анализа число наблюдений и преимущественно однородную группу больных, получивших лечение методом аллогенной ТГСК.

Результаты исследования и их обсуждение

На данный момент связь между НС и исходами ТГСК не вызывает сомнений. Низкий ИМТ и другие комплексные показатели, отражающие нарушения НС, а также более высокая потеря массы тела, предшествующая или ассоциированная с трансплантацией, связаны с повышенным риском РТПХ, отторжением трансплантата, более высоким риском смерти и совокупными расходами на медицинскую помощь [21].

Поэтому регулярная оценка НС, организация НП в соответствии с меняющейся клинической картиной критически важны для улучшения медицинской помощи в детской онкогематологии. Подходы к НП у детей с ТГСК достаточно хорошо описаны в международных и ряде национальных рекомендаций, но, как правило, затрагивают исключительно вопросы организации энтерального (через зонд или стому) и парентерального питания [4, 21].

В систематическом обзоре и метаанализе было продемонстрировано благоприятное влияние дополнительной пероральной НП на рост детей с недостаточностью питания, увеличение Z-score роста и веса по возрасту детей, получавших сипинг, было значимо лучше, чем в группах сравнения, начиная с 30-го дня интервенции [22]. При этом нам не удалось найти исследований, оценивавших применение сипинга у детей с ТГСК, и наша научная работа, по-видимому, является первой попыткой проанализировать особенности сипинга в качестве основного метода НП у данной когорты больных.

Наблюдений, оценивающих эффективность НП у детей с ТГСК, опубликовано немного. Как правило, они посвящены применению энтерального и/или парентерального питания, сравнивая различные способы доставки питательных субстратов [23]. При этом последний Кохрановский обзор был отозван из печати в связи с невозможностью обновить информацию и поиском новых экспертов для подготовки публикации [24].

Соответственно, в нашем исследовании основными показаниями к использованию сипинга были необходимость профилактики развития недостаточности питания в результате гипо- и анорексии у 50,7 % пациентов ($n = 501$) и попытка увеличения массы тела во время соблюдения ограничительных вариантов диеты – низкомикробной, безлактозной, безглютеновой, бездрожжевой – в раннем и отсроченном периодах после ТГСК.

В 1,8 % случаев ($n = 18$) дополнительное пероральное питание применялось в комбинации с грудным вскармливанием, в 2,8 % ($n = 28$) – с зондовым и в 15,1 % ($n = 149$) – с парентеральным питанием.

Для НП использовались разнообразные смеси, среди которых преобладали стандартные или полимерные ($n = 766$), кроме того, применялись олигомерные или полуэлементные ($n = 97$, включая 2 случая олигопептидных смесей), адаптированные молочные ($n = 89$) и специальные метаболически направленные ($n = 36$) смеси (рис. 2).

Среди полимерных формул наиболее часто использовали смеси Педиашур Малоежка, ООО Эбботт Лэбораториз ($n = 455$); Нутридринк, Нутриция ($n = 122$); Клинутрен юниор, Нестле ($n = 27$); среди олигомерных – Пептамен юниор, Нестле ($n = 76$); Фрисо пеп, FrieslandCampina ($n = 11$); среди адаптированных молочных смесей – НАН безлактозный, Нестле ($n = 40$), среди специальных метаболически направленных – Модулен IBD, Нестле ($n = 22$). Всего было использовано 30 наименований смесей (табл. 3).



Рис. 2. Виды смесей для сипинга в зависимости от состава макроэлементов

Fig. 2. ONS formula depending on the macronutrients composition

Таблица 3. Список смесей, использованных в качестве сипинга

Table 3. ONS list

Название Name	Вид смеси Type of mixture	Количество Quantity
Педиашур Малоежка <i>Pediashure Maloezhka</i>	Полимерная Standard	455
Нутридринк <i>Nutridrink</i>	Полимерная Standard	122
Пептамен юниор <i>Peptamen junior</i>	Олигомерная Semi-elemental	76
НАН безлактозный <i>NAN lactose-free</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	40
Фортикер <i>Forticare</i>	Полимерная Standard	33
Нутринидринк <i>Nutrinidrink</i>	Полимерная Standard	30
Клинутрен юниор <i>Clinutren junior</i>	Полимерная Standard	27
Инфатрини <i>Infatrini</i>	Полимерная Standard	19
Нутридринк компакт протеин <i>Nutridrink compact protein</i>	Полимерная Standard	19
Гейнер <i>Gainer</i>	Специальная метаболически направленная Specialized formula	17
Нутрикомп стандарт ликвид <i>Nutricomp standard liquid</i>	Полимерная Standard	15
Ресурс 2.0 фибер <i>Resource 2.0 fiber</i>	Полимерная Standard	14
Нутрикомп дринк плюс <i>Nutricomp drink plus</i>	Полимерная Standard	14
НАН оптипро <i>NAN optipro</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	13
Нестожен <i>Nestogen</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	12
Модулен IBD <i>Modulen IBD</i>	Специальная метаболически направленная Specialized formula	12
Фрисо пеп <i>Friso pep</i>	Олигомерная Semi-elemental	11
Нутрилон премиум <i>Nutrilon premium</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	8
Альфаре гастро <i>Alfare gastro</i>	Олигомерная Semi-elemental	7
Нутрини <i>Nutrini</i>	Полимерная Standard	7
Суппортан напиток <i>Supportan drink</i>	Полимерная Standard	6
Симилак голд <i>Similac gold</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	6
НАН гипоаллергенный <i>NAN hypoallergenic</i>	Адаптированная молочная смесь Balanced infant formula	5
Супер протеин <i>Super protein</i>	Специальная метаболически направленная Specialized formula	5
Другие <i>Others</i>		15

Крайне широкий ассортимент детских смесей ($n = 16$) связан с исходной приверженностью ребенка к той или иной формуле на догоспитальном этапе. Данная практика создает организационные проблемы при реализации НП в условиях стационара, так как заранее спрогнозировать потребность в смесях не представляется возможным, а иметь в наличии всю линейку детской пищевой продукции нерационально. Сложившаяся ситуация поднимает вопрос целесообразности и необходимости реорганизации сложившейся практики годовых тендеров на закупку смесей для питания, которая не позволяет своевременно обеспечить группу пациентов с редкими разновидностями питания. В настоящем исследовании среди полимерных вариантов преобладала смесь для сипинга Педиашур Малоежка – 59,4 % случаев, что объясняется ее приемлемой толерантностью, вариативностью и неприторностью вкусов, наличием в аптечной сети и продуктовых гипермаркетах, лучшей финансовой доступностью для амбулаторных пациентов (табл. 4).

Необходимость применения олигомерных и специальных метаболически направленных смесей была связана с разнообразием осложнений на фоне цитостатической терапии и ТГСК. В частности на

момент инициации сипинга в 50,7 % случаев ($n = 501$) отмечалась гипорексия, в 26,8 % случаев ($n = 265$) – синдром мальдигестии и в 27,2 % ($n = 269$) – синдром мальабсорбции. В 54,6 % наблюдений ($n = 203$) отмечена хроническая РТПХ, в том числе с вовлечением слизистых полости рта и ЖКТ, что характеризует данную когорту больных как имеющих выраженную дисфункцию пищеварительной системы.

Медиана ИМТ в общей популяции составила 15,1 (13,7–16,7, Q_1 – Q_3); у детей 2–8 лет, получающих лечение методом аллогенной ТГСК ($n = 299$), – 14,7 (13,5–16,2, Q_1 – Q_3); у пациентов 9–12 лет ($n = 112$) – 14,8 (13,5–16,4, Q_1 – Q_3); у больных 13–18 лет ($n = 168$) – 16,1 (14,2–18,3, Q_1 – Q_3), $p < 0,001$. Сниженные показатели ИМТ по сравнению с возрастной нормой во 2-й и 3-й группах указывают на то, что сипинг проводился преимущественно у пациентов с начальными признаками дефицита массы тела.

Сроки употребления сипинга по отношению к моменту начала ТГСК составили: превентивно ($n = 130$), в ранние сроки – до Д+30 ($n = 212$), Д+31–100 ($n = 182$), с Д > +101 ($n = 400$). Длительность терапии с помощью дополнительного перорального питания четко отследить не представлялось возможным из-за

Таблица 4. Характеристика полимерной смеси для сипинга Педиашур Малоежка

Table 4. Characteristics of the standard ONS formula PediaShure Maloezhka



Порция Serving	200 мл 200 ml	225 мл 225 ml	200 мл 200 ml
Энергия, ккал Energy, kcal	202	226	304
Белки, г Protein, g	6	6,74	8,4
Жиры, г Fat, g	7,7	8,84	14,94
Углеводы, г Carbohydrates, g	26,3	29,35	32,78
Витамины и минералы Vitamins and micronutrients	29	29	30
Дополнительно Others	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS ω3-ω6 жирные кислоты ω3-ω6 fatty acids	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS Пробиотики <i>L. acidophilus</i> Probiotics <i>L. acidophilus</i>	Пребиотики ФОС Prebiotics FOS Нерастворимые пищевые волокна Insoluble dietary fiber
Вкусы Taste	натуральный, ваниль, шоколад, клубника, банан natural, vanilla, chocolate, strawberry, banana	ваниль, клубника, шоколад vanilla, strawberry, chocolate	ваниль vanilla
Показания Indications	Важно разнообразие вкусов The variety of tastes is important Нужна стерильная смесь Sterilized formula is needed	Желательно наличие пробиотиков Probiotics are needed Экономическая выгода Economical packaging	Ограничение по объему Fluid restriction Склонность к запорам Constipation tendency

Примечание. ФОС – фруктоолигосахариды.

Note. FOS – fructooligosaccharides.

отсутствия качественной обратной связи с пациентами из других регионов Российской Федерации, которые были выписаны для продолжения наблюдения и лечения по месту жительства.

Клиническая эффективность сипинга оценивалась на основании динамики суррогатного параметра НС – ИМТ в 2 контрольных точках – начало терапии и ее завершение. Медиана ИМТ до и после терапии сипингом составила 14,5 и 14,5 у детей 2–8 лет, $p = 0,12$; 15,2 и 14,7 у пациентов 9–12 лет, $p = 0,009$; 17,1 и 16,3 у больных 13–18 лет, $p = 0,0000$ (рис. 3).

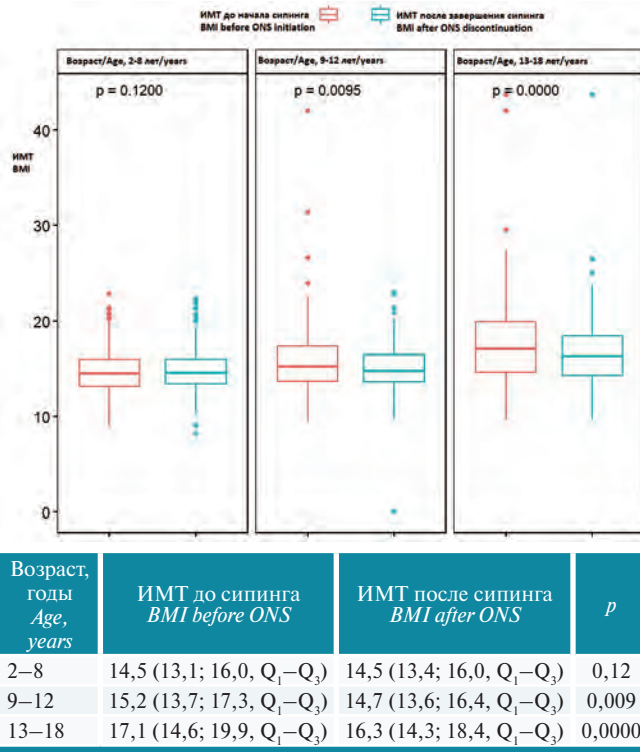


Рис. 3. Динамика ИМТ до начала и после завершения терапии сипингом в 3 возрастных группах

Fig. 3. BMI dynamics before and after ONS therapy in three age groups

Снижение ИМТ на фоне терапии сипингом у детей старшей возрастной группы, по нашим представлениям, связано с трудностью достижения 100 % алиментации пациентов из-за синдрома желудочно-кишечной токсичности как следствие сниженной ассимиляции нутриентов, а также катаболического эффекта на фоне инфекционных осложнений и терапии глюкокортикостероидами.

В то же время следует отметить, что в 50 % случаев пациенты недополучали питательные вещества за счет сипинга либо по причине гипорексии, либо из-за ограничения количества смеси от расчетной в целях профилактики развития побочных явлений при дополнительной нагрузке гиперосмотическим субстратом на кишечник.

Полученные данные в настоящем исследовании в целом отражают актуальную проблему недостижения при ТГСК целевой калорийности как естественного рациона, так и различных видов НП. Действительно, обеспечение адекватной калорийности питания на

фоне скомпрометированной пищеварительной системы в попытке профилактики и коррекции БЭН является ярким примером палки о двух концах – повышение количества смеси сопряжено с более высоким риском нежелательных гастроэнтерологических явлений. Эти реалии не позволяют однозначно судить об эффективности дополнительного перорального питания в контексте влияния на антропометрические показатели больного.

Тем не менее следует отметить, что сипинг изолированно или в составе НП позволяет поддерживать приемлемый уровень алиментации ребенка, удерживая ИМТ в пределах средних значений возрастной нормы, с тенденцией к снижению массы тела у подростков.

Удовлетворительная толерантность сипинга в общей когорте больных составила 96,1 % ($n = 948$), в определение которой входило отсутствие развития или усугубления уже существующего диспепсического и/или диарейного синдрома и реакций пищевой непереносимости при условии соблюдения правил употребления сипинга, таких как выбор клинически обоснованной смеси с учетом пищевого анамнеза, дробный прием, постепенное наращивание дозы, комнатная температура смеси.

В сравнении с группой больных с удовлетворительной толерантностью случаи сниженной переносимости – 3,9 % ($n = 38$) – были характерны у более взрослых пациентов, медиана возраста – 13,5 года (4,0; 15,8, Q_1 – Q_3) и 7 лет (3,0; 12,0, Q_1 – Q_3), $p = 0,002$. Наиболее убедительным объяснением может быть наличие малочисленной группы больных, увеличение численности которой при продолжении исследования потенциально изменит результаты в сторону нивелирования этого параметра. Второй аспект – это большая частота случаев гипотрофии у подростков на момент начала сипинга, которая косвенно является отражением токсических последствий противоопухолевого лечения и сопряжена со сниженными адаптационными резервами организма, в том числе ассимилировать гиперкалорическую смесь. Третий аспект – это привычка и более выраженная приверженность детей младшего возраста к смесям, сладким продуктам, в частности жидкой консистенции – соки, какао, питьевые йогурты.

Следующим негативно влияющим фактором на вероятность сниженной переносимости была хроническая РТПХ – 52 % ($n = 181$) в группе с удовлетворительной переносимостью и 91,3 % ($n = 21$) – со сниженной, $p = 0,001$. Причинами худшей переносимости сипинга в случае наличия или последствий перенесенной РТПХ является вовлеченность в патологический процесс слизистой ЖКТ в виде атрофии энтероцитов, фибротических изменений стенки кишки, длительная терапия блокаторами протонной помпы, что провоцирует нарушение пристеночного пищеварения [25]. Дополнительными аспектами могут быть дисфункция органов внутренней секреции в виде субклинического гипотиреоза, экзокринная недостаточность поджелу-

дочной железы, дефицит гормона роста и инсулино-резистентность [26, 27].

Третьим фактором сниженной толерантности был неприятный вкус смеси – 12,1 % ($n = 115$) в группе пациентов с удовлетворительной переносимостью и 42,1 % ($n = 16$) в группе со сниженной переносимостью, $p < 0,001$.

На примере более однородной группы пациентов с ТГСК от аллогенного донора ($n = 731$) по сравнению с общей когортой больных сниженная толерантность сипинга определялась несколько чаще – 4,5 % ($n = 33$) и 3,9 % ($n = 38$) случаев соответственно. Среди неблагоприятных факторов выявлена хроническая РТПХ (91,3 %, $n = 21$, $p = 0,001$), в то время как гипорексия (36,4 %, $n = 12$, $p = 0,28$), синдром мальдигестии (30,3 %, $n = 10$, $p = 0,73$) и синдром мальабсорбции (42,4 %, $n = 14$, $p = 0,1$) не оказывали негативного влияния.

В 86,7 % случаев пациенты характеризовали вкус смеси словом «нравится», при этом у маленьких детей критерием приверженности было отсутствие отказа от бутылочки со смесью.

Однако среди испытуемых, употреблявших сипинг более одной недели с приятным для них вкусом ($n = 810$), в 8,8 % ($n = 79$) наблюдений развилось приедание. Профилактика приедания за счет адекватного выбора смеси и ее количества, мотивация пациента увеличивают комплаентность сипинга, что имеет важное клиническое значение. Так, в группе больных, которым не нравились органолептические свойства смесей ($n = 131$), было отмечено увеличение частоты сниженной толерантности с 2,6 ($n = 22$) до 12,2 % ($n = 16$), $p < 0,001$. Также чаще требовалось применение комбинированной нутриционной терапии: энтеральное питание – 1,6 % ($n = 14$) и 10,7 % ($n = 14$), парентеральное питание – 13,2 % ($n = 113$) и 27,5 % ($n = 36$), $p < 0,001$.

В заключение стоит отметить, что в целом организация качественных исследований в области нутриционной терапии крайне затруднительна из-за гетерогенности групп испытуемых, трудоемкости процесса сбора первичных данных о характере питания пациента, где присутствует доля субъективизма, наличия большого количества факторов, которые могут оказывать влияние на НС. Эти нюансы требуют взвешенной реакции при интерпретации полученной информации в ходе того или иного исследования.

Также представляется неприемлемым переносить личные пищевые традиции и представления о правильном питании в клиническую практику без подкрепления знаниями в области детской диетологии, гастроэнтерологии и эндокринологии, и делать обобщающие для всех пациентов умозаключения, основываясь только на единичных клинических наблюдениях.

Заключение

Дополнительное пероральное питание является образцом удобной и значимой технологии НП при лечении онкогематологических и наследственных заболеваний у детей, включая использование метода ТГСК, которое обладает высоким профилем клинической безопасности и приверженности, в том числе на фоне дисфункции пищеварительной системы.

Разнообразный состав смесей для сипинга и выбор вкусов позволяют использовать данный вид питания в различных клинических ситуациях, он может быть рекомендован в качестве добавки к естественному рациону питания, учитывая крайне высокую частоту гипорексии и риск развития БЭН при ХТ и ТГСК.

Требуется проведение проспективных рандомизированных исследований для получения более точной информации о преимуществах и недостатках сипинга в детской онкогематологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T.S., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C., Bischoff S.C. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898–913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
- Fuji S., Takano K., Mori T., Eto T., Taniguchi S., Ohashi K., Sakamaki H., Morishima Y., Kato K., Miyamura K., Suzuki R., Fukuda T. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1505–12. doi: 10.1038/bmt.2014.178/.
- Lee J.L.C., Leong L.P., Lim S.L. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):469–80. doi: 10.1007/s00520-015-2958-4.
- Casirati A., Salcedo I., Cereda E., Chabannon C., Ruggeri A., Kuball J., Clout R., Mooyaart J.E., Kenyon M., Caccialanza R., Pedrazzoli P., Kisch A.M.; Cellular Therapy and Immunobiology Working Party; Nurses Group of the EBMT. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation on behalf of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP) and the Nurses Group (NG) of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(9):965–72. doi: 10.1038/s41409-023-02018-z.
- Jiang H., Zhang J.C., Zeng J., Wang L., Wang Y., Lu C.D., Deng L., Deng H., Wang K., Sun M.W., Zhou P., Yuan T., Chen W. Gut, metabolism and nutritional Support for COVID-19: Experiences from China. *Burns Trauma.* 2020;8:tkaa048. doi: 10.1093/burnst/tkaa048.

6. Ramos A., Joaquin C., Ros M., Martin M., Cachero M., Sospedra M., Martínez E., Sánchez Migallón J.M., Sendrós M.J., Soldevila B., Puig-Domingo M. Impact of COVID-19 on nutritional status during the first wave of the pandemic. *Clin Nutr.* 2022;41(12):3032–7. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.001.
7. Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care.* 2013;19(2):121–8. PMID: 23448109.
8. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. Под ред. проф. Луфта В.М. СПб.: «Арт-Экспресс», 2023. 556 с. [Luft V.M. Guide to clinical nutrition. Ed. by Prof. Luft V.M. SPb.: “Art-Express”, 2023. 556 p. (In Russ.)].
9. Di Cara M., Rizzo C., Corallo F., Cardile D., Calabrò R.S., Quartarone A., Buda M., Cucinotta F. Avoidant restrictive food intake disorder: a narrative review of types and characteristics of therapeutic interventions. *Children (Basel).* 2023;10(8):1297. doi: 10.3390/children10081297.
10. Khanna D., Yalawar M., Saibaba P.V., Bhatnagar S., Ghosh A., Jog P., Khadilkar A.V., Kishore B., Paruchuri A.K., Pote P.D., Mandyam R.D., Shinde S., Shah A., Huynh D.T.T. Oral nutritional supplementation improves growth in children at malnutrition risk and with picky eating behaviors. *Nutrients.* 2021;13(10):3590. doi: 10.3390/nu13103590.
11. Kistler B.M., Benner D., Burrowes J.D., Campbell K.L., Fouque D., Garibotto G., Kopple J.D., Kovesdy C.P., Rhee C.M., Steiber A., Stenvinkel P., Ter Wee P., Teta D., Wang A.Y.M., Kalantar-Zadeh K. Eating during hemodialysis treatment: a consensus statement from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28(1):4–12. doi: 10.1053/j.jrn.2017.10.003.
12. Sabatino A., Piotti G., Cosola C., Gandolfini I., Kooman J.P., Fiaccadori E. Dietary protein and nutritional supplements in conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018;31(6):583–91. doi: 10.1111/sdi.12730.
13. Wobith M., Weimann A. Oral nutritional supplements and enteral nutrition in patients with gastrointestinal surgery. *Nutrients.* 2021;13(8):2655. doi: 10.3390/nu13082655.
14. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине. Современная онкология. 2019;21(4):35–44. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190702. [Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2019;21(4): 35–44. (In Russ.)].
15. de van der Schueren M.A.E., Laviano A., Blanchard H., Jourdan M., Arends J., Baracos V.E. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1141–53. doi: 10.1093/annonc/mdy114.
16. Tan S., Meng Q., Jiang Y., Zhuang Q., Xi Q., Xu J., Zhao J., Sui X., Wu G. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: A randomised clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(1):47–53. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.038.
17. Барановский Ю.А. Диетология. 5-е изд. Под ред. Барановского А.Ю. СПб.: Питер, 2017. 1104 с. (Серия «Спутник врача»).
- [Baranovsky Yu.A. *Dietology.* 5th ed. Ed. Baranovsky A.Yu. SPb.: Piter, 2017. 1104 p. (Series “Doctor’s Companion”). (In Russ.)].
18. Электронный ресурс: https://allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_PCC_Food_intolerance_2019.pdf (дата обращения, 20.01.2024). [Electronic resource: https://allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_PCC_Food_intolerance_2019.pdf (appeal date 20.01.2024)].
19. Lopez J.P., Katan J., Doppelt A., Nowak-Węgrzyn A., Bunyavanich S. Not so sweet: true chocolate and cocoa allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2868–71. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.023.
20. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Хавкин А.И., Ситкин С.И., Серкова М.Ю., Орешко Л.С., Лапинский И.В. Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 1. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):103–10. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-103-110. [Bakulin I.G., Avalueva E.B., Khavkin A.I., Sitkin S.I., Serkova M.Yu., Oreshko L.S., Lapinsky I.V. Gluten-related disorders: current concepts. Part 1. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2021;16(6):103–10. (In Russ.)].
21. Ringwald-Smith K., Hillman H., Gibbons K., Epperly R. Nutrition management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: guidelines, gaps, and research. *Nutr Clin Pract.* 2023;38(4):731–47. doi: 10.1002/ncp.11018.
22. Zhang Z., Li F., Hannon B.A., Hustead D.S., Aw M.M., Liu Z., Chuah K.A., Low Y.L., Huynh D.T.T. Effect of oral nutritional supplementation on growth in children with under nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13(9):3036. doi: 10.3390/nu13093036.
23. Evans J., Green D., Gibson F., O’Connor G., Lanigan J. Complications and outcomes of gastrostomy versus nasogastric tube feeding in paediatric allogeneic bone marrow transplant: a prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:58–70. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.02.022.
24. Murray S.M., Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane database of systematic reviews 2017, Issue 3.* Art. No.: CD002920. doi: 10.1002/14651858.CD002920.pub4.
25. Sung A.D., Hassan S., Cardona D.M., Wild D., Nichols K.R., Mehdikhani H., Balmadri B., Detweiler C.J., Shealy M., Cirrincione C., Li Z., Poleski M., Dalton T.E., Siamakpour-Reihani S., Chao N.J., Sullivan K.M. Late gastrointestinal complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):734–40. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.772.
26. Leung W., Ahn H., Rose S.R., Phipps S., Smith T., Gan K., O’Connor M., Hale G.A., Kasow K.A., Barfield R.C., Madden R.M., Pui C.H. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):215–24. doi: 10.1097/MD.0b013e31812f864d.
27. Станчева Н.В. Качество жизни и отдаленные осложнения у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 20 с. [Stancheva N.V. *Quality of life and long-term complications in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.)*. SPb., 2009. 20 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 21.01.2024. Принята в печать: 27.02.2024.

Article was received by the editorial staff: 21.01.2024. Accepted for publication: 27.02.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-54-60>



Эпидемиология злокачественных новообразований у детей младшего возраста в Кыргызской Республике

Э.К. Макимбетов¹, Т.У. Талгат², А.А. Сорокин¹, А.А. Аманкулова³, Т.А. Тиллоев¹, Н.М. Мамашов⁴

¹ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина»; Кыргызская Республика, 720000, Бишкек, ул. Киевская, 44;

²Ошская областная детская больница; Кыргызская Республика, Ош, ул. Салиевой, 56;

³Национальный центр охраны материнства и детства Минздрава Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, 190;

⁴Ошский государственный университет; Кыргызская Республика, 723500, Ош, ул. Ленина, 33

Контактные данные: Эмил Кожошович Макимбетов makimbetovemil@rambler.ru

Актуальность. За последние годы произошли значительные успехи в диагностике и лечении злокачественных опухолей у детей. Увеличение выживаемости и, следовательно, снижение показателей смертности в развитых странах мира связаны не только с улучшением методов диагностики и лечения, но и своевременной регистрацией первичных случаев рака. В мире наблюдается значительная географическая, половозрастная и этническая вариабельность в распространенности рака у детей. Злокачественные новообразования (ЗНО), встречающиеся у детей младшего возраста, часто имеют клинические и биологические свойства, которые отличаются от свойств тех же гистологических типов ЗНО, встречающихся у детей старшего возраста.

Цель исследования — изучить аспекты дескриптивной эпидемиологии злокачественных опухолей у детей младшего возраста в Кыргызской Республике.

Материалы и методы. За 15 лет (2008–2022 гг.), по данным популяционного регистра, было зарегистрировано 517 случаев ЗНО у детей в младшей возрастной группе (0–4 лет). Подсчитаны грубые и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости с использованием мирового стандартного населения в зависимости от пола, возраста, этнической группы и региона. Использованы данные о среднегодовой численности детского населения республики по материалам Национального Статистического Комитета.

Результаты и обсуждение. Мальчиков было 311 (60,1 %), девочек — 206 (39,9 %). Соотношение по полу составило 1,51. В структуре ЗНО у детей младшего возраста на 1-м месте находились лейкозы — 172 (33 %) случая. На 2-м месте были опухоли почек (нефробластома) — 77 (15 %) случаев. На 3-м месте находилась ретинобластома — 59 (11 %) случаев. Среднегодовой показатель заболеваемости мальчиков в городской популяции был зарегистрирован на уровне 85,7, а в сельской — 54,8 на 1 млн соответствующей популяции ($p = 0,023$). Заболеваемость среди коренных этнических групп (кыргызов и узбеков) была зарегистрирована на уровне 58,5 и 76,7 соответственно. Отмечено статистически достоверное увеличение показателя заболеваемости ЗНО у детей русской этнической группы (121,7) по сравнению с другими национальностями. Относительно высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в г. Бишкеке, Джалал-Абадской и Иссык-Кульской областях.

Заключение. В младшей возрастной группе заболеваемость ЗНО выше по сравнению со средним и старшим детским возрастом, но относительно ниже, чем в развитых странах мира. Необходимо дальнейшее изучение особенностей распространенности опухолей у детей в Кыргызстане с использованием больших групп и аналитических методов эпидемиологии.

Ключевые слова: рак, злокачественные новообразования, дети, младший возраст, заболеваемость, показатель, пол, этническая группа, вариабельность

Для цитирования: Макимбетов Э.К., Талгат Т.У., Сорокин А.А., Аманкулова А.А., Тиллоев Т.А., Мамашов Н.М. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей младшего возраста в Кыргызской Республике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):54–60.

Информация об авторах

Э.К. Макимбетов: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>, SPIN-код: 8410-5230, Author ID: 956808

Т.У. Талгат: врач отделения детской онкологии и гематологии Ошской областной детской больницы, e-mail: talatuulatalgat94@gmail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-2526-7032>

А.А. Сорокин: к.б.н., доцент кафедры физики, мединской информатики и биологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, e-mail: aasorokin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9682-8085>, SPIN-код: 2140-0260

А.А. Аманкулова: к.м.н., врач онкогематологического отделения, ученый секретарь Национального центра охраны материнства и детства, e-mail: aytbu.amankulova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-4207-0217>, SPIN-код: 4765-6212, Author ID: 1233106

Т.А. Тиллоев: хирург-онколог, врач лучевой диагностики и медицинской визуализации, резидент кафедры онкологии и лучевой терапии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, e-mail: dr.ta.tilloev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4367-7711>, SPIN-код: 1635-2910

Н.М. Мамашов: к.м.н., доцент кафедры онкологии, оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета ОшГУ, e-mail: mamashov74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7380-1552>, SPIN-код: 1635-2910, Author ID: 1109872

Вклад авторов

Э.К. Макимбетов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы
Т.У. Талгат, Т.А. Тиллоев: сбор материала, анализ данных
А.А. Сорокин: статистическая обработка данных
А.А. Аманкулова: сбор материала, составление резюме
Н.М. Мамашов: сбор материала

Epidemiology of malignant neoplasms in young children in the Kyrgyz Republic

E.K. Makimbetov¹, T.U. Talgat², A.A. Sorokin¹, A.A. Amankulova³, T.A. Tilloev³, N.M. Mamashov⁴

¹Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin; 44 Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic; ²Osh Regional Children's Hospital; 56 Salievoy St., Osh, Kyrgyz Republic; ³National Center for Maternal and Child Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 190 Akhunbayeva St., Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁴Osh State University; 33 Lenina St., Osh, 723500, Kyrgyz Republic

Actuality. In recent years, there have been significant advances in the diagnosis and treatment of malignant tumors in children. An increase in survival and, consequently, a decrease in mortality rates in developed countries of the world is associated not only with improved methods of diagnosis and treatment, but also with timely registration of primary cancer cases. There is significant geographical, gender, age and ethnic variability in the spread of cancer in children in the world. Cancers found in young children often have clinical and biological properties that differ from those of the same histological type of cancer found in older children.

The purpose of the study. To study the aspects of descriptive epidemiology of malignant tumors in young children in the Kyrgyz Republic.

Material and methods. Over 15 years (2008–2022), according to the population registry, 517 cases of cancer were registered in children in the younger age group (0–4 years). Crude and age-standardized rates were calculated using the world standard population, depending on gender, age, ethnic group and region. The data on the average annual number of children in the republic based on the materials of the National Statistical Committee were used.

Results and discussion. By gender, there were 311 (60.1 %) boys and 206 (39.9 %) girls. The sex ratio of boys/girls was 1.51. Leukemia was in the first place in the structure of cancer in young children – 172 (33 %) cases or. Kidney tumors (nephroblastoma) were in second place with a frequency of 77 (15 %) cases. The third one had eye tumors (retinoblastoma) with a frequency of 59 (11 %) cases. The average annual incidence of boys in the urban population was registered at 85.7, and in rural areas – 54.8 per 1 million of the corresponding population ($p = 0.023$). The incidence among indigenous ethnic groups (kyrgyzs and uzbeks) was recorded at 58.5 and 76.7, respectively. There was a statistically significant increase in the incidence of cancer in children of the Russian ethnic group (121.7) compared with other nationalities. Relatively high levels of morbidity were registered in Bishkek, Jalal-Abad and Issyk-Kul regions.

Conclusion. In the younger age group, the incidence of malignant tumors is higher than in middle and older childhood, but relatively lower than in developed countries. It is necessary to further study the features of the spread of tumors in children in Kyrgyzstan using large groups and analytical methods of epidemiology.

Key words: cancer, malignant neoplasms, children, young age, morbidity, indicator, gender, ethnic group, variability

For citation: Makimbetov E.K., Talgat T.U., Sorokin A.A., Amankulova A.A., Tilloev T.A., Mamashov N.M. Epidemiology of malignant neoplasms in young children in the Kyrgyz Republic. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):54–60.

Information about the authors

E.K. Makimbetov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>, SPIN-code: 8410-5230, Author ID: 956808

T.U. Talgat: Doctor of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Osh Regional Children's Hospital, e-mail: talatuulatalgat94@gmail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-2526-7032>

A.A. Sorokin: Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Physics, Medical Informatics and Biology at Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, e-mail: aasorokin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9682-8085>, SPIN-code: 2140-0260

A.A. Amankulova: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Oncohematology Department, Scientific Secretary at National Center for Maternal and Child Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, e-mail: aytbu.amankulova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-4207-0217>, SPIN-code: 4765-6212, Author ID: 1233106

T.A. Tilloev: Surgeon-Oncologist, Doctor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Resident of the Department of Oncology and Radiation Therapy at Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, e-mail: dr.ta.tilloev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4367-7711>, SPIN-code: 1635-2910

N.M. Mamashov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Faculty of Medicine at Osh State University, e-mail: mamashov74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7380-1552>, SPIN-code: 1635-2910, Author ID: 1109872

Authors' contributions

E.K. Makimbetov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, development of the article design, preparation of a list of references

T.U. Talgat, T.A. Tilloev: collection of material, data analysis

A.A. Sorokin: statistical data processing

A.A. Amankulova: collection of material, composing a resume

N.M. Mamashov: collection of material

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

Ежегодно в мире регистрируется около 400 тыс. детей (0–19 лет) с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) [1]. За последние годы произошли значительные успехи в диагностике и лечении злокачественных опухолей у данной категории пациентов. Такое значительное увеличение показателей выживаемости и, следовательно, снижение показателей смертности в развитых странах мира, скорее всего, связано с улучшением методов диагностики и лечения, произошедшим с 1990-х годов, чему способствовала концентрация детских онкологических больных в специализированных онкологических центрах [2]. В странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает 80 % детей, 200 000 пациентов, у которых ежегодно диагностируются ЗНО, имеют ограниченный доступ к лечению и только около 25 % выживают. Разница в выживаемости детей со ЗНО между странами с высоким и низким уровнем дохода продолжает увеличиваться по мере того, как в первых разрабатываются новые методы лечения, но не внедряются во вторых [3, 4].

ЗНО, встречающиеся у детей младшего возраста, часто имеют клинические и биологические особенности по сравнению с теми же гистологическими вариантами у детей старшего возраста. Распределение ЗНО по гистологическому варианту у младенцев и у детей старшего возраста также различается [5]. Chao-Ping Yang et al. сообщили о случаях ЗНО за 10-летний период у 120 детей в возрасте до 5 лет (66 мальчиков и 54 девочки), включая 17 новорожденных. Пятью основными подтипами ЗНО были лейкемия – у 34 (28,3 %) младенцев, ретинобластома (РБ) – у 19 (15,8 %), нейробластома (НБ) – у 16 (13,3 %), опухоль половых клеток – у 15 (12,5 %) и опухоль головного мозга – у 14 (11,7 %). Общая безрецидивная выживаемость составила 54,2 % (65/120) при средней продолжительности наблюдения выживших 7,6 года. Случаи заболеваний у младенцев составили 9,5 % общего числа 1269 детей с раком, диагностированным в возрасте до 15 лет. Процентное распределение основных видов ЗНО было различным в группах младенцев и детей младшего возраста. Согласно анализу данных Тайваньской группы детской онкологии, уровень заболеваемости ЗНО у младенцев на Тайване за 1995–2004 гг. составил 207,6 на 1 млн [6]. Это исследование подтвердило, что для детского лейкоза и рабдоидной опухоли прогноз очень неблагоприятен, в то время как для эмбриональных опухолей и новообразований половых клеток он более благоприятен [7].

В другом исследовании (Ping-Ping Bao et al., 2013), проведенном в Шанхае (Китай) за период с 2002 по 2010 г., были диагностированы 868 случаев злокачественных солидных опухолей у детей, что составило 65,8 % всех случаев ЗНО. Показатель заболеваемости составил 80,2 на 1 млн населения и был выше у мальчиков (86,3), чем у девочек (73,8), с отно-

сительным риском (ОР) = 1,2 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0–1,3). Уровень заболеваемости был самым высоким в первые 5 лет жизни – 93,4 случая на 1 млн детской популяции. Возрастные показатели заболеваемости в возрастных группах 5–9 и 10–14 лет составили 65,2 и 79,3 соответственно. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС), лимфомы, опухоли половых клеток, НБ и саркомы мягких тканей были наиболее распространенными солидными опухолями у детей с показателями заболеваемости 23,8; 11,0; 7,8; 7,7 и 6,8 на 1 млн детской популяции соответственно. Структура варьировалась в разных возрастных группах. Эмбриональные опухоли, такие как НБ, РБ, чаще встречались у детей в возрасте 0–4 лет, тогда как эпителиальные опухоли и новообразования костей чаще развивались у детей в возрасте 10–14 лет [8]. В серии исследований, проведенных в Индии, наиболее распространенными опухолями у мальчиков в группе 0–4 года были острые лейкозы (25,5 %), опухоли мочеполовой системы (6,8 %), РБ (6,3 %) и опухоли ЦНС (4,9 %) [9].

По некоторым литературным данным, у детей младенческого (до 1 года) и раннего (1–4 года) возрастов на ЗНО приходится 30–40 % всех злокачественных опухолей (до 15 лет) [10, 11]. Это обуславливает относительно высокие стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости в раннем возрасте (190–220 на 1 млн детской популяции), тогда как для всех возрастов (0–15 лет) показатель был зарегистрирован на уровне 170–190 на 1 млн [12]. Также исследователями показано, что во всем мире наблюдается медленный, но неуклонный рост заболеваемости ЗНО у детей, в том числе в младших возрастных группах. Так, ежегодное увеличение показателя заболеваемости всеми типами опухолей колеблется от 0,6 до 1,0 %, причем он более выражен у девочек, чем у мальчиков. Статистически значимое увеличение было выявлено для эпителиальных опухолей, меланомы и новообразований головного мозга [13]. Однако, по данным регистра Италии, статистически значимое увеличение заболеваемости отмечено за счет лейкемий у мальчиков (+ 5,7 %) и лимфом (+ 6,3 %) за 1998–2008 гг. [14].

Многие аспекты этиологии и патогенеза ЗНО у детей в настоящее время остаются неясными. Существует значительная расовая/этническая, географическая и половозрастная вариабельность в распространении опухолей у детей. Имеются определенные трудности в диагностике и лечении опухолей у детей раннего и младшего возраста [15]. Большинство младенческих видов ЗНО являются наследственными и генетически обусловлены [16, 17]. Знание бремени рака среди детского населения, его возрастных тенденций и возможности международного сравнения являются важной отправной точкой для программ борьбы с этим недугом.

Цель исследования – проанализировать заболеваемость ЗНО в младшей возрастной группе у детей Кыргызской Республики.

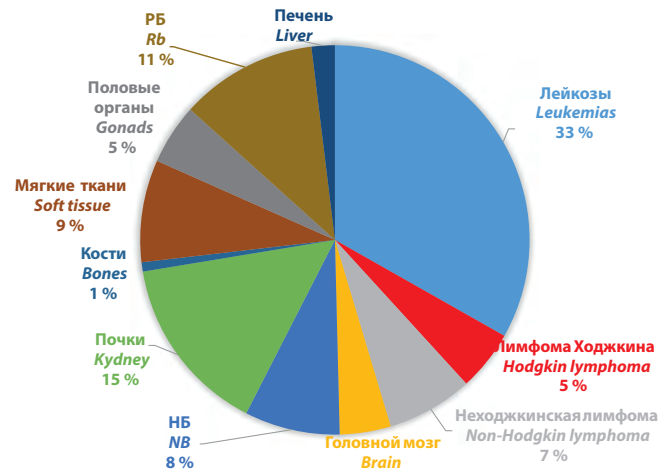
Материалы и методы

Все данные были взяты из Госпитального онкологического регистра Национального центра онкологии и гематологии Минздрава Кыргызской Республики. Всего за период с 2008 по 2022 гг. (15 лет) в городах и областях страны среди мальчиков и девочек в возрасте от 0 до 4 лет было зарегистрировано 517 случаев ЗНО. Были подсчитаны грубые (интенсивные) и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости с 95 % ДИ и данными мирового стандартного населения. Использованы данные о среднегодовой численности детского населения республики по материалам Национального статистического комитета. Были проанализированы текущие характеристики среднегодовой заболеваемости раком у детей в Кыргызстане в отношении пола, возраста (0–4 года), этнической группы и типов рака. Все виды рака были распределены по Международной классификации детского рака (ICCC ICD-O-3/IARC, 2017) по 12 основным группам. Для сравнения в 2 независимых подгруппах и выявления статистической достоверности использована программа VassarStats с вычислением критерия z .

Результаты

За исследуемый период времени было зарегистрировано всего 517 случаев злокачественных опухолей у детей в младшем возрасте, который включал младенческий (до года) и ранний (1–4 года). Мальчиков было 311 (60,1 %), а девочек – 206 (39,9 %). Структура ЗНО в данной возрастной категории представлена на рисунке. На 1-м месте находились лейкозы – 172 (33 %) случая. На 2-м месте были опухоли почек (нефробластома) – 77 (15 %). На 3-м – опухоли глаз (РБ) – 59 (11 %). Довольно часто встречались опухоли мягких тканей (44 (9 %) случая), представленные в основном рабдомиосаркомой, НБ – 41 (8 %). Несколько реже наблюдалась неходжкинская лимфома – 37 (7 %) случаев. Примерно с одинаковой частотой (по 26 (5 %) случаев) встречались опухоли половых органов и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). Опухоли ЦНС, занимающие 2-е место в общей структуре детской онкологической заболеваемости (0–19 лет), в младшей возрастной группе (0–4 лет) в нашем исследовании составили всего 22 (4 %) случая. В 2 % ($n = 10$) наблюдений встречались опухоли печени, представленные гепатобластомой. Самыми редкими были саркомы костей, которые составили 1 % всех ЗНО.

Стандартизованные показатели заболеваемости детей со ЗНО в младшей возрастной группе (0–4 лет) в зависимости от пола представлены в табл. 1. Показатель заболеваемости острыми лейкозами (лимфобластным и миелобластным) был выше у мальчиков, чем у девочек, причем статистически достоверно (критерий $z = 1,84$, $p = 0,033$). При лимфоме Ходжкина показатель заболеваемости у мальчиков и девочек был одинаковым. Выраженное различие по полу наблюдалось в показателях заболеваемости при неходжкинской лимфоме и опухолях головного



Структура онкологической заболеваемости в младшей возрастной группе (2008–2022 гг.)

Distribution of cancer incidence in the younger age group (2008–2022)

мозга, где мальчики статистически достоверно болели чаще, чем девочки ($z = 3,733$, $p < 0,001$ и $z = 1,653$, $p = 0,049$ соответственно). При НБ и опухолях мягких тканей показатель заболеваемости был одинаковым. Преобладание мальчиков над девочками наблюдалось при нефробластоме и РБ ($p < 0,05$). Из-за редкой встречаемости опухолей костей в младшем детском возрасте и малого числа наблюдений вычислить статистическую значимость не представилось возможным. Относительно редко в этой возрастной группе были зарегистрированы опухоли печени – 2,2 и 1,9 на 1 млн у мальчиков и у девочек соответственно. Таким образом, показатель заболеваемости ЗНО (все опухоли) у мальчиков младшей возрастной группы (до 4 лет) был зарегистрирован на уровне 80,2, а у девочек – 62,1 на 1 млн соответствующей популяции. Различие между величинами было статистически недостоверным (критерий $z = 1,428$, $p = 0,0724$), хотя отмечена значительная тенденция в относительно высоких показателях заболеваемости у мальчиков, по сравнению с девочками.

Детей, больных раком, в городской местности было зарегистрировано 186 (115 мальчиков и 71 девочка). В сельской местности – 196 мальчиков и 126 девочек (табл. 2).

При подсчете показателей заболеваемости ЗНО у детей младшего возраста в зависимости от условий проживания (город или село) были получены следующие различия. Заболеваемость детей лейкозами в младшей возрастной группе среди мальчиков в городской популяции была зарегистрирована на уровне 29,8, а в сельской – 18,1 на 1 млн соответствующей популяции, различия статистически недостоверны ($z = 1,048$, $p = 0,147$). Среди девочек в сельской популяции показатель заболеваемости лейкемией был зарегистрирован на уровне 16,5, что ниже, чем в городской популяции (19,4), $p > 0,05$. Показатель заболеваемости лимфомой Ходжкина среди мальчиков в городе составил 4,5, а в селе – 2,2 ($p > 0,05$). Аналогично не было различий в заболеваемости лим-

Таблица 1. Стандартизованные показатели заболеваемости детей со ЗНО в младшей возрастной группе (0–4 года) в зависимости от пола на 1 млн детской популяции

Table 1. Standardized incidence rates of children with malignant neoplasms in the younger age group (0–4 years) depending on gender per 1 million child population

Вид рака Type of cancer	Мальчики Boys		Девочки Girls		Достоверность Credibility
	абс. abs	95 % ДИ 95 % CI	абс. abs	95 % ДИ 95 % CI	
Лейкозы Leukemia	97	23,2 (20,4–26,4)	75	19,7 (17,1–22,7)	$z = 1,155, p = 0,124$
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	13	2,9 (2,0–4,2)	13	3,0 (2,1–4,3)	$p > 0,05$
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	29	6,6 (5,2–8,4)	7	6,6 (5,2–8,4)	$z = 2,619, p = 0,004$
Опухоли головного мозга Brain tumors	16	4,6 (3,4–6,1)	8	2,4 (1,6–3,6)	$z = 0,69, p = 0,245$
НБ NB	20	6,5 (5,1–8,3)	21	7,0 (5,5–8,8)	$p > 0,05$
Нефробластома Nephroblastoma	46	11,2 (9,3–13,5)	31	10,3 (8,5–12,5)	$z = 0,035, p = 0,486$
Опухоли костей Bone tumors	2	0,4 (0,2–1,0)	2	0,5 (0,2–1,2)	–
Опухоли мягких тканей Soft tissue tumors	21	6,7 (5,3–8,5)	23	6,5 (5,1–8,3)	$p > 0,05$
Опухоли гонад Gonadal tumors	26	6,7 (5,3–8,5)	–	–	–
РБ Rb	37	9,2 (7,5–11,3)	22	8,5 (6,9–10,5)	$z = 0,464, p = 0,321$
Гепатобластома Hepatoblastoma	4	2,2 (1,4–3,3)	6	1,9 (1,2–3,0)	–
Всего Total	311	80,2	208	62,1	$z = 1428, p = 0,07$

Таблица 2. Число больных и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости злокачественными опухолями в зависимости от пола у детей младшего возраста, зарегистрированных в сельской и городской популяциях (2008–2020 гг.)

Table 2. Number of patients and age-standardized incidence rates of malignant tumors depending on gender in young children registered in rural and urban populations (2008–2020)

Вид рака Type of cancer	Мальчики Boys				Девочки Girls			
	город city		село village		город city		село village	
	абс. abs	станд. stand.	абс. abs	станд. stand.	абс. abs	станд. stand.	абс. abs	станд. stand.
Лейкозы Leukemia	40	29,8	57	18,1	25	19,4	50	16,5
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	6	4,5	7	2,2	7	5,4	6	2,0
Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	12	8,9	17	5,4	3	2,3	4	1,3
Опухоли головного мозга Brain tumors	6	4,5	10	3,2	2	1,6	4	1,3
НБ NB	9	6,7	11	3,5	9	7,0	12	4,0
Нефробластома Nephroblastoma	17	12,7	29	9,2	14	10,9	17	5,6
Опухоли костей Bone tumors	–	–	2	0,6	–	–	2	0,7
Опухоли мягких тканей Soft tissue tumors	5	3,7	16	5,1	7	5,4	16	5,3
Опухоли гонад Gonadal tumors	6	4,5	20	6,8	–	–	–	–
РБ Rb	13	9,7	24	7,6	3	2,3	19	6,3
Гепатобластома Hepatoblastoma	1	0,7	3	0,1	–	–	6	2,0
Всего Total	115	85,7	196	54,8	70	54,3	136	45,0

фогранулематозом среди девочек в рассматриваемых 2 популяциях детей. При неходжкинской лимфоме показатель заболеваемости среди мальчиков в городской популяции составил 8,9, а в сельской – 5,4 (разность недостоверна, $z = 0,516, p = 0,302$). Среди девочек заболеваемость для неходжкинской лимфомы в городе составила 2,3, в селе – 1,3 ($p > 0,05$).

Как у мальчиков, так и у девочек не было статистически значимых различий при расчете показателя заболеваемости опухолями головного мозга и НБ в сельской и городской популяциях. Незначительная тенденция в сторону повышения показателя заболеваемости опухолями мягких тканей была отмечена у мальчиков в городской популяции ($p = 0,09$). Среди девочек заболеваемость опухолями мягких тканей была примерно одинаковой в обеих популяциях.

Нефробластома, или опухоль Вильмса, является наиболее часто встречаемой у детей младшего возраста, как и острые лейкомии. В нашем исследовании заболеваемость среди мальчиков была зарегистрирована на уровне 12,7 в городской и 9,2 в сельской популяциях ($z = 0,003, p = 0,49$). Опухоли половых органов у девочек не зарегистрированы, тогда как у мальчиков они были представлены эмбриональным раком и тератобластомой яичка. Из-за малого числа зарегистрированных детей с гепатобластомой сравнение показателей не представилось возможным.

Таким образом, среднегодовой показатель заболеваемости мальчиков в городской популяции был зарегистрирован на уровне 85,7, а в сельской – 54,8 на 1 млн соответствующей популяции. Разность между показателями была статистически достоверной ($z = 1,993, p = 0,023$). Заболеваемость девочек в обеих популяциях была ниже, чем у мальчиков, 54,3 в городе и 45,0 в селе, но не достоверно ($z = 0,678, p = 0,248$).

По этническому составу в Кыргызстане среднегодовая численность коренного населения (кыргызов) за исследуемый период времени составила 4 млн 690 тыс. человек. На 2-м месте находятся узбеки – 985 тыс., затем русские – 340 тыс. Заболеваемость детей злокачественными опухолями (все виды) в младшей возрастной группе (0–4 года) представлена в табл. 3.

Показатели заболеваемости злокачественными опухолями в младшей возрастной группе среди корен-

ных этнических групп населения кыргызов и узбеков были зарегистрированы на уровне 58,5 (95 % ДИ 53,9–63,4) и 76,7 (95 % ДИ 71,5–82,3) на 1 млн популяции соответственно. Среди детей узбекской национальности часто встречались опухоли почек, глаза и яичка. Высокие уровни заболеваемости злокачественными опухолями были зарегистрированы среди детей русской этнической группы – 121,7 (115,1–128,7), что было статистически достоверно выше, чем среди кыргызов и узбеков ($p < 0,001$).

При рассмотрении географической вариабельности ЗНО у детей наиболее высокие уровни заболеваемости были зарегистрированы в г. Бишкеке, Чуйской и Иссык-Кульской областях – 135,3, 114,6 и 94,3 на 1 млн популяции соответственно. Средние уровни заболеваемости были зарегистрированы в Нарынской области – 84,3 и низкие – в Баткенской, Таласской областях – 57,4 и 60,2 соответственно.

Обсуждение

Злокачественные опухоли у детей младшего возраста имеют свою специфику в распространении и структуре заболеваемости. Типы и морфологические признаки опухолей у детей младшего возраста отличались от таковых в старших возрастных группах. В структуре детской онкологической заболеваемости, по нашим данным, на младший возраст (менее 4 лет) приходилось 29,4 % случаев. Данная частота была ниже данных, которые описаны в литературных источниках, где они составляют около 40 % [18]. Возможно, это связано с недостаточной диагностикой ЗНО у детей младшего возраста, особенно в младенческом периоде. Об этом свидетельствуют некоторые авторы, например, из Беларуси. При сравнении по возрастной структуре заболеваемости в Германии и Республике Беларусь отмечается тот факт, что имела место достоверно более поздняя диагностика рабдоидных опухолей в возрастных категориях от 0 до 1 года и от 1 года до 4 лет. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза в Германии составляет 14 мес, в Беларуси – 18 мес [11]. Среднегодовой показатель заболеваемости всеми видами опухолей (0–4 года) в Кыргызстане составил 72,2, что было значительно ниже, чем в развитых странах, например в США (264,6 до 1 года и 230,7 до 4 лет) [12]. Очень низкие показатели были зарегистрированы в Индии, штате Нагаланд – 18,5 у мальчиков и 13,2 у девочек. В структуре заболеваемости в младшей возрастной группе лидировали лейкомии, которые составили 33 % с показателем 22,1 на 1 млн, что было сопоставимо с данными, полученными в США, где показатель заболеваемости был равен 18,1 [12], но ниже, чем в Индии (26,3) [9]. Ограничением данного исследования является то, что имелся определенный недоучет детей, больных раком, в младшей возрастной группе. Это обусловлено отсутствием закона об обязательном патологоанатомическом вскрытии умерших детей, религиозными убеждениями (преобладание мусуль-

Таблица 3. Заболеваемость детей злокачественными опухолями (все виды) в младшей возрастной группе (0–4 года) на 1 млн популяции (2008–2022 гг.)

Table 3. Incidence of children with malignant tumors (all types) in the younger age group (0–4 years) per 1 million population (2008–2022)

Этническая группа Ethnic group	Абс. число Abs.	Интенсивный показатель 95 % ДИ Intensive indicator 95 % CI
Кыргызы Kyrgyz	309	58,5 (53,9–63,4)
Узбеки Uzbeks	88	76,7 (71,5–82,3)
Русские Russians	86	121,7 (115,1–128,7)
Другие Other	34	64,5 (59,7–69,7)

манского населения) и отказом большинства родителей от проведения патологоанатомического исследования тел для установления точного диагноза. В Кыргызстане, как и в других странах, отмечена этническая вариабельность в распространении рака у детей. Показатели заболеваемости у кыргызов и узбеков были достоверно ниже в 1,5–2 раза, чем у русских. Различия по этнической принадлежности были выявлены и в других странах, например в США, где показатели у индейцев и аборигенов Аляски (159,5) были ниже, чем у белых (188,9), но выше, чем у черных (136,1) [19]. В большинстве случаев заболеваемость детей, проживающих в городской местности, была выше, чем в сельской местности, причем достоверно у мальчиков (85,7 и 54,8 соответственно). О неравномерности показателей заболеваемости в мегаполисах и сельских регионах свидетельствуют и другие исследования [12, 13, 20].

Заключение

В Кыргызской Республике заболеваемость ЗНО в младшей возрастной группе детей низкая по сравнению с развитыми странами мира, но сопоставима с показателями, зарегистрированными для развивающихся стран. В структуре новообразований ведущими типами ЗНО были острые лейкемии, опухоли почек, РБ, опухоли мягких тканей и НБ. Имелась географическая, этническая и половозрастная вариабельность в распространении ЗНО. В республике имеется определенный недоучет в регистрации случаев заболеваний у детей младшего возраста. Это требует дальнейшего совершенствования службы детской онкологии в стране. Полученные результаты могут определять будущие приоритеты общественного здравоохранения и научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Krejci D., Zapletalova M., Svobodova I., Pehalova L., Muzik J., Klimes D., Snajdrova L., Bajciova V., Múdry P., Kodytková D., Smelhaus V., Janotova I., Vrzalová A., Luks A., Sterba J., Stary J., Dusek L. Epidemiological Trends for Childhood and Adolescent Cancers in the Period 1994–2016 in the Czech Republic. *Klin Onkol.* 2019; 32(6):426–35. doi: 10.14735/amko2019426.
- Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2020;3(7):64–9. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-64-69. [Volkova A.R., Vakhitov H.M., Kumirova E.V. Pediatric malignant neoplasms and their accounting: global and domestic trends. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;3(7):64–9. (In Russ.)].
- Satyaranayana L., Asthana S., Labani P.S. Childhood cancer incidence in India: a review of population-based cancer registries. *Indian Pediatr.* 2014;51(3):218–20. doi: 10.1007/s13312-014-0377-0.
- Isaacs H. Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg.* 2007;42(11):1797–803. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047.
- Yang C.P., Hung I.J., Jaing T.H., Chang W.H. Cancers in infancy: percent distribution and incidence rates. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006;47(6):273–7. PMID: 17407977.
- Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(4):56–66. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66. [Teleshova M.V. Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(4):56–66. (In Russ.)].
- Bao P.P., Li K., Wu C.X., Huang Z.Z., Wang C.F., Xiang Y.M., Peng P., Gong Y.M., Xiao X.M., Zheng Y. Recent incidences and trends of childhood malignant solid tumors in Shanghai, 2002–2010. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013;51(4):288–94. PMID: 23927803.
- Das S., Kumar Paul D.K., Anshu K., Bhakta S. Childhood Cancer Incidence in India Between 2012 and 2014: Report of a Population-based Cancer Registry. *Indian Pediatr.* 2017;15(54):1033–6. doi: 10.1007/s13312-017-1207-y.
- Yang C.P., Hung I.J., Jaing T.H., Shih L.Y., Chang W.H. Cancer in infants: a review of 82 cases. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(6):463–81. doi: 10.1080/08880010591002233.
- Пролесковская И.В., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;1(8):35–42. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-35-42. [Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;1(8):35–42. (In Russ.)].
- Siegel D.A., King J.B., Lupo P.J., Durbin E.B., Tai E., Mills K., Van Dyne E., Buchanan Lunsford N., Henley S.J., Wilson R.J. Counts, incidence rates, and trends of pediatric cancer in the United States, 2003–2019. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(11):1337–54. doi: 10.1093/jnci/djad115.
- Kodytkova D., Bajciova V., Krejci D., Zapletalova M., Dusek V., Jarkovsky J., Muzik J., Klimes D., Stary J., Smelhaus V., Vrzalova A., Janotova I., Sterba J., Dusek L. Trends in incidence of childhood cancers in the Czech Republic: population-based analysis of national registries (1994–2014). *Neoplasma.* 2018;65(4):620–9. doi: 10.4149/neo_2018_170517N358.
- AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev.* 2013;37(1 Suppl 1):1–225. PMID: 23585445.
- Bao P.P., Zheng Y., Wang C.F., Gu K., Jin F., Lu W. Time trends and characteristics of childhood cancer among children age 0–14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(1):13–6. doi: 10.1002/psc.21939.DOI: 10.1002/psc.21939.
- Isaacs H. Jr. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg.* 2004;39(7):1003–13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.03.045.
- Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M., Meyers T.J., Wilhelm M., Ritz B. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/psc.24141.
- Krejci D., Zapletalova M., Svobodova I., Viera Bajciova V., Mudry P., Smelhaus V., Sterba J., Stary J., Capocaccia R., Dusek L. Childhood cancer epidemiology in the Czech Republic (1994–2016). *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101848. doi: 10.1016/j.canep.
- Bhatia S., Sather H.N., Heerema N.A., Trigg M.E., Gaynon P.S., Robison L.L. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;100(6):1957–64. doi: 10.1182/blood-2002-02-0395.
- Fathi A., Bahadoram M., Amani F. Epidemiology of Childhood Cancer in Northwest Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5459–62. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.13.5459.

Роль тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей

П.В. Краличкин, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Павел Викторович Краличкин pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru

Общезвестными функциями тромбоцитов являются участие в системе гемостаза и тромбообразование, которые в свою очередь исполняются путем их адгезии к поврежденным тканям, а также агрегации между собой с образованием гемостатической пробки, перекрывающей повреждение. Способности к адгезии и агрегации тромбоцитов определяются их специфическими мембранными гликопротеинами.

Однако функционал тромбоцитов не ограничивается исключительно тромбообразованием. К примеру, имеются данные об использовании опухолевыми клетками тромбоцитов для осуществления метастазирования. Настоящая публикация обобщает международную литературу, посвященную роли тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей.

Ключевые слова: тромбоциты, гемостаз, метастазирование, пролиферация, ангиогенез

Для цитирования: Краличкин П.В., Качанов Д.Ю., Пшонкин А.В., Жарков П.А. Роль тромбоцитов в гематогенном метастазировании опухолей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):61–6.

Информация об авторах

П.В. Краличкин: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, email:alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Вклад авторов

П.В. Краличкин: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме, научное редактирование статьи

Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, П.А. Жарков: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Role of platelets in hematogenous metastasis of tumors

P.V. Kralichkin, D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The well-known functions of platelets are participation in the hemostasis system and thrombosis, which, in turn, are performed by their adhesion to damaged tissues, as well as aggregation among themselves with the formation of a hemostatic plug that covers the lesion. The adhesion and aggregation abilities of platelets are determined by their specific membrane glycoproteins.

However, platelet functionality is not limited solely to thrombosis. For example, there is evidence for the use of platelets by tumor cells to effect metastasis. This publication summarizes the international literature on the role of platelets in hematogenous tumor metastasis.

Key words: platelets, hemostasis, metastasis, proliferation, angiogenesis

For citation: Kralichkin P.V., Kachanov D.Yu., Pshonkin A.V., Zharkov P.A. Role of platelets in hematogenous metastasis of tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):61–6.

Information about the authors

P.V. Kralichkin: Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.kralichkin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

D.Yu. Kachanov: 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, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Authors' contribution

P.V. Kralichkin: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, composing a resume, scientific edition of the article

D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, P.A. Zharkov: article design development, scientific edition 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.

1. Функции тромбоцитов

Тромбоциты являются форменными элементами крови и представляют собой небольшие безъядерные клетки размерами 2–4 мкм, циркулирующие в кровеносном русле в концентрации 150–400 тыс. кл/мкл [1]. Образование тромбоцитов из мегакариоцитов представляет собой систематический и регулируемый процесс, который происходит в костном мозге. Также имеются данные об образовании тромбоцитов в легких [1].

Срок жизни тромбоцитов составляет 5–7 дней, что в свою очередь обусловлено рядом факторов, таких как экстремальная сила сдвига в сосудистом русле и отсутствие ядра [2]. В ходе нормального жизненного цикла тромбоциты уменьшаются в размерах, вследствие чего молодые тромбоциты значительно крупнее старых. В конце жизни или после полной активации тромбоциты подвержены аутофагии нейтрофилами и макрофагами [2].

Хотя считается, что традиционная роль тромбоцитов ограничивается поддержанием гемостаза и тромбообразованием, есть данные об участии тромбоцитов в иммунном ответе [3, 4]. Экспрессия всех 9 типов Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) на поверхности тромбоцита является подтверждением этой теории [3, 4].

Наличие TLR на мембране тромбоцитов указывает на способность напрямую взаимодействовать с микробными патогенами подобно лейкоцитам. При этом для поддержания адекватного гемостаза нет необходимости в таком количестве тромбоцитов в крови [5]. Данный факт позволяет предположить, что чрезмерное количество тромбоцитов необходимо для внутрисосудистого иммунного надзора [5].

Взаимодействие TLR тромбоцитов с микроорганизмами инициирует активацию тромбоцитов, при которой клетка дегранулирует и высвобождает множество провоспалительных медиаторов [6]. Высвобождение содержимого гранул приводит к выходу примерно 300 белков и биологически активных веществ [7]. CD154 (кластер дифференцировки 154), также известный как лиганд CD40 (кластер дифференцировки 40), представляет собой мощную секреторную молекулу, вызывающую активацию лимфоцитов, тромбоциты, в свою очередь, являются основным источником растворимого CD154 [8–10]. Кроме того, тромбоциты секретируют антимикробные белки-тромбоцидины, активные формы кислорода и литические ферменты в сочетании с другими активными веществами для дальнейшего усиления иммунного ответа [11].

Способность тромбоцитов распознавать и высвобождать множество цитокинов и хемокинов в ответ на микробную инвазию — это лишь один из многих вари-

антов усиления иммунного ответа. Другим примером иммунной функции тромбоцитов является врожденная способность поглощать вирусы иммунодефицита человека, а также бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* [12, 13].

2. Патофизиология гематогенного метастазирования

Метастазирование представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который включает в себя отделение клеток от первичной опухоли, интравазацию, выживание в кровотоке, экстравазацию и последующую пролиферацию в компетентном органе [14, 15]. Все эти процессы в совокупности приводят к образованию метастазов. События, происходящие при метастазировании, высоко скоординированы, взаимосвязаны и регулируются множественными биохимическими реакциями [14, 15].

Экспериментальные данные показывают, что тромбоциты могут усугублять процесс метастазирования несколькими способами [16]. В первую очередь за счет повышения выживаемости опухолевых клеток (ОК) в кровотоке. Также за счет способности замедлять ОК в сосудистом русле, содействуя тем самым их экстравазации. Активация тромбоцитами ангиогенеза стимулирует рост метастазов [17]. На животных моделях было продемонстрировано, что снижение количества тромбоцитов в крови способствовало ингибированию процессов метастазирования [17].

2.1. Механизмы усиления метастатического потенциала тромбоцитами

Тромбоциты высвобождают гетерогенный пул везикул, который включает микрочастицы, называемые «микровезикулы, происходящие из тромбоцитов» (platelet-derived microvesicles, PMV), эктосомы размерами 100–1000 нм и мультивезикулярные эктосомы размерами 40–100 нм [18].

Биоактивные молекулы, такие как микроРНК, факторы роста и другие сигнальные молекулы, играют важную роль в перекрестном взаимодействии между тромбоцитами и ОК. Способность тромбоцитов к секреции различных молекул и активация ими сигнальных путей являются важными детерминантами выживания и распространения ОК [19]. В свою очередь, ОК должны быть способны противостоять силе сдвига, создаваемой потоком крови в сосудистом русле, которая составляет порядка 1–6 и 15 дин/см² для венозного и артериального кровообращения соответственно [20]. Однако в некоторых локусах, к примеру у стенок крупных сосудов, в местах бифуркаций или внутри камер сердца, сила сдвига может составлять около 3000 дин/см² [21]. Тромбоциты в ходе адгезии

к ОК образуют физический барьер, «щит», ограничивающий воздействие на ОК силы сдвига [22, 23].

Еще одной проблемой, с которой сталкиваются ОК в системном кровотоке, является атака иммунных клеток, в частности натуральных киллеров – НК-клеток. НК-клетки обнаруживают и уничтожают метастатические ОК, вступая в прямой контакт и лизируя их [24]. Агрегация тромбоцитов вокруг ОК действует как физический барьер для НК-клеток и защищает ОК от иммунологической делеции [25].

PMV могут по-разному подавлять функцию НК-клеток. За этот эффект в первую очередь отвечает трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor beta 1, TGF- β), экспрессируемый на поверхности PMV [21]. Имеются данные, что НК-клетки экспрессируют рецепторы семейства TGF- β , а цитотоксичность, опосредованная НК-клетками, нарушается в присутствии растворимого TGF- β за счет угнетения mTOR-пути [26]. Доказано, что TGF- β 1 на поверхности PMV способен активировать miR-183, которая в свою очередь подавляет DAP12 – важнейший рецептор стабилизации и передачи сигналов в НК-клетках [26].

После активации тромбоцитов P-селектин, который в основном присутствует в α -гранулах, может быстро экспрессироваться на поверхности тромбоцитов. Лиганд гликопротеина P-селектина 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на поверхности почти всех типов лейкоцитов и ОК. P-селектин тромбоцитов способствует агрегации тромбоцитов и ОК, что впоследствии обеспечивает защиту ОК [26].

Также активированные тромбоциты, находящиеся в непосредственной близости от ОК, могут переносить молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) на поверхность ОК, что приводит к высокому уровню экспрессии нормального МНС I класса, полученного от тромбоцитов [27]. Таким образом, ОК имитируют клетки организма, что в свою очередь помогает избежать иммунного надзора, опосредованного Т-клетками [27]. Еще одним вариантом ухода ОК от иммунного ответа является синтез фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который может ингибировать созревание и функцию дендритных клеток, основных антигенпрезентирующих клеток в организме [28, 29].

2.2. Аноикис

Клетки после отделения от внеклеточного матрикса подвергаются определенному типу апоптоза, называемому «аноикис» (греч. «бездомность»). Одной из отличительных черт ОК является устойчивость к аноикису, позволяющая им выживать при постоянном движении в кровотоке и проникать в отдаленные участки с образованием метастазов. Некоторые сигнальные пути, такие как PI3K-AKT, Ras-Erk, NF- κ B и Rho гуанозинтрифосфатаза, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor,

EGFR) и Mek-Erk, регулирующие рост и выживание клеток, подавляются в клетках, подвергающихся аноикису [30].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), активатор плазминогена урокиназного типа (urokinase-type plasminogen activator, uPA), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), интерлейкин-8 (IL-8) являются сигнальными молекулами и факторами роста, высвобождаемыми тромбоцитами при активации [31–37]. Вышеуказанные факторы способствуют устойчивости клеток к аноикису [31–37]. В.С. Luey et al. показали, что стимуляция рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) с помощью IGF-1 через путь PI3K-Akt способствует устойчивости к аноикису и увеличивает метастатическую способность клеток рака молочной железы [38]. К. Tanaka et al. выявили, что экзогенный BDNF ингибирует аноикис через рецептор TrkB в клеточных линиях колоректального рака [35]. Аналогичным образом, S. Douma et al. продемонстрировали, что путь BDNF-TrkB участвует в ингибировании аноикиса и индукции метастазирования ОК нейробластомы [32].

Оксид азота (Nitric oxide, NO) является еще одним фактором, секретлируемым активированными тромбоцитами [39]. Показано, что NO уменьшает апоптоз клеток карциномы после их отделения от первичной опухоли за счет ингибирования убиквитин-протеасомной деградации кавеолина-1 [40].

Факторы роста и цитокины, секретлируемые активированными тромбоцитами, такие как основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), HGF, TGF- β , IL-8, VEGF и BDNF индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход клеток опухоли [41–44].

3. Замедление и адгезия опухолевых клеток в сосудистом русле

Замедление и адгезия циркулирующих ОК к эндотелию сосудов является фундаментальной основой метастазирования [45]. Активированные тромбоциты играют важную роль в этом процессе [45].

Мембраны активированных тромбоцитов и PMV содержат большое количество молекул адгезии, включая интегрины (α IIb β 3 и α 2 β 1), селектины (P-селектин), мембранные гликопротеины (GPIb/V/IX и PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд 1-го типа)), суперсемейство иммуноглобулинов, молекулы адгезии тромбоцитов-эндотелиальных клеток-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, PECAM-1). Эти молекулы способствуют адгезии тромбоцитов не только к другим тромбоцитам и эндотелию сосудов, но и к ОК [45]. Этот мостиковый механизм облегчает прикрепление ОК к эндотелию, что является крити-

ческим этапом метастазирования злокачественных опухолей [46].

Продемонстрировано, что PMV переносят поверхностные рецепторы тромбоцитарного происхождения, такие как интегрин GPIIb (гликопротеин IIb), к ОК, которые увеличивают адгезию последних к клеткам эндотелия [47]. Клетки почти всех тканей организма экспрессируют тканевый фактор (ТФ), являющийся трансмембранным гликопротеидом. При повреждении сосуда происходит связывание активного фактора VII (VIIa) с ТФ и образование внешней теназы – комплекса VIIa/ТФ [48], обладающего мощной ферментативной активностью и способного активировать факторы IX и X [49]. Эти события запускают процесс свертывания крови. Фактор IXa может напрямую активировать фактор X, а тот в свою очередь катализировать превращение протромбина в активный тромбин [49]. Тромбин превращает растворимый фибриноген в фибрин с последующей его полимеризацией и образованием сгустка [50]. Взаимодействие тканевого фактора-ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TF-TFPI) может остановить циркуляцию ОК и способствовать экстравазации [51]. К примеру, повышенная экспрессия ТФ при раке молочной железы связана с усиленной инвазией ОК [52].

Исследования *in vitro* с использованием камер Бойдена показали, что присутствие тромбоцитов, РМР или экзосом под ОК вызывает усиленную миграцию клеток через поликарбонатную мембрану, что косвенно указывает на способность тромбоцитов быть хемоаттрактантами. Содержание в тромбоцитах множества молекул с аттрактантными свойствами, таких как PDGF и TGF-β, подтверждает эту гипотезу [47, 52].

4. Роль растворимых факторов тромбоцитов в экстравазации опухолевых клеток

Медиаторы, синтезируемые активированными тромбоцитами, разрушают адгезионные соединения эндотелиальных клеток, создают разрывы в эндотелиальном монослое, повышают проницаемость сосудов и обнажают матриксные белки базальной мембраны [45].

Связанные с опухолью тромбоциты высвобождают адениновые нуклеотиды, такие как АТФ, из плотных гранул, которые действуют на эндотелиальные рецепторы P2Y2, расслабляя соединения эндотелиальных клеток и открывая эндотелиальный барьер, тем самым позволяя ОК успешно покинуть кровоток и проникнуть в ткань для формирования нового участка метастазирования [54]. Помимо АТФ тромбоциты выделяют метаболиты эйкозаноидов (тромбоксан A2/ТхA2 и 12-НЕТЕ12 (Hydroxyeicosatetraenoic acid)), гистамин и серотонин, которые регулируют проницаемость сосудов [45].

ОК активируют эндотелиальные клетки, что приводит к усилению регуляции хемокинового лиганда 5 (Chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5) и стимуляции экстравазации ОК. Однако ОК способны

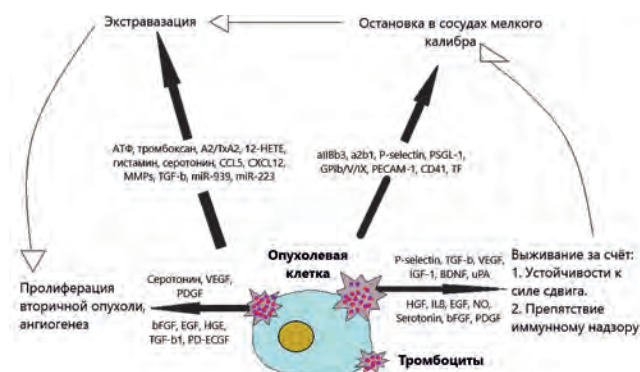
активировать эндотелиальные клетки сосудов малого калибра только в присутствии лейкоцитов и тромбоцитов [53].

Известно, что TGF-β, синтезируемый тромбоцитами, а также прямые контакты тромбоцитов с ОК активируют пути TGF-β-Smad и NF-κB в них, что приводит к эпителиально-мезенхимальному переходу с последующей усиленной экстравазией и увеличением метастазирования *in vivo* [54]. Так, отсутствие экспрессии TGF-β тромбоцитами или ингибирование способности ОК реагировать на TGF-β снижало трансэндотелиальное прохождение ОК и предотвращало распространение метастазов в легкие и кости [54, 55].

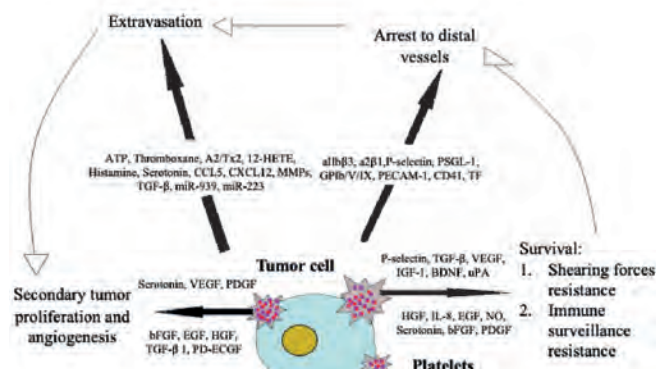
5. Роль тромбоцитов в поддержании пролиферации метастазов и ангиогенезе

Ангиогенез является важным процессом, способствующим активной пролиферации клеток метастазов [56]. Тромбоциты обладают стимулирующим эффектом на пролиферацию опухолей и ангиогенез [18, 57]. PMV или экзосомы активируют сигнальные пути MAPK p42/44 и АКТ, участвующие в пролиферативной способности ОК. К примеру, PMV способствуют пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы посредством сигнального пути TGF-β [58].

Тромбоциты содержат серотонин в α-гранулах, способный индуцировать ангиогенез, и этот эффект опосредован через связанный с рецептором серотонина путь Gβγ-Src-PI3K [59]. Кроме того, в α-гранулах содержатся другие проангиогенные факторы: VEGF, bFGF, EGF, HGF, TGF-β1 и тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF) [60].



Патофизиологические аспекты гематогенного метастазирования



Pathophysiological aspects of hematogenous metastasis

Заключение

Взаимодействие ОК с тромбоцитами является необходимым условием успешной гематогенной метастатической диссеминации (рисунок). Вышеописанные механизмы таких взаимодействий доказывают

важность продолжения изучения роли тромбоцитов в метастазировании опухолей. Понимание данных механизмов в перспективе способно привести к выявлению новых терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105–9. doi:10.1038/nature21706.
- Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36:195–8. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x.
- Holinstat M., Tourdot B.E. Coronary heart disease risk factors take a disproportional toll on women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):750–1. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305466.
- Koupenova M., Mick E., Mikhalev E., Benjamin E.J., Tanriverdi K., Freedman J.E. Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1030–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304954.
- Clemetson K.J. Platelets and pathogens. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):495–8. doi: 10.1007/s00018-009-0204-2.
- Stark R.J., Aghakasi N., Rumbaut R.E. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (Tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7(7):e41254. doi: 10.1371/journal.pone.0041254.
- Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1097–107. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x.
- Elgueta R., Benson M.J., de Vries V.C., Wasiuk A., Guo Y., Noelle R.J. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229(1):152–72. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
- Danese S., Katz J.A., Saibeni S., Papa A., Gasbarrini A., Vecchi M., Fiocchi C. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut*. 2003;52(10):1435–41. doi: 10.1136/gut.52.10.1435.
- Yacoub D., Hachem A., Théorêt J.F., Gillis M.A., Mourad W., Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2424–33. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216143.
- Semple J.W., Italiano J.E. Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264–74. doi: 10.1038/nri2956.
- Youssefian T., Drouin A., Massé J.M., Guichard J., Cramer E.M. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*. 2002;99(11):4021–9. doi: 10.1182/blood-2001-12-0191.
- Maouia A., Rebetz J., Kapur R., Semple J.W. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev*. 2020;34(4):209–20. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.005.
- Wong C.H., Jenne C.N., Petri B., Chrobok N.L., Kubers P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat Immunol*. 2013;14(8):785–92. doi: 10.1038/ni.2631.
- Mishan M.A., Ahmadiankia N., Bahrami A.R. CXCR4 and CCR7: Two eligible targets in targeted cancer therapy. *Cell Biol Int*. 2016;40(9):955–67. doi: 10.1002/cbin.10631.
- Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(1–2):43–73. doi: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40.
- Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–34. doi: 10.1038/nrc3004.
- Elaskalani O., Berndt M.C., Falasca M., Metharom P. Targeting Platelets for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):94. doi: 10.3390/cancers9070094.
- Melki I., Tessandier N., Zufferey A., Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets*. 2017;28(3):214–21. doi: 10.1080/09537104.2016.1265924.
- Naderi-Meshkin H., Ahmadiankia N. Cancer metastasis versus stem cell homing: Role of platelets. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9167–78. doi: 10.1002/jcp.26937.
- Reneman R.S., Hoeks A.P. Wall shear stress as measured *in vivo*: consequences for the design of the arterial system. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(5):499–507. doi: 10.1007/s11517-008-0330-2.
- Erpenbeck L., Schön M.P. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*. 2010;115(17):3427–36. doi: 10.1182/blood-2009-10-247296.
- Gay L.J., Felding-Habermann B. Platelets alter tumor cell attributes to propel metastasis: programming in transit. *Cancer Cell*. 2011;20(5):553–4. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.001.
- Kitamura T., Qian B.Z., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73–86. doi: 10.1038/nri3789.
- Palumbo J.S., Degen J.L. Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor metastasis. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2: S22–8. doi: 10.1016/S0049-3848(07)70127-5.
- Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(8):1247–55. doi: 10.1586/14737140.8.8.1247.
- Placke T., Örgel M., Schaller M., Jung G., Rammensee H.G., Kopp H.G., Salih H.R. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res*. 2012;72(2):440–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1872.
- Gabrilovich D., Ishida T., Oyama T., Ran S., Kravtsov V., Nadaf S., Carbone D.P. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo*. *Blood*. 1998;92(11):4150–66. PMID: 9834220.
- Laxmanan S., Robertson S.W., Wang E., Lau J.S., Briscoe D.M., Mukhopadhyay D. Vascular endothelial growth factor impairs the functional ability of dendritic cells through Id pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(1):193–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.065.
- Reddig P.J., Juliano R.L. Clinging to life: cell to matrix adhesion and cell survival. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(3):425–39. doi: 10.1007/s10555-005-5134-3.
- Alfano D., Iaccarino I., Stoppelli M.P. Urokinase signaling through its receptor protects against anoikis by increasing BCL-xL expression levels. *J Biol Chem*. 2006;281(26):17758–67. doi: 10.1074/jbc.M601812200.
- Douma S., Van Laar T., Zevenhoven J., Meuwissen R., Van Garderen E., Peeper D.S. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature*. 2004;430(7003):1034–9. doi: 10.1038/nature02765.
- Golebiewska E.M., Poole A.W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29(3):153–62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003.

34. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169–81. doi: 10.1038/nrc2088.
35. Tanaka K., Okugawa Y., Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S., Kawamura M., Araki T., Uchida K., Mohri Y., Kusunoki M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced tropomyosin-related kinase B (Trk B) signaling is a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(5):e96410. doi: 10.1371/journal.pone.0096410.
36. Xiao Y.C., Yang Z.B., Cheng X.S., Fang X.B., Shen T., Xia C.F., Liu P., Qian H.H., Sun B., Yin Z.F., Li Y.F. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis. *Cancer Lett*. 2015;361(1):22–32. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.021.
37. Zeng Q., McCauley L.K., Wang C.Y. Hepatocyte growth factor inhibits anoikis by induction of activator protein 1-dependent cyclooxygenase-2. Implication in head and neck squamous cell carcinoma progression. *J Biol Chem*. 2002;277(51):50137–42. doi: 10.1074/jbc.M208952200.
38. Luey B.C., May F.E. Insulin-like growth factors are essential to prevent anoikis in oestrogen-responsive breast cancer cells: importance of the type I IGF receptor and PI3-kinase/Akt pathway. *Mol Cancer*. 2016;15:8. doi: 10.1186/s12943-015-0482-2.
39. Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R., Alpert C., Keaney J.F., Michelson A.D. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest*. 1997;100(2):350–6. doi: 10.1172/JCI119540.
40. Chanvorachote P., Pongrakhananon V., Chunchacha P. Prolonged nitric oxide exposure enhances anoikis resistance and migration through epithelial-mesenchymal transition and caveolin-1 upregulation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:941359. doi: 10.1155/2014/941359.
41. Bao W., Qiu H., Yang T., Luo X., Zhang H., Wan X. Upregulation of TrkB promotes epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance in endometrial carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(7):e70616. doi: 10.1371/journal.pone.0070616.
42. Jie X.X., Zhang X.Y., Xu C.J. Epithelial-to-mesenchymal transition, circulating tumor cells and cancer metastasis: Mechanisms and clinical applications. *Oncotarget*. 2017;8(46):81558–71. doi: 10.18632/oncotarget.18277.
43. Moustakas A., Heldin C.H. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci*. 2007;98(10):1512–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00550.x.
44. Palena C., Hamilton D.H., Fernando R.I. Influence of IL-8 on the epithelial-mesenchymal transition and the tumor microenvironment. *Future Oncol*. 2012;8(6):713–22. doi: 10.2217/fon.12.59.
45. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil. *Int J Cancer*. 2016;138(9):2078–87. doi: 10.1002/ijc.29847.
46. McCarty O.J., Mousa S.A., Bray P.F., Konstantopoulos K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood*. 2000;96(5):1789–97. PMID: 10961878.
47. Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., Marquez-Curtis L., Machalinski B., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005;113(5):752–60. doi: 10.1002/ijc.20657.
48. Коваленко Т.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Роль тканевого фактора в метастазировании, неоангиогенезе и гемостазе при онкологических заболеваниях. *Онкогематология*. 2019;14(2):70–85. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-70-85. [Kovalenko T.A., Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. The role of tissue factor in metastasising, neoangiogenesis and hemostasis in cancer. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2019;14(2):70–85. (In Russ.)].
49. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Пространственная динамика свертывания крови. *Российский химический журнал*. 2007;51(1):45–50. [Butylin A.A., Panteleev M.A., Ataluhanov F.I. Spatial dynamics of blood coagulation. *Russian Chemical Journal*. 2007;51(1):45–50. (In Russ.)].
50. Подоплелова Н.А., Сулимов В.Б., Ташилова А.С., Ильин И.С., Пантелеев М.А., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):139–57. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157. [Podoplelova N.A., Sulimov V.B., Ilin I.S., Tashilova A.S., Panteleev M.A., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(1):139–57. (In Russ.)].
51. Fischer E.G., Riewald M., Huang H.Y., Miyagi Y., Kubota Y., Mueller B.M., Ruf W. Tumor cell adhesion and migration supported by interaction of a receptor-protease complex with its inhibitor. *J Clin Invest*. 1999;104(9):1213–21. doi: 10.1172/JCI17750.
52. Orellana R., Kato S., Elices R., Bravo M.L., Gonzalez P., Oliva B., Cubillos S., Valdivia A., Ibañez C., Brañes J., Barriga M.I., Bravo E., Alonso C., Bustamante E., Castellon E., Hidalgo P., Trigo C., Panes O., Pereira J., Mezzano D., Cuello M.A., Owen G.I. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells. *BMC Cancer*. 2015;15:290. doi: 10.1186/s12885-015-1304-z.
53. Läubli H., Spanaus K.S., Borsig L. Selectin-mediated activation of endothelial cells induces expression of CCL5 and promotes metastasis through recruitment of monocytes. *Blood*. 2009;114(20):4583–91. doi: 10.1182/blood-2008-10-186585.
54. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011;20(5):576–90. doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.009.
55. Padua D., Zhang X.H., Wang Q., Nadal C., Gerald W.L., Gomis R.R., Massagué J. TGFβ primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell*. 2008;133(1):66–77. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.046.
56. Bielenberg D.R., Zetter B.R. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J*. 2015;21(4):267–73. doi: 10.1097/PPO.0000000000000138.
57. Wojtkiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):249–62. doi: 10.1007/s10555-017-9673-1.
58. He A.D., Xie W., Song W., Ma Y.Y., Liu G., Liang M.L., Da X.W., Yao G.Q., Zhang B.X., Gao C.J., Xiang J.Z., Ming Z.Y. Platelet releasates promote the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the expression of KLF6. *Sci Rep*. 2017;7(1):3989. doi: 10.1038/s41598-017-02801-1.
59. Banskota S., Gautam J., Regmi S.C., Gurung P., Park M.H., Kim S.J., Nam T.G., Jeong B.S., Kim J.A. BJ-1108, a 6-Amino-2,4,5-Trimethylpyridin-3-ol Analog, Inhibits Serotonin-Induced Angiogenesis and Tumor Growth through PI3K/NOX Pathway. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148133. doi: 10.1371/journal.pone.0148133.
60. Wang S., Li Z., Xu R. Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1246. doi: 10.3390/ijms19041246.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2024. Принята в печать: 01.06.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2024. Accepted for publication: 01.06.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-67-73>



Дифференциальная диагностика телеангиэктатической остеосаркомы и аневризмальной костной кисты (обзор литературы)

Х.А. Алескерова, О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Тюрина, Ю.В. Сиягина, Д.Б. Хестанов, О.А. Игнатенко, О.В. Романова, Д.В. Рогожин, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Хаяле Асиф кызы Алескерова khayale97@mail.ru

Диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) костей зачастую вызывает трудности для врачей всех специальностей. Несмотря на то, что определено множество рентгенологических признаков ЗНО (инвазивный характер роста, периостальная реакция, разрушение кортикального слоя и наличие мягкотканного компонента), инструментальная диагностика представляет сложную задачу в постановке диагноза. Обязательным методом является морфологическое исследование, однако некоторые нозологические единицы обладают схожей гистологической картиной. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика телеангиэктатической остеосаркомы и аневризмальной костной кисты, так как эти 2 новообразования имеют не только схожую гистологическую, но и рентгенологическую картину. Ошибочные диагнозы задерживают постановку правильного диагноза и, соответственно, начало лечения, что влияет на прогноз пациента.

Ключевые слова: телеангиэктатическая остеосаркома, аневризмальная костная киста, дифференциальный диагноз, морфология, инструментальная диагностика

Для цитирования: Алескерова Х.А., Романцова О.М., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Тюрина Е.В., Сиягина Ю.В., Хестанов Д.Б., Игнатенко О.А., Романова О.В., Рогожин Д.В., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Дифференциальная диагностика телеангиэктатической остеосаркомы и аневризмальной костной кисты (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):67–73.

Информация об авторах

Х.А. Алескерова: врач-детский онколог дневного стационара с проведением химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.goma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

Е.В. Тюрина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: liiilerman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>

Ю.В. Сиягина: к.м.н., заведующая дневным стационаром с проведением химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yanika007@mail.ru

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

О.А. Игнатенко: к.м.н., врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>

О.В. Романова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olga-romanova1995@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3866-3059>

Д.В. Рогожин: д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: patol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

Х.А. Алескерова: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, составление резюме

О.М. Романцова: разработка концепции и дизайна исследования, участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Тюрина, Ю.В. Сиягина: участие в концепции лечения

Д.Б. Хестанов: хирургическое сопровождение пациента

О.А. Игнатенко, О.В. Романова, Д.В. Рогожин: коллекция иллюстративного материала с комментариями

Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов: разработка концепции и дизайна исследования, научное и литературное редактирование статьи

Differential diagnosis of teleangiectatic osteosarcoma and aneurysmal bone cyst (literature review)

Kh.A. Aleskerova, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Tyurina, D.B. Khestanov, O.A. Ignatenko, O.V. Romanova, D.V. Rogozhin, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

The diagnosis of malignant neoplasms of bones often causes difficulties for doctors of all specialties. Despite the fact that many radiological features of malignant neoplasms have been identified (invasive growth, periosteal reaction, destruction of the cortical layer and the presence of a soft tissue component), instrumental diagnostics is a difficult task in making a correct diagnosis. Morphological investigation is a mandatory method for diagnosis, however, at the same time, some nosological units have a similar morphological picture. The differential diagnosis of teleangiectatic osteosarcoma and aneurysmal bone cyst is a particularly difficult task, because these two neoplasms have not only a similar histological, but also a radiological picture. The mistaken diagnoses delay the correct diagnosis and, accordingly, the start of treatment, that affects the patient's prognosis.

Key words: teleangiectatic osteosarcoma, aneurysmal bone cyst, differential diagnosis, morphology, instrumental diagnosis

For citation: Aleskerova Kh.A., Romantsova O.M., Khairullova V.V., Efimova M.M., Tyurina E.V., Khestanov D.B., Ignatenko O.A., Romanova O.V., Rogozhin D.V., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Differential diagnosis of teleangiectatic osteosarcoma and aneurysmal bone cyst (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):67–73.

Information about the authors

Kh.A. Aleskerova: Pediatric Oncologist of the Day Hospital with Chemotherapy 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: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

O.M. Romantsova: 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 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

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

E.V. Tyurina Pediatric Oncologist Pediatric Oncology 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liilerman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>

Yu.V. Sinyagina: Head of the Day Hospital with Chemotherapy 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: yanka007@mail.ru

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732

O.A. Ignatenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirillovaoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>

O.V. Romanova: Pathologist Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; e-mail: olga-romanova1995@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3866-3059>

D.V. Rogozhin: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

T.T. Valiev: 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 the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

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

Authors' contributions

Kh.A. Aleskerova: article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, composing a resume

O.M. Romantsova: concept development and article design, participation in the treatment concept, scientific and literary editing of the article

V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Tyurina, Yu.V. Sinyagina: participation in the treatment concept

D.B. Khestanov: surgical support of the patient

O.A. Ignatenko, O.V. Romanova, D.V. Rogozhin: collection of illustrative material with comments

T.T. Valiev, K.I. Kirgizov: concept development and article design, scientific and literary 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

Телеангиэктатическая остеосаркома (ТОС) относится к высокозлокачественным остеолитическим вариантам классической остеосаркомы (ОС) и так же, как и аневризальная костная киста (АКК), содержит сосудистые полости, разделенные тонкими костными перегородками. Частота встречаемости такого варианта ТОС составляет 1–12 % от общего числа всех ОС [1]. ТОС чаще всего поражает длинные трубчатые кости, однако встречается немало описаний ОС, поражающей осевой скелет. Учитывая редкость данного варианта ОС, прогноз у пациентов этой группы обсуждался в литературе на протяжении многих десятилетий. В 1970-х годах сообщалось о низкой выживаемости больных с этим вариантом ОС, и был сделан вывод, что прогноз у пациентов с ТОС намного хуже, чем при классической ОС. С тех пор появились и другие отчеты, в которых доказано, что общая выживаемость у пациентов с ТОС не отличается от пациентов с другими вариантами ОС [2]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что ТОС по сравнению с классической ОС обладает высокой чувствительностью к химиотерапии [3, 4]. На сегодняшний день лечение пациентов с ТОС проводится согласно протоколу EURAMOS-1. По данным мировой литературы, общая выживаемость пациентов с ТОС составляет 70 %. Несмотря на прогресс в сфере диагностики, она все еще вызывает сложности у врачей отдела морфологической и инструментальной диагностики. Это связано с ее схожестью с доброкачественными новообразованиями, такими как гигантоклеточная опухоль, АКК и др. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2020 г., АКК – это доброкачественное экспансивное образование неясной этиологии, состоящее из многочисленных сосудистых пространств, заполненных кровью, в основном встречающееся у детей, подростков и молодых взрослых. В зависимости от морфологической картины выделяют 2 варианта АКК: классический, т. е. кистозный (порядка 90–95 % случаев) и солидный (5–10 %) в зависимости от преобладания того или иного компонента. В ретроспективном анализе, проведенном в Российской детской клинической больнице, при выполнении гистологического исследования в 50 из 58 случаев была диагностирована морфологическая картина, наиболее характерная для АКК (кистозный вариант), а у оставшихся 8 пациентов был выявлен солидный вариант [5]. Наиболее частой локализацией являются длинные кости, но АКК может поражать кости черепа и позвоночник, что также характерно для ТОС. Хирургическое лечение является методом выбора при терапии АКК, но также могут применяться лучевая терапия и лекарственная терапия моноклональным антителом против RANKL-лиганда (деносумаб) при невозможности выполнения радикальной операции. Описаны случаи злокачественной трансформации АКК в ОС [6–10].

ТОС близки с АКК не только за счет похожей клинической картины (табл. 1), но и морфологического

подобия. Следовательно, гистологический материал ТОС должен подвергаться тщательному анализу с привлечением нескольких патоморфологов. Из-за литического характера роста опухоли биопсия должна быть открытой, с забором достаточного количества материала. Порой установление диагноза затягивается, что приводит к отсрочке лечения и неблагоприятному прогнозу.

Таблица 1. Клинические особенности ТОС и АКК

Table. 1. Clinical features of teleangiectatic osteosarcoma (TOS) and aneurysmal bone cyst (ABC)

ТОС TOS	АКК ABC
Злокачественное образование <i>Malignant tumor</i>	Доброкачественное образование <i>Benign neoplasm</i>
Чаще всего встречается у детей, подростков и молодых людей <i>Both often found in children, adolescents and young people</i>	
Чаще всего поражает длинные кости, но может поражать и осевой скелет, в том числе позвоночник, кости черепа и кости таза <i>Both often affect long tubular bones, but also affect the axial skeleton (spine, skull bones and pelvic bones)</i>	
Жалобы больного: боль в области образования, припухлость, нарушение функции <i>Patient's complaints: pain in the lesion, swelling, dysfunction</i>	
Мультидисциплинарный подход (химиотерапия, хирургическое лечение) <i>Multidisciplinary approach (chemotherapy, surgical treatment)</i>	Хирургическое лечение (редко лучевая терапия/таргетная терапия) <i>Surgical treatment (rarely radiation therapy/targeted therapy)</i>
Гистологическое заключение и инструментальная диагностика <i>Histological conclusion and instrumental diagnostics</i>	

При морфологическом исследовании оба образования характеризуются преимущественно кистозными, заполненными кровью пространствами с костными перегородками. Несмотря на общую морфологическую схожесть, на первый взгляд, ТОС имеет ряд отличительных признаков, присущих только ЗНО [11].

Макроскопические признаки: геморрагическое мультикистозное образование, заполненное сгустками крови. ТОС описывают как «мешок с кровью». Они примерно на 90 % состоят из жидкостного компонента. Кистозные пространства могут значительно различаться по размеру и иногда достигать нескольких сантиметров в диаметре. Чаще всего наблюдается чередование крупных кистозных и губчатых участков. Границы очага обычно хорошо определяются, но часто наблюдаются признаки инвазивного роста с обширной неправильной деструкцией кортикального слоя, полным нарушением непрерывности и инвазией в мягкие ткани.

Микроскопические признаки: гистологически ТОС характеризуются преимущественно кистозными, заполненными кровью пространствами с фиброзными перегородками, подобными при АКК, однако перегородки при ТОС содержат атипичные стромальные клетки с ядерной гиперхромазией, выраженным плеоморфизмом и атипией (рис. 1). Утолщенные перегородки с узловатостью, наряду с наличием злокачественных клеток с ядерным плеоморфизмом и клеточной атипией, микроскопически отличают

ТОС от АКК (рис. 2). Присутствует патологический остеоид, напоминающий «кружево». В дополнение к кистозным пространствам можно увидеть менее атипичные участки с многоядерными клетками, смешанными со стромальными клетками и макрофагами, насыщенными гемосидерином.

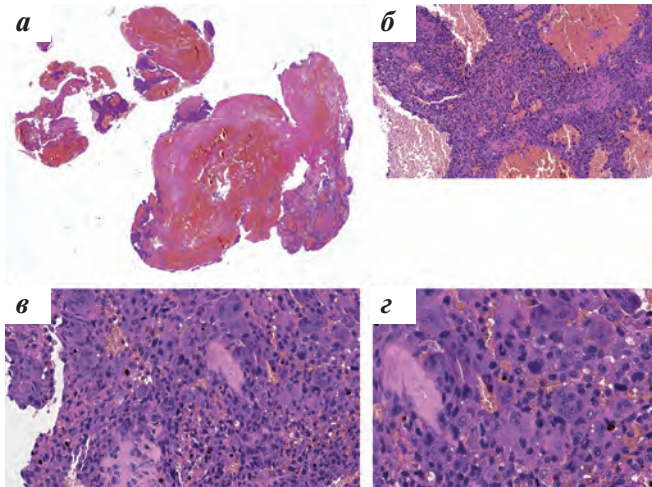


Рис. 1. Морфологическая картина ТОС: а, б – ткань опухоли представлена кистозными полостями, заполненными кровью (а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в, в – солидный компонент состоит из неопластических клеток с выраженной атипией, также на всем протяжении определяются гигантские многоядерные клетки по типу остеокластов (в – окраска гематоксилином и эозином, $\times 230$); в, з – фокально прослеживается гомогенный эозинофильный матрикс (патологический остеоид), определяются фигуры митоза (з – окраска гематоксилином и эозином, $\times 390$). Фото из архива патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Fig. 1. Morphological picture of the TOS: а, б – the tumor tissue is represented by cystic cavities filled with blood (а – stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$; б – stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$); в, в – the solid component consists of neoplastic cells with pronounced atypia, also throughout, giant multinucleated cells are identified by the type of osteoclasts (в – stained with hematoxylin and eosin, $\times 230$); в, з – a homogeneous eosinophilic matrix (pathological osteoid) is focally traced, the figures of mitosis are determined (з – stained with hematoxylin and eosin, $\times 390$). Photo from the archive Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Для АКК характерна транслокация $t(16;17)$ с участием онкогена *USP6* (*TRE2* или *TRE17*), что не наблюдается при ТОС. Однако у ТОС имеются свои цитогенетические аномалии, такие как мутации в генах *TP53* и *RBI* [11].

Рентгенологические признаки ТОС (рис. 3) также могут быть поразительно схожи с таковыми при АКК (рис. 4). ТОС выглядит как обширное литическое поражение на всем протяжении с разрушением кортикального слоя и присутствием массива мягких тканей. ТОС вызывает разрушение кости без склеротического края, обычно наблюдаемого при АКК, что является отличительным признаком. ТОС в связи со стремительным ростом образования может вызвать кровоизлияние, которое часто приводит к образованию уровней жидкости, что является характерной

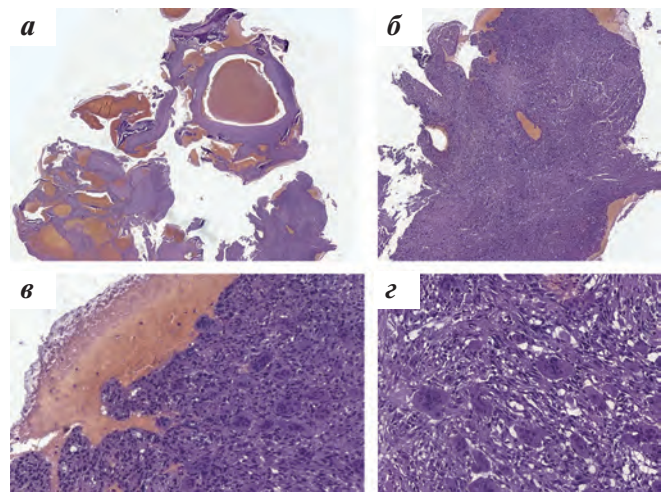


Рис. 2. Морфологическая картина АКК: а, б – многочисленные кистозные полости, заполненные кровью (а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 30$); в, в – солидный компонент состоит из мноморфных фибробластоподобных клеток с наличием рассеянных гигантских многоядерных клеток (в – окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$); з – по периферии препарата определяются костные балки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 390$. Фото из архива патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Fig. 2. Morphological picture of ABC: а, б – countless cystic cavities filled with blood (а – stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$; б – stained with hematoxylin and eosin, $\times 30$); в, в – a solid component consists of monomorphic fibroblast-like cells with the presence of scattered giant multinucleated cells (в – stained with hematoxylin and eosin, $\times 150$); з – bone beams are determined along the periphery of the drug, stained with hematoxylin and eosin, $\times 390$. Photo from the archive Pathology Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

особенностью АКК. Однако само распределение уровней жидкости при ТОС является еще одним важным его признаком, поскольку при ТОС они, как правило, неполные и находятся на периферии очага. Тщательная оценка перегородок и наличие костного матрикса также важны для постановки правильного диагноза. Перегородки при ТОС, как правило, толстые. Костный матрикс, обычно не наблюдаемый при АКК, часто едва заметен в случаях ТОС. Он лучше выявляется на компьютерной томографии (КТ) (85 %), чем на рентгенограммах (58 %), и может быть легко пропущен даже при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12, 13].

На серии снимков КТ правой нижней конечности у пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом АКК наблюдается (рис. 5):

1. Кистозное образование в дистальном эпиметадиафизе правой большеберцовой кости.
2. Структура образования преимущественно низкоплотная неоднородная.
3. Периостальная реакция в виде линейного периостоза.
4. Вздутие кости, истончение и разрушение коркового слоя.



Рис. 3. Рентгенография правой плечевой кости, признаки ТОС: наличие кистозно-солидных участков с уровнем жидкость–жидкость, зон кровоизлияний и некроза, аналогичных по структуре во внекостном компоненте, располагающемся по медиальной полуокружности кости. На этом протяжении корковый слой неравномерной толщины, местами разрушен. Фото из архива детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Fig. 3. Radiography of the right humerus, signs of TOS: the presence of cystic solid areas with a liquid–liquid level, areas of hemorrhage and necrosis, similar in structure in the extracostal component, located along the medial semicircle of the bone. Along this stretch, the cortical layer is of uneven thickness, destroyed in some places. Photo from the archive Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

Однако и у ТОС имеются отличительные признаки (рис. 6):

1. Деструкция диафиза правой плечевой кости.
2. Остеобластический компонент.
3. Остеолитический компонент.
4. Разрушение коркового слоя.
5. Игольчатый периостоз.
6. Внекостный компонент опухоли.

Обсуждение

С учетом схожих рентгенологических, а также микроскопических признаков ТОС и представляют АКК представляет собой непростою диагноз в онкоортопедии и детской онкологии. В 2018 г. японские ученые в статье, опубликованной в “Journal of Bone Oncology”, описали отличительные черты ТОС. При ТОС отмечались более высокие показатели количества тромбоцитов, лейкоцитов, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в отличие от АКК [14]. Однако данные лабораторные показатели не всегда могут помочь в дифференциальной диагностике этих 2 новообразований. В 2020 г. Zishan et al. провели ретроспективное исследование, в которое были

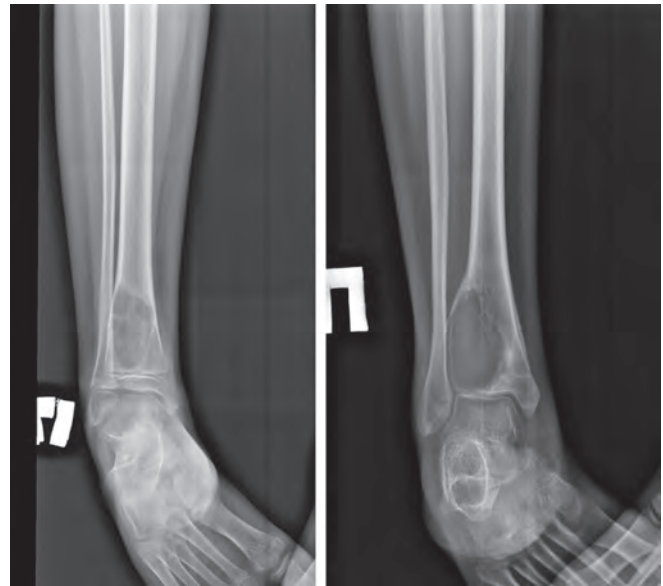


Рис. 4. Рентгенография правой нижней конечности. Характерные для АКК изменения: дистальный метадиафиз правой большеберцовой кости резко деформирован, утолщен, вздут за счет наличия кистозного образования неправильной формы, с довольно четкими склерозированными контурами, неоднородной ячеистой структуры. Корковый слой правой большеберцовой кости в зоне поражения резко истончен, вдоль передненаружной поверхности определяются патологические надломы. Фото из архива детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Fig. 4. Radiography of the right lower limb. Specific changes of ABC: the distal metadiaphysis of the right tibia is sharply deformed, thickened, distended due to the presence of a cyst-like formation of irregular shape, with fairly clear sclerosed contour and inhomogeneous cellular structure. The cortical layer of the right tibia in the affected area is sharply thinned, pathological fractures are determined along the anterior-outer surface. Photo from the archive Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia)

включены 183 пациента с ТОС и АКК (среди них были и дети, и взрослые пациенты) [15]. По данным КТ были предложены следующие рентгенологические признаки, отличающие АКК от ТОС:

- меньший размер опухоли (максимальный средний размер составлял 46 мм по сравнению с 95 мм для ТОС);
- отсутствие объемного мягкотканного компонента;
- более 2/3 очага заполнено жидкостью.

На сегодняшний день идентифицированы 3 основных морфологических признака АКК:

1. Клеточный компонент, который включает остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки, экспрессирующие высокие уровни активатора рецептора ядерной каппа-бета RANK, и неопластические стромальные и мио/фибробластические клетки, экспрессирующие высокие уровни лиганда RANK (RANKL).

2. Фиброзный компонент, содержащий коллагеновый внеклеточный матрикс.

3. Остеоидный компонент, состоящий из органического костного матрикса, депонированного остеобластами; цитологическая атипия не присутствует, некроз встречается редко [12].

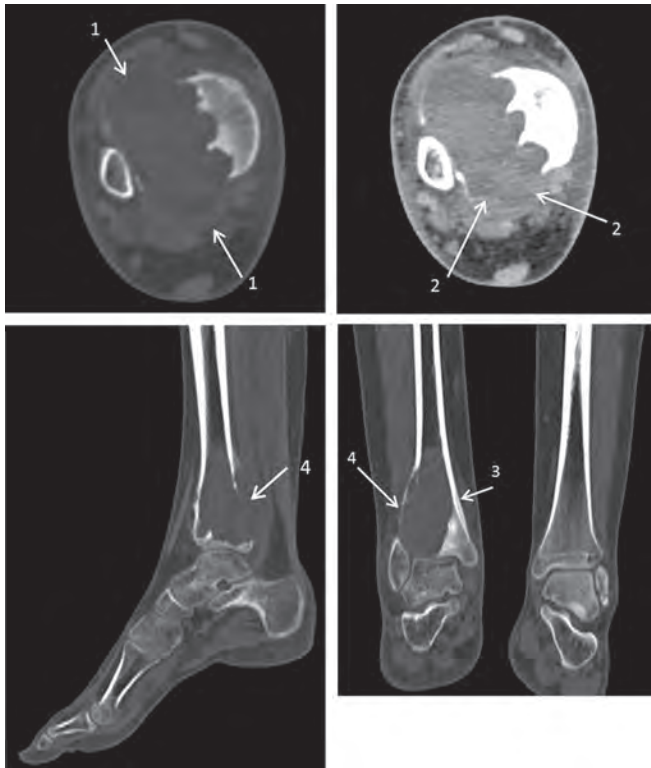


Рис. 5. КТ правой нижней конечности – диагноз АКК. Фото из архива детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Fig. 5. CT scan of the right lower limb – ABC. Photo from the archive Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Еще одной спецификой ТОС является наличие патологических переломов. Частота возникновения патологических переломов у пациентов с ТОС выше, чем у больных с другими вариантами ОС (17–43 % против 6–13 %) [16]. Ранее патологический перелом расценивался как неблагоприятный предиктор, однако Colomina et al. сообщили об исходе лечения 8 пациентов с ТОС, у 4 из них с патологическим переломом. Они описали, что наличие патологического перелома не ухудшало исход заболевания и имело сходные показатели выживаемости, что и у больных без патологических переломов [1].

Помимо рентгенологических и морфологических методов молекулярно-генетическое исследование также является помощником в дифференциальной диагностике ТОС и АКК. Доказано, что особую роль в патогенезе ОС играют мутация гена *TP53* и инактивация гена-супрессора *RB1*, ассоциированного с раз-



Рис. 6. КТ плечевой кости – диагноз ТОС плечевой кости. Фото из архива детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Fig. 6. CT scan of the humerus – TOS of humerus. Photo from the archive Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

витием не только наследственной ретинобластомы, но и ОС, а транслокация $t(16;17)$ с вовлечением гена *USP6* является специфичной для АКК.

Заключение

Для успешного лечения ЗНО костей необходимы не только мультидисциплинарный подход в терапии, но и своевременная и верная постановка диагноза. ТОС вызывает сложности в диагностике, учитывая низкую частоту встречаемости и схожесть с АКК. В неоднозначных диагностических случаях желательно проведение цитогенетического исследования на наличие транслокации $t(16;17)$ или проведение иммуногистохимического исследования для выявления экспрессии белка *USP6*. Современный диагностический алгоритм для постановки диагноза АКК представлен на рис. 7.



Рис. 7. Диагностика АКК и ТОС

Fig. 7. Diagnosis of ABC and TOS

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Colomina J., Peiro A., Trullols L., Garcia I. Telangiectatic Osteosarcoma. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013;21(1):96–9. doi: 10.1177/230949901302100124.
- Mervak T.R., Unni K.K., Pritchard D.J., McLeod R.A. Telangiectatic osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;270:135–9. doi: 10.1097/00003086-199109000-00020.
- Bacci G., Ferrari S., Ruggieri P., Biagini R., Fabbri N., Campanacci L., Bertoni F. Telangiectatic osteosarcoma of the extremity: neoadjuvant chemotherapy in 24 cases. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:167–72. doi: 10.1080/000164701317323426.
- Bacci G., Bertoni F., Longhi A. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*. 2003;97:3068–75. doi: 10.1002/cncr.11456.
- Рогожин Д.В., Коновалов Д.М., Большаков Н.А., Талалаев А.Г., Козлов А.С., Кузин А.С. Аневризальная костная киста у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;16(2):33–9. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-33-39. [Rogozhin D.V., Kononov D.M., Bolshakov N.A., Talalaev A.G., Kozlov A.S., Kuzin A.S. Aneurysmal bone cyst in children and adolescents. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(2):33–9. (In Russ.)].
- Жуков Н.В., Казакова Л.Л. Трансформация аневризальной костной кисты в телеангиэктатическую остеосаркому: развитие второй опухоли или ошибочный первоначальный диагноз? *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):150–7. doi: 10.242287/1726-1708-2020-19-4-150-157. [Zhukov N.V., Kazakova L.L. Transformation of an aneurysmal bone cyst into telangiectatic osteosarcoma: development of a second tumor or erroneous initial diagnosis? *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):150–7. (In Russ.)].
- Scully S.P., Temple H.T., O’Keefe R.J., Gebhardt M.C. Case report 830: Aneurysmal bone cyst. *Skeletal Radiol*. 1994;23(2):157–60. doi: 10.1007/BF00563215.
- Struthers P.J., Shear M. Aneurysmal bone cyst of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1984;13(2):92–100. doi: 10.1016/s0300-9785(84)80078-2.
- Saito T., Oda Y., Kawaguchi K., Tanaka K., Matsuda S., Sakamoto A., Iwamoto Y., Tsuneyoshi M. Five-year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurysmal bone cyst. *Skeletal Radiol*. 2005;34(5):290–4. doi: 10.1007/s00256-004-0865-8.
- Kyriakos M., Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with analysis of the literature. *Cancer*. 1991;68(8):1770–80. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1770::aid-cncr2820680821>3.0.co;2-7.
- Sangle N.A., Layfield L.J. Telangiectatic osteosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(5):572–6. doi: 10.5858/arpa.2011-0204-rs.
- Restrepo R., Zahrah D., Pelaez L., Temple H.T., Murakami J.W. Update on aneurysmal bone cyst: pathophysiology, histology, imaging and treatment. *Pediatr Radiol*. 2022;52(9):1601–14. doi: 10.1007/s00247-022-05396-6.
- Murphey M. D., wan Jaovisidha S., Temple H.T., Gannon F.H., Jelinek J.S., Malawer M.M. Telangiectatic Osteosarcoma: Radiologic-Pathologic Comparison. *Radiology*. 2003;229(2):545–53. doi: 10.1148/radiol.2292021130.
- Yin J., Fu Y., Xie X., Cheng X., Yang X., Liu W., Shen J. Telangiectatic osteosarcoma: Outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst. *J Bone Oncol*. 2018;11:10–6. doi: 10.1016/j.jbo.2017.11.003.
- Zishan U.S., Pressney I., Khoo M., Saifuddin A. The differentiation between aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma: a clinical, radiographic and MRI study. *Skeletal Radiol*. 2020;49(9):1375–86. doi: 10.1007/s00256-020-03432-w.
- Scully S.P., Ghert M.A., Zurakowski D., Thompson R.C., Gebhardt M.C. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(1):49–57. doi: 10.2106/00004623-200201000-00008.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-74-84>

Семейный наследственный эритроцитоз в Чувашской Республике. Обзор литературы

И.И. Сергеев¹, К.Д. Бурцев¹, Н.С. Сметанина²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; Россия, 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, 15;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Иван Игоревич Сергеев ivanisergeev@mail.ru

Данный обзор литературы посвящен актуализации информации об эпидемиологии, клинико-патогенетических, генетических особенностях и подходе к терапии семейного наследственного эритроцитоза (СНЭ) у детей в Чувашской Республике.

В обзоре литературы представлены актуализированные данные о том, что вариант СНЭ с мутацией в гене *VHL*^{R200W} (598C>T) в Чувашской Республике не имеет ожидаемой связи с *VHL*-обусловленным синдромом предрасположенности к опухолям и не приводит к повышенной частоте их возникновения. Тромбоз в значительной степени объясняет заболеваемость и смертность от СНЭ, но в случае с чувашской мутацией у пациентов отмечаются сниженные индекс массы тела, уровни систолического артериального давления, содержания глюкозы и гликированного гемоглобина, а также количество лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контрольными группами. Более высокий уровень гематокрита не является независимым предиктором тромботического риска у детей и взрослых. Кроме того, проспективные рандомизированные исследования продемонстрировали, что флеботомия, выполняемая в целях снижения гематокрита, связана с более высоким тромботическим риском.

Ключевые слова: семейный наследственный эритроцитоз, дети, ген *VHL*, HIF, тромбоз

Для цитирования: Сергеев И.И., Бурцев К.Д., Сметанина Н.С. Семейный наследственный эритроцитоз в Чувашской Республике. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):74–84.

Информация об авторах

И.И. Сергеев: ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии ЧГУ им. И.Н. Ульянова, e-mail: ivanisergeev@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>, SPIN-код: 7139-4680

К.Д. Бурцев: ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной медицины ЧГУ им. И.Н. Ульянова, e-mail: kdburcev@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0008-0491-9643>

Н.С. Сметанина: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор управления по научно-аналитической работе с регионами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataly.smetanina@gmail.com, SPIN-код: 3723-7536

Вклад авторов

И.И. Сергеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

К.Д. Бурцев: разработка дизайна статьи, анализ научной литературы

Н.С. Сметанина: научное консультирование статьи

Hereditary erythrocytosis in the Chuvash Republic. A literature review

I.I. Sergeev¹, K.D. Burtsev¹, N.S. Smetanina²

¹Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; Russia, 428015, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Prosp., 15;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The purpose of this review is to update information about the epidemiology, clinical-pathogenetic and genetic characteristics, and therapeutic approach to familial inherited erythrocytosis (FIE) in children in the Chuvash Republic.

This review presents updated data indicating that the variant of congenital polycythemia with the *VHL*^{R200W} (598C>T) mutation in the Chuvash Republic does not have the expected association with tumor predisposition syndrome induced by *VHL* and does not lead to an increased frequency of their occurrence. Thrombosis largely explains the morbidity and mortality from congenital erythrocytosis, but patients with the Chuvash mutation show a reduced body mass index, systolic blood pressure levels, glucose and HbA1c levels, and leukocyte and platelet counts compared to control groups. A higher hematocrit level is not an independent predictor of thrombotic risk in children and adults. Moreover, prospective randomized studies have demonstrated that phlebotomy, performed to reduce hematocrit levels, is associated with a higher thrombotic risk.

Key words: familial hereditary erythrocytosis, children, *VHL* gene, HIF, thrombosis

For citation: Sergeev I.I., Burtsev K.D., Smetanina N.S. Hereditary erythrocytosis in the Chuvash Republic. A literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):74–84.

Information about the authors

I.I. Sergeev: Assistant at the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, e-mail: ivanisergeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>, SPIN-code: 7139-4680

K.D. Burtsev: Assistant at the Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, e-mail: kdburcev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-0491-9643>

N.S. Smetanina: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General – Director of Regional Scientific and Analytical Work at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataly.smetanina@gmail.com; SPIN-code: 3723-7536

Authors' contributions

I.I. Sergeev: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

K.D. Burtsev: article design development, analysis of scientific literature

N.S. Smetanina: scientific consulting articles

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

Греческий термин «полицитемия» является синонимом эритроцитоз и характеризуется как увеличенное относительно нормы количество эритроцитов в единице объема крови (выше 95-го перцентиля). Причины, приводящие к данному состоянию, можно условно классифицировать как приобретенные и врожденные. Эритроцитозы в свою очередь подразделяют на первичные или вторичные [1]. Для первичных характерен врожденный дефект в клетках-предшественниках эритроидного ряда (в том числе в гене рецептора эритропоэтина (ЭПО)), что приводит к гиперпродукции эритроцитов и абсолютной эритремии, тогда как вторичные возникают из-за внешних факторов, воздействующих на эти клетки-предшественники, как правило, это циркулирующий сывороточный ЭПО. Его увеличение может быть связано с тканевой гипоксией на фоне врожденных пороков развития сердца, почек, болезней печени, нарушенным сродством гемоглобина к кислороду [2].

И приобретенные, и врожденные эритроцитозы могут быть первичными или вторичными. Отдельно стоит отметить истинную полицитемию – приобретенное состояние, характеризующееся клональной экспансией клеток-предшественников в костном мозге, что приводит к увеличению количества эритроцитов.

Врожденные (наследственные) эритроцитозы – это группа состояний, которые могут быть вызваны унаследованными дефектами кислород-сенсорного пути, дефектами непосредственно клеток-предшественников эритроидного ряда или системным гипоксическим статусом. Некоторые типы семейного эритроцитоза (СЭ) вызваны мутациями гена, называемого геном-супрессором опухоли фон Гиппеля–Линдау, и связаны с повышенным риском образования тромбов и ранней смерти. Другие типы врожденных СЭ вызываются мутациями гена рецептора ЭПО и характеризуются низким содержанием ЭПО в сыворотке крови. Наконец, некоторые виды СЭ могут быть вызваны непосредственными дефектами гемоглобина в эритроцитах или другими состояниями, которые приводят к снижению концентрации кислорода в тканях организма [1].

Регуляция содержания кислорода в организме имеет решающее значение для выживания, и в случае гипоксии происходит повышение концентрации бел-

ка, называемого фактором, индуцируемым гипоксией (HIF1). HIF1 является частью механизма, регулирующего выработку ЭПО, стимулирующего продукцию эритроцитов.

Существует отдельная форма врожденного эритроцитоза, называемая «чувашским эритроцитозом» (ЧЭ), который встречается у жителей Чувашской Республики в России и обусловлен аномалией белка фон Гиппеля–Линдау (pVHL), являющегося ключевым компонентом кислород-сенсорного пути.

ЧЭ (Chuvash Polycythemia) – вторичный врожденный эритроцитоз, согласно современной классификации – СЭ 2-го типа (OMIM #608537) – редкое генетическое заболевание аутосомно-рецессивного типа наследования, которое развивается вследствие мутации в экзоне 3 гена *VHL* (*VHL*^{R200W}, p.Arg200Trp). Отмечается высокая распространенность заболевания среди чувашей (1:4450). Данная мутация приводит к нарушению функции белка VHL (pVHL), который играет важную роль в кислород-сенсорном пути. В нормальных условиях пролилгидроксилаза гидроксилирует α -субъединицу индуцированного гипоксией фактора (HIF- α) в присутствии pVHL, который распознает субстрат для комплекса E3-убиквитинлигаз, что приводит к деградации HIF в протеасомах. При гипоксии, когда концентрация кислорода недостаточна, гидроксилирование HIF- α нарушается, и происходит его ассоциация с β -субъединицей HIF (HIF- β).

Образовавшийся комплекс HIF- α –HIF- β проникает в ядро и активирует экспрессию генов-мишеней, включая гены ЭПО, *SLC2A1* (также известный как *GLUT1*, кодирующий облегченный переносчик глюкозы-1 из семейства растворимых переносчиков), трансферрин (TF), рецептор трансферрина (TFRC, кодирующий p90, CD71) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (рис. 1) [1, 3].

Наиболее частые жалобы при СЭ 2-го типа представлены головной болью, головокружением, быстрой утомляемостью и другими симптомами нарушения микроциркуляции вследствие повышенной вязкости крови. Во время осмотра пациентов можно отметить багрово-цианотичное окрашивание кожи на лице, конечностях, чаще на коже ладоней и стоп.

Частые медицинские находки включали внешние признаки полнокровия сосудистой сети кожи и слизистых и тенденцию к снижению систолического артериального давления (АД). Средняя концентрация

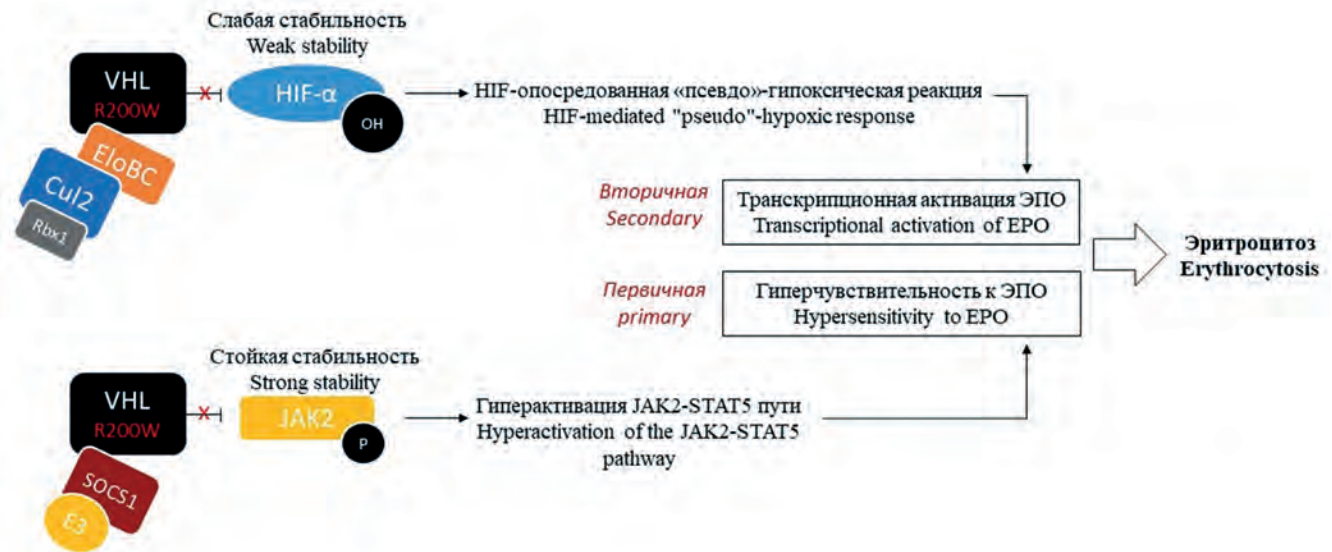


Рис. 1. Молекулярная модель СЭ 2-го типа. OH – гидроксильная группа; P – фосфорилированный тирозин

Fig. 1. Molecular model of familial erythrocytosis type 2. EPO – erythropoietin; OH – hydroxyl group; P – phosphorylated tyrosine

гемоглобина составляла 191 г/л у гомозигот *VHL*^{R200W} против 140 г/л у здоровых людей аналогичного возраста. Содержание ЭПО в сыворотке крови повышено, несмотря на изначально высокие концентрации гемоглобина.

Выделяют 2 степени тяжести заболевания – тяжелую и среднетяжелую. Тяжелая степень характеризуется ранним возрастом выявления (младше 8 лет), высоким количеством эритроцитов $> 6 \times 10^{12}/л$, гемоглобина > 200 г/л и гематокрита $> 55\%$, а также снижением систолического давления на 25 мм рт. ст. ниже референтных значений и резко выраженным малиновым цианозом кожи и видимых слизистых оболочек. Среднетяжелая степень заболевания отличается более поздним возрастом выявления, некоторым увеличением количества эритроцитов в диапазоне $5,5\text{--}6,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 170–200 г/л и гематокрита 48–55%, снижением систолического давления на 10–24 мм рт. ст. ниже референтных значений и менее выраженным малиновым цианозом.

Важно отметить, что это заболевание специфично для некоторых национальностей и регионов мира и может быть вовремя не диагностировано в случае недостаточной информированности о нем или недостатка методов диагностики [4].

Основные причины летальности – тромботические и геморрагические сосудистые осложнения [1, 4].

Семейный наследственный эритроцитоз 2-го типа в Чувашской Республике: история открытия

Эндемический очаг наследственного эритроцитоза, который был обнаружен в Чувашии в 1970-е годы Л.А. Поляковой, характеризуется тем, что он ограничен только коренной популяцией Чувашской Республики и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В 1986 г. данное заболевание было зарегистрировано у 162 человек из 114 семей [5].

Чуваши – одно из центральноазиатских болгарских племен, которые мигрировали на север в район

Средней Волги около 1000 лет назад. В силу исторических обстоятельств были изолированы как в культурном, так и в географическом отношении от окружающих племен. Таким образом, чувашское население представляется довольно однородным по этнической принадлежности, и наличие этого наследственного полицидемического состояния, по-видимому, отражает эффект основателя [1].

По оценкам, среди 2 млн людей данной этнической группы центральноазиатского происхождения могут быть сотни подобных пациентов. При этом они не имеют врожденных симптоматических заболеваний, которые могли бы быть причиной эритроцитозов и не соответствуют критериям истинного эритроцитоза [6].

При физикальном обследовании у всех пациентов отмечены симптомы полнокровия сосудистой сети кожи и слизистых оболочек, при этом ни у одного из них не зафиксировано гепатомегалии или спленомегалии, а также признаков заболеваний со стороны органов дыхания и кровообращения [5]. Клиническая картина характеризуется багрово-цианотичной окраской кожных покровов, особенно хорошо проявляющейся в области губ, внутренней поверхности ладоней, подошвенной поверхности стоп, и высокими числом эритроцитов ($6\text{--}10^{12}/л$), концентрацией гемоглобина (171–270 г/л) и вязкости крови (более 8) при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Основные симптомы заболевания – внешние плеторические проявления и нарушения микроциркуляции. Сосудистая патология наблюдается у 1/3 больных и вызвана хроническим диссеминированным свертыванием крови в сосудах, которое может проявляться в виде тромбозов и/или геморрагий в зависимости от стадии процесса. Сосудистые осложнения существенно ухудшают течение заболевания и могут приводить к потере трудоспособности и ранней смерти. Клиническое течение наследственного эритроцитоза в Чувашии не считается доброкачественным. Кислородтранспортная

функция гемоглобина не изменена. Концентрация ЭПО в крови пациентов соответствует норме или даже повышена, несмотря на высокое содержание гемоглобина. Продукция ЭПО у многих пациентов реагирует на изменения содержания кислорода в крови, но при другой, более высокой, чем у здоровых людей, концентрации кислорода. При нормальной оксигенации тканей синтез ЭПО у них осуществляется более интенсивно. И только когда содержание эритроцитов, а, следовательно, и количество кислорода в крови становятся повышенными, продукция ЭПО снижается до обычного уровня [1, 7].

Молекулярно-генетическая характеристика

Полногеномный скрининг 6 неродственных пациентов с СЭ 2-го типа и 11 членов семьи 1-й линии родства позволил идентифицировать мутацию R200W гена *VHL*. Все пациенты с СЭ 2-го типа (ЧЭ) были гомозиготами [5].

Мутация *VHL*^{R200W} (598C>T) идентифицирована в гомозиготной или гетерозиготной форме также у лиц белого американского, датского, азиатского и афроамериканского происхождения. Чтобы определить, произошла ли замена 598C>T у одного основателя или в результате рекуррентных мутаций, был проведен гаплотипический анализ 8 высокоинформативных однонуклеотидных полиморфных маркеров, охватывающих 447 здоровых неродственных пациентов из чувашских, юго-восточноазиатских, кавказских, испанских и афроамериканских этнических групп. Различия в частотах аллелей для каждого маркера между 447 представителями контрольной группы (598C) и 101 субъектом, несущим 598T, были очень значительными ($p < 10^{-7}$), что указывает на сильное неравновесие по сцеплению. Следовательно, по оценкам, мутация 598C>T произошла у единственного предка в чувашской популяции между 12 000 и 51 000 лет назад и впоследствии распространилась путем генетического дрейфа.

Дефицит p.VHL вследствие гомозиготности по иной схожей мутации (с.222C>A, p.V74V) характеризуется ранним системным началом и отличается от ЧЭ (с.598C>T) значительным снижением скорости роста, стойкой гипогликемией и меньшей способностью переносить физическую нагрузку.

Ранее было предположено, что мутации *VHL* могут изменять взаимодействие с белком SOCS1, регулирующим эритропоэз, однако исследования не подтверждают эту гипотезу для мутации *H191D* (вариант гомозиготной мутации *VHL*, обнаруженный в Хорватии) [8].

Возможно, это широкое распространение от первоначального основателя может быть связано с некоторыми преимуществами выживания гетерозигот, несущих эту мутацию. Такое преимущество может быть связано с незначительным улучшением метаболизма железа, эритропоэза, эмбрионального развития, энергетического метаболизма или каким-либо другим, еще неизвестным эффектом [1].

Эндемический очаг ЧЭ также имеет свое продолжение в регионе Кампания острова Искья — единственный кластер помимо оригинального чувашского. Исследование, проведенное в других регионах Италии (данные не представлены), предполагает подтверждение гипотезы единственного основателя, так как 12 обследованных пациентов из 3 семей имеют один и тот же гаплотип и гомозиготны по чувашской мутации. Более 50 % пациентов страдают гипотонией и варикозным расширением вен. Наблюдения и исследования подтверждают мнение о том, что данный вариант эритроцитоза может быть распространен в некоторых обособленных регионах по всему миру [9].

Зарегистрированы 11 пациентов, имеющих гомозиготную мутацию гена *VHL* с.598C>T (p.Arg200Trp.) в Индии. Последовательный подход к секвенированию по Сэнгеру позволил определить генетическую основу эритроцитоза в 11 (73 %) из 15 индийских семей, причем гомозиготный вариант был наиболее распространенным [10].

Нарушение кислород-сенсорного пути без мутации гена *VHL*

Более половины пациентов с эритроцитозом, имеющих нормальную или повышенную концентрацию ЭПО, — без мутаций гена *VHL*. Молекулярную основу заболеваний данной группы пациентов еще предстоит выяснить (табл. 1).

Повреждения генов, связанных с их кислород-зависимой регуляцией, и их взаимодействующие белки являются ведущими кандидатами на мутационный скрининг у этой группы пациентов. На данный момент установлено, что некоторые из них наследуются аутосомно-доминантно [9].

Молекулярная биология полицитемий: роль тромбоспондина, эндотелина и гепсидина в гипоксической реакции

Тромбоспондин

Концентрации тромбоспондина-1 в плазме крови у пациентов с СЭ 2-го типа в Чувашской Республике были выше, чем у контрольной группы. Отмечена связь концентрации тромбоспондина-1 с количеством прошлых тромбозов и вероятностью нового тромбоза ($p = 0,034$). Частота возникновения новых тромбозов была выше при концентрации тромбоспондина-1 в плазме крови > 3448 нг/мл. Результаты исследований говорят о высокой вероятности того, что нарушение регуляции пути HIF способствует повышению частоты тромбозов у пациентов с СЭ 2-го типа *VHL*^{R200W} (598C>T), и гены *THBS1*, *CXCL2* и *EREG* являются частью данного процесса [11].

Эндотелин

Расчетное систолическое давление в легочной артерии и плазменные концентрации эндотелина-1 и VEGF у пациентов с ЧЭ повышены [12].

Гепсидин и ответ на гипоксию

Известно, что гипоксия снижает экспрессию гепсидина — основного регулятора метаболизма железа. Гомозиготы *VHL*^{R200W} (598C>T) имеют повы-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов с эритроцитозом в зависимости от генотипа VHL [11]

Table 1. Clinical and laboratory data of patients with erythrocytosis based on VHL genotype [11]

Показатель Parameter	VHL 598C→T гомозиготы/homozygotes (n = 43)	VHL 598C→T гомозиготы/homozygotes (n = 9)	VHL (дикий тип/ wild type) (n = 77)	p*
Данные обследований <i>Survey data</i>				
Возраст, годы (средн. ± CO) Age, years (mean ± CO)	49 ± 1	45 ± 3	50 ± 2	0,7
Женский пол (по. (%)) Female (no. (%))	32 (74,4)	6 (66,7)	38 (49,4)	0,008
Тромбоз в анамнезе (по. (%)) History of thrombosis (no. (%))	11 (25,6)	0 (0)	1 (1,3)	< 0,0005
Онкологические заболевания в анамнезе (по. (%)) History of cancer (no. (%))	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0,5
Индекс массы тела, кг/м ² , средн. ± CO Body mass index, kg/m ² , average ± SD	23,2 ± 0,6	27,0 ± 1,4	24,9 ± 0,5	0,038
Систолическое АД, мм рт. ст., средн. ± CO Systolic blood pressure, mm Hg, mean ± CO	120 ± 3	119 ± 6	133 ± 2	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст., средн. ± CO Diastolic blood pressure, mm Hg, mean ± CO	79 ± 2	78 ± 5	87 ± 2	0,002
Варикозное расширение вен (осмотр) Varicose veins (examination)	32 (74,4)	2 (22,2)	30 (39,0)	< 0,0005
Лабораторные показатели <i>Laboratory indicators</i>				
Гемоглобин, г/дл, средн. ± CO Hemoglobin, g/dL, average ± SD	18,3 ± 0,3	13,3 ± 0,4	12,9 ± 0,2	< 0,0005
Сывороточный ферритин, мкг/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Serum ferritin, µg/L, geometric mean [range SD]	67 (37–122)	20 (12–34)	30 (22–41)	0,3
ЭПО, МЕ/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Erythropoietin, IU/L, geometric mean [range SD]	76 (67–86)	8 (6–9)	7 (7–8)	< 0,0005
Растворимые рецепторы трансферрина, мг/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Soluble transferrin receptors, mg/L, geometric mean [range SD]	14,2 (13,0–15,5)	4,8 (4,0–5,7)	5,7 (5,3–6,0)	< 0,0005
PAI-1 в сыворотке, нг/мл, средн. ± CO Serum PAI-1, ng/mL, mean ± SD	110 ± 3	96 ± 7	82 ± 2	< 0,0005
VEGF в сыворотке, пг/мл, средн. геометрическое [диапазон CO] Serum VEGF, pg/mL, geometric mean [range SD]	109 (102–117)	84 (72–97)	74 (70–78)	< 0,0005

Примечание. * – p-значение для сравнения между гомозиготами VHL 598C>T и пациентами с диким типом VHL получено с использованием дисперсионного анализа или точного теста Фишера. АД и уровни PAI-1 также значительно отличались между гетерозиготами и не затронутыми участниками (p < 0,05). АД скорректировано с учетом индекса массы тела; гемоглобин – с учетом пола; ферритин – с учетом возраста, пола и флеботомии; рецептор трансферрина – с учетом ферритина; PAI-1 и VEGF – с учетом количества тромбоцитов [11].

Note. * – p-value for comparison between VHL 598C>T homozygotes and patients with wild-type VHL obtained using ANOVA or Fisher's exact test. Blood pressure and PAI-1 levels also differed significantly between heterozygotes and unaffected participants (p < 0.05). Blood pressure was adjusted for body mass index; hemoglobin for sex; ferritin for age, sex, and phlebotomy; transferrin receptor for ferritin; PAI-1 and VEGF for platelet count [11].

шенный уровень HIF-1α и HIF-2α, повышенную массу эритроцитов, склонность к тромбозу и ранней смертности. При однофакторном анализе концентрация гепсидина в сыворотке крови положительно коррелировала с концентрацией ферритина в сыворотке крови и отрицательно с концентрацией ферритина в сыворотке пациентов, гомозиготных по VHL^{R200W} (598C>T). После коррекции концентраций ЭПО и ферритина с помощью множественной линейной регрессии среднее геометрическое (95 % доверительный интервал среднего) концентрации гепсидина составило 8,1 (6,3–10,5) нг/мл у гомозиготных пациентов по сравнению с 26,9 (18,6–38,0) нг/мл в контроле (p < 0,001). Наоборот, не наблюдалось значимой независимой связи между сывороточным ЭПО, гемоглобином или числом эритроцитов и концентрацией гепсидина. Результаты показывают, что гомозиготность по VHL^{R200W} (598C>T) сопряжена со

сниженной концентрацией гепсидина [13]. Однако в ходе 11-летнего проспективного наблюдения было обнаружено, что повышенное содержание трансферрина оказывает защитный эффект, коррелируя с уменьшенным риском тромбоза [14].

Цитокиновый профиль

1. Количество CD4⁺-лимфоцитов (p < 0,012) и соотношение CD4:CD8 (p < 0,015) были ниже у гомозигот VHL^{R200W} (598C>T) по сравнению с участниками с нормальными аллелями VHL.

2. Цитокины выделяемые Th1- и Th2-лимфоцитами умеренно повышены у пациентов с СЭ 2-го типа, а их соотношение (INF-γ или TNF-α к IL-10 или IL-4) не отличается по генотипу.

3. Увеличение продуцируемых Th1- и Th2-лимфоцитами цитокинов, ассоциированное с гомозиготностью по VHL^{R200W} (598C>T), согласуется с сообщениями, что гипоксия приводит к повышению экспрессии

IL-2, INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10. Они контрастируют с сообщениями о снижении экспрессии HIF-1 α . Это приводит к увеличению выработки воспалительных цитокинов Т-клетками и снижению INF- γ у субъектов, подвергшихся гипоксии [15].

4. У пациентов с СЭ 2-го типа может быть усилен апоптоз тимоцитов и Т-клеток вследствие высокой концентрации HIF, который может вызывать данные эффекты.

5. Искажение баланса цитокинов Th1/Th2, снижение CD4⁺ могут ухудшать иммунный ответ. Данный дисбаланс связан с патогенезом некоторых иммуноопосредованных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и саркоидоз легких [15].

Онкология

Поскольку СЭ 2-го типа в чувашской популяции характеризуется мутацией зародышевой линии гена *VHL*, можно предположить, что у гомозигот по этой мутации могут развиваться определенные сосудистые опухоли, подобные опухолям, связанным с классическим синдромом VHL. В подобранном когортном исследовании гомозиготность по *VHL*^{R200W} (598C>T) была связана с варикозным расширением вен, более низким АД и повышенными концентрациями VEGF и PAI-1 в сыворотке крови ($p < 0,0005$), а также с преждевременной смертностью, связанной с церебральными сосудистыми событиями и периферическим тромбозом. Опухоли, типичные для классического синдрома VHL, такие как спиноцеребеллярные гемангиобластомы, карциномы почек и феохромоцитомы, не были обнаружены, что указывает на то, что повышенная экспрессия HIF-1 α и VEGF недостаточна для онкогенеза. Обследованы 96 пациентов с ЧЭ, диагностированным до 1977 г.: 65 супругов и 79 пациентов контрольной группы того же возраста, пола и места рождения. Расчетная выживаемость до 65 лет составляла $\leq 31\%$ для пациентов с заболеванием по сравнению с $\geq 67\%$ для супругов и членов сообщества ($p \leq 0,002$).

Получены образцы крови у 43 пациентов и 86 супругов или членов сообщества и обнаружены данные отчетливой корреляции генотип–фенотип для клинически диагностированного СЭ 2-го типа со всеми пациентами, но не другими, генотипированными как гомозиготы для миссенс-мутации *VHL*^{R200W} (598C>T). Данный вариант эритроцитоза был связан с высокими концентрациями сывороточного общего PAI-1 и тромбозами в анамнезе, а также с высоким содержанием VEGF в сыворотке крови, относительно низким АД и варикозным расширением вен. Визуализирующие исследования 33 гомозигот по *VHL*^{R200W} (598C>T) выявили неожиданные церебральные ишемические поражения в 45 %, но не обнаружили гемангиобластомы, карциномы почек или феохромоцитомы. Доброкачественные гемангиомы тел позвонков (отличные от гемангиобластомы) наблюдались у 55 % пациентов с СЭ 2-го типа по сравнению с 21 % контрольных чувашских пациентов без эритроцитоза

($p = 0,006$). Скорректированные на гемоглобин сывороточные концентрации ЭПО были примерно в 10 раз выше у гомозигот по *VHL*^{R200W} (598C>T), чем в контроле, но концентрация ЭПО при гипоксии идентична. Таким образом, ЧЭ (СЭ 2-го типа) представляет собой отдельный вариант синдрома VHL, проявляющийся тромбозами, сосудистыми аномалиями и, несмотря на повышенную базальную экспрессию генов, регулируемых гипоксией, характеризуется сохраненной гипоксической регуляцией. В совокупности отмечены повышенная системная экспрессия при нормоксии широкого спектра HIF-1-регулируемых генов и отсутствие установленной связи с развитием злокачественных новообразований. Эритроидные предшественники данной группы пациентов гиперчувствительны к ЭПО, поэтому СЭ 2-го типа имеет общие черты как первичного, так и вторичного эритроцитоза [16].

В случае с ЧЭ при гомозиготном варианте гена фон Гиппеля–Линдау *VHL*^{R200W} (598C>T) происходит повышение HIF-1 α и HIF-2 α , появляются тромбозы и наблюдается снижение системного АД. Концентрации циркулирующего гомоцистеина, глутатиона, гамма-глутамилтрансферазы и цистеинил-глицина были выше у 34 гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T), чем у 37 здоровых людей, а концентрация цистеина была ниже. Многофакторный анализ показал, что повышенное содержание гомоцистеина независимо связано с более высоким средним системным АД, а повышенная концентрация глутатиона – с более низким АД в аналогичной степени. Среди гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T) уровень гомоцистеина был повышен при низких и нормальных концентрациях фолиевой кислоты, что согласуется с возможным дефектом в пути реметилирования. Повышенные уровни глутатиона и гамма-глутамилтрансферазы положительно коррелировали с цистеинил-глицином, что согласуется с возможной активацией синтетического фермента глутатиона и гамма-глутамилтрансферазы. Цистеинил-глицин обратно коррелировал с цистеином, что согласуется с возможным снижением активности цистеинил-дипептидазы. Предположено, что повышенная чувствительность к гипоксии может влиять на некоторые этапы метаболизма тиолов. Влияние результирующих повышенных концентраций гомоцистеина и глутатиона на системное кровяное давление может в значительной степени уравновешивать друг друга [17].

Мутации гена *VHL* были связаны с феохромоцитомой, гемангиобластомой и почечно-клеточной карциномой, ни одна из которых не наблюдалась ни у кого из лиц с СЭ 2-го типа или облигатных носителей характерной мутации. Обращает на себя внимание отсутствие онкогенеза при данном заболевании, несмотря на нарушение функции гена *VHL*. Одно из возможных объяснений этого явления состоит в том, что для стимулирования образования опухоли необходимо более серьезное нарушение регуляции HIF-1. Другое состоит в том, что такая мишень p.VHL, как

дефектная сборка фибронектинового матрикса, опосредует образование опухоли [18]. Не установлено грубых сосудистых аномалий сетчатки ни у кого из пациентов с СЭ 2-го типа на данный момент. Обязательные гетерозиготы не имели клинически явных опухолей. В настоящее время проводится более подробная клиническая оценка в рамках проводимого в Чувашии исследования случай–контроль [2, 3, 19].

Более 700 ранее описанных мутаций гена *VHL* не были обнаружены ни у одного человека, который был бы гомозиготным или компаунд-гетерозиготным по мутациям эмбриональной линии. Таким образом, ЧЭ уникален тем, что больные гомозиготны по мутации гена *VHL* в каждой клетке. С другой стороны, люди с синдромом фон Гиппеля–Линдау являются гетерозиготными по мутациям эмбриональной линии, и второе попадание происходит как соматическая мутация, приводящая к спорадическим клеткам с потерей функции *p.VHL*, которые затем развиваются в опухоли в определенных тканях. В отличие от мутаций гена *VHL*, связанных с синдромом фон Гиппеля–Линдау, мутация гена *VHL*, ассоциированная с ЧЭ, приводит к относительно легкому дефекту чувствительности к кислороду, который может затрагивать только подмножество генов, регулируемых HIF-1 [3].

В ходе исследования одной семьи установлено, что мутация *VHL*^{R200W} (598C>T) не вызывает «болезнь *VHL*» самостоятельно, но в сочетании с другой мутацией *VHL*^{R161Q} на том же аллеле связана с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Обе мутации находятся на «чувашском» гаплотипе, который не имеет онкопротекторного эффекта.

Люди, несущие гетерозиготные мутации гена *VHL* в зародышевой линии с низкой активностью (например, R200W), редко сталкиваются с развитием опухолей, за исключением некоторых случаев гемангиобластомы центральной нервной системы, как указано в исследовании Woodward et al. [20].

Распространенность заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы у лиц с семейным наследственным эритроцитозом 2-го типа в Чувашской Республике

В исследованиях установлено, что псевдогипоксический сигнальный ответ способствует развитию гипоксической легочной гипертензии [21].

Дети и взрослые с СЭ 2-го типа имеют более высокое расчетное систолическое давление в правом желудочке даже после поправки на объем крови, полученной при эхокардиографии. Более низкая концентрация ферритина, связанная с флеботомией, независимо предсказывает более высокую скорость трикуспидальной регургитации [22].

Кроме того, при многомерном анализе у всех участников исследования наблюдалась обратная зависимость между гемоглобином и расчетным систолическим давлением в легочной артерии. Тем не менее имеющиеся данные предполагают, что легочная гипертензия может быть обычным явлением среди пациентов с эритроцитозом из-за унаследованного

конститутивного усиления восприятия гипоксии, и что HIF1 может играть центральную роль в патогенезе.

Транскрипционный ответ на гипоксию при серповидно-клеточной анемии

Отмечена сильная корреляция измененных профилей экспрессии генов у субъектов с серповидно-клеточной анемией (СКА) и гомозигот с мутацией гена *VHL*. Было обнаружено, что как у пациентов с СКА, так и у больных СЭ 2-го типа 1040 генов демонстрировали измененную регуляцию из-за гипоксической реакции, при этом 297 генов повышали активность и 743 гена подавляли. Активность гена *MAPK8* снижается при СКА и СЭ 2-го типа, также установлена его связь с прекапиллярной легочной гипертензией у пациентов с СКА [23]. Гетерозиготность по мутации *VHL*^{R200W} в свою очередь может обеспечивать защиту от анемии, что теоретически объясняет сохранение мутации среди населения [24].

Состояние метаболизма

Хронический гипоксический ответ у гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T) в условиях нормоксии вызывает глубокие изменения экспрессии в мононуклеарных клетках периферической крови, которые влияют на воспаление, метаболизм, выживаемость и пролиферацию клеток. Кроме того, дефицит железа усиливает экспрессию предпочтительных генов-мишеней HIF-1 α , тогда как он подавляет экспрессию потенциальных предпочтительных мишеней HIF-2 α у гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T).

Повышение экспрессии TCF7L2 может предотвратить непереносимость глюкозы путем подавления глюконеогенеза в печени [25] и стимулирует захват глюкозы периферическими органами, что поддерживается сниженной экспрессией в печени Slc2a2 и G6pc, но повышенной экспрессией Slc2a1 в скелетных мышцах (в опытах на лабораторных мышах) [26].

СЭ 2-го типа в Чувашской Республике характеризуется более низкими концентрациями глюкозы в крови, что, вероятно, связано со снижением глюконеогенеза в печени и увеличением усвоения и гликолиза в скелетных мышцах. Обнаруженный модуль регуляции генов подтверждает влияние гомозиготности по мутации *VHL*^{R200W} на метаболические пути. Усиление активности TCF7L2 может предотвратить снижение усвоения глюкозы за счет подавления глюконеогенеза в печени и стимулирования усвоения глюкозы периферическими органами. Это подтверждается уменьшением экспрессии Slc2a2 и G6pc в печени и увеличением экспрессии Slc2a1 в скелетных мышцах в опытах на лабораторных мышах с мутацией *VHL*^{R200W}. Усиление экспрессии *RXRA*, *CEBPA*, *RARA* и *PRIC285* у гомозигот *VHL*^{R200W} предполагает стимуляцию пероксисомального бета-окисления, опосредованного PPARA, в печени. Вместе с тем усиление ADIPOR1 предполагает увеличение окисления жирных кислот в жировых тканях. В целом увеличенное расщепление липидов в печени и жировых тканях может привести к повышению концентраций глице-

рина и триглицеридов в сыворотке крови, что ранее наблюдалось у пациентов с СЭ 2-го типа [26, 27].

Также было обнаружено повышение уровня транскриптов для пируватдегидрогеназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы в биоптатах мышц пациентов с СЭ 2-го типа. Не было выявлено значительных различий в концентрации гликогена в мышцах, общей активности пируватдегидрогеназного комплекса, активности глутаматдегидрогеназы и других маркеров между группой пациентов с СЭ 2-го типа и контрольной группой [28].

Глюкоза и инсулин, ген *HIF* в лечении диабета и инфекций

Ген *APOB*, кодирующий аполипопротеин В, является ключевым геном, участвующим в метаболизме липидов. У пациентов с СЭ 2-го типа в Чувашской Республике более низкий уровень экспрессии *APOB* в мононуклеарных клетках периферической крови коррелировал с более высокими значениями гликозилированного гемоглобина и сывороточного общего холестерина и триглицеридов [29]. При этом пациенты имели более низкие случайные концентрации глюкозы и относительное содержание HbA1c по сравнению с людьми, имеющими *VHL* дикого типа. Установленное снижение экспрессии аполипопротеина В в мононуклеарных клетках периферической крови связано с риском развития диабета. Метабомика сыворотки выявила более высокие концентрации глицерина и цитрата у гомозигот по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T).

Изменения экспрессии генов: экспрессия *Glut2* и *G6pc* в печени снижена, в то время как экспрессия *Glut1*, *Pdk1* и *Pdk4* в скелетных мышцах была повышена у гомозигот по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T). Эти данные свидетельствуют о сочетании сниженного

глюконеогенеза в печени и повышенного поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и гликолиза, что способствует снижению концентрации глюкозы и указывают на потенциальный терапевтический путь в лечении пациентов с сахарным диабетом посредством фармакологических манипуляций с экспрессией *HIF* [26].

Размеры внутренних органов

Установлено, что размеры печени, селезенки и почек у пациентов с СЭ 2-го типа были больше, чем в контрольной группе. Молекулярные механизмы увеличения размера органов, по-видимому, связаны с изменениями в экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл, в частности с увеличением активности *HIF-2α* и уменьшением экспрессии *p21Cip1* [30].

Лечение

Руксолитиниб

В литературе имеются данные 3 пациентов с ЧЭ, в лечении которых применен ингибитор JAK1 и JAK2 руксолитиниб, с симптоматическими улучшениями и положительной динамикой гематологических показателей (табл. 2, рис. 2) [31, 32]. Было подтверждено, что каждый больной гомозиготен по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T) посредством прямого секвенирования.

Пациенту CP-01 диагноз ЧЭ установлен в возрасте 3 лет. К 27 годам в динамике отмечались множественные тромботические осложнения, в том числе тромбоз брыжеечной вены и инфаркт миокарда. Сопутствующие жалобы представлены хроническими головными болями и болями в спине, из лабораторных данных отмечены усугубляющиеся колебания показателей количества тромбоцитов. После спленэктомии лечение руксолитинибом было начато с дозы 5 мг дважды в сутки, затем дозу постепенно увеличивали до 20 мг

Таблица 2. Лабораторные показатели, частота флеботомий и симптомы у пациентов до лечения и во время терапии руксолитинибом

Table 2. Laboratory values, phlebotomy frequency, and symptoms in patients before treatment and during ruxolitinib therapy

Показатель <i>Parameter</i>	Пациент CP-01, возраст 33 года <i>Patient CP-01, age 33 years</i>		Пациент CP-02, возраст 23 года <i>Patient CP-02, age 23 years</i>		Пациент CP-03, возраст 28 лет <i>Patient CP-03, age 28 years</i>	
	до лечения <i>before treatment</i>	во время лечения <i>during treatment</i> (69 weeks)	до лечения <i>before treatment</i>	во время лечения <i>during treatment</i> (78 weeks)	до лечения <i>before treatment</i>	во время лечения <i>during treatment</i> (21 weeks)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leukocytes, 10⁹/L</i>	8,5	4,8	10,8	15,4	8,1	8,5
Гемоглобин, г/дл <i>Hemoglobin, g/dl</i>	13,8	16,5	12,6	11,8	13,7	15,0
Гематокрит, % <i>Hematocrit, %</i>	46,0	55,9	45,2	42,6	43,7	47,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Platelet cells, 10⁹/L</i>	1500	1037	380	736	228	302
ЭПО, МЕ/л <i>Erythropoietin, ME/L</i>	1707	1081 (36 нед/ 36 weeks)	133	968 (54 нед/ 54 weeks)	32	Не определено <i>ND</i>
Частота флеботомии <i>Frequency of phlebotomy</i>	Еженедельно <i>Weekly</i>	Реже 1 эпизода в месяц <i>Less than 1 episode per month</i>	4 эпизода за 4 нед <i>4 episodes in 4 weeks</i>	1 эпизод за 78 нед <i>1 episode in 78 weeks</i>	3 эпизода за 7 нед <i>3 episodes in 7 weeks</i>	1 эпизод за 21 нед <i>1 episode in 21 weeks</i>
Сопутствующие симптомы <i>Associated symptoms</i>	Головная боль, боли в спине <i>Headache, back pain</i>	Значительное улучшение <i>Significant improvement</i>	Периодическая тяжелая боль в животе <i>Intermittent severe abdominal pain</i>	Значительное улучшение <i>Significant improvement</i>	Усталость, сыпь <i>Fatigue, rash</i>	Значительное улучшение <i>Significant improvement</i>

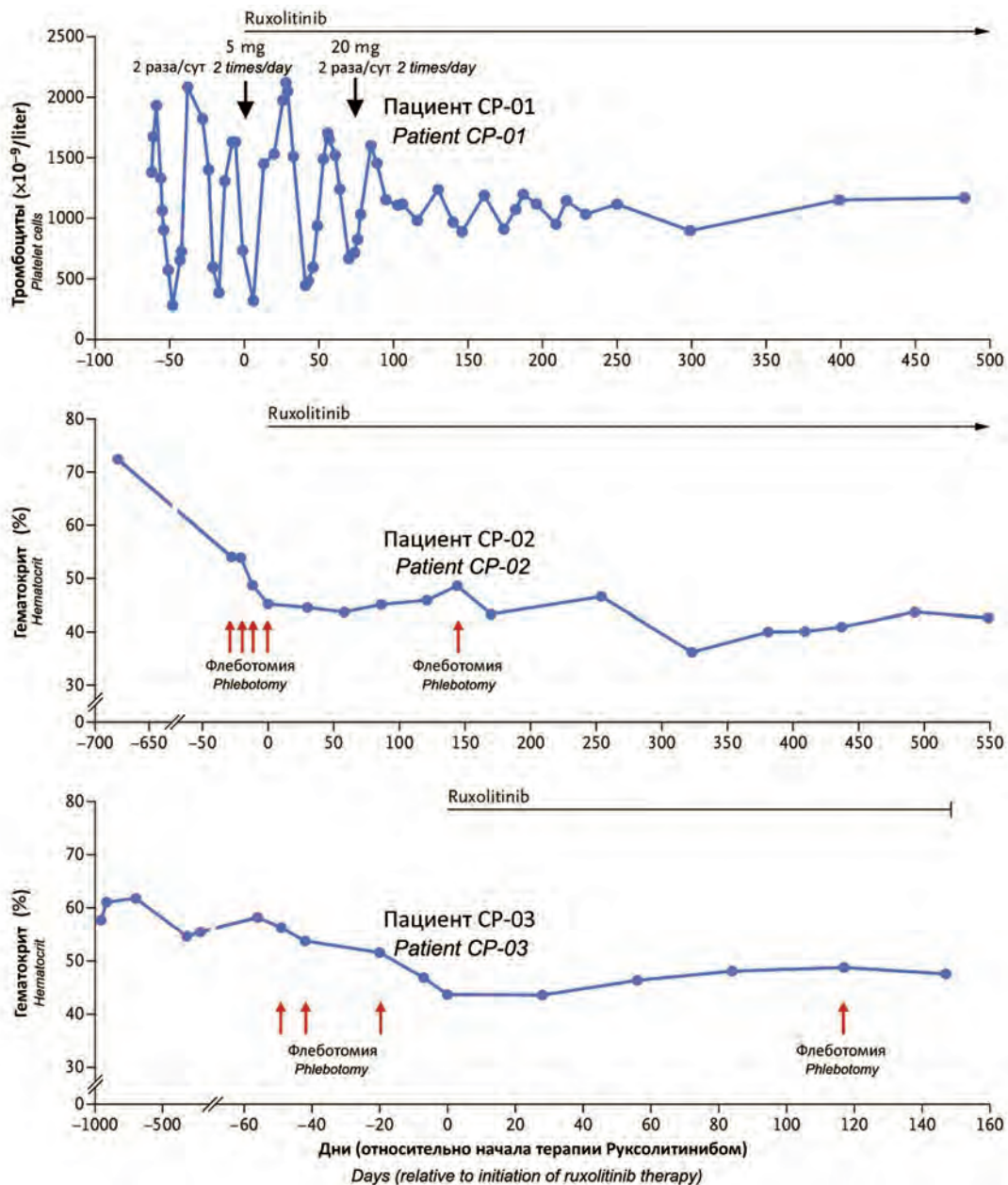


Рис. 2. Динамика числа тромбоцитов и гематокрита у пациентов на фоне приема руксолитиниба [31, 32]

Fig. 2. Dynamics of platelet count and hematocrit in patients during ruxolitinib treatment [31, 32]

(2 раза в сутки). Через 69 нед лечения отмечено клинически значимое уменьшение болей в спине, головных болей и снижение частоты проводившихся на тот момент флеботомий. Колебания числа тромбоцитов также в положительной динамике (см. табл. 2, рис. 2).

Пациенту CP-02 диагноз впервые установлен в возрасте 18 месяцев. В динамике зафиксированы тромботические явления в виде тромбоза глубоких вен, тромбоза эмболии легочной артерии и тромбоза воротной вены. В анамнезе отмечена сильная боль в животе, связанная с предыдущим тромбозом брюшной полости. Лечение руксолитинибом начато с дозы 10 мг 2 раза в сутки, с последующим увеличением до 20 мг (2 раза в сутки). В динамике отмечено клинически значимое снижение потребности в флеботомии после 78 нед лечения (см. табл. 2, рис. 2) и заметное

снижение симптоматики болевого абдоминального синдрома.

У пациента CP-03 эритроцитоз впервые установлен в 5-летнем возрасте. Из симптомов: усталость, полнокровие и аквагенный зуд (пациент без тромботических осложнений в анамнезе). После начала приема руксолитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день наблюдалась положительная динамика в купировании симптомов и клинически значимое снижение потребности в флеботомии через 21 нед лечения (см. табл. 2, рис. 2).

У каждого из обсуждаемых пациентов отмечены гематологические и симптоматические улучшения, без серьезных побочных эффектов. Корреляционные исследования показали, что клинические реакции были связаны со снижением образования эритроидных колоний и концентрации провоспалительных

цитокинов. На основании этих результатов предполагается, что JAK-ингибиторы заслуживают дальнейшего исследования при лечении пациентов с ЧЭ [31, 32].

Аспирин и флеботомии

Среди когорты пациентов с ЧЭ, изученной в 2001 г., сосудистые осложнения и смертность не различались в зависимости от терапии аспирином или терапии флеботомией [33].

Заключение

Современные данные доказывают отсутствие предрасположенности больных СЭ 2-го типа с мутацией *VHLR^{200W}* (598C>T) в Чувашской Республике к опухолям, индуцированным p.VHL. Тромбоз в значительной степени объясняет раннюю смертность при СЭ 2-го типа. Пациенты с «чувашской» мутаци-

ей имеют более низкие индекс массы тела, уровень систолического АД, концентрацию глюкозы и HbA_{1c}, а также количество лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контрольными группами. Более высокий уровень гематокрита не является независимым предиктором риска тромбообразования у детей и взрослых. Более того, проспективные рандомизированные исследования показали, что кровопускание, выполняемое для снижения гематокрита, связано с более высоким риском тромбообразования. Таким образом, тромботический риск при СЭ 2-го типа не зависит от вязкости крови, а связан, скорее, с усиленной реакцией на гипоксию при гомозиготном варианте мутации *VHLR^{200W}* (598C>T). Понимание особенностей СЭ в Чувашской Республике может помочь в разработке более эффективных и целенаправленных стратегий лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gordeuk V.R., Stockton D.W., Prchal J.T. Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Haematologica*. 2005;90(1):109–16. PMID: 15642677.
- Lenglet M., Robriquet F., Schwarz K., Camps C., Couturier A., Hoogewijs D., Buffet A., Knight S.J.L., Gad S., Couvé S., Chesnel F., Pacault M., Lindenbaum P., Job S., Dumont S., Besnard T., Cornec M., Dreau H., Pentony M., Kvikstad E., Deveaux S., Burnichon N., Ferlicot S., Vilaine M., Mazzella J.-M., Airaud F., Garrec C., Heidet L., Irtan S., Mantadakis E., Bouchireb K., Debatin K.-M., Redon R., Bezieau S., Bressac-de Paillerets B., Teh B.T., Girodon F., Randi M.-L., Putti M.C., Bours V., Van Wijk R., Göthert J.R., Kattamis A., Janin N., Bento C., Taylor J.C., Arlot-Bonnemains Y., Richard S., Gimenez-Roqueplo A.-P., Cario H., Gardie B. Identification of a new *VHL* exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel–Lindau disease. *Blood*. 2018;132(5):469–83. doi: 10.1182/blood-2018-03-838235.
- Ang S.O., Chen H., Hirota K., Gordeuk V.R., Jelinek J., Guan Y., Liu E., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Mole D., Maxwell P.H., Stockton D.W., Semenza G.L., Prchal J.T. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet*. 2002;32(4):614–21. doi: 10.1038/ng1019.
- Краснов М.В., Павлова Г.П., Вассерман Н.Н., Краснов В.М., Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Этно-территориальные, генетические особенности семейного наследственного эритроцитоза у детей Чувашской Республики. *Практическая медицина*. 2008;7(31):69–73. [Krasnov M.V., Pavlova G.P., Wasserman N.N., Krasnov V.M., Smetanina N.S., Tokarev Yu.N. Ethno-territorial, genetic features of familial hereditary erythrocytosis in children of the Chuvash Republic. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2008;7(31):69–73. (In Russ.)].
- Sergeyeva A., Gordeuk V.R., Tokarev Y.N., Sokol L., Prchal J.F., Prchal J.T. Congenital Polycythemia in Chuvashia. *Blood*. 1997;89(6):2148–54. PMID: 9058738.
- Ang S.O., Chen H., Gordeuk V.R., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Miasnikova G.Y., Kralovics R., Stockton D.W., Prchal J.T. Endemic Polycythemia in Russia: Mutation in the *VHL* Gene. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(1):57–62. doi: 10.1006/bcmd.2002.0488.
- Дмитриева М.Г., Газенко Л.О., Полякова Л.А., Ефимова Н.К., Крехнов Б.В., Токарев Ю.Н. Нарушение процесса утилизации кислорода тканями при наследственном эритроцитозе. Доклады академии наук СССР. 1977;286(5). [Dmitrieva M.G., Gazenko L.O., Polyakova L.A., Efimova N.K., Krekhnov B.V., Tokarev Yu.N. Violation of the process of oxygen utilization by tissues in hereditary erythrocytosis. *Doklady akademii nauk SSSR = Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1977;286(5). (In Russ.)].
- Tomasic N.L., Piterkova L., Huff C., Bilic E., Yoon D., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Niu X., Nekhai S., Gordeuk V., Prchal J.T. The phenotype of polycythemia due to Croatian homozygous *VHL* (571C>G:H191D) mutation is different from that of Chuvash polycythemia (*VHL* 598C>T:R200W). *Haematologica*. 2013;98(4):560–7. doi: 10.3324/haematol.2012.070508.
- Perrotta S., Nobili B., Ferraro M., Migliaccio C., Borriello A., Cucciolla V., Martinelli V., Rossi F., Punzo F., Cirillo P., Parisi G., Zappia V., Rotoli B., Ragione F.D. Von Hippel–Lindau-dependent polycythemia is endemic on the island of Ischia: identification of a novel cluster. *Blood*. 2006;107(2):514–9. doi: 10.1182/blood-2005-06-2422.
- Mallik N., Sharma P., Hira J.K., Chhabra S., Sreedharanunni S., Kumar N., Naseem S., Updesh M., Sachdeva S., Ahluwalia J., Malhotra P., Varma N., Varma S., Das R. Genetic basis of unexplained erythrocytosis in Indian patients. *Eur J Haematol*. 2019;103:124–30. doi: 10.1111 / ejh.13267. 11.
- Sergueeva A., Miasnikova G., Shah B.N., Song J., Lisina E., Okhotin D.J., Nourae M., Nekhai S., Ammosova T., Niu X.M., Prchal J.T., Zhang X., Gordeuk V.R. Prospective study of thrombosis and thrombospondin-1 expression in Chuvash polycythemia. *Haematologica*. 2017;102(5): e166–9. doi: 10.3324/haematol.2016.158170.
- Bushuev V.I., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Okhotin D., Gaskin P.R., Debebe Z., Nekhai S., Castro O.L., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Endothelin-1, vascular endothelial growth factor and systolic pulmonary artery pressure in patients with Chuvash polycythemia. *Haematologica*. 2006;91(6):744–9. PMID: 16769575.
- Gordeuk V.R., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Niu X., Nourae M., Okhotin D.J., Polyakova L.A., Ammosova T., Nekhai S., Ganz T., Prchal J.T. Chuvash polycythemia *VHL^{R200W}* mutation is associated with down-regulation of hepcidin expression. *Blood*. 2011;118(19):5278–82. doi: 10.1182/blood-2011-03-345512.
- Shah B.N., Zhang X., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Ganz T., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Increased transferrin protects from thrombosis in Chuvash erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2023;98(10):1532–9. doi: 10.1002/ajh.27021.
- Niu X., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Okhotin D.J., Tuktanov N.V., Nourae M., Ammosova T., Nekhai S., Gordeuk V.R. Altered cytokine profiles in patients with Chuvash polycythemia. *Am J Hematol*. 2009;84(2):74–8. doi: 10.1002/ajh.21327.
- Gordeuk V.R., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Okhotin D., Voloshin Y., Choyke P.L., Butman J.A., Jedlickova K., Prchal J.T., Polyakova L.A. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia *VHL* mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*. 2004;103(10):3924–32. doi: 10.1182/blood-2003-07-2535.

17. Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Okhotin D.J., Levina A.A., Debebe Z., Ammosova T., Niu X., Romanova E.A., Nekhai S., DiBello P.M., Jacobsen D.W., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Elevated homocysteine, glutathione and cysteinylglycine concentrations in patients homozygous for the Chuvash polycythemia *VHL* mutation. *Haematologica*. 2008;93(2):279–82. doi: 10.3324/haematol.11851.
18. Negro A., Graiani G., Nicoli D., Farnetti E., Casali B., Verzicco I., Tedeschi S., Ghirarduzzi A., Cannone V., Marco L.D.E., Filice A., Gemelli G., Giunta A., Cabassi A. Concurrent heterozygous Von-Hippel–Lindau and transmembrane-protein-127 gene mutation causing an erythropoietin-secreting pheochromocytoma in a normotensive patient with severe erythrocytosis. *J Hypertens*. 2020;38(2):340–6. doi: 10.1097/HJH.0000000000002253.
19. Lanikova L., Lorenzo F., Yang C., Vankayalapati H., Drachtman R., Divoky V., Prchal J.T. Novel homozygous *VHL* mutation in exon 2 is associated with congenital polycythemia but not with cancer. *Blood*. 2013;121(19):3918–24. doi: 10.1182/blood-2012-11-469296.
20. Woodward E.R., Wall K., Forsyth J., Macdonald F., Maher E.R. *VHL* mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain*. 2007;130(Pt 3):836–42. doi: 10.1093/brain/awl362.
21. Dunham-Snary K.J., Wu D., Sykes E.A., Thakrar A., Parlow L.R.G., Mewburn J.D., Parlow J.L., Archer S.L. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Chest*. 2017;151(1):181–92. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.001.
22. Sable C.A., Aliyu Z.Y., Dham N., Nourai M., Sachdev V., Sidenko S., Miasnikova G.Y., Polyakova L.A., Sergueeva A.I., Okhotin D.J., Bushuev V., Remaley A.T., Niu X., Castro O.L., Gladwin M.T., Kato G.J., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Pulmonary artery pressure and iron deficiency in patients with upregulation of hypoxia sensing due to homozygous *VHL*^{R200W} mutation (Chuvash polycythemia). *Haematologica*. 2012;97(2):193–200. doi: 10.3324/haematol.2011.051839.
23. Zhang X., Zhang W., Ma S.-F., Desai A.A., Saraf S., Miasniakova G., Sergueeva A., Ammosova T., Xu M., Nekhai S., Abbasi T., Casanova N.G., Steinberg M.H., Baldwin C.T., Sebastiani P., Prchal J.T., Kittles R., Garcia J.G.N., Machado R.F., Gordeuk V.R. Hypoxic Response Contributes to Altered Gene Expression and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Sickle Cell Disease. *Circulation*. 2014;129(16):1650–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005296.
24. Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Nourai M., Niu X., Okhotin D.J., Polyakova L.A., Ganz T., Prchal J.T., Gordeuk V.R. The heterozygote advantage of the Chuvash polycythemia *VHL*^{R200W} mutation may be protection against anemia. *Haematologica*. 2011;96(9):1371–4. doi: 10.3324/haematol.2011.045609.
25. Zhang X., Zhang W., Ma S.-F., Miasniakova G., Sergueeva A., Ammosova T., Xu M., Nekhai S., Nourai M., Wade M.S., Prchal J.T., Garcia J.G.N., Machado R.F., Gordeuk V.R. Iron deficiency modifies gene expression variation induced by augmented hypoxia sensing. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52(1):35–45. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.07.016.
26. McClain D.A., Abuelgasim K.A., Nourai M., Salomon-Andonie J., Niu X., Miasnikova G., Polyakova L.A., Sergueeva A., Okhotin D.J., Cherqaoui R., Okhotin D., Cox J.E., Swierczek S., Song J., Simon M.C., Huang J., Simcox J.A., Yoon D., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin levels in patients with Chuvash polycythemia: a role for HIF in glucose metabolism. *J Mol Med*. 2013;91(1):59–67. doi: 10.1007/s00109-012-0961-5.
27. Perrotta S., Roberti D., Bencivenga D., Corsetto P., O'Brien K.A., Caiazza M., Stampone E., Allison L., Fleck R.A., Scianguetta S., Tartaglione I., Robbins P.A., Casale M., West J.A., Franzini-Armstrong C., Griffin J.L., Rizzo A.M., Sinisi A.A., Murray A.J., Borriello A., Formenti F., Della Ragione F. Effects of Germline *VHL* Deficiency on Growth, Metabolism, and Mitochondria. *N Engl J Med*. 2020;382(9):835–44. doi: 10.1056/NEJMoa1907362.
28. Formenti F., Constantin-Teodosiu D., Emmanuel Y., Cheeseman J., Dorrington K.L., Edwards L.M., Humphreys S.M., Lappin T.R.J., McMullin M.F., McNamara C.J., Mills W., Murphy J.A., O'Connor D.F., Percy M.J., Ratcliffe P.J., Smith T.G., Treacy M., Frayn K.N., Greenhaff P.L., Karpe F., Clarke K., Robbins P.A. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(28):12722–7. doi: 10.1073/pnas.1002339107.
29. Zhang X., Zhang W., Saraf S.L., Nourai M., Han J., Gowhari M., Hassan J., Miasnikova G., Sergueeva A., Nekhai S., Kittles R., Machado R.F., Garcia J.G.N., Gladwin M.T., Steinberg M.H., Sebastiani P., McClain D.A., Gordeuk V.R. Genetic polymorphism of *APOB* is associated with diabetes mellitus in sickle cell disease. *Hum Genet*. 2015;134(8):895–904. doi: 10.1007/s00439-015-1572-3.
30. Yoon D., Okhotin D.V., Kim B., Okhotina Y., Okhotin D.J., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Maslow A., Lee Y., Semenza G.L., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Increased size of solid organs in patients with Chuvash polycythemia and in mice with altered expression of HIF-1 α and HIF-2 α . *J Mol Med*. 2010;88(5):523–30. doi: 10.1007/s00109-010-0599-0.
31. Zhou A.W., Knoche E.M., Engle E.K., Ban-Hoefen M., Kaiwar C., Oh S.T. Clinical Improvement with JAK2 Inhibition in Chuvash Polycythemia. *N Engl J Med*. 2016;375(5):494–6. doi: 10.1056/NEJMc1600337.
32. Russell R.C., Sufan R.I., Zhou B., Heir P., Bunda S., Sybingco S.S., Greer S.N., Roche O., Heathcote S.A., Chow V.W.K., Boba L.M., Richmond T.D., Hickey M.M., Barber D.L., Cheres D.A., Simon M.C., Irwin M.S., Kim W.Y., Ohh M. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia. *Nat Med*. 2011;17(7):845–53. doi: 10.1038/nm.2370.
33. Gordeuk V., Prchal J. Vascular Complications in Chuvash Polycythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):289–94. doi: 10.1055/s-2006-939441.

Статья поступила в редакцию: 14.03.2024. Принята в печать: 27.05.2024.
 Article was received by the editorial staff: 14.03.2024. Accepted for publication: 27.05.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-85-89>

Клинический случай реконструкции нижней трети лица у 8-летней пациентки после успешного комплексного лечения по поводу экстраренальной рабдоидной опухоли мягких тканей подбородка

Н.С. Грачев, К.Д. Старокорова, Н.М. Марков, Н.В. Бабаскина, А.В. Лопатин, И.Н. Ворожцов, Е.К. Горохова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Капитолина Дмитриевна Старокорова dr-kapst@yandex.ru

Злокачественная экстраренальная рабдоидная опухоль (ЭРО) – редкое высокоагрессивное новообразование детского возраста, относящееся к группе гетерогенных образований и имеющее крайне неблагоприятный прогноз с медианой выживаемости 2–12 мес.

В данной статье мы приводим клинический случай пациентки со злокачественной ЭРО мягких тканей подбородочной области, диагностированной в возрасте 5 месяцев. Ребенок получил комплексное лечение и с полутора лет находится в ремиссии. В связи с длительным отсутствием признаков рецидива, продолженного роста и прогрессии заболевания было принято решение о целесообразности проведения реконструктивно-пластического этапа лечения для восстановления нижней зоны лица ребенка.

Ключевые слова: экстраренальная рабдоидная опухоль, индивидуальный протез, реконструкция челюстно-лицевой зоны у детей

Для цитирования: Грачев Н.С., Старокорова К.Д., Марков Н.М., Бабаскина Н.В., Лопатин А.В., Ворожцов И.Н., Горохова Е.К. Клинический случай реконструкции нижней трети лица у 8-летней пациентки после успешного комплексного лечения по поводу экстраренальной рабдоидной опухоли мягких тканей подбородка. Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2024;11(2):85–9.

Информация об авторах

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

К.Д. Старокорова: врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-kapst@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4774-5520>, Web of Science ResearcherID: KCK-8577-2024

Н.М. Марков: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией челюстно-лицевой реабилитации, стоматологии и ортодонтии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: markovnm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1063-6590>, SPIN-код: 2202-2448

Н.В. Бабаскина: врач-детский онколог отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nbabaskina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>, Web of Science ResearcherID: AAJ-3076-2020, SPIN-код: 5464-5364

А.В. Лопатин: д.м.н., профессор, врач-челюстно-лицевой хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: and-lopatin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7600-6191>, SPIN-код: 6341-8912

И.Н. Ворожцов: к.м.н., заведующий отделением детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии, e-mail: dr.vorozhtsov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>, SPIN-код: 6155-9348

Е.К. Горохова: врач-ортодонт, научный сотрудник лаборатории лицевой реабилитации, стоматологии и ортодонтии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr@egorokhova.ru

Вклад авторов

Н.С. Грачев: разработка концепции и дизайна статьи, разработка и проведение хирургического этапа лечения, участие в моделировании индивидуального импланта, научное редактирование статьи

К.Д. Старокорова: разработка концепции и дизайна статьи, участие в хирургическом этапе лечения, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Н.М. Марков: разработка и проведение ортодонтического лечения, участие в моделировании индивидуального импланта, научное редактирование статьи

Н.В. Бабаскина, И.Н. Ворожцов: разработка и проведение хирургического этапа лечения, участие в моделировании индивидуального импланта, научное редактирование статьи

А.В. Лопатин: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Е.К. Горохова: разработка и проведение ортодонтического лечения, участие в моделировании индивидуального импланта

A clinical case of reconstruction of the lower third of the face in an eight-year-old patient after successful complex treatment for an extrarenal rhabdoid tumor of the soft tissues of the chin

N.S. Grachev, K.D. Starokorova, N.M. Markov, N.V. Babaskina, A.V. Lopatin, I.N. Vorozhtsov, E.K. Gorokhova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Malignant extrarenal rhabdoid tumor is a rare, highly aggressive neoplasm of childhood, belonging to a group of heterogeneous formations and having an extremely poor prognosis with a median survival of 2–12 months.

In this article, we present a clinical case of a female patient with a malignant extrarenal rhabdoid tumor of the soft tissues of the submandibular region, diagnosed at the age of five months. The child received comprehensive treatment and has been in remission since the age of one and a half years. Due to the prolonged absence of signs of recurrence, continued growth, and progression of the disease, a decision was made on the advisability of conducting a reconstructive plastic stage of treatment to restore the lower zone of the child's face.

Key words: extrarenal rhabdoid tumor, individual prosthetics, reconstruction of the maxillofacial area

For citation: Grachev N.S., Starokorova K.D., Markov N.M., Babaskina N.V., Lopatin A.V., Vorozhtsov I.N., Gorokhova E.K. A clinical case of reconstruction of the lower third of the face in an eight-year-old patient after successful complex treatment for an extrarenal rhabdoid tumor of the soft tissues of the chin. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):85–9.

Information about the authors

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

K.D. Starokorova: Pediatric Surgeon Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr-kapst@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4774-5520>, Web of Science ResearcherID: KCK-8577-2024

N.M. Markov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Maxillofacial Rehabilitation, Dentistry and Orthodontics at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: markovnm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1063-6590>, SPIN-code: 2202-2448

N.V. Babaskina: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nbabaskina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>, Web of Science ResearcherID: AAJ-3076-2020, SPIN-code: 5464-5364

A.V. Lopatin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Oral and Maxillofacial Surgeon Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: and-lopatin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7600-6191>, SPIN-code: 6341-8912

I.N. Vorozhtsov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.vorozhtsov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>, SPIN-code: 6155-9348

E.K. Gorokhova: Orthodontist, Researcher of the Laboratory of Maxillofacial Rehabilitation, Dentistry and Orthodontics at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr@egorokhova.ru

Authors' contributions

N.S. Grachev: development of the concept and design of the article, development and conduct of the surgical stage of treatment, participation in the modeling of an individual implant, scientific editing of the article

K.D. Starokorova: development of the concept and design of the article, participation in the surgical stage of treatment, data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

N.M. Markov: development and conduct of orthodontic treatment, participation in the modeling of an individual implant, scientific editing of the article

N.V. Babaskina, I.N. Vorozhtsov: development and conduct of the surgical stage of treatment, participation in the modeling of an individual implant, scientific editing of the article

A.V. Lopatin: development of the concept and design of the article, scientific editing of the article

E.K. Gorokhova: development and conduct of orthodontic treatment, participation in the modeling of an individual implant

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.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Злокачественная экстраренальная рабдоидная опухоль (ЭРО) — редкое высокоагрессивное новообразование детского возраста, относящееся к группе гетерогенных образований и имеющее крайне неблагоприятный прогноз с медианой выживаемости 2–12 мес.

Ее развитие связано с генетически обусловленным дефицитом комплекса ремоделирования хроматина (SWI/SNF), к которому приводит мутация (биаллельная инактивация) в гене-онкосупрессоре *SMARCB1*. Этот ген расположен в 22-й хромосоме (утрата региона 22q11). В редких случаях причиной развития ЭРО считается дефект в гене *SMARCA4* [1–3]. Прогноз при данной нозологической форме неблагоприятный — 5-летняя выживаемость не превышает 15 % [3].

Опухоль может развиваться в различных анатомических областях, в основном в тканях центральной нервной системы, печени, мягких тканях конечностей и туловища, толстой кишке. Но существуют и редкие варианты расположения ЭРО: внутриглазное, интрадуральное и паратестикулярное. Одним из основных прогностических факторов является возраст пациента на момент выявления ЭРО. Так, более неблагоприятный прогноз характерен для детей младше 2 лет (годовая бессобытийная выживаемость составляет менее 15 %).

Клинические проявления ЭРО напрямую зависят от места ее возникновения. Так, при поражении мягких тканей средостения возможны жалобы на затрудненное дыхание, нарушение акта глотания, а при развитии рабдоидной опухоли в области глаза одним из проявлений будет нарастающий экзофтальм и прогрессирующее снижение остроты зрения.

Макроскопически ЭРО представляет собой образование серо-коричневого цвета, не имеющее четких границ и капсулы, с большим количеством некрозов и участков кровоизлияний. Микроскопически ЭРО необходимо дифференцировать с опухолью Вильмса, рабдомиосаркомой, веретенчатой саркомой [4, 5].

Описание клинического случая

Пациентка В., 8 лет (на момент публикации), с клиническим диагнозом: «Злокачественная ЭРО мягких тканей подбородочной области. T1aN1M0. Группа IRS ПС. Состояние после комбинированного лечения. Полный ответ». Проходила терапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2015 по 2016 г. по основному заболеванию, в 2023 г. начат реконструктивно-пластический этап лечения.

Анамнез заболевания: в возрасте 4,5 месяца мама пациентки отметила у ребенка появление уплотнения в области подбородка, приблизительно 1,5 см в диаметре, безболезненное при пальпации. В лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования, по данным цитологического заключения у ребенка выявлен злокачественный процесс из клеток недифференцированного типа.

В возрасте 5 месяцев ребенок первично госпитализирован в отделение клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам обследования принято решение о проведении хирургического лечения с последующей специфической терапией по протоколу EU-RHAB после гистологического подтверждения диагноза. По данным патоморфологического диагноза у пациентки верифицирована ЭРО мягких тканей подбородочной области, в связи с чем инициирована химиотерапия согласно протоколу. Ремиссия констатирована после 12-го блока полихимиотерапии (ПХТ), проведена поддерживающая терапия по протоколу EpSSG RMS 2005 в течение 6 мес. После завершения поддерживающей терапии (возраст ребенка на момент окончания ПХТ составлял 1,5 года) выполнена конформная лучевая терапия (ЛТ) на область первичной опухоли (суммарная очаговая доза – 36,0 Гр).

Таким образом, в возрасте 18 месяцев пациентке завершена специфическая терапия в рамках протокола, по данным контрольного обследования данных за наличие активной опухолевой ткани нет.

В дальнейшем в течение 6 лет девочка наблюдалась в условиях консультативно-диагностического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, признаков прогрессии, рецидива, продолженного роста выявлено не было. За период катамнестического наблюдения отмечен активный физиологичный рост ребенка, на фоне которого явно проявились эстетические нарушения, связанные с недоразвитием нижней зоны лица после проведенного лечения основного заболевания (рис. 1).

Пациентка консультирована врачом-ортодонтом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: отмечается снижение высоты нижней трети лица, прикус сменный, по данным ортопантограммы (ОПТГ) видно отсутствие зачатка зубов от 3.5 до 4.5, недоразвитие корней фронтальной группы зубов (рис. 2, 3).



Рис. 2. ОПТГ пациентки В. до начала реконструктивного этапа лечения

Fig. 2. Orthopantomogram of patient V. before the beginning of the reconstructive stage of treatment



Рис. 1. Пациентка В. до реконструктивного этапа лечения

Fig. 1. Patient V. before the reconstructive stage of treatment



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головы пациентки В. до реконструктивного этапа лечения, 3D-реконструкция

Fig. 3. Multislice computed tomography (MSCT) of the head of patient V. before the reconstructive stage of treatment, 3D reconstruction

Клинический случай обсужден в рамках научной группы по челюстно-лицевой реконструкции, в ходе которой было принято решение о возможности проведения реконструктивно-пластического лечения ребенка, учитывая стабильную ремиссию основного заболевания. Сформирован план реконструктивно-пластического лечения: в связи с явно выраженным дефицитом мягких тканей в интересующей зоне, облучением подбородочной области в анамнезе основной задачей 1-го этапа реконструкции нижней трети лица стало создание профицита кожи и подкожно-жировой клетчатки путем их растяжения с помощью индивидуального эспандера. В ходе оперативного вмешательства после иссечения рубцово-измененных тканей в подподбородочную область подкожно был установлен эспандер, заполненный 12 мл изотонического раствора натрия хлорида (рис. 4). Послеоперационный период протекал гладко, пациентка испытывала умеренный дискомфорт в области установленного устройства (анальгетическая терапия не требовалась), признаков прорезывания эспандера, истончения мягких тканей выявлено не было (рис. 5).

В ходе динамического наблюдения в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева необходимости в увеличении объема эспандера за 3 мес выявлено не было.



Рис. 4. Пациентка В. через 2 мес после установки подкожного эспандера

Fig. 4. Patient V., two months after the installation of the subcutaneous expander

Второй этап реконструкции нижней трети лица у данной пациентки заключался в удалении эспандера и установке индивидуального протеза нижней челюсти, который должен был воссоздать подбородочный выступ. Имплант был изготовлен на основании индивидуального прототипирования с последующим 3D-моделированием (рис. 6). Операция выполнена без осложнений, признаков воспаления, некроза после удаления эспандера не отмечено, количество мобилизованных мягких тканей оказалось достаточным для закрытия протеза без натяже-

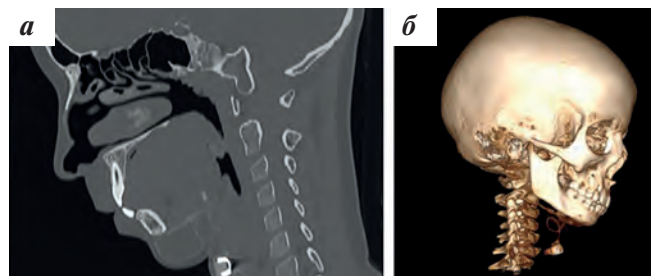


Рис. 5. МСКТ головы и шеи после установки подкожного эспандера: а – сагиттальная проекция; б – 3D-реконструкция

Fig. 5. MSCT scan of the head and neck after the installation of the subcutaneous expander: а – sagittal projection; б – 3D reconstruction

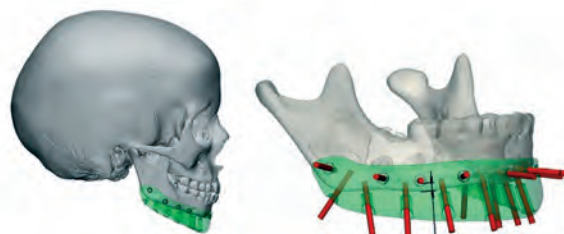


Рис. 6. 3D-модель индивидуального протеза

Fig. 6. 3D model of the individual prosthesis

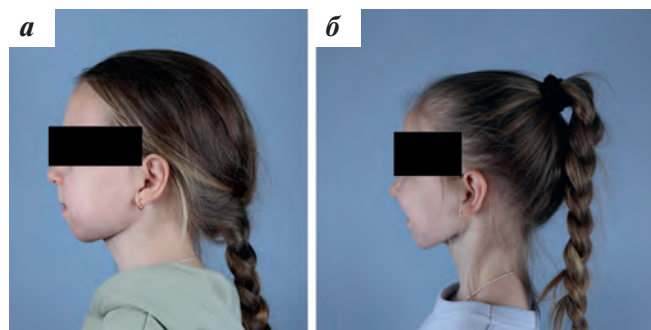


Рис. 7. Послеоперационный период: а – 1 мес после установки индивидуального протеза; б – 3 мес после установки индивидуального протеза

Fig. 7. Postoperative period: а – 1 month after the installation of the individual prosthesis; б – 3 months after the installation of the individual prosthesis

ния. Имплант установлен на протяжении всей нижней челюсти (от одного до другого угла) согласно спроектированной модели, фиксирован винтами. Операционная рана ушита наглухо, на кожу наложен внутрикожный шов, фиксация интрадермально (рис. 7).

По данным МСКТ головы на 2-е послеоперационные сутки положение протеза удовлетворительное. В послеоперационном периоде проводилась комплексная реабилитация, в том числе и ортодонтическая. Исходная клиническая ситуация: вертикальная резцовая дизокклюзия, протрузия резцов верхней и нижней челюсти, адентия 1.2 и 2.2. В связи с проведением ЛТ наблюдается недоразвитие корней постоянных резцов и клыков, а также отсутствие зачатков премоляров на нижней челюсти. На верхнюю челюсть был изготовлен аппарат с заслонкой для языка в целях устранения прокладывания языка между резцами верхней и нижней челюсти, для стабилизации положения резцов на нижней челюсти был изготовлен несъемный ретейнер. В дальнейшем планиру-

ется изготовить аппарат по типу Marco Rosa с лицевой маской для стимуляции роста верхней челюсти и выдвигения ее вперед, так как наблюдается несоответствие в базисах верхней и нижней челюсти в сагиттальной плоскости (рис. 8).



Рис. 8. Этап ортодонтической реабилитации

Fig. 8. Stage of orthodontic rehabilitation

В течение первого месяца после операции отмечалось постепенное уменьшение отека тканей вплоть до его полного разрешения, на фоне чего стали видны следующие изменения в области нижней трети лица: появление гармоничного контура нижней челюсти и выраженного подбородочного выступа. Таким образом, по нашему мнению, достигнут хороший эстетический результат (рис. 9).



Рис. 9. Пациентка В.: а – 1 мес после установки индивидуального протеза; б – 6 мес после установки индивидуального протеза

Fig. 9. Patient V.: а – 1 month after the installation of the individual prosthesis; б – 6 months after the installation of the individual prosthesis

Выводы

ЭРО является заболеванием, характеризующимся высокой степенью агрессии и требующим радикального подхода в лечении. В связи с тем, что эта опухоль встречается преимущественно в детском возрасте, закономерным итогом терапии с применением ЛТ является нарушение роста и развития облученной области. Таким образом, при положительном исходе и выходе пациента в ремиссию по основному заболеванию актуальной задачей становится проведение реконструктивно-пластического этапа лечения. Пациент помимо эстетических нарушений может иметь различные функциональные расстройства, которые необходимо скорректировать для обеспечения адекватного уровня качества жизни. В приведенном нами клиническом случае девочке 8 лет, находящейся в ремиссии по основному заболеванию на протяжении 6 лет, было выполнено хирургическое лечение в целях восстановления нижней трети лица. После создания профицита мягких тканей в ранне облученной подподбородочной области с помощью подкожного эспандера ребенку спроектирован и установлен индивидуальный протез нижней челюсти для формирования гармоничных пропорций лица. В дальнейшем пациентку ожидает этап ортодонтической реабилитации и замена индивидуального протеза по мере ее роста. Необходимо помнить о малом проценте пациентов с благоприятным исходом лечения ЭРО, в связи с чем каждый случай реконструктивно-пластического этапа реабилитации таких детей является уникальным и должен рассматриваться в индивидуальном порядке с участием команды врачей различных специальностей для выбора наиболее адекватного варианта хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Немцова М.В., Буре И.В. Таргетирование комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в терапии онкологических заболеваний. Успехи молекулярной онкологии. 2023;10(1):8–17. doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17. [Nemtsova M.V., Bure I.V. Targeting of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in cancer therapy. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology. 2023;10(1):8–17. (In Russ.)].
2. Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(4):56–66. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66. [Teleshova M.V. Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(4):56–66. (In Russ.)].
3. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M., Meyers T.J., Wilhelm M., Ritz B. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.
4. Митрофанова А.М., Рошин В.Ю., Кисляков А.Н., Абрамов Д.С., Рогожин Д.В., Коновалов Д.М. Экстраренальная рабдоидная опухоль. Обзор литературы и описание случаев с нетипичной морфологией. Архив патологии. 2017;79(3):34–41. doi: 10.17116/patol201779334-41. [Mitrofanova A.M., Roshchin V.Yu., Kisliakov A.N., Abramov D.S., Rogozhin D.V., Kononov D.M. Extrarenal rhabdoid tumor: A review of literature and a report of cases with atypical morphology. *Arkhiv patologii = Pathology Archive*. 2017;79(3):34–41. (In Russ.)].
5. Chundriger Q., Ud Din N. Extrarenal rhabdoid tumor. *PathologyOutlines.com*. [Electronic resource]: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueherhabdoidtumor.html>. (appeal date: 10.03.2024).

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-90-96>

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия у детей в Ростовской области: серия клинических случаев

Е.М. Головина^{1,2}, К.С. Асланян², П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14

Контактные данные: Елена Михайловна Головина golovinhelen@yandex.ru

Актуальность. Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия считается успешно профилируемым состоянием, однако современные данные о заболеваемости в группе детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, отсутствуют, а эффективность самого препарата вызывает сомнения. При этом несвоевременная диагностика этого заболевания нередко приводит к инвалидизации и даже гибели пациентов.

Цель исследования — демонстрация высокой распространенности поздней витамин К-зависимой коагулопатии в группе здоровых доношенных детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены все дети с установленным диагнозом поздняя витамин К-зависимая коагулопатия, проходившие лечение в ГБУ РО ОДКБ. У всех пациентов проводилась оценка данных анамнеза, необходимое лабораторное обследование. Диагноз поздняя витамин К-зависимая коагулопатия устанавливался на основании следующих критериев: появление спонтанных кровотечений любой локализации с 8-го дня по 6-й месяц жизни, наличие характерных изменений в коагулограмме (удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбoplastинного времени, снижение протромбинового индекса) при отсутствии данных за наличие наследственной коагулопатии.

Результаты. Диагноз поздняя витамин К-зависимая коагулопатия был установлен 13 детям, 11 из которых получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита в роддоме. У 4 пациентов имелись сопутствующие заболевания. Из 8 здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение препарата, у 3 развились спонтанные внутрисерпные кровоизлияния, 1 из пациентов погиб. Во всех случаях после введения менадиона натрия бисульфита показатели коагулограммы нормализовались.

Заключение. Профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, вероятно, не имеет достаточной эффективности в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии. Дальнейшее исследование эффективности этого препарата позволит модифицировать существующие в нашей стране подходы к профилактике и лечению этого заболевания.

Ключевые слова: поздняя геморрагическая болезнь новорожденных, витамин К, дети, коагулопатия, кровотечение

Для цитирования: Головина Е.М., Асланян К.С., Жарков П.А. Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия у детей в Ростовской области: серия клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):90–6.

Информация об авторах

Е.М. Головина: лаборант-исследователь лаборатории патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО ОДКБ, e-mail: golovinhelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4452-5821>

К.С. Асланян: к.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО ОДКБ, e-mail: dogcrosst@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

Е.М. Головина: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, анализ научного материала, написание текста статьи, составление резюме

К.С. Асланян: анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

П.А. Жарков: выбор тематики публикации и разработка дизайна исследования, научное и литературное редактирование статьи

Late-onset vitamin K deficiency bleeding in infancy in Rostov region: a series of clinical cases

E.M. Golovina^{1,2}, K.S. Aslanyan², P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Relevance. Late-onset vitamin K deficiency bleeding is considered a successfully preventable condition, however, current data on morbidity in the group of children who received prophylactic administration of menadione are missing, and the effectiveness of the drug is questionable. At the same time, late diagnosis of this disease often leads to disability and death of patients.

The purpose of the study — to demonstrate the high prevalence of late vitamin K-dependent coagulopathy in a group of healthy full-term infants who received prophylactic administration of menadione sodium bisulfite.

Materials and methods. The retrospective analysis included all children who had an established diagnosis of late-onset vitamin K deficiency bleeding and were treated at the Rostov Regional Children's Clinical Hospital. All patients underwent an assessment of their medical history

and necessary laboratory examinations. The diagnosis was made on the basis of the following criteria: spontaneous bleeding occurring between day 8 and month 6 of life; and characteristic changes in the coagulation parameters, with no evidence of hereditary coagulopathies.

Results. The diagnosis of late-onset vitamin K deficiency bleeding was established in 13 children. 11 of them received prophylactic menadione administration in the hospital. Out of the 8 full-term healthy children who received the prophylaxis, 3 developed spontaneous intracranial hemorrhages and one patient died. In all cases, after the administration of menadione, coagulation parameters returned to normal.

Conclusion. Prophylactic administration of menadione is probably not effective enough in preventing late-onset Vitamin K deficiency bleeding. Further research into the effectiveness of this medication may allow us to revise the current recommendations and lower the incidence of this condition.

Key words: late-onset hemorrhagic disease of newborn, vitamin K, children, coagulopathy, bleeding

For citation: Golovina E.M., Aslanyan K.S., Zharkov P.A. Late-onset vitamin K deficiency bleeding in infancy in Rostov region: a series of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):90–6.

Information about the authors

E.M. Golovina: Research Associate of Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist at the Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy in Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: golovinhelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4452-5821>

K.S. Aslanyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy in Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: dogerost@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department, Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contributions

E.M. Golovina: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, analysis of scientific material, writing the text of the article, composing a resume

K.S. Aslanyan: analysis of scientific material, scientific and literary editing of the article

P.A. Zharkov: selection of publication topics and research design development, scientific and literary 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.

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Актуальность

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия – геморрагическое заболевание, развивающееся по причине дефицита витамина К у детей в возрасте от 8 дней до 6 месяцев жизни [1]. Его характерной чертой является острое развитие геморрагических проявлений любой локализации. Более чем в половине случаев наблюдаются внутричерепные кровоизлияния. Они не всегда сопровождаются кожным геморрагическим синдромом, что нередко затрудняет их диагностику. В 20–50 % случаев внутричерепные кровоизлияния у пациентов с поздней формой витамин К-зависимой коагулопатии приводят к летальному исходу [2].

Витамин К относится к жирорастворимым витаминам и является кофактором синтеза и активации II, VII, IX, X факторов свертывания крови, а также протеинов С, S и Z [1, 3]. Он практически не содержится в грудном молоке и не синтезируется как в организме плода, так и новорожденного. К дефициту витамина К также могут приводить заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы и в редких случаях снижение активности витамин К-эпоксидредуктазы [4–6].

Существуют 3 изоформы витамина К. Витамин К₁ (филохинон) составляет до 90 % всех форм витамина К, представленных в организме человека. Он обладает

наибольшей биодоступностью и поступает в организм человека алиментарным путем [3]. Витамин К₂ (менахинон) синтезируется кишечной микробиотой и по завершению процесса колонизации кишечника микроорганизмами играет важную роль у детей первого года жизни, поскольку они еще не получают достаточного количества витамина К₁ из рациона [3]. Витамин К₃ (менадион) представляет собой синтетическую изоформу витамина К [3]. Он обладает меньшей биодоступностью, а также способен приводить к развитию острого гемолиза, особенно у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы [7].

Исторически для заболевания, ассоциированного с дефицитом витамина К, был предложен термин «геморрагическая болезнь новорожденного», однако в настоящее время в связи с тем, что возраст группы риска выходит за пределы периода новорожденности, наравне с ним используют термин «витамин К-зависимая коагулопатия». Всего существуют 3 формы заболевания: ранняя, развивающаяся в первые сутки жизни, классическая – со 2-х по 7-е сутки жизни и поздняя – с 8-го дня по 6-й месяц жизни [2, 8, 9].

До внедрения массовой профилактики общая распространенность всех форм витамин К-зависимой коагулопатии у детей первых месяцев жизни составляла от 5,8 до 80 случаев на 100 000 новорожденных [8, 9].

Причем большая часть случаев приходилась на позднюю витамин К-зависимую коагулопатию, составляя от 4,4 до 72 случаев на 100 000 новорожденных [10]. После того, как в 1939 г. был открыт витамин К₁ и его связь с некоторыми факторами свертывания, стали обсуждаться мероприятия по профилактике его дефицита [11, 12]. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует введение 1 мг витамина К₁ всем новорожденным в первые часы жизни [13, 14]. В России на сегодняшний день отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по лечению и профилактике этого заболевания. В то же время проектом клинических рекомендаций профессионального сообщества неонатологов по диагностике, лечению и профилактике геморрагической болезни новорожденных предусмотрено введение только менадиона натрия бисульфита (витамин К₃) всем новорожденным [15, 16]. Национальное руководство по неонатологии, опубликованное в 2023 г., предусматривает использование как филохинона (витамин К₁), так и менадиона натрия бисульфита (витамин К₃) [17]. Внедрение массовой профилактики позволило сократить заболеваемость витамин К-зависимой коагулопатией до 0–3 случаев на 100 000 новорожденных [18, 19]. В России подробный статистический учет заболеваемости поздней витамин К-зависимой коагулопатией не проводится, а данные об эффективности витамина К₃, представленные немногочисленными и давними исследованиями, вызывают сомнения [18, 19].

В рамках данного исследования был проведен анализ данных пациентов с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия», проходивших лечение в ГБУ РО ОДКБ в 2022 г., целью которого явилась демонстрация высокой распространенности этого состояния среди здоровых доношенных новорожденных, несмотря на предпринимаемые меры по его профилактике.

Материалы и методы

В статье представлен ретроспективный анализ серии клинических случаев. Для анализа использовались деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики, поэтому одобрение локального этического комитета не требовалось. В данное исследование были включены все пациенты с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия», размер выборки заранее не учитывался.

Диагноз поздней витамин К-зависимой коагулопатии устанавливался на основании следующих клинических и лабораторных критериев: появление спонтанных кровотечений любой локализации с 8-го дня по 6-й месяц жизни, наличие характерных изменений в коагулограмме (удлинение протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение протромбинового индекса (ПТИ)).

Проводился анализ анамнеза жизни и заболевания: учитывались семейный анамнез, срок гестации, способ вскармливания, наличие сопутствующих заболеваний и состояний, длительная терапия антибактериальными препаратами в анамнезе, выполнимость мероприятий по профилактике витамин К-зависимой коагулопатии, тяжесть и локализация геморрагических проявлений в дебюте заболевания, данные физикального осмотра. Кроме того, всем пациентам было проведено лабораторное обследование – подсчет количества тромбоцитов, измерение ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриногена.

Результаты

В 2022 г. в ГБУ РО ОДКБ проходили лечение 13 детей с установленным диагнозом «Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия». Результаты обследования во всех случаях соответствовали критериям диагноза данного заболевания. Среди пациентов с диагностированной поздней витамин К-зависимой коагулопатией распределение по полу было следующим: 4 девочки, 9 мальчиков. Минимальный возраст на момент установления диагноза составил 28 дней, максимальный – 2 месяца. Сводные анамнестические и клинические данные о каждом пациенте представлены в таблице.

Во всех случаях поводом для госпитализации стало развитие значимых или жизнеугрожающих кровотечений. Минимальный срок от развития кровотечения до момента установления диагноза составил 5 ч, максимальный – 4 сут. Дольше всего диагноз устанавливался 2 пациентам, имевшим спонтанные внутричерепные кровоизлияния. При этом первичная дифференциальная диагностика в обоих случаях проводилась между пилоростенозом и острым гастроэнтеритом. Семейный анамнез по заболеваниям, ассоциированным с повышенной кровоточивостью, не был отягощен ни у одного ребенка.

Профилактическое введение менадиона натрия бисульфита в роддоме получили 11 детей. В 1 случае препарат не вводился в связи с отказом родителей и еще в 1 наблюдении в связи с наличием противопоказаний – ГБН. Четверо из 13 детей были рождены путем кесарева сечения, 2 – перенесли гипоксию во время родов. Двое из 13 детей были недоношенными: один ребенок был рожден на 35-й неделе, другой – на 30-й неделе. На исключительно грудном вскармливании находились 11 пациентов и 2 получали искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, кроме того, 2 детей длительно, до возраста 3 недель, получали парентеральное питание в связи с наличием у них в 1 случае тяжелой врожденной патологии гепатобилиарной системы (атрезия ЖП) и в 1 – функциональной незрелости. В 1-м случае пациент также получал грудное вскармливание, а во 2-м – искусственное. Сопутствующие заболевания и состояния имелись у 4 детей. Один ребенок перенес ГБН, у 2 имелась атрезия ЖП и в 1 случае имела место

Сводные анамнестические и клинические данные пациентов с выявленной поздней витамин К-зависимой коагулопатией

№	Грудное вскармливание	Пол	Профилактика	Кесарево сечение	Гипоксия	Недоношенность	Парент. питание	Антибиотикотерапия	Заб-я новорожденности	Прием лекарств матерью	Возраст	Локализация
1,С	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	1 мес	Кожа
2,Д	+	М	-	+	-	-	-	-	ГБН	-	1 мес	Кожа
3,Ф	+	М	+	-	-	-	-	+	-	-	1,5 мес	Кожа
4,Ф	+	Ж	+	-	-	-	-	-	-	-	2 мес	ЦНС
5,Ю	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	1 мес	Кожа
6,Т	-	Ж	+	-	-	-	-	-	-	н/д	28 сут	ЦНС
7,А	+	М	- (отказ)	-	-	-	-	-	-	-	29 сут	Пупок
8, М	+	Ж	+	-	-	-	-	-	-	-	1,5 мес	ЦНС
9, И	+	М	+	-	+	+ (35 нед)	-	+	Атрезия ЖП	-	1,5 мес	Кожа, ЖКТ
10, Г	+	М	+	+	-	-	-	-	-	-	1 мес	Кожа
11, Д	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	2 мес	Кожа, ЖКТ
12, Б	+	М	+	+	-	-	+	+	Атрезия ЖП	-	1 мес	Кожа, ЦНС
13,Р	-	Ж	+	+	+	+ (30 нед)	+	+	Функция незрелость	-	1 мес	Кожа

Примечание. ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных; ЦНС – центральная нервная система; ЖП – желчевыводящие пути; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Anamnestic and clinical data of patients with diagnosed late-onset vitamin K deficiency bleeding

№	Breastfeeding	Sex	Prophylaxis	Cesarian section	Нипо хуа	Preterm birth	Parenteral nutrition	Antibiotics	Comorbidity	Mother drugs	Age	Location
1,S	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	1 m.	Skin
2,D	+	М	-	+	-	-	-	-	HDN	-	1 m.	Skin
3,F	+	М	+	-	-	-	-	+	-	-	1,5 m.	Skin
4,F	+	F	+	-	-	-	-	-	-	-	2 m.	CNS
5,Y	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	1 m.	Skin
6,T	-	F	+	-	-	-	-	-	-	н/д	28 days	CNS
7,A	+	М	- (refusal)	-	-	-	-	-	-	-	29 days	Umbilicus
8, M	+	F	+	-	-	-	-	-	-	-	1,5 m.	CNS
9, I	+	М	+	-	+	+ (35 weeks)	-	+	Biliary atresia	-	1,5 m.	Кожа, GI
10, G	+	М	+	+	-	-	-	-	-	-	1 m.	Skin
11, D	+	М	+	-	-	-	-	-	-	-	2 m.	Skin, GI
12, B	+	М	+	+	-	-	+	+	Biliary atresia	-	1 m.	Skin, CNS
13,R	-	F	+	+	+	+ (30 weeks)	+	+	Extremely preterm	-	1 m.	Skin

Note. HDN – hemolytic disease of newborns; CNS – central nervous system; GI – gastrointestinal tract.

функциональная незрелость на фоне недоношенности на сроке 30 недель. Ни в одном наблюдении не было зарегистрировано сопутствующих заболеваний со стороны матери и приема матерью препаратов, влияющих на метаболизм витамина К.

Число здоровых доношенных новорожденных составило 9, из них 8 получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. Из этих 8 паци-

ентов у 3 отмечались кровоизлияния в ЦНС, причем один ребенок погиб, а двое других имеют тяжелые неврологические осложнения. У 3 детей имелся только кожный геморрагический синдром и в 2 случаях было зарегистрировано сочетание кожного геморрагического синдрома и желудочно-кишечного кровотечения. У единственного пациента, чьи родители отказались от профилактического введения менади-

она натрия бисульфита, было только спонтанно возникшее кровотечение из пупочной ранки.

Среди 4 детей, имевших сопутствующие заболевания, 3 получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. В 1 случае препарат не вводился в связи с наличием у пациента ГБН. В 2 наблюдениях был зарегистрирован изолированный кожный геморрагический синдром, в 1 — кровоизлияние в головной мозг и в 1, у пациента, не получившего профилактического введения препарата, — сочетание кожного геморрагического синдрома и желудочно-кишечного кровотечения. Ребенок с кровоизлиянием в головной мозг погиб.

У всех детей были зарегистрированы характерные для поздней витамин К-зависимой коагулопатии лабораторные изменения: нормальные показатели тромбоцитов по данным общего анализа крови, удлинение ПВ, снижение ПТИ и удлинение АЧТВ.

Всем пациентам при подозрении на позднюю геморрагическую болезнь новорожденного был введен менадион натрия бисульфит. При этом у ребенка, которому ранее была диагностирована ГБН, после введения препарата развился острый гемолиз. Позднее у него был подтвержден диагноз «Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия». У 7 детей, имевших значимые кровотечения, в лечении применялись препараты свежзамороженной плазмы (СЗП) ($n = 4$) и концентрат протромбинового комплекса (КПК) ($n = 3$). У всех контроль над кровотечениями был достигнут после первого введения препарата. Контрольное исследование коагулограммы проводилось через 10–12 ч и во всех случаях к этому времени ее показатели нормализовались.

Жалоб на повышенную кровоточивость с момента восстановления показателей коагулограммы и до настоящего времени не отмечалось ни у одного из пациентов.

Обсуждение

Согласно данным мировой статистики, витамин К-зависимая коагулопатия — редкое заболевание, чему способствуют успешно внедряемые ВОЗ схемы профилактики [18, 19]. При этом большинство его случаев у новорожденных, получивших профилактическое введение витамина K_1 , на сегодняшний день приходится на позднюю витамин К-зависимую коагулопатию, составляя 0,5–1,9 на 100 000 новорожденных, развивающуюся при воздействии нескольких факторов риска [20]. В связи с редкостью этого заболевания в развитых странах большинство современных публикаций представлено описаниями единичных клинических случаев [21, 22]. При этом актуальная статистика по заболеваемости поздней витамин К-зависимой коагулопатией в группе детей, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, в настоящее время отсутствует. По нашим данным, это первая работа на территории Российской Федерации, посвященная анализу значительного для этой патологии числа клинических

случаев поздней витамин К-зависимой коагулопатии у детей первых месяцев жизни.

Согласно статистическим данным, в 2022 г. в Ростовской области родились 33 094 ребенка [23], из них только по нашим данным среди пациентов, проходивших лечение в ГБУ РО ОДКБ, у 13 детей развилась поздняя витамин К-зависимая коагулопатия, что уже составило 40 случаев на 100 000 новорожденных. Для 8 здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, заболеваемость составила 24 случая на 100 000 новорожденных, что значительно превышает заболеваемость этой формой среди детей, получающих профилактику препаратами витамина K_1 [20], и соответствует заболеваемости в допрофилактическую эпоху [10].

Для поздней витамин К-зависимой коагулопатии, как и для других форм заболевания, характерно спонтанное развитие кровотечений различной локализации. При этом до 50 % всех случаев сопровождаются спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями [1, 2]. Им не всегда сопутствуют другие геморрагические проявления, что затрудняет выявление заболевания и нередко приводит к инвалидизации и даже летальному исходу [21]. В нашей выборке внутримозговые кровоизлияния развились у трети пациентов, причем погиб ребенок, у которого отсутствовали другие геморрагические проявления, а диагноз был установлен на 4-е сутки. Одними из важных проявлений внутримозгового кровоизлияния до развития очаговой симптоматики и угнетения сознания являются появление рвоты «фонтаном» и выраженное беспокойство ребенка, сменяющееся вялостью и угнетением сознания [21]. Учитывая их высокую распространенность в нашей группе пациентов, важным выглядит включение этого заболевания в спектр дифференциальной диагностики при спонтанно возникшем синдроме рвот и срыгиваний у детей первых месяцев жизни, даже среди пациентов, получивших профилактическое введение менадиона натрия бисульфита.

Как по данным мировой статистики, так и по нашим данным, чаще всего заболевание развивается у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, поскольку витамин К практически не содержится в грудном молоке [4]. К группе риска также относятся пациенты, имеющие угрозу нарушения колонизации кишечника микробиотой, поскольку та способна к синтезу витамина K_2 . Как правило, это дети, длительно получающие антибактериальные препараты широкого спектра действия, а также, в меньшей степени, пациенты, появившиеся на свет путем кесарева сечения [5]. Функциональная незрелость и недоношенность, тяжелая патология ЖКТ и гепатобилиарной системы также относятся к факторам риска поздней витамин К-зависимой коагулопатии, поскольку у таких детей дефицит витамина К имеет не только количественную, но и качественную природу. Важную роль играет и прием матерью лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм витамина К [5, 6].

Поскольку витамин К играет важную роль в синтезе II, VII, IX и X факторов свертывания крови, клинические проявления нарастают по мере прогрессирования дефицита факторов. Самым коротким периодом полужизни, составляющим 4–6 ч, обладает фактор свертывания крови VII, поэтому одним из первых лабораторных проявлений выступает удлинение ПВ [24]. Затем происходит истощение IX и X факторов, период полужизни которых составляет 16–40 ч, что приводит к удлинению АЧТВ [25], и в последнюю очередь истощаются резервы фактора свертывания II, период полужизни которого составляет 60–72 ч [26]. По мере прогрессии дефицита витамина К усиливаются и проявления геморрагического синдрома, который может протекать в виде жизнеугрожающих кровотечений, осложняющихся развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При этом после введения витамина К₁ восстановление показателей гемостаза происходит в течение 0,5–2 ч, для витамина К₃ такие данные в литературе отсутствуют [15]. В нашей выборке у всех пациентов отмечались характерные изменения гемостаза, восстановление показателей которого регистрировалось при повторном исследовании коагулограммы, проводившемся через 10–12 ч после введения менадиона натрия бисульфита.

В то время, как изучение эффективности витамина К₁ в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии проводится непрерывно, изучение эффективности и безопасности витамина К₃ в профилактике и лечении этого состояния ограничено немногочисленными и давними исследованиями [15]. При этом существуют данные о случаях развития острого гемолиза у пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы после введения менадиона натрия бисульфита [7]. В нашей выборке гемолитическая анемия развилась у 1 пациента, у которого

позднее была подтверждена мембранопатия. Кроме того, инструкция к препарату витамина К₃ допускает только внутримышечное введение, что может быть небезопасным для больных с уже развившейся гипокоагуляцией. Применение СЗП и КПК у пациентов, имеющих значимые или жизнеугрожающие кровотечения, позволяет в короткие сроки восстановить показатели гемостаза и минимизировать осложнения заболевания [15].

Заключение

Поздняя витамин К-зависимая коагулопатия – заболевание, которое на первый взгляд кажется побежденным. В связи с этим мысли врача, сталкивающегося с этим геморрагическим состоянием, нередко направляются по ложному следу. До половины случаев заболевания дебютируют с изолированного внутримозгового кровоизлияния, первым проявлением которого является рвота «фонтаном», что диктует необходимость включения поздней витамин К-зависимой коагулопатии в спектр дифференциальных диагнозов младенческой рвоты и срыгиваний.

Кроме того, согласно нашим данным, профилактическое введение менадиона натрия бисульфита, вероятно, не имеет достаточной эффективности в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии. В связи с этим педиатры и гематологи должны быть насторожены в отношении возможности развития поздней витамин К-зависимой коагулопатии у имеющих геморрагические проявления детей первых месяцев жизни, даже если они получили профилактическое введение менадиона натрия бисульфита. Дальнейшее исследование эффективности этого препарата в профилактике поздней витамин К-зависимой коагулопатии, вероятно, позволит модифицировать существующие в нашей стране рекомендации и снизить заболеваемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Newman P., Shearer M.J. Vitamin K metabolism. *Subcell Biochem.* 1998;30:455–88. doi: 10.1007/978-1-4899-1789-8_19.
- Schulte R., Jordan L.C., Morad A., Naftel R.P., Wellons J.C. 3rd, Sidonio R. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. *Pediatr Neurol.* 2014;50(6):564–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.013.
- Shearer M.J. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev.* 1992;6:92–104. doi: 10.1016/0268-960X(92)90011-E.
- Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD008342. doi: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
- Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol.* 1999;104:430–7. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01104.x.
- Araki S., Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients.* 2020;12(3):780. doi: 10.3390/nu12030780.
- Cornelissen M., von Kries R., Loughnan P., Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: Efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr.* 1997;156:126–30. doi: 10.1007/s004310050570.
- Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr.* 2021;21(Suppl 1):350. doi: 10.1186/s12887-021-02701-4.
- Sankar M.J., Chandrasekaran A., Kumar P., Thukral A., Agarwal R., Paul V.K. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol.* 2016;36 Suppl 1(Suppl 1):S29–35. doi: 10.1038/jp.2016.30.
- Higuera-Cetina C.I., Montaña-Gómez L.M., Picón-Jaimes Y.A., Orozco-Chinome J.E., Lozada-Martínez I.D., Moscote-Salazar L.R. Late-Onset Vitamin K Deficiency Bleeding: A Preventable Pathology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(8):e1272–3. doi: 10.1097/MPH.0000000000002315.
- Townsend C.W. The haemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr.* 1894;11:559–565.
- Dam H. Vitamin K, its discovery, biochemistry and application in medicine. *J Mt Sinai Hosp N Y.* 1946;12:961–70. PMID: 21011986.
- World Health Organization. WHO recommendations on newborn health. Guidelines approved by the WHO guidelines review committee. Geneva, 2017. [Electronic resource]: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259269/WHO-MCA-17.07-eng.pdf;jsessionid=CF264F9448EAE361B5BE63F6B8BD284B?sequence=1> (appeal date 2024 Feb 1).
- World Health Organization. Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations, 2012. [Electronic resource]: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44774/9789241502825_eng.pdf?sequence=1 (appeal date 2024 Feb 1).
- Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных. Клинические рекомендации (проект). Ассоциация неонатологов, 2015. [Электронный ресурс]: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/5ff/5ff906e0c97d269f111098cb19299625.pdf>. [Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns. Clinical guidelines (draft). Association of Neonatologists, 2015. [Electronic resource]: <https://babymed73.ru/upload/medialibrary/5ff/5ff906e0c97d269f111098cb19299625.pdf>. (In Russ.)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных (проект). ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2014. [Электронный ресурс]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf>. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns (draft). FSBI “Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev”, Ministry of Health of Russia, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, 2014. [Electronic resource]: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20геморрагической%20болезни%20новорожденных.pdf>. (In Russ.)].
- Неонатология. Национальное руководство в 2 т. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 752 с. [Neonatology. National leadership in 2 volumes. Ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. M.: GEOTAR-Media, 2023. 752 p. (In Russ.)].
- Chawla D., Deorari A.K., Saxena R., Paul V.K., Agarwal R., Biswas A., Meena A. Vitamin K₁ versus vitamin K₃ for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007;44(11):817–22. PMID: 18057477.
- Dyggve H.V., Dam H., Søndergaard E. Comparison of the action of vitamin K₁ with that of synkavit in the newborn. *Acta Paediatr (Stockh).* 1954;43(1):2–31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1954.tb03995.x.
- Takahashi D., Shirahata A., Itoh S., Takahashi Y., Nishiguchi T., Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 2011;53(6):897–901. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
- Ahmed S., Saikia R., Majumdar S., Banerjee Barua P., Priyadarshinee J., Paul S.P. Vitamin K deficiency-related late-onset haemorrhagic disease of a newborn with acute subdural haemorrhage: long-term outcome. *Sudan J Paediatr.* 2021;21(2):195–9. doi: 10.24911/SJP.106-1604579538.
- Hasbaoui B.E., Karboubi L., Benjelloun B.S. Newborn haemorrhagic disorders: about 30 cases. *Pan Afr Med J.* 2017;28:150. doi: 10.11604/pamj.2017.28.150.13159.
- Демография. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 20.02.2024). [Demographics. Federal State Statistics Service. [Electronic resource]: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (appeal date 20.02.2024). (In Russ.)].
- Mariani G., Bernardi F. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):400–6. PMID: 20391303.
- Menegatti M., Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):407–15. PMID: 19598069.
- Lancellotti S., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):367–81. PMID: 19598065.

Статья поступила в редакцию: 22.02.2024. Принята в печать: 11.04.2024.

Article was received by the editorial staff: 22.02.2024. Accepted for publication: 11.04.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-97-107>

Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы у ребенка. Клинический случай с обзором литературы

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, Т.С. Бельшева¹, К.В. Орлова¹, С.А. Сардалова¹, В.А. Григоренко¹, А.С. Крылов¹, А.А. Оджарова¹, А.Л. Кашанина¹, В.А. Королев¹, Н.В. Иванова¹, О.В. Романова¹

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Злокачественные опухоли волосистой части головы – различные по морфологии новообразования. Наиболее частыми злокачественными опухолями такой локализации являются базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, составляя 95 % всех новообразований у взрослых. Злокачественные опухоли волосистой части головы у детей составляют не более 0,2% всех злокачественных опухолей детского возраста, из них на долю неклассифицируемой карциномы приходится 0,1 %. Этиологические факторы неклассифицируемой карциномы кожи неизвестны, но предшествующими факторами являются генетическая предрасположенность, кровоизлияния после перенесенной травмы. Специфическое анатомическое строение волосистой части головы (большая плотность волосяных фолликулов, наличие волос), а также отсутствие специфичности симптомов и признаков приводит к поздней диагностике опухолей кожи, что влияет на лечение и прогноз. Компьютерная томография лучше диагностирует состояние костных структур, а магнитно-резонансная томография лучше оценивает наличие интракраниального распространения и степень вовлечения структур головного мозга. Сложность дифференциальной диагностики редких морфологических вариантов опухолей кожи у детей заключается в отсутствии единой базы данных редких опухолей кожи детского возраста. Для лечения пациентов со злокачественными опухолями волосистой части кожи головы применяют комбинированное противоопухолевое лечение, включающее в себя многокомпонентную химиотерапию, лучевую терапию, современные хирургические технологии. В настоящее время неклассифицируемая карцинома кожи остается недостаточно изученной. Поэтому лечение данной когорты пациентов требует мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: рак кожи, дети, опухоли головы и шеи, хирургия, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Бельшева Т.С., Орлова К.В., Сардалова С.А., Григоренко В.А., Крылов А.С., Оджарова А.А., Кашанина А.Л., Королев В.А., Иванова Н.В., Романова О.В. Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы у ребенка. Клинический случай с обзором литературы. Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2024;11(2):97–107.

Информация об авторах

А.Д. Родина: научный сотрудник, врач-детский онколог хирургического отделения № 1 (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; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения службы внебюджетной медицинской деятельности НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

К.В. Орлова: к.м.н., старший научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krisman03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, SPIN-код: 7801-8390, Web of Science ResearcherID: AAI-4545-2020, AuthorID: 644603

С.А. Сардалова: врач-детский онколог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>, SPIN-код: 1268-1368

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

А.С. Крылов: к.м.н., доцент, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516

А.А. Оджарова: к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики № 2 (ПЭТ) НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-код: 1074-3862

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

В.А. Королев: к.м.н., врач-оториноларинголог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: korolev4@yandex.ru

Н.В. Иванова: к.м.н., врач-детский хирург хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

О.В. Романова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olga-romanova1995@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3866-3059>

Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, подготовка обзора тематической литературы, формирование статьи и ее написание
 В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование статьи
 Т.С. Бельшева, К.В. Орлова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи
 С.А. Сардалова: участие в диагностике и лечении, литературное редактирование статьи
 В.А. Григоренко: формирование статьи и ее написание, участие в концепции лечения (лучевая терапия), коллекция иллюстративного материала с комментариями
 А.С. Крылов: проведение, интерпретация описания сцинтиграфии, коллекция иллюстративного материала с комментариями
 А.А. Одзарова: проведение, интерпретация описания ПЭТ/КТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями
 А.Л. Кашанина: интерпретация описания МРТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями
 В.А. Королев, Н.В. Иванова: хирургическое сопровождение пациента
 О.В. Романова: предоставление данных морфологического исследования и их описание

Unclassified carcinoma of the scalp in a child. Clinical case with literature review

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, T.S. Belysheva¹, K.V. Orlova¹, S.A. Sardalova¹, V.A. Grigorenko¹, A.S. Krylov¹, A.A. Odzharova¹, A.L. Kashanina¹, V.A. Korolyov¹, N.V. Ivanova¹, O.V. Romanova¹

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

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

Malignant tumors of the scalp are neoplasms of various morphologies. The most common malignant tumors of this localization are basal cell and squamous cell skin cancer, accounting for 95 % of all neoplasms in adults. Malignant tumors of the scalp in children account for no more than 0.2 % of all malignant tumors in childhood, of which unclassified carcinoma accounts for 0.1 %. The etiological factors of unclassified skin carcinoma are unknown, but previous factors include genetic predisposition, hemorrhage after trauma. The specific anatomical structure of the scalp (high density of hair follicles, the presence of hair), as well as the lack of specificity of symptoms and signs, leads to late diagnosis of skin tumors, which affects treatment and prognosis. CT-scan better diagnoses the condition of bone structures, and magnetic resonance imaging better assesses the presence of intracranial spread and the degree of involvement of brain structures. The difficulty of differential diagnosis of rare morphological variants of skin tumors in children lies in the lack of a unified database of rare skin tumors of childhood. To treat patients with malignant tumors of the scalp, combined antitumor treatment is used, including multicomponent chemotherapy, radiation therapy, and modern surgical technologies. Currently, unclassified skin carcinoma remains poorly understood. Therefore, the treatment of this cohort of patients requires a multidisciplinary approach.

Key words: skin cancer, children, head and neck tumors, surgery, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Belysheva T.S., Orlova K.V., Sardalova S.A., Grigorenko V.A., Krylov A.S., Odzharova A.A., Kashanina A.L., Korolyov V.A., Ivanova N.V., Romanova O.V. Unclassified carcinoma of the scalp in a child. Clinical case with literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):97–107.

Information about the authors

A.D. Rodina: Researcher, Pediatric Oncologist Surgical Department No. 1 (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, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (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, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Polyclinic Department of Extra-Budgetary Medical Activities Service at 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

K.V. Orlova: Cand. of Sci. (Med.), 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krisman03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, SPIN-code: 7801-8390, Web of Science ResearcherID: AAI-4545-2020, AuthorID: 644603

S.A. Sardalova: Pediatric Oncologist 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: selimasard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>, SPIN-code: 1268-1368

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department 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: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516

A.A. Odzharova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics No. 2 (PET) Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-code: 1074-3862

A.L. Kashanina: Radiologist of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

V.A. Korolev: Cand. of Sci. (Med.), Otolaryngologist Surgical Department No. 1 (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, e-mail: korolev4@yandex.ru

N.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Surgical Department No. 1 (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, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

O.V. Romanova: Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors of the Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga-romanova1995@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3866-3059>

Authors' contributions

A.D. Rodina: participation in treatment, preparation of a review of relevant literature, formation of an article and its writing

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

T.S. Belysheva, K.V. Orlova: participation in the treatment concept, scientific and literary editing of the article

S.A. Sardalova: participation in diagnosis and treatment, literary editing of the article

V.A. Grigorenko: formation of the article and its writing, participation in the treatment concept (radiation therapy), collection of illustrative material with comments

A.S. Krylov: performance, interpretation of scintigraphy descriptions, collection of illustrative material with comments

A.A. Odzharova: conducting, interpretation of PET/CT description, collection of illustrative material with comments

A.L. Kashanina: interpretation of MRI description, collection of illustrative material with comments

V.A. Korolev, N.V. Ivanova: surgical support of the patient

O.V. Romanova: provision of morphological research data and their description

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.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Волосистая часть головы — участок кожи от наружного затылочного бугра до надглазничного края. Анатомическими ее особенностями являются многослойная структура, состоящая из эпидермиса, дермы, подкожной клетчатки, эпикраниального апоневроза и прилегающей надкостницы черепа, с близко расположенными придатками (сальные железы, волосяные фолликулы, эккринные и апокринные железы). Кровоснабжение происходит от ветвей внутренней и наружной сонных артерий. Иннервация волосистой части головы осуществляется главным отделом тройничного нерва (передним), большим ушным нервом (постаурикулярным), ушно-височным нервом и верхнечелюстным нервом (височным), а также большим затылочным нервом. Не менее важной особенностью является отсутствие лимфатических узлов (ЛУ) на волосистой части головы, и лимфоотток направлен к затылку, верхней части шеи и околоушной железе [1].

Данные анатомические особенности формируют основу для широкого морфологического спектра опухолей, которые могут возникать в данной области, как доброкачественных, так и злокачественных.

Морфологически различают кератиоцитарные и меланоцитарные опухоли, опухоли придатков, новообразования кроветворной и лимфатической тканей, опухоли мягких тканей, а также опухоли нервной системы [2].

У взрослых злокачественные опухоли волосистой части головы составляют 1,4 % всех случаев новообразований кожи [3].

В исследовании, опубликованном G. Shumate et al., отмечено, что локализация первичной опухоли на волосистой части головы ассоциируется с крайне агрессивным течением и неблагоприятным исходом [4].

Большинство первичных злокачественных опухолей волосистой части головы возникают из эпителия,

поэтому рак кожи является наиболее распространенным морфологическим вариантом злокачественной опухоли в данной анатомической области [5].

В исследовании, опубликованном C.-S. Chiu et al., среди 398 пациентов у 41,2 % выявлен базальноклеточный рак, у 16,6 % — плоскоклеточный рак, у 12,8 % — метастатическое поражение некожной злокачественной опухолью [6]. К более редким морфологическим вариантам опухоли волосистой части головы относят карциному Меркеля, дерматофибросаркому, атипичную фибросаркому, трихобластому, светлоклеточную акантому, кератоакантому, ангиосаркому кожи [7].

Исследователи из университета Ajou (Сувон, Южная Корея) ретроспективно проанализировали медицинские карты 75 педиатрических пациентов (возраст от 0 до 15 лет), которым были удалены новообразования волосистой части головы. Из них у 16 обнаружен гистиоцитоз из клеток Лангерганса, у 15 — эпидермальная киста, у 11 — сосудистые поражения, у 8 — эпидермоидные и дермоидные кисты, в 6 случаях это была нейрофиброма, по 4 наблюдения липом и псевдоаневризм, по 2 — остеомы и эпителиомы, у 2 пациентов диагностированы злокачественные опухоли (метастатическая нейробластома, лимфома) [8].

Согласно опубликованным J.F. Martinez-Lage et al. данным, у младенцев до 1 года чаще встречаются атретическое цефалоцеле, кефалогематома и дермоиды, у детей в возрасте 1–7 лет — дермоиды и гистиоцитоз из клеток Лангерганса, а у подростков старше 8 лет — фиброзная дисплазия, дермоиды, базальноклеточный рак кожи и остеомы [9].

При подозрении на опухолевое поражение тканей волосистой части головы рекомендуется провести полное диагностическое обследование, которое включает в себя как неинвазивные (осмотр кожи, проведение дерматоскопии, рентгенологические методы), так и инвазивные (проведение биопсии) методы исследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — один из высокоинформативных методов исследования и является предпочтительным методом визуализации в целях оценки периневральной инвазии и метастазов в костном мозге. Компьютерная томография (КТ) позволяет оценить костные структуры и степень деструкции костной ткани. В целях оценки регионарного и отдаленного метастазирования проводится позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) [10].

Согласно данным, опубликованным С.С. Türk, частота постановки правильного предоперационного диагноза составляла 7,14 % [11].

«Золотым стандартом» лечения является проведение радикального удаления опухоли. При наличии метастатических измененных ЛУ шеи рекомендуется проведение расширенной лимфодиссекции [12].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование является вспомогательным методом в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований кожи. Исследователи из Chang Gung Memorial Hospital (Таоюань, Тайвань) использовали широкую панель ИГХ-маркеров для исключения других нозологических форм заболеваний, поражающих кожу, — накопление виментина, определение антител к белку S-100, фактору VIII и лизоциму [13]. Исследователи из Brigham and Women's Hospital (Бостон, США) опубликовали 2 клинических случая неклассифицированной карциномы кожи с дефицитом SMARCA4 (SD-UMN) и с мутациями в генах *TP53* и *CDKN2A*, что подтверждает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования [14].

Злокачественные опухоли волосистой части головы в детской онкологической популяции встречаются редко, поэтому в настоящее время отсутствуют единые протоколы лечения данной когорты больных, они требуют междисциплинарного подхода, учитывая сложную анатомическую область, а также разнообразие морфологических вариантов.

Отсутствие специфичности симптомов и признаков приводит к поздней диагностике, что влияет на эффективность лечения и прогноз.

Прогноз при наличии у пациента злокачественной опухоли волосистой части головы крайне неблагоприятный, поэтому решающее значение для ведения пациентов имеет адекватная и своевременная диагностика.

Цель исследования — сообщить о случае неклассифицируемой карциномы волосистой части головы у 16-летнего пациента, которому проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Клинический случай

Мальчик Г., 16 лет, от 2-й физиологической беременности (1-я беременность — здоровая девочка), вторых самостоятельных родов на сроке 39 недель. Вес

при рождении — 3790 г, рост — 55 см. По шкале Ангар — 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция, ветряная оспа. Вакцинация согласно национальному календарю прививок. Онкологический анамнез неотягощен.

Анамнез заболевания. Родители считают ребенка больным с июня 2022 г., когда впервые заметили появление новообразования на волосистой части головы. Консультирован хирургом по месту жительства — рекомендовано удаление новообразования. В условиях областной детской больницы по месту жительства 04.08.2022 выполнено иссечение новообразования волосистой части головы. По данным гистологического исследования: злокачественная карцинома из придатков кожи. Через несколько дней после операции клинически при осмотре у ребенка в проекции послеоперационного рубца продолженный рост новообразования — зафиксировано прогрессирование заболевания.

Пациент направлен в НИИ ДОиГ для обследования и дальнейшего лечения.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка тяжелое за счет основного заболевания. Лицо симметрично, на волосистой части головы визуализируются плотные, малоподвижные, безболезненные розово-синюшного цвета новообразования до 8,0 × 4,0 см (наибольший узел), на шее с 2 сторон пальпируются конгломераты ЛУ размерами слева до 3 см, справа до 7 см (рис. 1).



Рис. 1. Собственные результаты исследования пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв»

Fig. 1. Own results of the study of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”

Проведенные обследования. По данным МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 14.09.2022 в коже, подкожно-жировой клетчатке, мышечно-апоневротическом слое теменной области (больше справа) и правой заушной области определяются инфильтративные дополнительные

ткани, образующие узлы размерами $9,3 \times 8,0 \times 5,0$ см и $3,0 \times 2,9 \times 3,6$ см. Также определяются метастатически измененные затылочные ЛУ с обеих сторон размерами до $1,1 \times 0,7 \times 0,9$ см; сосцевидные в заушной области справа размерами до $2,5 \times 2,1 \times 3,2$ см; ЛУ в толще правой околоушной слюнной железы размерами до $1,0 \times 0,8 \times 1,0$ см; массивный конгломерат передних и задних шейных ЛУ справа размерами $6,0 \times 3,2 \times 10,0$ см (рис. 2).

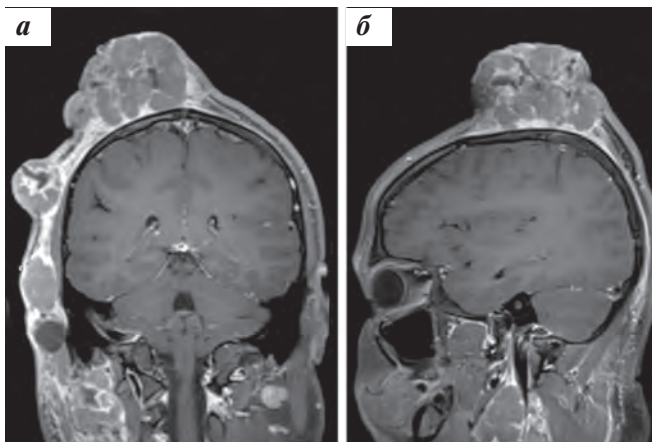


Рис. 2. Собственные результаты МРТ пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв»: а – в режиме T2 после введения контрастного препарата во фронтальной проекции; б – в режиме T1 после введения контрастного препарата в сагиттальной проекции

Fig. 2. Own results MRI of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”: a – in T2 mode after administration of a contrast agent in the frontal projection; б – in T1 mode after administration of a contrast agent in the sagittal projection

При проведении 09.09.2022 ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) отмечено неравномерное накопление радиофармпрепарата (РФП) в объемных новообразованиях волосистой части головы справа SUV_{max} 20,16–40,39, размерами от 12 до 80×57 мм, отдельном узле над правой ушной раковиной с SUV_{max} 22,72 до 21×16 мм; в заушном ЛУ справа с SUV_{max} 20,19 до 15 мм; единичных затылочных ЛУ с обеих сторон до SUV_{max} 3,72 до 10 мм по длиннику; цепочке отдельных ЛУ и конгломерате шейных ЛУ всех групп справа, некоторые ЛУ с кистозными участками с SUV_{max} 5,04–33,57, размерами от 10 до 27×25 мм (конгломерат верхних яремных ЛУ) (рис. 3).

Для оценки распространенности патологического процесса, а также для исключения отдаленных метастазов выполнена сцинтиграфия костей. На планарных сцинтиграммах от 07.09.2022 (рис. 4) определяется повышенное накопление РФП в области костей свода черепа справа. В других отделах скелета без видимых очаговых изменений, характер распределения РФП соответствовал возрасту. На однофотонных эмиссионных компьютерно-томографических срезах, совмещенных с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ), на фоне

конгломерата опухолевых узлов в подкожно-жировой клетчатке правой теменной области отмечается повышенное накопление РФП в прилежащих отделах правой теменной кости, признаков деструкции последней не определяется. Убедительных данных за метастатическое поражение костей зоны исследования не получено. Выявленные изменения в большей степени соответствуют реактивным.

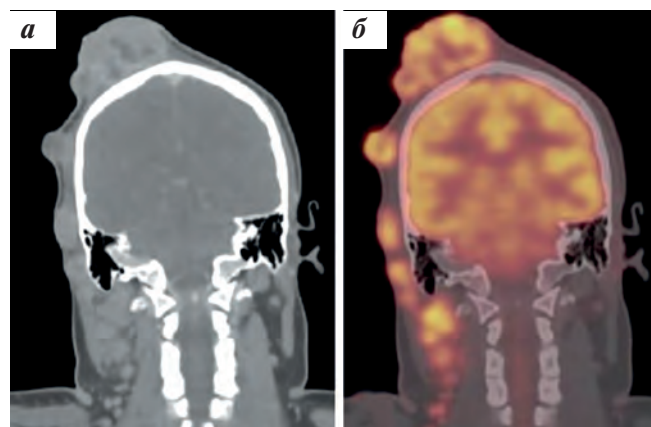


Рис. 3. Собственные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. МIP пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв»: а – срез КТ во фронтальной проекции; б – совмещенный срез КТ и ПЭТ во фронтальной проекции (fusion)

Fig. 3. Own results of ^{18}F -FDG PET/CT. MIP patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”: a – CT slice in frontal projection; б – combined CT and PET slice in the frontal projection (fusion)

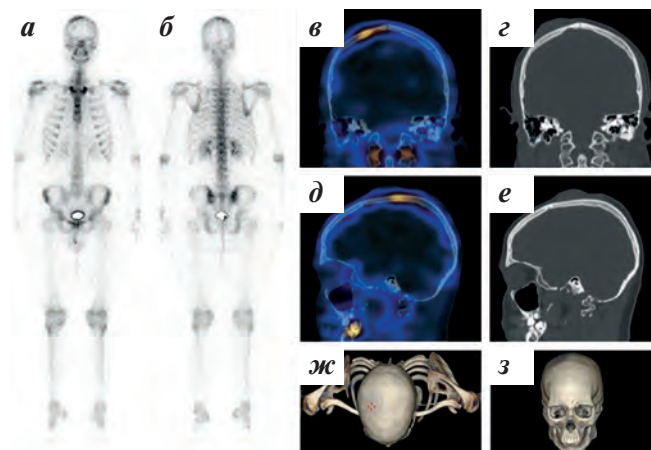


Рис. 4. Собственные результаты сцинтиграфии скелета пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв». Планарные остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях. Фронтальные реконструкции ОФЭКТ/КТ (в) и КТ (г) головы. Сагиттальные реконструкции ОФЭКТ/КТ (д) и КТ (е) головы. Реконструкции 3D головы, вид сверху (ж) и спереди (з)

Fig. 4. Own results of bone scan of patient G., aged 16, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”. Planar scintigrams in the anterior (a) and posterior (б) projections. Frontal reconstructions of SPECT/CT (в) and CT (г) of the head. Sagittal SPECT/CT (д) and CT (е) reconstructions of the head. 3D reconstructions of the head, top view (ж) and front view (з)

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга и спинномозговой жидкости метастатические поражения не выявлены.

При проведении пересмотра гистологических препаратов опухоль была верифицирована как неклассифицируемая (*high-grade*) карцинома, что в дальнейшем было подтверждено в ходе ИГХ-исследования: клетки опухоли частично экспрессируют *рапСК* (*AE1/AE3*), часть клеток позитивны к *CD138* и *Vimentin*, получена слабая фокальная экспрессия *NF* в цитоплазме единичных неопластических клеток.

Проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК из лимфоцитов периферической крови и опухолевой ткани методом высокопроизводительного секвенирования (панель «Наследственные опухолевые синдромы»). Клинически значимых вариантов, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

На основании комплексного обследования выставлен основной клинический диагноз: «Неклассифицируемая (*high-grade*) карцинома волосистой части кожи головы. Удаление опухоли (04.08.2022). Продолженный рост опухоли. Стадия *T4N1M0. IIIв*».

Пациент был обсужден на расширенном консилиуме детских онкологов. По жизненным показаниям на 1-м этапе решено начать лекарственное лечение. В период с 15.09.2022 по 25.11.2022 ребенок получил 4 курса химиотерапии (ХТ) по индивидуальной программе: цисплатин 50 мг/м^2 (суммарная доза 340 мг) и доксорубин 50 мг/м^2 (суммарная доза 340 мг).

По данным контрольной МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением (рис. 5) после 4 курсов системной ХТ отмечается сокращение размеров опухоли.

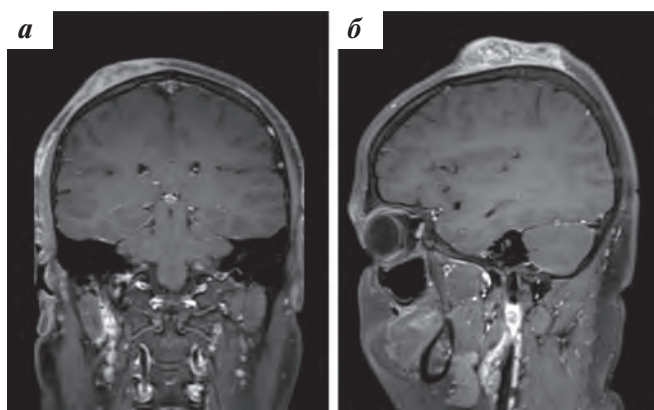


Рис. 5. Собственные результаты МРТ пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия *T4N1M0. IIIв*». В процессе лечения (4 курса ХТ): а – в режиме T1 после введения контрастного препарата во фронтальной проекции; б – в режиме T1 после введения контрастного препарата в сагиттальной проекции

Fig. 5. Own results MRI of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage *T4N1M0. IIIв*”. During treatment (4 courses of chemotherapy): а – in T1 mode after administration of a contrast agent in the frontal projection; б – in T1 mode after administration of a contrast agent in the sagittal projection

Решением мультидисциплинарного консилиума онкологов, дерматологов и хирургов следующим этапом лечения стало выполнение операции в объеме широкого иссечения опухоли кожи волосистой части головы с реконструктивно-пластическим компонентом местными тканями. Боковая лимфодиссекция шеи справа.

Протокол операции от 14.12.2022. Положение пациента лежа на спине с приподнятой и повернутой влево головой. Произведено электроиссечение в теменной области кожного лоскута $8,0 \times 12,0 \text{ см}$, с опухолевыми узлами с подлежащим апоневрозом, отступя от краев опухоли на 1,5–2,5 см (рис. 6а–в). Далее разрез от нижнего угла раны вдоль кивательной мышцы справа до ключицы с окаймлением и оставлением кожного лоскута над опухолевым узлом в заушной области (рис. 6г).

Кожные лоскуты отсепарованы. При ревизии: вдоль яремной вены выявлены метастатические узлы до 1,2 см, в толще кивательной мышцы в верхней трети опухолевый узел диаметром 3,5 см, врастающий в околоушную слюнную железу, в боковом треугольнике шеи в верхней и средней третях метастатические узлы диаметром 2,5 см (рис. 6д). Произведено удаление клетчатки яремной цепи, аксессуарной области с опухолевыми узлами с резекцией кивательной мышцы в верхней трети и с резекцией околоушной слюнной железы под контролем краевой ветви лицевого нерва (рис. 6е). В теменно-затылочной области слева выкроены 2 кожно-мышечных лоскута для закрытия дефекта в верхних его отделах. Мобилизованы кожно-мышечный и затылочно-шейный лоскуты. Последний уложен на место оставшегося послеоперационного дефекта (рис. 6ж) и закреплён швами. Швы на рану (рис. 6з), установлены 2 активных дренажа.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент получал антибактериальную и симптоматическую терапию. Швы удалены на 17-е сутки.

По результатам послеоперационной МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением от 15.01.2023 (рис. 7) явных признаков наличия остаточной опухоли в теменной области, правой заушной области и затылочной области не отмечено, однако сохраняется измененный верхний яремный ЛУ, инфильтрирующий правую внутреннюю яремную вену, размерами $2,1 \times 1,6 \times 1,9 \text{ см}$.

При гистологическом исследовании операционного материала в дерме с распространением в прилежащую жировую клетчатку определяется инвазивный рост опухоли. Эпидермис местами отсутствует, в данных участках обнаружены изъязвления с очаговой смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией. Ткань опухоли представлена гнездами крупных неопластических клеток с эпителиоидной морфологией, клетки опухоли овоидные со слабоэозинофильной цитоплазмой. Обнаруживаются очаговые некротические изменения – признаки индуцированных посттерапевтических изменений (до 50 % витальной ткани опухоли). Отмечается высокая митотическая активность – до 3 фигур митоза в одном поле зрения при увеличении микроскопа $\times 400$.

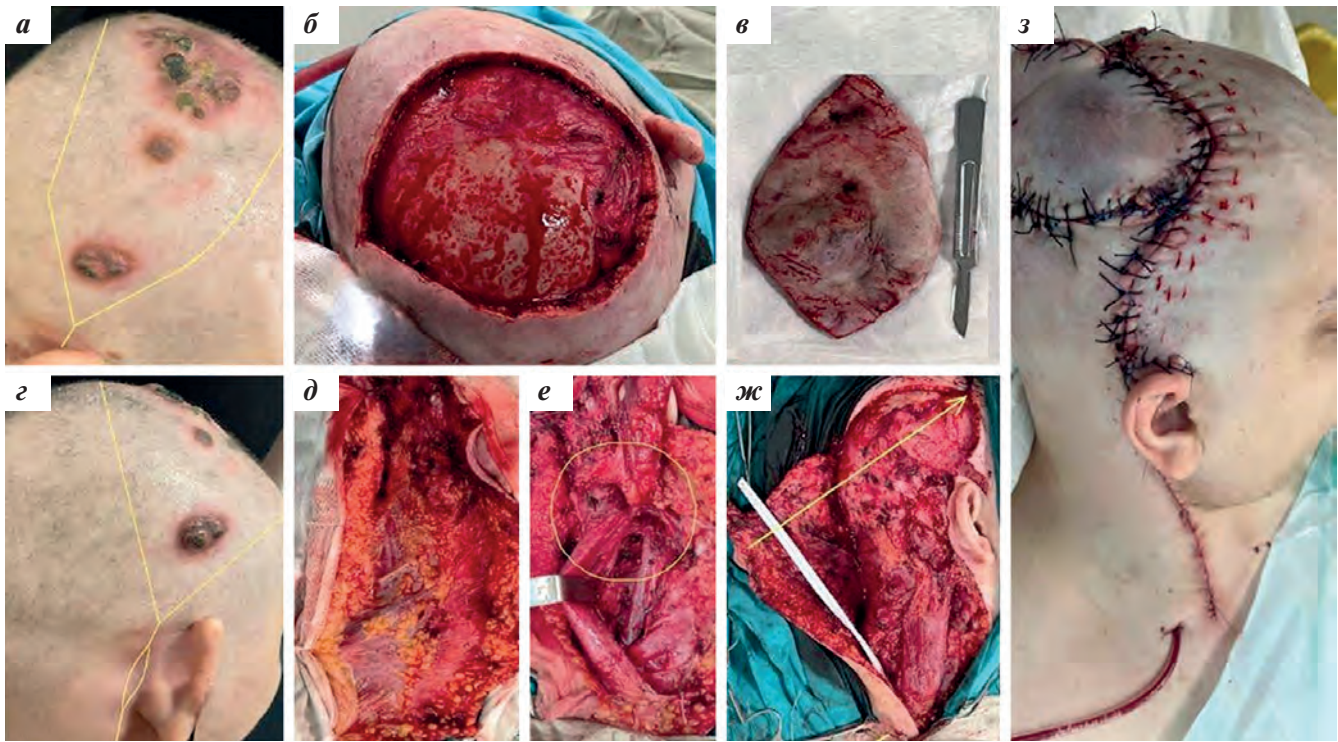


Рис. 6. Хирургический этап лечения пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб». Описание в тексте статьи

Fig. 6. The surgical stage of treatment of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”. Description in the text of the article

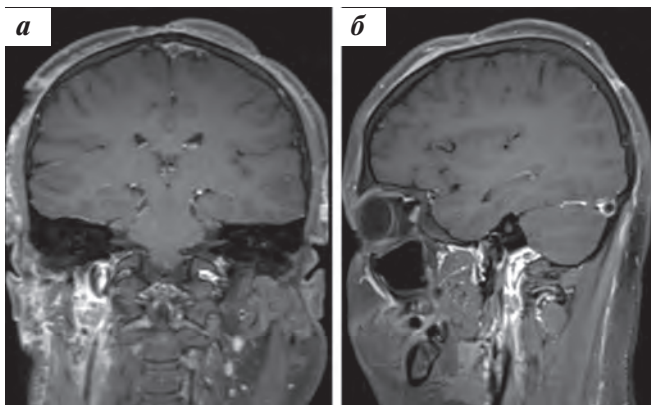


Рис. 7. Собственные результаты послеоперационной МРТ пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб»: а – в режиме T1 после введения контрастного препарата во фронтальной проекции; б – в режиме T1 после введения контрастного препарата в сагитальной проекции

Fig. 7. Own results of postoperative MRI of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”: a – in T1 mode after administration of a contrast agent in the frontal projection; b – in T1 mode after administration of a contrast agent in the sagittal projection

При ИГХ-исследовании с широкой панелью (PanCK (AE1/AE3), Vimentin, CD45, Chromogranin A, CD56, CD99, CD138, CK20, S100, Ki67, p63, CK5/6, Melan A, HMB45, INI1, CK18, CK7, GATA3, CD31, CD34, INSM1, MCRP, NF, NUT) специфического иммунофенотипа не получено. В ткани опухоли определялась экспрессия PanCK, фокально – CD138, NF.

Метастатическое поражение ЛУ (в 5 из 18). В краях резекции роста опухоли не обнаружено (рис. 8).

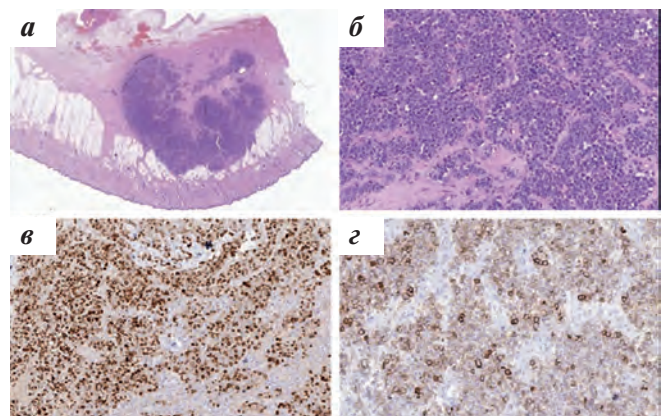


Рис. 8. Собственные результаты гистологического исследования послеоперационного материала пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб»: а – в дерме с распространением на подлежащую жировую клетчатку имеются гнезда крупных неопластических клеток с очагами некроза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; б – клетки опухоли с эпителиоидной морфологией, овоидные со слабозозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – диффузная экспрессия клетками опухоли PanCK, $\times 110$; z – фокальная экспрессия CD138, $\times 150$

Fig. 8. Own results of histological examination of postoperative material from patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”: a – in the dermis, extending to the underlying fatty tissue, there are nests of large neoplastic cells with foci of necrosis. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$; б – tumor cells with epithelioid morphology, ovoid with weakly eosinophilic cytoplasm. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$; в – diffuse expression tumor cells of PanCK, $\times 110$; z – focal expression of CD138, $\times 150$

Проведено 2 курса адьювантной ХТ препаратами цисплатин 50 мг/м² (суммарная доза 170 мг) и доксорубицин 50 мг/м² (суммарная доза 170 мг) в раннем послеоперационном периоде (с 27.12.2022 по 23.01.2023) в целях сохранения системного контроля над заболеванием.

На этапе консолидации с 30.01.2023 по 20.03.2023 проведена лучевая терапия (ЛТ) на область первичного распространения опухоли и ЛУ шеи с 2 сторон (разовая очаговая доза (РОД) – 2,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 54,0 Гр) с последующим локальным облучением на область остаточного ЛУ справа до СОД 66,0 Гр. Лечение проходило на аппарате Varian Clinac iX. Первый этап лечения был реализован с использованием технологии VMAT. Второй, локальный этап терапии, – с помощью технологии IMRT. Дозные нагрузки на OAR (органы риска) представлены на рис. 9–11. Объем облучения выбирался на основе совмещения топометрической КТ с исследованиями МРТ и ПЭТ/КТ.

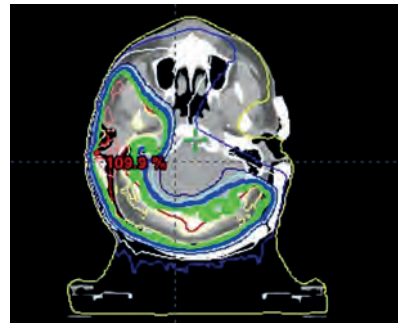


Рис. 11. Дозное распределение первого этапа терапии (РОД – 2,0 Гр, СОД – 54,0 Гр, зеленым цветом выделена 95 % изодоза) у пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб»

Fig. 11. Dose distribution of the 1st stage of therapy (SFD – 2.0 Gy, TFD – 54.0 Gy, 95 % isodose is highlighted in green) in patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”

Облучение кожи волосистой части головы является сложной задачей для радиотерапии ввиду особенностей дозного распределения фотонного пучка в поверхностных слоях кожи, а также необходимостью облучения обширных поверхностей. Пациенту был изготовлен индивидуальный силиконовый болус. Поверх него была наложена термопластическая маска, отмечены уровни болуса, как формой маски, так и специальными метками для предотвращения образования больших воздушных полостей между болусом и кожей, а также для возможности ежедневного воспроизведения укладки (рис. 12). Как показала практика, при выполнении верификации плана ЛТ на аппарате с помощью СВСТ (Cone-Beam Computed Tomography) жесткая фиксация маской индивидуально изготовленного болуса из медицинского силикона позволяет проводить ЛТ с высоким уровнем воспроизведения – болус ложится одноитпно, воздушные полости минимальны и соответствуют топометрической КТ (рис. 13). Также стоит отметить, что пациент был размечен в положении на спине ввиду психологического дискомфорта при положении лицом вниз.

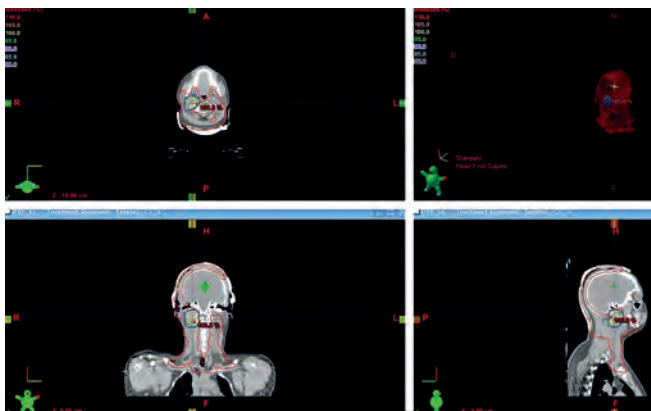


Рис. 9. Дозное распределение локального этапа (РОД – 2,0 Гр, СОД – 12 Гр (суммарно до 66 Гр)) у пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб»

Fig. 9. Dose distribution of the local stage (SFD – 2.0 Gy, TFD – 12 Gy (total up to 66 Gy)) in patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”

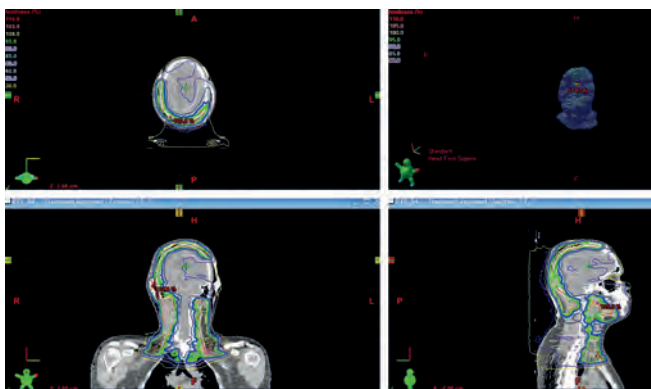


Рис. 10. Дозное распределение первого этапа – облучение ЛУ шеи с 2 сторон с захватом ложа удаленной опухоли (РОД – 2,0 Гр, СОД – 54 Гр) у пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб»

Fig. 10. Dose distribution of the first stage – irradiation of the lymph nodes neck from 2 sides with capture of the bed of the removed tumor (SFD – 2.0 Gy, TFD – 54 Gy) in patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb”



Рис. 12. Положение пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIб» на лечении с наложенным болусом и индивидуальной термопластической маской

Fig. 12. Position of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb” during treatment with a bolus and an individual thermoplastic mask

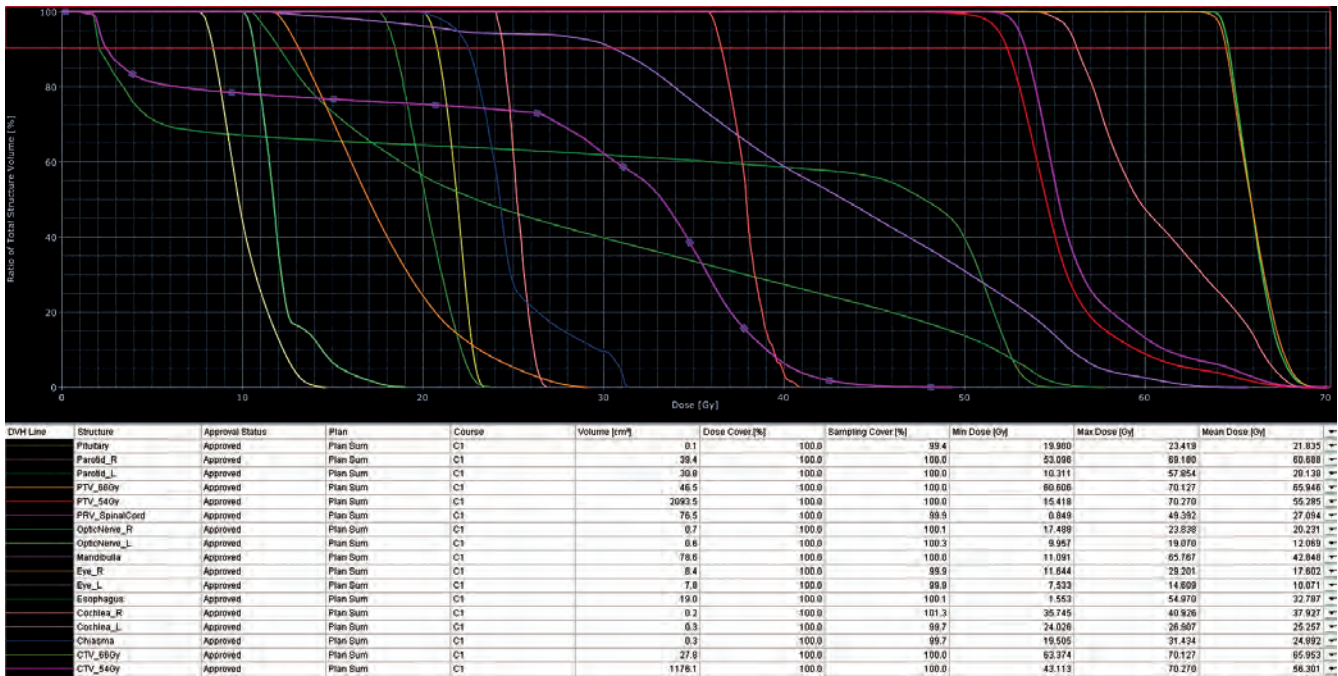


Рис. 13. Дозно-объемная гистограмма (DVH) суммарного плана за 2 этапа пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIb» на лечении с наложенным болюсом и индивидуальной термопластической маской

Fig. 13. Dose-volume histogram (DVH) of the summary plan for 2 stages. Patient G., 16 years old, with a diagnosis: "Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb" during treatment with a bolus and an individual thermoplastic mask

ЛТ пациент перенес удовлетворительно, без перерывов. Отмечалась острая токсичность кожных покровов II степени в области шеи, на кожных покровах головы I степени (рис. 14).

По данным контрольного обследования (апрель 2023 г.) признаков заболевания не выявлено.



Рис. 14. Кожные постлучевые реакции пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIb» на момент окончания ЛТ

Fig. 14. Skin post-radiation reactions of patient G., 16 years old, with a diagnosis: "Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb" at the end of radiation therapy

Согласно результатам МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением (рис. 15) в теменной области, правой заушной области и затылочной области определяется перемещенный лоскут и послеоперационные рубцы, без признаков наличия остаточной опухоли, ранее описываемый верхний яремный ЛУ сократился до 1,4 × 0,7 × 2,0 см.

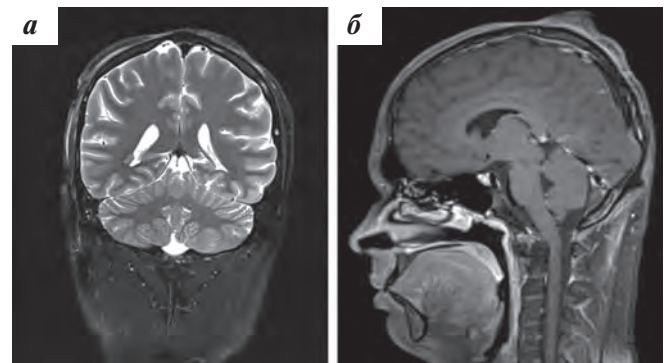


Рис. 15. Собственные результаты МРТ пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIb». Результаты комбинированного лечения: а – в режиме T1 после введения контрастного препарата во фронтальной проекции; б – в режиме T1 после введения контрастного препарата в сагитальной проекции

Fig. 15. Own results MRI of patient G., 16 years old, with a diagnosis: "Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIb". Results of combined treatment: a – in T1 mode after administration of a contrast agent in the frontal projection; b – in T1 mode after administration of a contrast agent in the sagittal projection

По данным проведенной 28.04.2023 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (рис. 16) в мягких тканях волосистой части головы в теменной области справа, над правой ушной раковиной определяются постоперационные изменения, перемещенный лоскут, с диффузным неравномерным накоплением РФП с SUV_{max} 4,42. На этом фоне явных узловых образований не визуализируется. На фоне постлучевых изменений в мягких тканях шеи справа сохраняются единичные шейные ЛУ с диффузной низкой метаболической активностью, левые верхние яремные ЛУ с уменьшением размеров в динамике, метаболическая активность неспецифического характера.

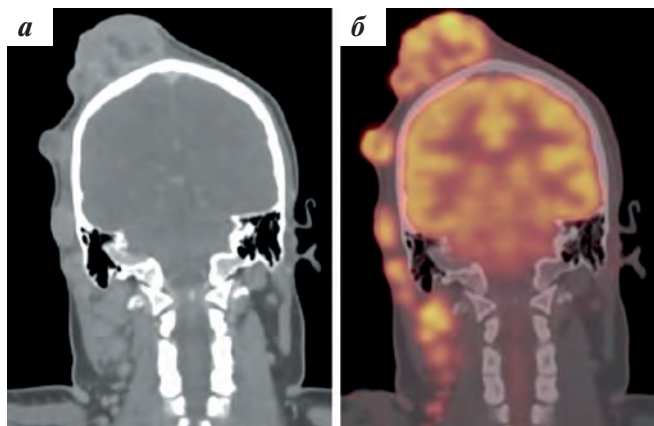


Рис. 16. Собственные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. МIP пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв». Результаты комбинированного лечения: а – срез КТ во фронтальной проекции; б – совмещенный срез КТ и ПЭТ во фронтальной проекции (fusion)

Fig. 16. Own results of ^{18}F -FDG PET/CT. MIP patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIв”. Results of combined treatment: a – CT slice in frontal projection; б – combined CT and PET slice in the frontal projection (fusion)

На планарных сцинтиграммах от 27.04.2023 (рис. 17) определяется повышенное накопление РФП в области костей свода черепа. В других отделах скелета без видимой очаговой патологии. По сравнению с предыдущим исследованием от 07.09.2022 отмечается тенденция к снижению уровня аккумуляции РФП. Досмотр в объеме ОФЭКТ/КТ не проводился.

Учитывая результаты проведенного комплексного обследования, отсутствие признаков активной опухолевой ткани, а также объем проведенного лечения, пациент бы оставлен под тщательным динамическим наблюдением врача-детского онколога НИИ ДОиГ.

Прогноз у данного ребенка неблагоприятный. На момент написания статьи пациент находится в клинико-гематологической ремиссии, период наблюдения – 6 мес.

Обсуждение

Новообразования волосистой части головы имеют очень широкий дифференциальный диапазон, вклю-

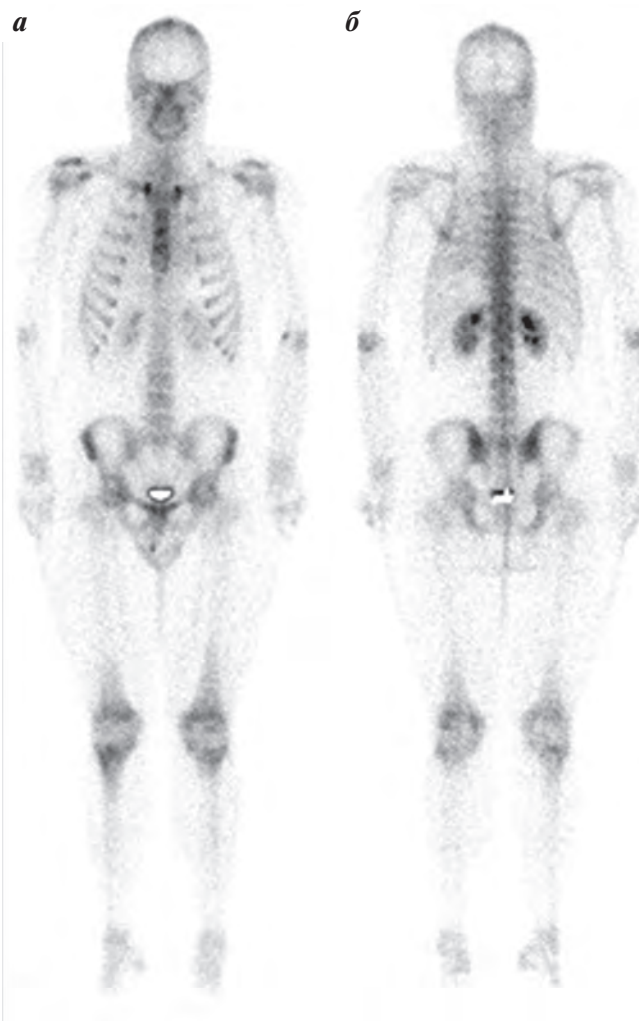


Рис. 17. Собственные результаты сцинтиграфии скелета пациента Г., 16 лет, с диагнозом: «Неклассифицируемая карцинома волосистой части кожи головы, метастатическое поражение ЛУ шеи с 2 сторон. Стадия T4N1M0. IIIв». Комбинированное лечение. Контрольное исследование. Планарные остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях

Fig. 17. Own results of bone scan of patient G., 16 years old, with a diagnosis: “Unclassified carcinoma of the scalp, metastatic lesions of the lymph nodes of the neck on both sides. Stage T4N1M0. IIIв”. Combined treatment. Control study. Planar scintigrams in the anterior (a) and posterior (б) projections

чающий как доброкачественные (папилломы, гемангиомы, лейомиомы, фибромы и ангиофибромы), так и злокачественные первичные поражения (базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля, меланома), лимфому и метастазы из внекожных мест [15].

Злокачественные опухоли волосистой части головы в детском возрасте характеризуются более агрессивным течением заболевания за счет деструкции костной ткани и инвазии твердой мозговой оболочки и головного мозга [16].

К неблагоприятным факторам, влияющим на прогноз заболевания, относят агрессивный морфологический вариант, большие размеры опухоли, ограничивающие проведение радикального хирургического

вмешательства и/или требующие проведения большого объема ЛТ [17]. R0-резекция – прогностически значимый фактор в прогнозе заболевания, снижающий риск развития рецидива.

Тактика ведения детей с первично неоперабельными опухолями волосистой части головы с инвазией костей черепа и твердой мозговой оболочки требует междисциплинарного подхода в составлении плана химиолучевого и хирургического лечения с реконструкцией массивных дефектов [18].

Заключение

Анализируя данные литературы, мы не обнаружили похожих случаев развития неклассифицируемой карциномы волосистой части кожи головы у ребенка. Опубликовано только несколько сообщений, включая и врожденные поражения в педиатрической популяции. Данное клиническое наблюдение, описанное в статье, представляет интерес ввиду редкости обсуждаемого заболевания в детском возрасте, а также подчеркивает его агрессивное течение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hayman L., Shukla V., Ly C., Taber K.H. Clinical and imaging anatomy of the scalp. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(3):454–9. doi: 10.1097/00004728-200305000-00027.
- Agur M., Lee M.J., Grant J.C. Grant's atlas of anatomy. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1991. P. 464.
- Varghese B.T., Nadarajan A.R., Thomas S., Iype E.M., George N.A., Krishna J., Lal S.S., Somanathan T. Spectrum of malignant scalp tumours and its impact on management – a tertiary care cancer centre experience. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):330. doi: 10.1186/s12957-023-03200-9.
- Shumate C.R., Carlson G.W., Giacco G.G., Guinee V.F., Byers R.M. The prognostic implications of location for scalp melanoma. *Am J Surg.* 1991;162(4):315–9. doi: 10.1016/0002-9610(91)90139-5.
- Кропотов М.А., Соболевский В.А., Бекашев А.Х., Лысов А.А., Диков Ю.Ю. Реконструкция дефектов кожи волосистой части головы и костей свода черепа после удаления опухолей. *Анналы хирургии.* 2015;1:21–30. [Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Bekyashev A.Kh., Lysov A.A., Dikov Yu.Yu. Reconstruction of skin defects of the scalp and calvarial bones after tumor removal. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery.* 2015;1:21–30. (In Russ.)].
- Chiu C.-S., Lin C.-Y., Kuo T.-T., Kuan Y.-Z., Chen M.-J., Ho H.-C., Yang L.-C., Chen C.-H., Shih I.-H., Hong H.-S., Chuang Y.-H. Malignant cutaneous tumors of the scalp: A study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 Taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):448–52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.060.
- Katz T.M., Silapunt S., Goldberg L.H., Jih M.H., Kimyai-Asadi A. Analysis of 197 female scalp tumors treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):291–4. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.010.
- Yoon S.H., Park S.H. A study of 77 cases of surgically excised scalp and skull masses in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2008;24(4):459–65. doi: 10.1007/s00381-007-0523-2.
- Martinez-Lage J.F., Capel A., Costa T.R., Perez-Espejo M.A., Poza M. The child with a mass on its head: diagnostic and surgical strategies. *Child's Nerv Syst.* 1992;8(5):247–52. doi: 10.1007/BF00300790.
- Shah K., Onufer J., MacFarlane D.F. Imaging of head and neck skin cancer. In: *Skin cancer management: a practical approach.* MacFarlane DF, editor. New York: Springer, 2010. Pp. 239–258.
- Türk C.Ç., Bacanlı A., Kara N.N. Incidence and clinical significance of lesions presenting as a scalp mass in adult patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(2):217–23. doi: 10.1007/s00701-014-2266-7.
- Soma P.F., Chibbaro S., Makiese O., Marsella M., Diemidio P., Fricia M., Passanisi M., Catania V., Siragò P., Ventura F. Aggressive scalp carcinoma with intracranial extension: a multidisciplinary experience of 25 patients with long-term follow-up. *J Clin Neurosci.* 2008;15(9):988–92. doi: 10.1016/j.jocn.2007.09.014.
- Kahn H., Baumal R., From L. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of undifferentiated tumors involving the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(6):1063–72. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70133-3.
- Russell-Goldman E., MacConaill L., Hanna J. Primary cutaneous SMARCA4-deficient undifferentiated malignant neoplasm: first two cases with clinicopathologic and molecular comparison to eight visceral counterparts. *Mod Pathol.* 2022;35(12):1821–8. doi: 10.1038/s41379-022-01152-1.
- Prodinger C.M., Koller J., Laimer M. Scalp tumors. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):730–53. doi: 10.1111/ddg.13546.
- Cho M., Lee J., James C.L., Marshman G., Huilgol S.C. Scalp basal cell carcinoma: review of 2,202 cases. *Dermatol Surg.* 2016;42(7):834–41. doi: 10.1097/DSS.0000000000000783.
- Cölog̃lu H., Ozkan B., Sener M., Uysal A.Ç., Borman H. The management of non-melanocytic skin malignancies of the scalp and calvarium. *Indian J Plast Surg.* 2014;47(1):36–42. doi: 10.4103/0970-0358.129621.
- Kruse-Lösler B., Presser D., Meyer U., Schul C., Luger T., Joos U. Reconstruction of large defects on the scalp and forehead as an interdisciplinary challenge: Experience in the management of 39 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(9):1006–14. doi: 10.1016/j.ejso.2006.05.001.

Статья поступила в редакцию: 09.04.2024. Принята в печать: 03.06.2024.

Article was received by the editorial staff: 09.04.2024. Accepted for publication: 03.06.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-108-111>

Нервно-мышечная хористома седалищного нерва у ребенка: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы

Д.П. Ковтун¹, О.Г. Полушин¹, А.А. Бубликова¹, Е.В. Щербакова¹, О.Е. Зенько¹, В.П. Сنيщук²,
Д.А. Тер-Абрамова²

¹ГКУЗ ЛО «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; Россия, 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 7;

²ГБУЗ ЛО «Детская клиническая больница»; Россия, 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, 6

Контактные данные: Анастасия Андреевна Бубликова anastasiaselesteva1997@gmail.com

Казуистика доброкачественной тритон-опухоли/нервно-мышечной хористомы (НМХ) в мировой медицинской литературе насчитывает не более 40–50 наблюдений. В отечественных источниках описаний подобного заболевания найти не удалось. Приводим собственное наблюдение. У мальчика 6 лет была диагностирована доброкачественная опухоль правого седалищного нерва. Проведены седалищный невролиз и удаление новообразования размерами 8 × 3 × 3 см. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях обнаружена опухоль, построенная из переплетающихся в коллагеновом матрикс пучков поперечнополосатых мышц и нервных волокон. Заключение: доброкачественная тритон-опухоль (НМХ).

НМХ — чрезвычайно редкое новообразование, связанное с крупными нервами и чаще возникающее в детском возрасте. Клинически обычно регистрируется болевой синдром/нейропатия. Хотя зрелая тритон-опухоль считается доброкачественной, при ней часто наблюдаются рецидивы и десмоидный фиброматоз (в основном постоперационный): предполагается, что травма стимулирует фибробласты/миофибробласты с мутацией гена CTNНВ1. По этой причине для пациентов с классическими клиническими и рентгенологическими признаками НМХ рекомендуется бесконтактная диагностика. Для разработки оптимального подхода к лечению этой опухоли и оценки долгосрочного прогноза заболевания необходимо накопить достаточное количество наблюдений.

Ключевые слова: опухоль тритона, нервно-мышечная хористома, седалищный нерв, дети

Для цитирования: Ковтун Д.П., Полушин О.Г., Бубликова А.А., Щербакова Е.В., Зенько О.Е., Снищук В.П., Тер-Абрамова Д.А. Нервно-мышечная хористома седалищного нерва у ребенка: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы. Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2024;11(2):108–11.

Информация об авторах

Д.П. Ковтун: к.м.н., заведующий центральным патологоанатомическим отделением общей патологии БСМЭ, e-mail: Opatol@lo-bsme.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>

О.Г. Полушин: к.м.н., врач центрального патологоанатомического отделения общей патологии БСМЭ, e-mail: olegpolushin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0366-3662>, SPIN-код: 7256-3725

А.А. Бубликова: врач центрального патологоанатомического отделения общей патологии БСМЭ, e-mail: anastasiaselesteva1997@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1046-8093>, SPIN-код: 6397-8286

Е.В. Щербакова: врач центрального патологоанатомического отделения общей патологии БСМЭ, e-mail: maestrovody@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-1535>, SPIN-код: 7685-0130

О.Е. Зенько: врач центрального патологоанатомического отделения общей патологии БСМЭ, e-mail: oksana.zolotilina.91@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6267-0193>

В.П. Снищук: врач-нейрохирург ДКБ, главный специалист Комитета по здравоохранению Ленинградской области по нейрохирургии детского возраста, e-mail: v_p_s@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-09338502>

Д.А. Тер-Абрамова: врач-нейрохирург ДКБ, e-mail: diana8488@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-3081-6999>

Вклад авторов

Д.П. Ковтун, О.Г. Полушин, А.А. Бубликова, Е.В. Щербакова, О.Е. Зенько: разработка дизайна статьи, гистологическая и иммуногистохимическая диагностика, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи

В.П. Снищук, Д.А. Тер-Абрамова: сбор данных, ведение пациента, разработка концепции лечения, научное редактирование статьи

Neuromuscular choristoma of the sciatic nerve in a child: description of clinical observation and brief literature review

D.P. Kovtun¹, O.G. Polushin¹, A.A. Bublikova¹, E.V. Shcherbakova¹, O.E. Zenko¹, V.P. Snishchuk², D.A. Ter-Abramova²

¹Bureau of Forensic Medicine; 7 Santiago de Cuba St., Saint Petersburg, 194291, Russia;

²Children's Clinical Hospital of the Leningrad Region; 6 Komsomol St., Saint Petersburg, 195009, Russia

The casuistry of benign triton tumor/neuromuscular choristoma (NMC) in the world medical literature has no more than 40–50 observations. There are no descriptions of a such disease in Russian sources. Here is our own case. A 6-year-old boy was diagnosed with a benign tumor of the right sciatic nerve. Sciatic neurolysis and removal of the neoplasm with a size of 8 × 3 × 3 cm were performed. Histological and immunohistochemical investigation revealed a tumor built of bundles of striated muscles and nerve fibers intertwined in the collagen matrix. Conclusion: benign triton tumor (NMC).

NMC is an extremely rare neoplasm associated with large nerves and occurs more often in childhood. Pain syndrome/neuropathy is usually clinically registered. Although a mature triton tumor is considered benign, it often has recurrences and desmoid fibromatosis (mainly postoperative): it is assumed that trauma stimulates fibroblasts/myofibroblasts with a mutation of the CTNНВ1 gene. For this reason, non-contact diagnosis is recommended for patients with classic clinical and radiological signs of NMC. To develop an optimal approach to the treatment of this tumor and to assess the long-term prognosis of the disease, it is necessary to accumulate a sufficient number of observations.

Key words: triton tumor, neuromuscular choristoma, sciatic nerve, children

For citation: Kovtun D.P., Polushin O.G., Bublikova A.A., Shcherbakova E.V., Zenko O.E., Snishchuk V.P., Ter-Abramova D.A. Neuromuscular choristoma of the sciatic nerve in a child: description of clinical observation and brief literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):108–11.

Information about the authors

D.P. Kovtun: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Central Pathological Department of General Pathology of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medicine, e-mail: Opatol@lo-bsme.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>

O.G. Polushin: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist of the Central Pathological Department of General Pathology of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medicine, e-mail: olegpolushin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0366-3662>, SPIN-code: 7256-3725

A.A. Bublikova: Pathologist of the Central Pathological Department of General Pathology of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medicine, e-mail: anastasiaseleutova1997@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1046-8093>, SPIN-code: 6397-8286

E.V. Shcherbakova: Pathologist of the Central Pathological Department of General Pathology of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medicine, e-mail: maestrovody@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-38181535>, SPIN-code: 7685-0130

O.E. Zenko: Pathologist of the Central Pathological Department of General Pathology of the Leningrad Region Bureau of Forensic Medicine, e-mail: oksana.zolotilina.91@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6267-0193>

V.P. Snishchuk: Neurosurgeon at Children's Clinical Hospital of the Leningrad Region, Chief Specialist of the Leningrad Region Health Committee for Pediatric Neurosurgery, e-mail: v_p_s@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-09338502>

D.A. Ter-Abramova: Neurosurgeon at Children's Clinical Hospital of the Leningrad Region, e-mail: diana8488@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-3081-6999>

Authors' contributions

D.P. Kovtun, O.G. Polushin, A.A. Bublikova, E.V. Shcherbakova, O.E. Zenko: article design development, histological and immunohistochemical diagnostics, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

V.P. Snishchuk, D.A. Ter-Abramova: data collection, patient management, development of treatment concept, 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

Доброкачественная тритон-опухоль/нервно-мышечная хористома (НМХ) – интра- или периневральное новообразование, характеризующееся тесным расположением зрелых скелетных мышц и нервных волокон [1]. Название данной опухоли восходит к теории Массона [2] о трансформации двигательных нервных волокон в мышечную ткань у тритонов – земноводных из семейства настоящих саламандр. Злокачественный аналог этой опухоли (злокачественная опухоль оболочек периферических нервов с рабдомиобластической дифференцировкой) может быть ассоциирован с вирусом иммунодефицита человека [3]. НМХ обычно возникает у детей и чаще поражает крупные нервные проводники – плечевое сплетение и седалищный нерв [4, 5]. Также описаны поражения черепно-мозговых нервов [6, 7], глазницы [8, 9] и пищевода [10].

Казуистика доброкачественной тритон-опухоли в мировой медицинской литературе насчитывает не более 40–50 наблюдений [1]. До 2019 г., по свидетельству J.E. Park [11], было описано 14 НМХ седалищного нерва. В отечественных источниках описаний случаев подобного заболевания найти не удалось. Приводим собственное наблюдение

Клинический случай

Мальчик, 6 лет, госпитализирован с жалобами на прогрессирующее ограничение движений и слабость в правой стопе, пальцах правой стопы, «свисание» стопы, а также снижение чувствительности по задне-наружной поверхности правой голени от уровня подколенной ямки до пальцев стопы. При ходьбе отмечалась «степажная» походка, усиливающаяся при физической и эмоциональной нагрузке с присоединением неприятных

ощущений в стопе. Проявления заболевания и «странность походки» отмечены родителями с момента вертикализации ребенка и начала прямохождения. Несмотря на консервативную терапию, течение заболевания носило прогрессивный характер, что потребовало углубленного обследования.

Неврологическая картина заболевания была представлена хроническими симптомами: сгибательной контрактурой с приведением в правом голеностопном суставе и фиксацией в этом положении. Отмечалась гипостезия от уровня средней трети голени до стопы. Местно определялось уменьшение периметра правой голени более чем на 2 см за счет атрофии длинной и короткой малых берцовых мышц, а также деформация стопы в виде «распластаности» и укорочения с увеличением высоты свода. При неврологическом исследовании сухожильные рефлексы с ног справа выше, чем слева, регистрировался умеренный парез мышц правой голени. При стимуляционной миографии диагностирована невропатия правого малоберцового нерва, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) – диффузное увеличение правого седалищного нерва от грушевидной мышцы до нижней трети бедра на участке размером 85 × 25 мм, атрофия передней группы мышц правой голени (рис. 1). Диагноз: «Доброкачественная опухоль правого седалищного нерва (код МКБ-10: D36.1), монопарез правой стопы».

На следующий день после госпитализации под эндотрахеальным наркозом проведена операция: «Седалищный невролиз. Удаление опухоли правого седалищного нерва с применением микрохирургической техники и нейрофизиологического контроля». В ходе вмешательства выполнен линейный разрез кожи по задней поверхности правого бедра длиной около 15 см от ягодичной складки до подколенной ямки. Бицепс бедра и полуперепончатая

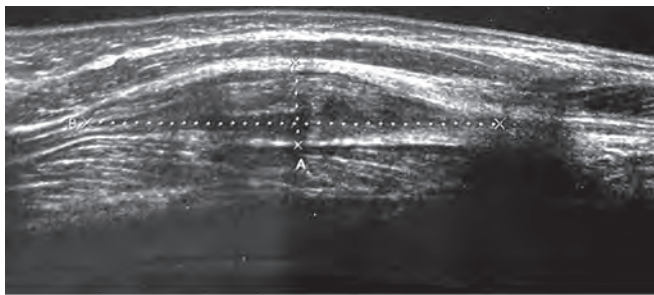


Рис. 1. УЗИ. Диффузное увеличение седалищного нерва

Fig. 1. Ultrasound. Diffuse enlargement of the sciatic nerve

мышца разведены. Между ними на глубине 1,5–2 см пальпировался плотный веретеноподобный тяж длиной около 10 см, достигавший в средней трети бедра диаметра 2 см, а на краях – 0,3 см (рис. 2а). На медиальной стороне образования визуализировались распластанные волокна седалищного нерва. Под контролем микроскопа осуществлен невролиз на протяжении 10–12 см: от не вовлеченных волокон в области грушевидной мышцы до места формирования берцовых нервов на уровне подколенной ямки (рис. 2б). Максимальное истончение седалищного нерва (до 3 мм) соответствовало наибольшей толщине образования. Оно было отсепаровано от окружающих мягких тканей, удалено и передано на патологоанатомическое исследование. Нейрофизиологический контроль – проводимость седалищного и берцовых нервов сохранена.

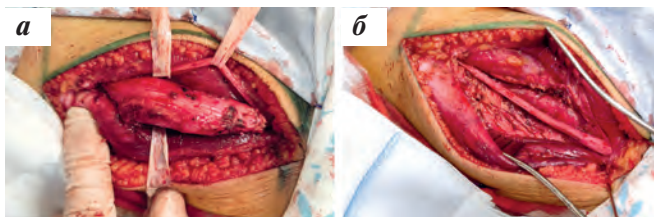


Рис. 2. Этапы операции: а – опухоль после невролиза (седалищный нерв отведен латерально); б – седалищный нерв в дне операционной раны после удаления новообразования

Fig. 2. Operation stages: а – tumor after neurolysis (sciatic nerve retracted laterally); б – sciatic nerve at the bottom of the surgical wound after removal of the tumor

Патологоанатомическое исследование операционного материала: веретеновидное образование размерами 8 × 3 × 3 см, на разрезе белесое, волокнистого строения, с коллоидными включениями. Гистологически материал был представлен инкапсулированной опухолью, построенной из переплетающихся в collagenовом матриксе пучков поперечнополосатых мышц и нервных волокон. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании нервные проводники положительно реагировали на антитела к NSE, neurofilament, S100, мышечные структуры – на антитела к desmin, myoglobin и beta-catenin при уровне пролиферативной активности (по Ki-67) порядка 1 % (рис. 3). Реакции на caldesmon, calretinin, GFAP, HMB-45, CD63, CD68 и p53 в специфических элементах отсутствовали. Заключение: доброкачественная трифон-опухоль (НМХ).

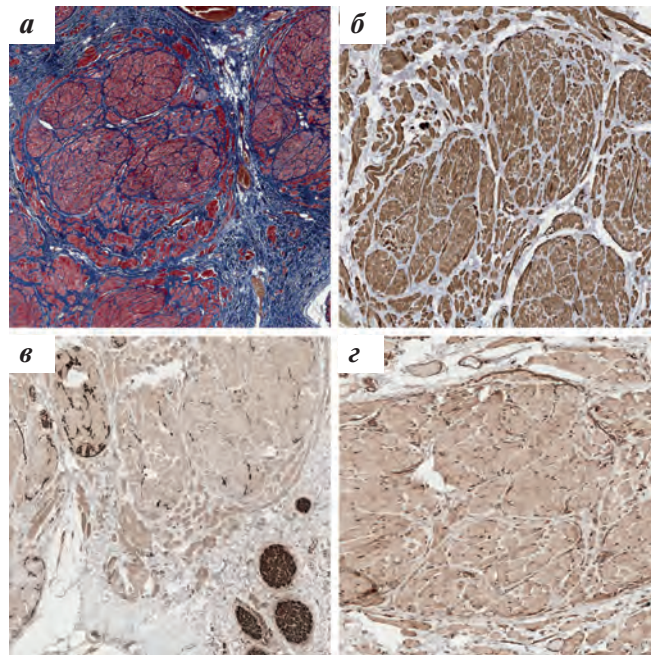


Рис. 3. Морфология НМХ: а – поперечнополосатые мышечные и нервные волокна в collagenовом матриксе. Окраска по Массону, × 200; б–г – ИГХ-исследование: б – реакция на desmin в мышечном компоненте опухоли, × 200; в – реакция на белок S-100 в нервном компоненте опухоли, × 200; г – ядерная экспрессия beta-catenin в мышечном компоненте опухоли, × 400;

Fig. 3. Morphology of NMC: а – striated muscle and nerve fibers in the collagen matrix. Masson staining, × 200; б–г – immunohistochemistry: б – reaction to desmin in the muscle component of the tumor, × 200; в – reaction to the S-100 protein in the nerve component of the tumor, × 200; г – nuclear expression of beta-catenin in the muscle component of the tumor, × 400

Обсуждение

Считается, что развитие НМХ генетически детерминировано: в основе заболевания лежит мутация в 3-м экзоне гена *CTNNB1*, также наблюдаемая в десмоидах. Это подтверждается как частым сочетанием НМХ и десмоидного фиброматоза, так и возникновением агрессивного фиброматоза после удаления или даже биопсии опухоли – так называемый НМХ-фиброматоз [12]. Морфологическая диагностика НМХ в принципе несложна и может основываться на рутинных гистологических методиках, но крайняя редкость новообразования побуждает патологоанатомов, особенно в последние десятилетия, к использованию ИГХ-исследования. Кроме того, ядерная экспрессия beta-catenin считается суррогатным маркером мутации гена *CTNNB1* [13]. В специальной литературе обычно описываются разрастания скелетных мышц в составе нервного ствола, но некоторые исследователи причисляют к НМХ и нервно-гладкомышечные новообразования [10]. Однако в классификации Всемирной организации здравоохранения подобные опухоли с гладкомышечным компонентом не упоминаются, и наш случай можно отнести к «классической» НМХ. Поскольку НМХ чаще поражает крупные нервы, точная интраоперационная диагностика имеет решающее значение для

предотвращения чрезмерно агрессивного подхода. Также сообщалось о редких случаях регресса НМХ [1].

Заключение

НМХ — чрезвычайно редкое новообразование, связанное с нервом и обычно возникающее в детском возрасте. В большинстве случаев поражаются крупные нервные стволы — плечевое сплетение и седалищный нерв, что сопровождается их увеличением и болевым синдромом/нейропатией. Морфологически опухоль представлена структурами нерва, смешанными с волокнами поперечнополосатых мышц. Хотя зрелая тритон-опухоль считается доброкачественной, при ней часто наблюдаются рецидивы и развитие десмоидного фиброматоза (в основном постоперационного). Предполагается, что травма стимулирует фибробласты/миофибробласты с мутацией *CTNNB1*

и инициирует фиброматоз десмоидного типа, сходный с тем, который возникает после абдоминальных вмешательств у лиц с синдромом Гарднера. К сожалению, НМХ-фиброматоз часто требует радикальной резекции или ампутации конечности [14]. По этой причине для пациентов с классическими клиническими и рентгенологическими признаками НМХ-фиброматоза рекомендуется бесконтактная диагностика [15]. Для разработки оптимального подхода к лечению этой опухоли и оценки долгосрочного прогноза заболевания необходимо накопить достаточное количество наблюдений. В нашем случае ранний послеоперационный период (4 нед) протекал с положительной клинико-неврологической симптоматикой. Отмечена более уверенная походка, что обусловлено уменьшением спастичности и парестезий в стопе, регрессом патологического приведения стопы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perry A. Bening triton tumour/neuromuscular choristoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3). Pp. 249–251.
- Masson P. Experimental and spontaneous schwannomas (peripheral gliomas). *Am J Pathol.* 1932;8:367–88. PMID: 19970026.
- Ковтун Д.П., Полушин О.Г., Пономарева Е.В., Миронов Т.А., Дробышевский Д.В., Коломойцев С.В., Алексеев Д.А., Юрина К.Д. Злокачественная тритон-опухоль, ассоциированная с болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека. *Практическая онкология.* 2018;19(4):397–400. doi: 10.31917/1903397. [Kovtun D.P., Polushin O.G., Ponomareva E.V., Mironov T.A., Drobyshevsky D.V., Kolomoitsev S.V., Alrkseev D.A., Yurina K.V. A malignant triton tumor associated with a disease caused by the human immunodeficiency virus. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2018;19(4):397–400. (In Russ.)].
- Awasthi D., Kline D.G., Beckman E.N. Neuromuscular hamartoma (benign “triton” tumor) of the brachial plexus. *J Neurosurg.* 1991;75(5):795–7. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0795.
- Diagnostic pathology. Soft tissue tumors. Lindberg M.R., ed. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. Pp. 550–551.
- Thakrar R., Robson C.D., Vargas S.O., Meara J.G., Rahbar R., Smith E.R. Benign triton tumor: multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(5):400–5. doi: 10.2350/14-04-1459-CR.1.
- Peng S., Behbahani M., Sharma S., Speck S., Wadhvani N.R., Rastatter J.C., Alden T.D. Pediatric benign triton tumor of trigeminal nerve: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(11):2055–61. doi: 10.1007/s00381-022-05641-1.
- Akimoto J., Fukami S., Hashimoto R., Haraoka J. Neuromuscular hamartoma is a possible primary pathology of oculomotor ophthalmoplegic migraine. *Cephalalgia.* 2012;32(2):171–4. doi: 10.1177/0333102411431331.
- Coli A., Novello M., Tamburrini G., Antonelli M., Guangaspero F., Lauriola L. Intracranial neuromuscular choristoma: report of a case with literature review. *Neuropathology.* 2017;37(4):341–5. doi: 10.1111/neup.12368.
- Zhao W., Zhu X. A case of esophageal neuromuscular choristoma. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):180. doi: 10.1186/s12876-022-02249-2.
- Park J.E. Long-term natural history of a neuromuscular choristoma of the sciatic nerve: a case report and literature review. *Clin Imaging.* 2019;55:18–22. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.01.003.
- Carter J.M., Howe B.M., Hawse J.R., Giannini C., Spinner R.J., Fritchie K.J. *CTNNB1* mutations and estrogen receptor expression in neuromuscular choristoma and its associated fibromatosis. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(10):1368–74. doi: 10.1097/PAS.0000000000000673.
- Rekhtman N., Baine M.K., Bishop J.A. Quick reference handbook for surgical pathologists. 2nd ed. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2019. doi: 10.1007/978-3-319-97508-5.
- Hebert-Blouin M.N., Scheithauer B.W., Amrami K.K., Durham S.R., Spinner R.J. Fibromatosis: a potential sequela of neuromuscular choristoma. *J Neurosurg.* 2012;116(2):399–408. doi: 10.3171/2011.6.JNS102171.
- Broski S.M., Howe B.M., Spinner R.J., Amrami K.K. Fibromatosis associated with neuromuscular choristoma: Evaluation by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017;42(3):e168–70. doi: 10.1097/RLU.0000000000001508.

Статья поступила в редакцию: 01.02.2024. Принята в печать: 05.06.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.02.2024. Accepted for publication: 05.06.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-112-114>



Резолюция Совета экспертов «Иммунотерапия динутуксимабом бета как новейшая концепция лечения сарком костей и мягких тканей»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Иммунотерапия динутуксимабом бета как новейшая концепция лечения сарком костей и мягких тканей». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):112–4.

Resolution of the Council of Experts “Immunotherapy with dinutuximab beta as a new concept in the treatment of bone and soft tissue sarcomas”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Immunotherapy with dinutuximab beta as a new concept in the treatment of bone and soft tissue sarcomas”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):112–4.

9 февраля 2024 г. в Москве состоялся Совет экспертов с международным участием, посвященный иммунотерапевтическому лечению рецидивов сарком костей (СК) и сарком мягких тканей (СМТ) у детей.

Целями Совета экспертов явились обсуждение промежуточных результатов протокола исследования эффективности и безопасности терапии динутуксимабом бета рецидивирующих и рефрактерных СМТ и СК у детей, консолидация международного практического опыта назначения иммунотерапии (ИТ) пациентам с рецидивами СК и СМТ, рекомендуемые сроки начала ИТ.

Председатели Совета экспертов:

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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ);

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;

Спасов Неофит Юрьев, заведующий отделом детской онкогематологии кафедры педиатрии и медицинской генетики Медицинского университета им. Святого Георгия, Пловдив (Болгария).

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты детские онкологи федеральных центров Российской Федерации.

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Романцова Ольга Михайловна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Казанцев Илья Викторович, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Грищенко Татьяна Валерьевна, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Просекина Елизавета Андреевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

После приветственного слова председателей Совета экспертов К.И. Киргизова, С.А. Кулевой и Н.Ю. Спасова эксперты представили ряд докладов по проблеме лечения рецидивов и рефрактерных форм СК и СМТ.

Дискуссию открыл доклад профессора С.А. Кулевой, представившей теоретические предпосылки применения ИТ в лечении рецидивов и рефрактерных

форм СК и СМТ, современную эпидемиологическую картину заболеваемости и смертности, а также промежуточные результаты Протокола ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по изучению эффективности и безопасности ИТ динутуксимабом бета, позволивших оценить и обсудить перспективы и возможности снижения показателей смертности от рецидивов данных заболеваний.

Исследование проводится в соответствии с разрешением Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (заседание № 8 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от 20.05.2021).

Из 10 пациентов завершить лечебную программу удалось 7 (70 %). Среднее время до ответа по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) составило 2 мес, средняя продолжительность ответа – 12 мес, средняя продолжительность лечения – 5 мес. После завершения 6-го цикла иммунохимиотерапии общий показатель ответа на лечение был равен 43 % (3/7), а показатель контроля опухоли составил 86 % (6/7). Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 15 циклов или в 31 % случаев); по 5 (10 %) циклов сопровождалась диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров. Все пациенты (100 %) с СМТ (3/3) сохранили статус полной ремиссии и через 6, и через 12 мес. Медиана времени до прогрессирования варьировала от 1,5 мес при саркоме Юинга (СЮ) до 3 мес при остеосаркомах (ОС). Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с СЮ составила 8 мес и не была достигнута в когортах пациентов с СМТ и ОС.

Доктор Неофит Спасов (Пловдив, Болгария) поделился собственным опытом ведения пациентов с СЮ. В рамках доклада было отмечено, что ИТ динутуксимабом бета представляется эффективным методом при СЮ – как при рецидиве, так и в 1-й линии терапии пациентов в фазе постконсолидации. Экспертом были представлены несколько клинических случаев с обнадеживающими данными по эффективности (так, у пациента с СЮ высокого риска с множественным поражением легких, получившего ИТ препаратом динутуксимаб бета в адъювантном режиме, отмечается отсутствие рецидива в течение 42 мес; а у рецидивного больного с СЮ удалось достичь полного ответа и провести хирургическое лечение, полная ремиссия сохраняется более 4 лет). В целом общие результаты наблюдения за пациентами с СЮ, которым удалось провести ИТ, составили: 90 % 3-летняя ОВ у первичных пациентов, 60 % 3-летняя ОВ и 40 % 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) при рецидивах. Доктор Спасов отметил, что для стандартизации лечебных подходов необходимы структурированные и рандомизированные исследования для оценки эффективности и безопасности комбинации динутуксимаба бета со стандартным лечением.

Продолжил Совет экспертов доклад О.М. Романцовой. В ходе доклада Ольга Михайловна поделилась результатами Протокола, полученными в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Из 16 пролеченных пациентов 8 находятся в ремиссии (50 %), медиана наблюдения составила 18,9 мес. В большинстве случаев терапия динутуксимабом бета хорошо переносится при условии правильного мониторинга и менеджмента НЯ.

В рамках доклада Е.А. Просекиной были продемонстрированы результаты GD2-скрининга методом проточной цитометрии за 2021–2024 гг., при этом проводилась оценка как первичной опухоли, так и метастазов. За прошедший период была усовершенствована методика определения GD2-экспрессии с помощью проточной цитометрии и иммуногистохимического окрашивания. Анализ показал, что экспрессия GD2 в саркомах гетерогенна. Внутри одного гистологического типа могут быть как высокие, так и низкие значения процентного содержания GD2-экспрессирующих клеток. Подобная гетерогенность прослеживается и внутри одной опухоли (первичный очаг/метастаз). Ганглиозид GD2 экспрессировался в большинстве случаев исследуемых типов сарком (90 %).

Справка

СМТ составляют около 7 % всех случаев злокачественных опухолей у детей. Рабдомиосаркома (РМС) чаще встречается у детей младшего возраста, нерабдомиосаркомоподобные СМТ чаще наблюдаются у подростков. Клиническое поведение СМТ может варьировать от локально агрессивного до метастатического. Рецидивы РМС встречаются приблизительно у 30 % пациентов. Примерно у 20 % больных на момент диагностики злокачественного процесса выявляются отдаленные метастазы. Выживаемость при метастатической и рецидивной формах СМТ крайне низка и составляет менее 30 %.

ОС – самая распространенная костная саркома у детей. Выживаемость при рецидиве заболевания не превышает 20 %.

СЮ является 2-й по распространенности костной саркомой детского возраста. У пациентов с отдаленными метастазами 5-летняя выживаемость не превышает 15–20 %.

Динутуксимаб бета (торговое наименование: Карзиба) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисialogанглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы (НБ) и ряда других солидных опухолей.

В условиях *in vitro* было показано, что динутуксимаб бета связывается с клеточными линиями НБ, которые, как известно, экспрессируют GD2 и индуцируют комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). В присутствии человеческих эффекторных клеток, включая ядродержащие клетки периферической крови и гранулоциты, полученные у здоровых доноров, было обнаружено, что динутуксимаб бета дозозависимым образом опосредует лизис клеточных линий НБ и меланомы человека. Кроме того, исследования *in vivo* в сингенной мышинной модели метастазов в печени показали, что динутуксимаб бета может подавлять метастазы в печени.

Зарегистрированными показаниями для применения препарата Карзиба являются лечение НБ у пациентов группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. При всех показаниях препарат динутуксимаб бета демонстрирует высокую эффективность и хорошо изученный профиль безопасности. Показатели выживаемости у пациентов с НБ при применении динутуксимаба бета увеличиваются в среднем на 20–30 %.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК и СМТ, которым показана терапия динутуксимабом бета, коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с логистикой и соблюдением сроков начала лечения больных.

На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

- ИТ динутуксимабом бета как метод с изученным профилем безопасности позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунные ответы и способствует достижению ремиссии у большинства пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК и СМТ.
- ИТ на основе динутуксимаба бета в сочетании с различными химиотерапевтическими режи-

мами демонстрирует эффективность даже у глубоко предлеченных пациентов с рецидивами СК и СМТ, получивших противоопухолевое лечение 2+ линии.

- В ряде случаев применение динутуксимаба бета дает возможность провести радикальную операцию.
- Терапия динутуксимабом бета у данной группы пациентов обладает приемлемым профилем токсичности и удовлетворительной переносимостью.
- Есть все основания считать, что инновационный протокол ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проводимый совместно с НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, повышает эффективность назначенного лечения и в целом прогноз заболевания, улучшая показатели ответа опухоли на терапию за счет преодоления рефрактерности. Таким образом, улучшение ответа на реиндукционном этапе определяет прогноз дальнейшей эффективности терапии.
- Основываясь на данных протокола, можно заключить, что терапия динутуксимабом бета у детей с рефрактерными и рецидивирующими формами СК и СМТ позволяет повысить выживаемость на 20–30 %.
- Обнадеживающие промежуточные результаты дают возможность включения в исследование других центров на территории Российской Федерации в целях повышения эффективности лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами СК, СМТ и недифференцированных сарком.

К юбилею Т.А. Быковой

Дорогая Татьяна Александровна!

Вы отпраздновали свой День рождения, и мы всем нашим медицинским сообществом хотим Вас поздравить и выразить свои самые искренние пожелания и уважение.

Поступив в Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Вы ступили на тропу помощи и заботы о людях, связали свой жизненный путь с медициной и по настоящее время продолжаете трудиться в стенах данного учреждения. В 2014 г. Вы успешно защитили диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук на тему «Терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина» у детей и подростков после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток». В течение 6 лет руководили отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями, показывая невероятные самоотдачу, трудолюбие и коммуникативность. Параллельно принимали активное участие в заседаниях различных экспертных советов по совершенствованию методики аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; терапии первичных иммунодефицитных состояний; тактики ведения пациентов с наследственными заболеваниями до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Благодаря Вашим великим учителям профессорам Б.В. Афанасьеву и Л.С. Зубаровской, Вы сформировались как наставник и преподаватель кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии им. проф. Б.В. Афанасьева. С 2021 г. Вы являетесь главным внештатным детским специалистом онкологом-гематологом Северо-Западного федерального округа, в рамках деятельности которого проводятся выездные мероприятия в стационары субъектов региона, направленные как на повышение квалификации врачей-гематологов, детских онкологов, так и на обучение навыкам раннего выявления онкологических и гематологических заболеваний врачей первичного звена. С 2022 г. Вы являетесь заместителем директора по педиатрии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Курируя лечебную работу всех детских подразделений клиники, параллельно занимаясь организацией различных научно-практических конференций, Вы уделяете большое внимание научной деятельности, огромным результатом чего служит более 50 научных работ, опубликованных как в России, так и за рубежом.

Татьяна Александровна от всей души поздравляем Вас с Юбилеем, Вы прекрасный человек, жена, мать и добрый друг! Желаем Вам крепкого здоровья, профессионального роста, неиссякаемой энергии, сил, вдохновения и процветания. Благодарим Вас за преданность делу и людям!



III Школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями

26 апреля 2024 г. состоялась III Школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями с международным участием. Очно мероприятие посетили 129 человек, онлайн присоединились 91. Международный спикер Крис Энн Шульц (Kris Ann Schultz), г. Миннеаполис (США), ведущий исследователь Международного регистра плевропульмональной бластомы/DICER1-регистра и Международного регистра стромальных опухолей яичка и яичника представила доклад по новым подходам в диагностике и лечении заболеваний, связанных с DICER1-синдромом.



V Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»

24–25 мая 2024 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой состоялась V Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей». В мероприятии приняли участие ведущие

специалисты Российской Федерации, обсуждались вопросы диагностики и лечения в педиатрии, традиционно были представлены терапевтические и хирургические направления.

Национальный мастер-класс по детской онкологии в Республике Кыргызстан

27–28 мая 2024 г. в Бишкеке состоялся Национальный мастер-класс по детской онкологии, который был организован Всемирной организацией здраво-

охранения и Минздравом Кыргызстана. В работе мастер-класса приняли участие эксперты РОДОГ – К.И. Киргизов и Т.Т. Валиев.

Первый Международный конгресс детских онкологов и гематологов «Доказательства к действию»

5–7 июня 2024 г. в Ташкенте прошел Первый Международный конгресс детских онкологов и гематологов «Доказательства к действию». Он объединил более

800 участников из 10 стран мира. Российскими специалистами были представлены более 20 докладов.

Члены РОДОГ приняли участие в Конгрессе SIOP Asia 2023 в Йокогаме

16-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia Congress) состоялся 22–25 июня 2024 г. в Йокогаме (Япония). В этом году от делегатов из России прозвучало 8 устных докладов. Также был представлен обширный опыт лечения и его организации от ведущих специалистов по широкому спектру заболеваний. Особое внимание уделялось развитию Азиатской группы по детской онкологии и гематологии, членом исполнительного комитета которой является президент РОДОГ профессор С.Р. Варфоломеева.



Тепадина

тиотепа

ADIENNE
PHARMA & BIOTECH



Тепадина представляет собой алкилирующее соединение, воздействующее на поперечные связи ДНК, что подавляет репликацию ДНК и пролиферацию клеток¹.

Свойства препарата Тепадина:

- Противоопухолевое/Цитотоксическое
- Миелоаблативное
- Иммуносупрессивное
- Значительное проникновение в ЦНС
- Низкая экстрагематологическая токсичность
- Может назначаться детям и пожилым пациентам
- Широкий спектр показаний при гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях
- Сочетаемость с препаратами подготовительной терапии и/или тотальным облучением тела

Тепадина – оригинальный препарат тиотепа, одобренный в США и Европе, с более чем 20-летним опытом использования в качестве подготовительной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Тепадина. Торговое наименование: Тепадина. **Группировочное наименование:** Тиотепа. **Фармако-терапевтическая группа:** противоопухолевое средство – алкилирующее соединение. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** препарат Тепадина показан в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами: в качестве подготовительной терапии при гематологических заболеваниях у взрослых и детей перед аллогенной и аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с или без облучения всего организма; для лечения солидных опухолей у взрослых и детей в составе комплексной комбинированной терапии высокими дозами химиотерапевтических препаратов, поддерживающихся трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно. Продолжительность внутривенного вливания должна составлять 2–4 часа. Приготовленный раствор вводится в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер. Раствор должен вводиться пациентам с использованием системы для переливания растворов с диаметром фильтра 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Доза препарата зависит от возраста пациента, вида трансплантации, заболевания. **Побочное действие.** Очень часто: повышение предрасположенности к инфекции, сепсис, лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения, острая реакция «трансплантант против хозяина», хроническая реакция «трансплантант против хозяина», анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, изменения психического состояния, спутанное сознание, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия, конъюнктивит, нарушение слуха, ототоксичность, шум в ушах, аритмия, лимфатический отёк, артериальная гипертензия, идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение, тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, энтерит, колит, веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха, сыпь, пруриг, алопеция, боли в спине, миалгия, артралгия, геморрагический цистит; частые – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия. **Регистрационный номер ЛП-001134.** Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Тепадина_МОД_RU_V1.0 03.05.2023.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тепадина.



Больше информации на сайте
www.nanolek.ru

127055, Россия, г. Москва,
ул. Бутырский Вал, дом 68/70, стр. 1,
этаж 2, пом. I, ком. 23–37.
Тел.: +7 (495) 648-26-87. www.nanolek.ru



НАНОЛЕК



**5+ ЛЕТ ОПЫТА РАБОТЫ
В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ**

**ОТКРЫВАЯ ДОСТУП
К ИННОВАЦИОННЫМ
ПРЕПАРАТАМ**

Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей.



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других.



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение.