

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

2' **2026**
TOM/VOL. 13

Издаётся с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования

Original studies

Обзоры литературы

Literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



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.

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

2' 2026

РОССИЙСКИЙ
ЖУРНАЛДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2026. Том 13. № 2. 1—164.

Отпечатано в типографии ООО «Графика».
Тираж 1000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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)

Валев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Володин Николай Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Жарков Павел Александрович, д.м.н., профессор ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог, заведующий отделом незлокачественной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Зубаровская Людмила Степановна, д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казарян Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Киселевский Михаил Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трубецкого ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора по науке – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валериевна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и врач-детский онколог детского онкологического отделения № 3 (химиотерапия 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 (химиотерапия опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой транслационной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тутельян Алексей Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннадьевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Хенце Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Липтон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, президент фонда SAGA HIMAT (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Детского исследовательского Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)



Преображая жизни

На каждом этапе – от диагностики до терапии – мы даём врачам точные инструменты, а пациентам – новые возможности. Мы превращаем лечение в путь: от сомнений – к уверенности, от болезни – к жизни.

inpharmus

Реклама ООО «Инфармус»

Inph 25 - 05.2026





"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

2' 2026

RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY
AND ONCOLOGY

2014

journal creation

2015

registration in CrossRef,
DOI

2015

registration in the RSCI

2017

included in the List of the
Higher Attestation Commission

2020

included in the database
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-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

© RSPON, 2026

© JSC "Graphica", 2026

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Manuscripts should be presented to:

5 Novoselskaya St., Moscow, Russia, 127055

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

www.rodog.ru

E-mail: info@rodog.ru

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARIES

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

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

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).

<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",

5 Novoselskaya St., Moscow, Russia, 127055

<https://journal.nodgo.org/jour>

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin

E-mail: vak@rodog.ru

Managing Editor V.V. Sorokina

E-mail: tvk_rodog@mail.ru

Designer Ya.V. Sviryakina

Corrector R.V. Zhuravleva

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

2026. Vol. 13. № 2. 1—164.

Printed in JSC "Graphica".

Circulation: 1,000 copies.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Zharkov Pavel A., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Pediatrician, Hematologist, Head of the Department of Non-Malignant Hematology at the 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, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fechina Larisa G., Cand. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital No.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 No. 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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

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

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

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

ОТ РЕДАКЦИИ

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-морфологические и генетические характеристики детей со светлоклеточной саркомой почки

12

А.М. Чилилова, А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, А.М. Митрофанова, И.М. Юнусова, С.Р. Варфоломеева

Машинное обучение для повышения точности морфологической диагностики: разработка классификатора опухолей центральной нервной системы на основе профилей метилирования ДНК

19

Е.И. Петрова, С.А. Галстян, В.С. Зырин, Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, Ю.В. Диникина, М.В. Рыжова, К.В. Оконечников

Наследственные формы медуллобластомы: алгоритм генетического скрининга на основе балльной системы стратификации

31

Т.И. Мецеракова, О.Г. Желудкова, Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, А.А. Абрамов, Ю.А. Нестерова, О.Б. Полушкина, Т.В. Постникова, Д.Ю. Корнеев

Оценка качества жизни пациентов, перенесших противоопухолевую терапию злокачественных новообразований центральной нервной системы в детском возрасте

41

Ю.В. Диникина, Н.В. Мулярова, В.В. Черников, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Кельмансон, А.Ю. Смирнова, Н.Г. Гойкалов, И.В. Винярская

Нейрохирургическая помощь детям с опухолями центральной нервной системы. Опыт многопрофильного стационара

54

М.А. Колчева, Э.В. Кумирова, А.А. Кузнецова, А.Н. Кисляков, А.В. Левов, С.С. Озеров, П.В. Лобанкин, М.И. Лившиц, С.В. Горбрых, В.Н. Умеренков, К.А. Хасанова, А.А. Быстрова, Д.В. Горохов, М.С. Кубиров, Е.В. Бондаренко, Р.Х. Андерс, З.М. Рустамова, Г.Е. Чмутин, В.В. Горев

Нарушение целостности опухолевой ткани при лечении тератом у новорожденных

65

М.А. Гопиенко, С.А. Караваева, М.Б. Белогурова

Фармакокинетические параметры и опыт применения периоперационной продленной инфузии концентратов факторов свертывания VIII и IX у детей с гемофилиями А и В

73

Д.Б. Флоринский, А.В. Полетаев, Т.Ю. Яфошкина, Е.А. Серёгина, И.Н. Ворожцов, Н.А. Большаков, В.В. Щукин, А.В. Пшонкин, Н.С. Грачев, П.А. Жарков

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Тромбоз легочной артерии у детей: обзор литературы

80

В.И. Москалев, М.П. Абрамова, Д.А. Евстратов, П.А. Жарков

Геномное профилирование ретинобластомы с использованием жидкостной биопсии водянистой влаги передней камеры глаза как основа персонализированной диагностики, лечения и прогноза заболевания

89

Т.Л. Ушакова, С.К. Каримова, Е.А. Алексеева, В.Г. Поляков

Терапия пациентов с нейробластомой группы высокого риска с использованием гуманизированного моноклонального антитела

98

Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пренатальная лучевая диагностика инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена <i>NTRK1</i>	108
<i>Н.А. Плахотина, А.А. Бруссер, О.Г. Желудкова, П.В. Козлова, Г.Е. Труфанов</i>	
Экстраневральные миксопапиллярные эпендимомы у детей: описание серии клинических случаев и обзор литературы	116
<i>И.Н. Касич, А.Е. Друй, М.А. Зайцева, А.В. Тараканова, А.В. Артемов, М.В. Демченкова, В.А. Филимоненкова, Д.Л. Сакун, Е.А. Сальникова, А.Е. Сысоев, А.А. Меришавян, М.М. Колдашева, В.А. Дегтярев, А.Н. Флегонтов, Д.А. Емельянова, Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский, Л.И. Папуша</i>	
Феномен диффузной инфильтративной ретинобластомы с метастатическим поражением головного и спинного мозга. Собственное клиническое наблюдение с обзором литературы	128
<i>Т.Л. Ушакова, А.Д. Родина, Ю.В. Артеменко, М.А. Алекперли, Е.А. Мороз, В.В. Семёнова, О.В. Югай, А.В. Шацких, Т.З. Алиев, К.А. Сергеенко, В.А. Григоренко, Е.В. Михайлова, К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева</i>	
Клинический случай метастатического поражения печени при папиллярном раке щитовидной железы у подростка 15 лет	139
<i>Е.В. Бородавина, А.С. Бахмат, М.А. Сигов, В.В. Крылов, Е.И. Куприянова</i>	
Интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений при опухолях почек	146
<i>А.Е. Мишвелов, Г.Б. Сагоян, Г.В. Быкова, А.М. Митрофанова, А.А. Пучков, А.Ю. Сущенко, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева</i>	

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Новая классика — новые горизонты. Динутуксимаб бета в терапии GD2-позитивных злокачественных новообразований: итоги и перспективы»	153
---	------------

НАША ИСТОРИЯ

Детскому онкологическому отделению в Санкт-Петербурге — 35 лет	156
---	------------

НАШЕ СООБЩЕСТВО — ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

VII Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2026»	161
Победители премии «За верность профессии — 2026»	161
VII конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»	162
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	162
18-й конгресс Азиатского отделения Международного общества детской онкологии — SIOP Asia 2026	162
Рабочая встреча SIOP RTSG 2026	163

НЕКРОЛОГ

Памяти Надежды Евгеньевны Дунаевой	164
---	------------

FROM EDITION

10

ORIGINAL STUDIES

Clinical, morphological, and genetic characteristics of children with clear cell sarcoma of the kidney

12

A.M. Chililova, A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, A.M. Mitrofanova, I.M. Yunusova, S.R. Varfolomeeva

Machine learning for enhanced morphological diagnosis: development of a DNA methylation-based classifier of central nervous system tumors

19

E.I. Petrova, S.A. Galstyan, V.S. Zyrin, L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, Yu.V. Dinikina, M.V. Ryzhova, K.V. Okonechnikov

Genetic screening algorithm for children with medulloblastoma: a scoring system for stratifying the risk of hereditary variants

31

T.I. Meshcheryakova, O.G. Zheludkova, T.V. Kozhanova, S.S. Zhylina, A.A. Abramov, Yu.A. Nesterova, O.B. Polushkina, T.V. Postnikova, D.Yu. Korneev

Assessment of quality of life in patients who underwent antineoplastic therapy for central nervous system malignancies in childhood

41

Yu.V. Dinikina, N.V. Muliarova, V.V. Chernikov, I.L. Nikitina, O.G. Zheludkova, I.A. Kelmanson, A.Yu. Smirnova, N.G. Goikalov, I.V. Vinyarskaya

Pediatric neurosurgical management of central nervous system tumors. A multidisciplinary hospital experience

54

M.A. Kolcheva, E.V. Kumirova, A.A. Kuznetsova, A.N. Kislyakov, A.V. Levov, S.S. Ozerov, P.V. Lobankin, M.I. Livshits, S.V. Gorbatykh, V.N. Umerenkov, K.A. Khasanova, A.A. Bystrova, D.V. Gorokhov, M.S. Kubirov, E.V. Bondarenko, R.H. Anders, Z.M. Rustamova, G.E. Chmutin, V.V. Gorev

Compromise of tumor tissue integrity during the treatment of teratomas in newborns

65

M.A. Gopienko, S.A. Karavaeva, M.B. Belogurova

Pharmacokinetic parameters and clinical experience with perioperative continuous infusion of coagulation factor VIII and IX concentrates in children with hemophilia A and B

73

D.B. Florinskiy, A.V. Poletaev, T.Yu. Yafoshkina, E.A. Seregina, I.N. Vorozhtsov, N.A. Bolshakov, V.V. Shchukin, A.V. Pshonkin, N.S. Grachev, P.A. Zharkov

LITERATURE REVIEWS

Pulmonary embolism in children: a review of the literature

80

V.I. Moskalev, M.P. Abramova, D.A. Evstratov, P.A. Zharkov

Genomic profiling of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy as a basis for personalized diagnosis, treatment, and prognosis

89

T.L. Ushakova, S.K. Karimova, E.A. Alekseeva, V.G. Polyakov

Treatment of patients with high-risk neuroblastoma using a humanized monoclonal antibody

98

G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

CLINICAL CASES

Prenatal radiological diagnosis of infant-type hemispheric glioma with <i>NTRK1</i> gene rearrangement <i>N.A. Plakhotina, A.A. Brusser, O.G. Zheludkova, P.V. Kozlova, G.E. Trufanov</i>	108
Extraneural myxopapillary ependymomas in children: a case series and literature review <i>I.N. Kasich, A.E. Druy, M.A. Zaytseva, A.V. Tarakanova, A.V. Artyomov, M.V. Demchenkova, V.A. Filimonenkova, D.L. Sakun, E.A. Salnikova, A.E. Sysoev, A.A. Merishavyan, M.M. Koldasheva, V.A. Degtyarev, A.N. Flegontov, D.A. Emelyanova, G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy, L.I. Papusha</i>	116
The phenomenon of diffuse infiltrative retinoblastoma with metastatic lesions of the brain and spinal cord. Own clinical observation with a review of the literature <i>T.L. Ushakova, A.D. Rodina, Yu.V. Artemenko, M.A. Alekperli, E.A. Moroz, V.V. Semenova, O.V. Yugai, A.V. Shatskikh, T.Z. Aliev, K.A. Sergeenko, V.A. Grigorenko, E.V. Mikhailova, K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva</i>	128
Clinical case of liver metastasis in 15-year-old adolescent with papillary thyroid carcinoma <i>E.V. Borodavina, A.S. Bakhmat, M.A. Sigov, V.V. Krylov, E.I. Kupriyanova</i>	139
Intelligent decision support systems for physicians in renal tumors <i>A.E. Mishvelov, G.B. Sagoyan, G.V. Bykova, A.M. Mitrofanova, A.A. Puchkov, A.Yu. Sushchenko, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva</i>	146

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of experts “New classics – new horizons. Dinutuximab beta in the treatment of GD2-positive malignancies: results and prospects”	153
--	------------

OUR HISTORY

The Pediatric Oncology Department in Saint Petersburg is 35 years old	156
--	------------

OUR COMMUNITY - ACTIVITIES OF THE RSDOH

VII Congress of RSDOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2026”	161
The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2026”	161
VII conference “Innovative methods of treatment of oncological and hematological diseases in children”	162
Scientific and educational seminar “Remote regions”	162
18th Congress of the Asian Branch of the International Society of Pediatric Oncology – SIOP Asia 2026	162
Working meeting SIOP RTSG 2026	163

OBITUARY

In memory of Nadezhda Evgenyevna Dunaeva	164
---	------------

Дорогие коллеги, друзья!

В этом году наше сообщество празднует 35-летие создания службы детской гематологии в России и 15-летие со дня открытия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Эти знаменательные даты являются поводом для подведения итогов и осмысления пройденного пути, а также для постановки амбициозных задач на будущее. За прошедшие десятилетия российская детская гематология прошла путь от становления до интеграции в общемировые стандарты оказания медицинской помощи.

Ключевыми вехами в развитии службы стали участие в международных клинических исследованиях, внедрение трансплантации костного мозга и развитие молекулярно-генетической диагностики.

Сегодня российская детская гематология уверенно смотрит в будущее. Мы продолжаем совершенствовать методы лечения, стремимся к ранней диагностике и максимальному снижению токсичности терапии. Наша цель — обеспечить каждому ребенку с гематологическим заболеванием шанс на полноценную жизнь.

*С уважением,
редакция РЖДГО*

СИЛА И ТОЧНОСТЬ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



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

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



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

*на основании результатов исследования LIBRETTO 531:¹

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

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

**на основании результатов исследования LIBRETTO 431:^{2,3}

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

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

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

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

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



Клинико-морфологические и генетические характеристики детей со светлоклеточной саркомой почки

А.М. Чилилова^{1,2}, А.М. Сулейманова¹, Г.Б. Сагоян¹, М.В. Рубанская¹, А.М. Митрофанова³, И.М. Юнусова², С.Р. Варфоломеева¹

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

²ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева»; Россия, 367027, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2а;

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

Контактные данные: Асият Магомедовна Чилилова asiyat-1981@mail.ru

Введение. Одной из редких первичных опухолей почки у детей является светлоклеточная саркома (СКСП). Особенности заболевания заключаются в его агрессивном течении, быстром росте опухоли и высокой склонности к метастазированию. Клинический интерес к СКСП связан не только с ее агрессивностью как отдельной нозологической формы, но и с вопросами раннего распознавания среди других детских почечных новообразований. При этом стандартизация диагностики и оптимизация терапии требуют учета молекулярных маркеров для дифференциальной диагностики СКСП с другими редкими опухолями почки. Все это подразумевает необходимость комплексного подхода — от активного участия педиатров в первичном выявлении заболевания до внедрения точных молекулярно-генетических тестов в целях улучшения прогноза заболевания.

Цель исследования — оценить клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности СКСП.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 22 детей с диагнозом СКСП, получавших терапию в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с сентября 2009 г. по декабрь 2023 г.

Результаты. Проведена оценка прогностических факторов: пола, возраста, объема первичной опухоли на момент постановки диагноза, молекулярно-генетических характеристик. В когорте преобладали лица мужского пола: 15 (68 %) против 7 (32 %) — женского. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 29 (17–44) мес, медиана объема первичной опухоли — 543 (368–748) см³. Все опухоли носили унилатеральный характер (правосторонние — 45 %, левосторонние — 55 %), локализованная стадия выявлена у 21 (95,5 %) пациента, метастатическая — у 1 (4,5 %), при этом метастатического поражения легких на момент первичной диагностики не зарегистрировано ни в одном случае. Статистически значимых различий по возрасту и объему опухоли между пациентами мужского и женского пола не получено ($p > 0,05$). При медиане наблюдения 4,1 года зафиксировано 6 (27,3 %) событий и 2 (9,1 %) летальных исхода. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 100,0 % на сроке 1 год, 79,6 % (95 % доверительный интервал 63,4–99,9) — на сроке 3 года, и 72,4 % (95 % доверительный интервал 53,9–97,1) — на сроке 5 лет; общая выживаемость (ОВ) — 100,0 %, 88,4 % и 88,4 % (95 % доверительный интервал 74,3–100,0) соответственно; медианы БСВ и ОВ не достигнуты, медиана времени до события — 2,5 (1,7–5,6) года. Возраст младше 2,7 года (точка отсечения — 32 месяца) ассоциировался с тенденцией к снижению БСВ ($p = 0,0962$, log-rank). Различий в БСВ в зависимости от пола ($p = 0,954$), объема опухоли ($p = 0,446$) и протокола терапии — Umbrella SIOP-RTSG 2016 ($n = 12$) против иных схем (SIOP-93-01, SIOP-2001; $n = 10$) — не выявлено ($p = 0,6$). Молекулярно-генетическое тестирование выполнено у 7 (32 %) пациентов: внутренняя tandemная дупликация гена BCOR обнаружена во всех случаях.

Выводы. К потенциально неблагоприятному прогностическому фактору у пациентов с СКСП можно отнести возраст младше 2,7 года. Медиана времени до первого события составила 2,5 года, что указывает на то, что большинство рецидивов СКСП происходит в среднесрочном периоде после завершения терапии.

Ключевые слова: светлоклеточная саркома почки, молекулярно-генетические характеристики, внутренняя tandemная дупликация гена BCOR

Для цитирования: Чилилова А.М., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Митрофанова А.М., Юнусова И.М., Варфоломеева С.Р. Клинико-морфологические и генетические характеристики детей со светлоклеточной саркомой почки. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):12–8.

Информация об авторах

А.М. Чилилова: врач-детский онколог отделения онкологии, гематологии с применением химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, соискатель степени канд. мед. наук НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: asiyat-1981@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-7767-6305>

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

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

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

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

И.М. Юнусова: к.м.н., заведующая отделением онкологии, гематологии с применением химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: indira-61@yandex.ru

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

Вклад авторов

А.М. Чилилова: разработка дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи, редактирование статьи

М.В. Рубанская, А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, А.М. Митрофанова, И.М. Юнусова: анализ клинических данных, дополнение текста рукописи, научное редактирование статьи

С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи

Clinical, morphological, and genetic characteristics of children with clear cell sarcoma of the kidney

A.M. Chililova^{1,2}, A.M. Suleymanova¹, G.B. Sagoyan¹, M.V. Rubanskaya¹, A.M. Mitrofanova³, I.M. Yunusova², S.R. Varfolomeeva¹

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

²Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev; 2a Ahmeda Magomedova St., Makhachkala, 367027, Russia; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) is a rare primary renal tumor in children. It is characterized by an aggressive course, rapid tumor growth, and a high propensity for metastasis. Clinical interest in CCSK stems not only from its aggressiveness as a distinct entity but also from the diagnostic challenges in differentiating it from other pediatric renal neoplasms. Standardization of diagnosis and optimization of therapy require the identification of molecular markers to improve differential diagnosis with other rare renal tumors. A comprehensive approach – from early detection by pediatricians to precise molecular genetic testing – is essential to improve prognosis.

The purpose of the study – to evaluate the clinical, morphological, and molecular genetic features of CCSK.

Materials and methods. We conducted a retrospective single-center study of children with CCSK who received treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, between September 2009 and December 2023.

Results. Prognostic factors assessed included sex, age at diagnosis, primary tumor volume, and molecular genetic characteristics. The cohort was predominantly male (15/22, 68 %) compared with female (7/22, 32 %). Median age at diagnosis was 29 (17–44) months, and median primary tumor volume was 543 (368–748) cm³. All tumors were unilateral (right-sided – 45 %, left-sided – 55 %). Localized disease was present in 21 (95.5 %) patients and metastatic disease in 1 (4.5 %); no pulmonary metastases were detected at diagnosis. No significant sex differences were observed in age or tumor volume ($p > 0.05$). At a median follow-up of 4.1 years, 6 events (27.3 %) and 2 deaths (9.1 %) occurred. Event-free survival (EFS) was 100 % at 1 year, 79.6 % (95 % confidence interval 63.4–99.9) at 3 years, and 72.4 % (95 % confidence interval 53.9–97.1 %) at 5 years. Overall survival (OS) was 100 %, 88.4 %, and 88.4 % (95 % confidence interval 74.3–100 %), respectively. Median EFS and OS were not reached; median time to event was 2.5 (1.7–5.6) years. Age < 2.7 years (cutoff – 32 months) showed a trend toward inferior EFS ($p = 0.096$, log-rank). No differences in EFS were found according to sex ($p = 0.954$), tumor volume ($p = 0.446$), or treatment protocol (Umbrella SIOP-RTSG 2016 ($n = 12$) vs. other regimens (SIOP-93-01, SIOP-2001; $n = 10$) ($p = 0.6$). Molecular genetic testing was performed in 7 patients (32 %); BCOR internal tandem duplication was identified in all 7 (100 %).

Conclusions. Age younger than 2.7 years may represent a potentially unfavorable prognostic factor in CCSK. The median time to first event of 2.5 years indicates that most relapses occur in the medium-term period after therapy completion.

Key words: clear cell sarcoma of the kidney, molecular genetic characteristics, BCOR internal tandem duplication

For citation: Chililova A.M., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Mitrofanova A.M., Yunusova I.M., Varfolomeeva S.R. Clinical, morphological, and genetic characteristics of children with clear cell sarcoma of the kidney. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):12–8.

Information about the authors

A.M. Chililova: Pediatric Oncologist of Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy of Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, Candidate of Medical Sciences Degree Candidate 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: asiyat-1981@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-7767-6305>

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

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

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

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

I.M. Yunusova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy of Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: indira-61@yandex.ru

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

Authors' contributions

A.M. Chirilova: development of the design of the study, data collection, writing the text of the article, edition of the article

M.V. Rubanskaya, G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, A.M. Mitrofanova, I.M. Yunusova: analysis of clinical data, addition of the article text, scientific edition of the article

S.R. Varfolomeeva: development of the concept and design of the study, 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

Светлоклеточная саркома почки (СКСП) является одной из редких первичных опухолей почек у детей, которая составляет примерно 2–5 % всех новообразований почек в педиатрической практике [1]. Среди злокачественных новообразований почек по частоте встречаемости данное заболевание уступает лишь нефробластоме, этот факт позволяет ясно обозначить ее место в структуре детской онкологии.

Учитывая сходство проявлений с нефробластомой и другими редкими формами, такими как злокачественная рабдоидная опухоль или врожденная мезобластическая нефрома [2, 3], без дополнительных инструментальных методов верифицировать тип поражения невозможно, что делает вопрос раннего выявления и постановки диагноза крайне сложным.

При этом стандартизация диагностики и оптимизация терапии требуют учета молекулярных маркеров. Например, экспрессия *BCOR* рассматривается как важный специфический признак для дифференциальной диагностики между СКСП и другими редкими опухолями почки [4].

Исходя из имеющихся данных, редкость СКСП создает трудности для проведения клинических исследований. Большинство публикаций строится на ретроспективных анализах небольших серий пациентов, что дополнительно накладывает ограничения на интерпретацию результатов и прогнозирование эффективности тех или иных терапевтических стратегий.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ пациентов с гистологически верифицированным диагнозом СКСП, получавших терапию/консультативную помощь в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с сентября 2009 г. по декабрь 2023 г. (172 мес).

Данные получали из медицинской документации и электронной базы данных Центра. На проведение исследования было получено разрешение профильной экспертной комиссии, этического комитета и ученого совета НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова.

Во всех случаях был проведен анализ входящей медицинской документации: заключительные эпикризы, этапные эпикризы, осмотры специалистов и другие доступные медицинские заключения.

При поступлении в стационар выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием и КТ/магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с контрастным усилением. У пациентов оценивались результаты исследований, проведенных в других лечебных учреждениях, изложенных в соответствующей медицинской документации.

У подавляющей части пациентов диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных. После гистологической верификации диагноза СКСП дополнительно проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием, сцинтиграфию костей скелета/позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ.

В рамках данного анализа оценивались пол, возраст пациента, объем первичной опухоли на момент постановки диагноза, наличие отдаленных метастазов, длительность наблюдения, результаты молекулярно-генетического тестирования.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось с помощью панели генетических тестов FoundationOne.

Информация обо всех пациентах для статистической обработки была внесена в базу данных, созданную на основе программы Microsoft Excel 2016. Выживаемость анализировали методом Каплана–Майера. Кривые общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости с указанием медиан и 95 % доверительных интервалов (ДИ) оценивали в точках 1, 3 года и 5 лет. Для сравнения кривых между группами использовали лог-ранговый критерий.

Анализ проведен по состоянию на 31.01.2025.

Результаты

В рамках настоящего исследования были проанализированы данные 22 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом СКСП.

Ключевые клинико-демографические и морфологические характеристики исследуемой группы представлены в табл. 1.

В анализируемой выборке отмечалось значительное преобладание лиц мужского пола — 15 (68 %). Медиана возраста на момент манифестации заболевания составила 29 (17; 44) месяцев. При анализе первичной локализации опухолевого процесса было выявлено незначительное преобладание левостороннего поражения. Все случаи заболевания носили

Клинико-демографические и морфологические характеристики пациентов, включенных в исследование ($n = 22$)

Clinical, demographic and morphological characteristics of the patients included in the study ($n = 22$)

Параметр Characteristic	Значение Meaning
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	15 (68)
женский female	7 (32)
Возраст на момент диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	29 (17; 44)*
Латеральность n (%): Laterality, n (%):	
справа right	10 (45)
слева left	12 (55)
Объем первичной опухоли, см^3 Primary tumor volume, cm^3	543 (368; 748)*
Стадия заболевания, n (%): Stage of the disease, n (%):	
локализованная localized	21 (95,5)
метастатическая metastatic	1 (4,5)
Молекулярно-генетическое тестирование, n (%): Molecular genetic testing, n (%):	
выполнено done	7 (32)
наличие мутации в гене <i>BCOR</i> (от числа протестированных, $n = 7$) the presence of a mutation in the <i>BCOR</i> gene (out of the number of tested, $n = 7$)	7 (100)

Примечание. * — данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей.

Note. * — the data is presented as a median, are the first and third quartiles.

унилатеральный характер, билатерального поражения почек в рамках данной когорты зафиксировано не было.

Медиана объема опухолевого узла достигла 543 (368; 748) см^3 . Несмотря на значительные размеры первичной опухоли, подавляющее большинство пациентов ($n = 21$; 95 %) на момент постановки диагноза имели локализованную стадию заболевания. Лишь в 1 (4,5 %) случае была диагностирована метастатическая стадия. Ни в одном случае не было выявлено метастатического поражения легких на момент первичной диагностики.

После первичного описания анализируемой группы пациентов с СКСП был проведен целенаправленный анализ в целях выявления потенциальных взаимосвязей между ключевыми клинико-демографическими параметрами на момент постановки диагноза. Исследовались зависимости между полом, возрастом пациентов, объемом первичной опухоли.

В первую очередь была оценена возможная связь клинических характеристик с полом пациента. Сравнение возраста на момент манифестации заболевания не выявило статистически значимых различий между мальчиками и девочками. Медиана возраста в группе мальчиков составила 29 месяцев, в группе девочек — 30 месяцев ($p > 0,05$, критерий Манна—Уитни). Ана-

логичная картина наблюдалась и при анализе объема первичной опухоли: медианный объем новообразования у пациентов мужского (540 см^3) и женского (551 см^3) пола был сопоставим, без статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$, критерий Манна—Уитни).

Для более наглядной оценки влияния отдельных характеристик на динамику развития событий во времени был проведен анализ БСВ по методу Каплана—Майера с разделением пациентов на подгруппы.

Анализ БСВ в зависимости от пола не продемонстрировал каких-либо различий: кривые выживаемости для пациентов мужского и женского пола практически полностью совпадали ($p = 0,954$, log-rank), что подтверждает отсутствие влияния гендерного фактора на прогноз.

Разделение пациентов по объему первичной опухоли (медиана — 542,8 см^3) также не выявило статистически значимых различий в выживаемости ($p = 0,446$, log-rank).

Особый интерес представлял анализ влияния возраста на исход заболевания. Для определения наиболее значимого порогового значения возраста, которое бы наилучшим образом разделяло пациентов на группы с различным прогнозом, был применен метод максимально выбранной ранговой статистики (maximally selected rank statistics). В результате данного анализа было определено оптимальное пороговое значение, равное 32 месяцам (2,7 года) (рис. 1).

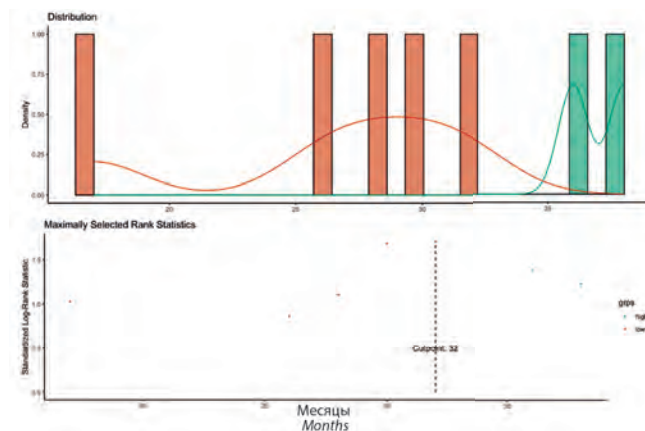


Рис. 1. Определение оптимальной точки отсечения (cut-off point) для возраста методом максимально выбранной ранговой статистики

Fig. 1. Determination of the optimal cut-off point for age using the maximally selected ranking statistics

При сравнении БСВ с использованием данной точки отсечения была выявлена отчетливая тенденция к ухудшению прогноза у пациентов младшей возрастной группы. Пятилетняя БСВ в группе детей в возрасте младше 2,7 года была ниже по сравнению с группой пациентов в возрасте 2,7 года и старше. Несмотря на то что различия не достигли формального уровня статистической значимости, значение, полученное с помощью критерия log-rank, было на границе значимости ($p = 0,0962$). Этот результат позволяет рассматривать возраст младше 2,7 года как

потенциально неблагоприятный прогностический фактор, требующий дальнейшего изучения на более крупных когортах.

Для определения зависимости объема опухоли от возраста пациентов был выполнен корреляционный анализ. Статистически значимой корреляции между этими показателями выявлено не было ($r \approx 0$, коэффициент корреляции Спирмена). В рамках данной выборки не прослеживалось тенденции к диагностированию более крупных опухолей у детей старшего возраста или наоборот. Также не было обнаружено значимых различий в медианном объеме опухоли при сравнении пациентов младше и старше порогового значения, равного 2,7 года.

Для оценки долгосрочных результатов лечения был выполнен анализ ОВ и БСВ с использованием метода Каплана–Майера. Медиана времени наблюдения в исследуемой когорте составила 4,1 года, что является достаточным сроком для оценки вероятности развития отсроченных рецидивов.

Под событием в рамках анализа БСВ понимали рецидив заболевания, прогрессию или смерть от любой причины. За период наблюдения было зарегистрировано 6 событий, что составило 27,3 % от общей численности группы. Показатели БСВ, рассчитанные по методу Каплана–Майера, составили 100,0 % на сроке 1 год, 79,6 % (95 % ДИ 63,4–99,9) на сроке 3 года и 72,4 % (95 % ДИ 53,9–97,1) на сроке 5 лет. Кривая БСВ представлена на рис. 2. Медиана БСВ в исследуемой группе достигнута не была. Детальный анализ времени до наступления события показал, что медиана этого периода составила 2,5 года (диапазон – 1,7–5,6 года), это указывает на то, что большинство рецидивов СКСП происходят в среднесрочном периоде после завершения терапии.

Показатели ОВ в когорте были ожидаемо выше. За тот же период зафиксировано 2 летальных исхода (9,1 % от всей группы наблюдений). ОВ на сроках 1, 3 года и 5 лет составила 100 %, 88,4 % (95 % ДИ 74,3–100,0) и 88,4 % (95 % ДИ: 74,3–100,0) соответственно (рис. 3). Медиана ОВ также не была достигнута.

Сопоставление кривых ОВ и БСВ (рис. 4) наглядно продемонстрировало, что показатели ОВ превышают показатели БСВ, это свидетельствует о возможности проведения эффективной «терапии спасения» у части пациентов после развития рецидива заболевания. Тем не менее наличие 6 событий при 2 летальных исходах подчеркивает агрессивный характер СКСП при развитии рецидива и сложность достижения повторной ремиссии.

В целях более детальной оценки результатов лечения был проведен сравнительный анализ БСВ в зависимости от применявшегося протокола терапии. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие лечение в рамках протокола Umbrella SIOP-RTSG 2016 ($n = 12$) и по другим схемам (SIOP-93-01, SIOP-2001; $n = 10$). При сравнении кривых выживаемости между этими 2 группами с использованием критерия log-rank статистически значи-

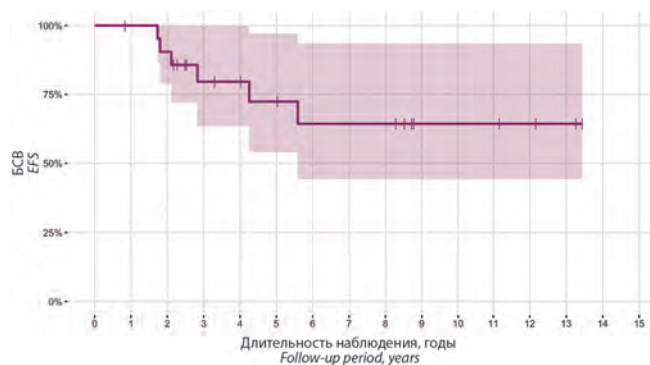


Рис. 2. БСВ пациентов с СКСП ($n = 22$)

Fig. 2. Event-free survival (EFS) of patients with clear-cell renal sarcoma ($n = 22$)

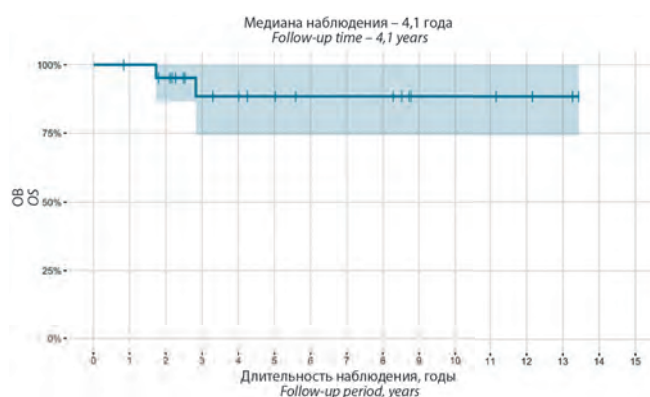


Рис. 3. ОВ пациентов со СКСП ($n = 22$)

Fig. 3. Overall survival (OS) of patients with clear cell renal sarcoma ($n = 22$)

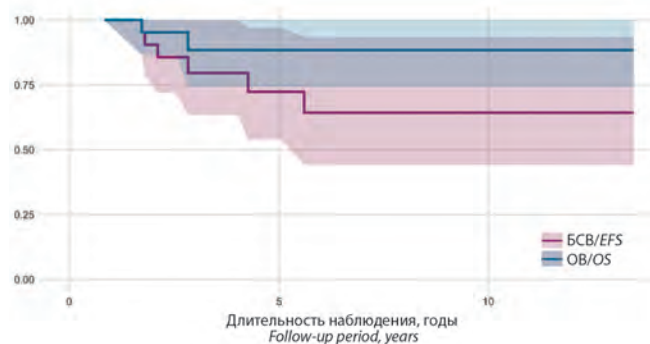


Рис. 4. Сравнительный анализ ОВ и БСВ в исследуемой когорте ($n = 22$)

Fig. 4. Comparative analysis of OS and EFS in the study cohort ($n = 22$)

мых различий в показателях БСВ выявлено не было ($p = 0,6$). Хотя в группе пациентов, получавших терапию по схемам SIOP-93-01 и SIOP-2001, доля событий была несколько ниже (2/10; 20 %) по сравнению с группой детей, лечившихся по протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016 (4/12; 33,3 %), эта разница не достигла уровня статистической значимости. Таким образом, в рамках нашего исследования убедительных данных о преимуществе одного из терапевтических подходов получено не было.

Для углубленного анализа биологических особенностей СКСП в рамках нашего исследования было проведено молекулярно-генетическое тестирование подгруппы из 7 (32 %) пациентов, для которых имелся биологический материал надлежащего качества.

Основной целью данного анализа являлась оценка частоты встречаемости и потенциальной клинической значимости ключевых генетических aberrаций. Центральной находкой стало выявление внутренней тандемной дупликации (ITD) гена-репрессора *BCOR* у обследованных пациентов (100 %), что подтверждает ключевую роль данной абертации в патогенезе СКСП.

Обсуждение

СКСП является одной из редких первичных опухолей у детей с медианой возраста на момент постановки диагноза 36 месяцев [5] и с преобладанием лиц мужского пола [6]. Убедительная связь с генетическими предрасполагающими синдромами или семейной заболеваемостью при СКСП не выявлена [5].

Двустороннее поражение при СКСП было описано только в очень редких случаях и у пациентов с метастатической диссеминацией, когда контрлатеральное образование может быть больше похоже на метастаз, чем на вторую первичную опухоль [7].

По гистологическим критериям SIOP (International Society of Paediatric Oncology) СКСП относится к группе высокого риска [8] наряду с рабдоидной опухолью почки и некоторыми типами саркомы Юинга [2]. Это накладывает особые требования при выборе схемы терапии даже для локализованных стадий заболевания.

Заболевание характеризуется высокой склонностью к метастазированию в легкие, кости, головной мозг и мягкие ткани [9]. Уже на момент постановки диагноза у ряда пациентов фиксируются отдаленные очаги метастазирования, что ухудшает прогноз. Такие особенности биологического поведения объясняют агрессивный характер течения и необходимость комплексного подхода к лечению [2].

Одним из доминирующих изменений является *BCOR*-ITD [10, 11]. При СКСП *BCOR*-ITD идентифицируется у большинства пациентов и варьирует от 80 до 90 % среди исследованных случаев [12]. Реже встречаются перестройки в виде слияния генов, прежде всего *YWHAE-NUTM2B/E*, возникающие в результате t(10;17)(q22;p13) и обнаруженные приблизительно в 12 % случаев [10]. Эти 2 события практически всегда взаимно исключают друг друга: нет данных об одновременном обнаружении *BCOR*-ITD и *YWHAE*, что говорит о существовании, по крайней мере, 2 патогенетических подтипов СКСП [12].

В нашем исследовании также отмечалось преобладание лиц мужского пола, медиана возраста на момент постановки диагноза соответствовала литературным данным. Также в рамках данного исследования в 100 % случаев идентифицирована *BCOR*-ITD, что также не противоречит международным исследованиям.

Учитывая редкость заболевания и малые размеры когорт для геномного анализа, каждое новое открытие может значительно менять представления о патогенезе.

Выводы

При анализе прогностических клинических факторов, помимо стандартной оценки стадии заболевания, особое внимание следует уделять возрасту пациента. Выявленная нами тенденция к ухудшению прогноза у детей младше 2,7 года ($p = 0,0962$) диктует необходимость повышенной клинической настороженности в отношении этой возрастной группы даже при локализованных стадиях.

Медиана времени до первого события составляет 2,5 года, что указывает на то, что большинство рецидивов СКСП происходит в среднесрочном периоде после завершения терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смирнова Л.А., Телешова М.В., Меркулов Н.Н., Митрофанова А.М., Терешенко Г.В., Ахаладзе Д.Г., Нечеснюк А.В., Уталиева Д.Т., Усычкина А.Ю., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Светлоклеточная саркома почки у детей: клинические характеристики и результаты терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(4):78–88. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88. [Smirnova L.A., Teleshova M.V., Merkulov N.N., Mitrofanova A.M., Tereshchenko G.V., Akhaladze D.G., Nechesnyuk A.V., Utalieva D.T., Usychkina A.Yu., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. Clear cell sarcoma of the kidney in children: clinical characteristics and treatment results. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021;20(4):78–88. (In Russ.)].
2. Qureshi S.S., Bhagat M., Verma K., Yadav S., Prasad M., Vora T., Chinnaswamy G., Amin N., Smriti V., Baheti A., Laskar S., Khanna N., Ramadwar M., Shah S. Incidence, treatment, and outcomes of primary and recurrent Non-Wilms renal tumors in children: Report of 109 patients treated at a single institution. J Pediatr Urol. 2020;16(4):475.e1–9. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.05.168. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32620510.
3. Ooms A.H.A.G., Vujančić G.M., D'Hooghe E., Collini P., L'Herminé-Coulomb A., Vokuhl C., Graf N., Heuvel-Eibrink M.M.V.D., de Krijger R.R. Renal tumors of childhood – a histopathologic pattern-based diagnostic approach. Cancers (Basel). 2020;12(3):729. doi: 10.3390/cancers12030729. PMID: 32204536; PMCID: PMC7140051.
4. Salzillo C., Cazzato G., Serio G., Marzullo A. Paediatric renal tumors: a state-of-the-art review. Curr Oncol Rep. 2025;27(3):211–24. doi: 10.1007/s11912-025-01644-8. Epub 2025 Feb 7. PMID: 39918792; PMCID: PMC11958499.
5. Perotti D., O'Sullivan M.J., Walz A.L., Davick J., Al-Saadi R., Benedetti D.J., Brzezinski J., Ciceri S., Cost N.G., Dome J.S., Drost J., Evageliou N., Furtwängler R., Graf N., Maschietto M., Mullen E.A., Murphy A.J., Ortiz M.V., van der Beek J.N., Verschuur A., Wegert J., Williams R., Spreafico F., Geller J.I., van den Heuvel-Eibrink M.M., Hong A.L. Hallmark discoveries in the biology of non-Wilms tumour childhood kidney cancers. Nat Rev Urol. 2025;22(8):526–43. doi: 10.1038/s41585-024-00993-6. Epub 2025 Jan 29. PMID: 39881003.
6. Lal N., Singhai A. Clear cell sarcoma of kidney: A rare entity. Indian J Med Paediatr Oncol. 2011;32(3):157–9. doi: 10.4103/0971-5851.92817. PMID: 22557783; PMCID: PMC3342723.
7. Laasri H., Bahloul N., Chait F., Isfaoun Z., Hessissen L., Rouas L., Lamalmi N., Allali N., El Haddad S., Chat L. A rare case of renal tumor in children: Clear cell sarcoma with an unusual presentation. Radiol Case Rep. 2023;18(11):3865–71. doi: 10.1016/j.radcr.2023.08.013.
8. Vujančić G.M., Sandstedt B., Harms D., Kelsey A., Leuschner I., de Kraker J.; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol. 2002;38(2):79–82. doi: 10.1002/mpo.1276. PMID: 11813170.
9. Aldera A.P., Pillay K. Clear cell sarcoma of the kidney. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(1):119–23. doi: 10.5858/arpa.2018-0353-RS. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30917048.
10. Kotagal M., Geller J.I. Aggressive pediatric renal tumors. Semin Pediatr Surg. 2019;28(6):150860. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2019.150860. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31931968.
11. Treece A. Pediatric renal tumors. Surg Pathol Clin. 2020;13:695–718. doi: 10.1016/j.path.2020.08.003.
12. Aw S.J., Chang K.T.E. Clear cell sarcoma of the kidney. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(8):1022–6. doi: 10.5858/arpa.2018-0045-RS. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30628851.

Статья поступила в редакцию: 15.12.2025. Принята в печать: 11.06.2026.

Article was received by the editorial staff: 15.12.2025. Accepted for publication: 11.06.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-19-30>



Машинное обучение для повышения точности морфологической диагностики: разработка классификатора опухолей центральной нервной системы на основе профилей метилирования ДНК

Е.И. Петрова¹, С.А. Галстян¹, В.С. Зырин², Л.В. Ольхова³, О.Г. Желудкова^{4,5}, Э.В. Кумирова^{2,6,7}, Ю.В. Диникина⁸, М.В. Рыжова¹, К.В. Оконеchnikов²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

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

³Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

⁴ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

⁵ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁶ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁷ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

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

Контактные данные: Константин Вячеславович Оконеchnikов k.okonechnikov@ronc.ru

Актуальность. Морфологическая диагностика новообразований центральной нервной системы (ЦНС) сопряжена с существенными трудностями из-за выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенности, а также сходства гистологических признаков различных нозологических форм. Разрешающая способность традиционных методов — гистологического и иммуногистохимического исследований — ограничена и не всегда позволяет точно идентифицировать молекулярный подтип опухоли. В актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г. рекомендовано дополнение морфологического диагноза молекулярной характеристикой опухоли, включая данные о метилировании ДНК, что повышает точность диагностики и оптимизирует последующую терапевтическую тактику.

Цель исследования — разработать и провести валидацию классификатора опухолей ЦНС на основе профилей метилирования ДНК с использованием методов машинного обучения, обеспечивающего высокую точность, воспроизводимость и возможность интеграции как открытых международных данных, так и локальной коллекции образцов НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

Материалы и методы. Для построения модели использованы открытые данные профилей метилирования ДНК, полученные на платформе Illumina 450K (2801 образец), а также локальная выборка, включающая 776 образцов опухолей и контрольные образцы нормальной мозговой ткани, исследованные на платформе Illumina EPIC в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Для устранения межплатформенных различий (batch-эффект между 450K и EPIC) проведена нормализация данных. Обучающая и тестовая выборки формировались методом стратификации. Модель построена с использованием алгоритма градиентного бустинга над решающими деревьями (gradient boosting on decision trees) с бинарным предсказанием для каждого класса опухоли. Для некоторых классов, таких как медуллобластомы и глиобластомы, дополнительно разработаны мультиклассовые подмодели. Эффективность классификатора оценивалась по показателям точности и воспроизводимости предсказаний.

Результаты. Классификатор продемонстрировал высокую точность ($\approx 0,95$) при идентификации как распространенных, так и редких молекулярных классов опухолей ЦНС, включая высокозлокачественную астроцитому с пилоидными признаками (high grade astrocytoma with piloid features). Добавление локальной коллекции образцов повысило гибкость модели, улучшило представление редких опухолей и снизило долю неопределенных предсказаний.

Выводы. Разработанный в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко классификатор опухолей ЦНС на основе профилей метилирования ДНК демонстрирует высокую точность и сопоставим с зарубежными аналогами. Применение алгоритмов машинного обучения повысило надежность анализа, а включение собственной выборки позволило адаптировать модель к особенностям локального материала. Предложенный подход может использоваться для научных исследований, уточнения диагноза в сложных случаях и внедрения автоматизированных систем молекулярной диагностики опухолей ЦНС.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, ДНК-метилирование, машинное обучение, молекулярная диагностика, классификатор

Для цитирования: Петрова Е.И., Галстян С.А., Зырин В.С., Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Диникина Ю.В., Рыжова М.В., Оконеchnikов К.В. Машинное обучение для повышения точности морфологической диагностики: разработка классификатора опухолей центральной нервной системы на основе профилей метилирования ДНК. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):19–30.

Информация об авторах

Е.И. Петрова: младший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко,

e-mail: petrova.katr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2498-4713>

С.А. Галстян: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко,

e-mail: sgalshtyan@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>, SPIN-код: 9641-7996

В.С. Зырин: биоинформатик департамента науки НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: v.zyrin@ronc.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-4754-4959>

Л.В. Ольхова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

e-mail: gylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи ДЗМ,

врач-детский онколог ЛДЦ МИБС, e-mail: cclud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ,

e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Ю.В. Диникина: д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейрои иммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко,

e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

К.В. Оконеchnikov: к.б.н., старший научный сотрудник департамента науки НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,

e-mail: k.okonechnikov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3409-2340>, SPIN-код: 5797-8354

Вклад авторов

Е.И. Петрова, С.А. Галстян, В.С. Зырин, К.В. Оконеchnikov: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

О.Г. Желудкова, Л.В. Ольхова, Э.В. Кумирова, Ю.В. Диникина, М.В. Рыжова: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Machine learning for enhanced morphological diagnosis: development of a DNA methylation-based classifier of central nervous system tumors

E.I. Petrova¹, S.A. Galstyan¹, V.S. Zyrin², L.V. Olkhova³, O.G. Zheludkova^{4, 5}, E.V. Kumirova^{2, 6, 7}, Yu.V. Dinikina⁸, M.V. Ryzhova¹, K.V. Okonechnikov²

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁴V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ⁵Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., Saint Petersburg, 194354, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁷Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁸Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

Background. Morphological diagnosis of central nervous system (CNS) neoplasms is challenging due to significant inter- and intratumoral heterogeneity, as well as similarities in the histological features of different nosological forms. The resolving power of traditional methods (histological and immunohistochemical examination) is limited and does not always allow accurate identification of tumor molecular subtypes. The current World Health Organization (2021) classification of CNS tumors recommends complementing morphological diagnosis with molecular characterization, including DNA methylation profiling, which enables more precise diagnosis and optimizes subsequent therapy.

The purpose of the study — to develop and validate a DNA methylation-based classifier for CNS tumors using machine learning methods that ensures high predictive accuracy, reproducibility, and the ability to integrate both publicly available research data and locally collected samples from the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery.

Materials and methods. Publicly available DNA methylation data generated on the Illumina 450K platform (2,801 samples), as well as locally collected data comprising 776 tumor and control brain tissue samples obtained using the Illumina EPIC platform at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, were used for model development. To eliminate inter-platform variation (batch effect between 450K and EPIC), data normalization was performed. Training and test sets were prepared using stratified sampling. The model was built using a gradient boosting on decision trees algorithm for each tumor methylation class. Additional multiclass submodels were developed for specific tumor types, such as medulloblastoma and glioblastoma. Classifier performance was evaluated in terms of predictive accuracy and reproducibility.

Results. The classifier demonstrated high accuracy (≈ 0.95) in identifying both common and rare molecular classes of CNS tumors, including high-grade astrocytoma with piloid features. Incorporation of locally collected samples increased the method's flexibility, improved representation of rare tumor types, and reduced the proportion of uncertain predictions.

Conclusions. The DNA methylation-based CNS tumor classifier developed at the N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery demonstrates high accuracy and is comparable to similar international models. The application of machine learning algorithms enhanced analytical reliability, while inclusion of in-house data enabled adaptation of the model to local sample characteristics. The presented approach is applicable for research, refining diagnoses in challenging cases, and implementing automated molecular diagnostic procedures for CNS tumors.

Key words: central nervous system tumors, DNA methylation, machine learning, molecular diagnostics, classifier

For citation: Petrova E.I., Galstyan S.A., Zyrin V.S., Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Dinikina Yu.V., Ryzhova M.V., Okonechnikov K.V. Machine learning for enhanced morphological diagnosis: development of a DNA methylation-based classifier of central nervous system tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):19–30.

Information about the authors

E.I. Petrova: Research Assistant Pathology Department at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: petrova.katr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2498-4713>

S.A. Galstyan: Pathologist Pathology Department at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgaltian@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>, SPIN-code: 9641-7996

V.S. Zyrin: Bioinformatician at the Department of Science at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: v.zyrin@ronc.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4754-4959>

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation at Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: cclud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Scientific Consultant 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 and N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Yu.V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

K.V. Okonechnikov: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher in the Department of Science at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: k.okonechnikov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3409-2340>, SPIN code: 5797-8354

Authors' contributions

E.I. Petrova, S.A. Galstyan, V.S. Zyrin, K.V. Okonechnikov: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

O.G. Zheludkova, L.V. Olkhova, E.V. Kumirova, Yu.V. Dinikina, M.V. Ryzhova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

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

Финансирование. Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-03-2025-662, проект FSMG-2024-0010). / **Funding.** Different parts of this study were supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreements No. 075-03-2025-662, project FSMG-2024-0010).

Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) остаются одной из наименее изученных и неоднозначных групп новообразований, трудно поддающихся диагностике. Они характеризуются высокой меж- и внутриопухолевой гетерогенностью, а также сходством гистологических и иммунофенотипических признаков, что значительно осложняет постановку точного диагноза и выбор оптимальной стратегии лечения [1]. Традиционные методы – морфологическое и иммуногистохимическое исследования – остаются основными в классификации опухолей ЦНС, однако их разрешающая способность ограничена: одни и те же гистологические признаки могут соответствовать различным молекулярным классам, и, наоборот, один молекулярный класс может проявляться разными морфологическими особенностями.

Развитие методов молекулярной биологии позволило существенно продвинуться в диагностике опухолей ЦНС. В частности, профиль метилирования ДНК зарекомендовал себя как один из наиболее стабильных и надежных эпигенетических маркеров. В 5-м издании классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) метилирование ДНК включено в число диагностических критериев [2]. Значительный вклад в эту область внесла международная группа исследователей под руководством D. Sarper et al. с участием специалистов НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко [3], представившая классификатор опухолей ЦНС на основе метилирования ДНК (Heidelberg Molecular Neuropathology

Classifier, MNP). Обработывая большие массивы данных, полученных на микрочипах Illumina Methylation EPIC и 450K, с помощью алгоритмов машинного обучения, классификатор позволил распределять опухоли по метилиационным классам, уточнять подклассы и выявлять новые, ранее не описанные молекулярные группы опухолей.

С момента публикации в 2018 г. описанная методика анализа метилирования ДНК привлекла значительное внимание исследовательских коллективов во всем мире и была проверена на больших выборках. В ряде исследований [4, 5] показано, что использование профиля метилирования ДНК существенно помогает в диагностике, особенно в педиатрической практике, где морфологическая оценка нередко оказывается недостаточной. Значительная часть опухолей, у которых не был определен диагноз при традиционном морфологическом исследовании, может быть достоверно идентифицирована с помощью классификации по метилированию ДНК, что оказывает непосредственное влияние на тактику ведения пациентов. В то же время были подробно описаны и ограничения данного подхода [6]: не все образцы возможно классифицировать с высокой уверенностью. Низкий коэффициент соответствия классу или отсутствие принадлежности к какому-либо классу чаще всего обусловлены низким содержанием опухолевых клеток, качеством выделенной ДНК, редкостью или отсутствием описания данного класса опухоли в классификаторе, а также техническими особенностями метода сканирования микрочипа.

Для преодоления указанных ограничений разрабатываются новые подходы. Так, в Южной Корее создан классификатор SNUH-MC, который по показателю F1-score (качество модели) превосходит классический DKFZ-MNP и лучше работает с образцами, вызывающими сомнения в классификации [7]. Кроме того, большое внимание уделяется мультиомике — комплексной работе с несколькими типами данных, например объединение профиля метилирования ДНК с результатами анализа мутаций, изменения числа копий ДНК (CNV) и транскриптомов, что повышает точность и надежность диагностики. Недавние крупные исследования показали, что совместный анализ профиля метилирования ДНК и таргетных панелей генов повышает точность диагноза для значительной части детей с опухолями ЦНС по сравнению с анализом каждого типа данных по отдельности [8].

Тем не менее, несмотря на вышеописанные достижения, ряд проблем остаются нерешенными, что затрудняет внедрение существующих инструментов в рутинную практику [9]. Во-первых, мультиомиксный подход не всегда реализуем из-за ограниченного количества доступного материала, и клиницистам нередко требуется воспроизводимый диагностический результат, основанный на одном типе данных — профиле метилирования ДНК. Во-вторых, существующие онлайн-сервисы функционируют как закрытые проприетарные системы, не позволяя пользователям адаптировать модель под особенности локального материала или оперативно включать дополнительные нозологии. Наконец, зависимость от внешних онлайн-сервисов и инфраструктуры определяет потребность в создании локальных, воспроизводимых и адаптируемых решений, пригодных для исследовательского и клинического применения.

В связи с этим **целью настоящего исследования** стали разработка и валидация классификатора опухолей ЦНС на основе методов машинного обучения, направленного на решение указанных задач. Цель включала 3 ключевых аспекта: 1) обеспечить высокую точность и воспроизводимость классификации за счет обучения на большом массиве данных, объединяющем международную выборку и крупную локальную коллекцию НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко; 2) учесть межплатформенные различия архивных данных (Illumina 450K и EPIC) и корректно обеспечить их сопоставимость; 3) заложить основу для гибко расширяемой системы, пригодной для уточнения диагноза в сложных клинических случаях, дальнейшего масштабирования и внедрения в практику.

Материалы и методы

Исходные данные

Для разработки классификатора опухолей ЦНС использованы 3 набора данных профилей метилирования ДНК:

1. Открытая выборка — данные, лежащие в основе классификатора MNP, опубликованные D. Capper et al. (NCBI GEO: GSE90496), включают 2801 образец опухолей и нормальной мозговой ткани, исследованных на платформе Illumina HumanMethylation 450K.

2. Локальная выборка — 776 образцов опухолей и нормальной мозговой ткани, полученных и исследованных в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко на платформе Illumina HumanMethylation EPIC.

3. Дополнительная контрольная выборка — 10 образцов нормально развивающейся мозговой ткани человека (NCBI GEO: GSE299377), использованных для проверки специфичности классификатора при распознавании эмбриональных опухолей.

В локальную выборку вошли материалы пациентов, проходивших морфологическое и молекулярное исследование в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Для каждого образца определялся метилиационный класс с использованием классификатора MNP версий 11 и 12. Диагнозы всех включенных случаев подтверждались морфологически и при необходимости — дополнительными молекулярными методами (иммунофенотипирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, секвенирование). Распределение образцов по метилиационным классам опухолей (MNP версии 11) в открытой и локальной выборках подробно приведено в табл. 1.

Предобработка данных и нормализация

Обработка данных метилирования и объединение выборок, полученных на платформах Illumina 450K и EPIC, выполнялись в среде R с использованием пакета *minfi*. Из анализа исключались зонды с низким уровнем детекции ($p > 0,01$), а также зонды, локализованные в половых хромосомах. После фильтрации применялась функциональная нормализация сигналов интенсивности, а также пересечение множеств зондов, общих для обеих платформ. Для устранения межплатформенных различий (batch-эффектов) между наборами данных использовалась эмпирическая байесовская коррекция с применением функции *removeBatchEffect* пакета *limma* [10]. Эффективность нормализации оценивалась визуально по распределению β -значений и с использованием метода снижения размерности UMAP, что подтвердило сопоставимость образцов между платформами 450K и EPIC. Полученные нормализованные β -значения использовались в качестве входных данных для построения классификатора.

Построение и обучение классификатора

Для построения классификатора использовались нормализованные профили метилирования ДНК, объединенные из открытых источников и локальной выборки НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Модель разрабатывалась по принципу бинарной классификации — для каждого молекулярного класса опухолей ЦНС создавалась отдельная

Таблица 1. Распределение метилиционных классов по числу образцов опухолей в открытой (GSE90496) и локальной выборках (начало)

Table 1. Distribution of methylation classes by the number of tumor samples in the open (GSE90496) and local samples (beginning)

Класс (MNP, версия 11) Class (MNP, version 11)	Номер образца N samples	
	GSE90496	локальная выборка local sampling
ETMR	43	6
MB, WNT	39	33
MB, G3	77	48
MB, G4	138	98
MB, SHH CHL AD	84	39
MB, SHH INF	52	17
ATRT, MYC	29	15
ATRT, SHH	46	23
ATRT, TYR	37	14
CNS_NB, FOXR2	39	10
HGNET, BCOR	23	8
DMG, K27	78	19
GBM, G34	41	4
GBM, MES	56	24
GBM, RTK I	64	32
GBM, RTK II	143	27
GBM, RTK III	13	4
GBM, MID	14	3
GBM, MYCN	16	7
CN	21	1
DLGNT	8	2
LIPN	10	0
LGG, DIG/DIA	8	0
LGG, DNT	44	10
LGG, RGNT	9	1
RETB	19	0
ENB, A	23	0
ENB, B	16	0
PGG, nC	19	0
LGG, GG	21	14
CPH, ADM	25	1
CPH, PAP	20	0
PITAD, ACTH	18	0
PITAD, FSH/LH	21	0
PITAD, PRL	8	1
PITAD, STH SPA	17	0
PITAD, TSH	10	0
PITAD, STH DNS A	9	0
PITAD, STH DNS B	12	0
PITU1	29	1
EPN, RELA	70	27
EPN, YAP	11	0
EPN, PF A	91	24
EPN, PF B	51	3
EPN, SPINE	27	5
EPN, MPE	28	1

Таблица 1. Распределение метилиционных классов по числу образцов опухолей в открытой (GSE90496) и локальной выборках (окончание)

Table 1. Distribution of methylation classes by the number of tumor samples in the open (GSE90496) and local samples (end)

Класс (MNP, версия 11) Class (MNP, version 11)	Номер образца N samples	
	GSE90496	локальная выборка local sampling
SUBEPN, PF	37	0
SUBEPN, SPINE	9	0
SUBEPN, ST	19	0
CHGL	12	1
LGG, SEGA	21	1
LGG, PA PF	114	25
LGG, PA MID	38	15
HGNET, MN1	21	9
ANA PA	21	0
IHG	10	3
LGG, MYB	22	5
LGG, PA\GG ST	24	15
PXA	44	14
SCHW	23	4
SCHW, MEL	8	0
PTPR, A	8	0
PTPR, B	22	3
PIN_T, PB A	9	6
PIN_T, PB B	22	11
PIN_T, PPT	19	3
CHORDM	9	2
EWS	14	15
HMB	25	1
MNG	90	28
SFT_HMPC	16	0
EFT, CIC	13	5
MELAN	12	0
MELCYT	15	0
PLEX, AD	22	2
PLEX, PED A	15	1
PLEX, PED B	46	24
A_IDH	78	10
A_IDH, HG	46	11
O_IDH	80	8
LYMPHO	13	1
PLASMA	8	0
CONTR, ADENOPIT	9	0
CONTR, WM	9	1
CONTR, CEBM	8	7
CONTR, HEMI	13	3
CONTR, HYPHAL	9	0
CONTR, INFLAM	24	7
CONTR, PINEAL	12	2
CONTR, PONS	12	0
CONTR, REACT	23	8
HGAP	0	3

Примечание. Список сокращений классов приведен в табл. 2.

Note. The list of class abbreviations is given in Table 2.

Таблица 2. Список сокращений для 91 метилиционного класса опухолей ЦНС в соответствии с эталонным набором данных D. Capper [3] (начало)

Table 2. List of abbreviations for 91 methylation class of central nervous system (CNS) tumors according to the D. Capper reference dataset [3] (beginning)

Аббревиатура Abbreviation	Полное название Full title
A IDH	IDH-глиома, подтип астроцитомы <i>IDH glioma, subclass astrocytoma</i>
A IDH, HG	IDH-глиома, подтип high-grade астроцитомы <i>IDH glioma, subclass high grade astrocytoma</i>
ANA PA	Анапластическая пилоидная астроцитомы <i>Anaplastic pilocytic astrocytoma</i>
ATRT, MYC	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, подтип MYC <i>Atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass MYC</i>
ATRT, SHH	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, подтип SHH <i>Atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass SHH</i>
ATRT, TYR	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, подтип TYR <i>Atypical teratoid/rhabdoid tumor, subclass TYR</i>
CHGL	Хордоидная глиома третьего желудочка <i>Chordoid glioma of the third ventricle</i>
CHORDM	Хордома <i>Chordoma</i>
CN	Центральная нейроцитомы <i>Central neurocytoma</i>
CNS NB, FOXR2	Нейробластома ЦНС с активацией FOXR2 <i>CNS neuroblastoma with FOXR2 activation</i>
CONTR, ADENOPIT	Контрольная ткань, передняя доля гипофиза <i>Control tissue, pituitary gland anterior lobe</i>
CONTR, CEBM	Контрольная ткань, полушарие мозжечка <i>Control tissue, cerebellar hemisphere</i>
CONTR, HEMI	Контрольная ткань, кора больших полушарий <i>Control tissue, hemispheric cortex</i>
CONTR, HYPHTAL	Контрольная ткань, гипоталамус <i>Control tissue, hypothalamus</i>
CONTR, INFLAM	Контрольная ткань, воспалительное микроокружение опухоли <i>Control tissue, inflammatory tumor microenvironment</i>
CONTR, PINEAL	Контрольная ткань, шишковидное тело <i>Control tissue, pineal gland</i>
CONTR, PONS	Контрольная ткань, мост <i>Control tissue, pons</i>
CONTR, REACT	Контрольная ткань, реактивное микроокружение опухоли <i>Control tissue, reactive tumor microenvironment</i>
CONTR, WM	Контрольная ткань, белое вещество мозга <i>Control tissue, white matter</i>
CPH, ADM	Краниофарингиома адамантиноматозная <i>Craniopharyngioma, adamantinomatous</i>
CPH, PAP	Краниофарингиома папиллярная <i>Craniopharyngioma, papillary</i>
DLGNT	Диффузная лептоменингеальная глионейронная опухоль <i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor</i>
DMG, K27	Диффузная срединная глиома, мутация H3 K27M <i>Diffuse midline glioma H3 K27M mutant</i>
EFT, CIC	Опухоль семейства саркомы Юинга с альтерацией CIC <i>CNS Ewing sarcoma family tumor with CIC alteration</i>
ENB, A	Эстезионейробластома, подтип A <i>Esthesioneuroblastoma, subclass A</i>

Таблица 2. Список сокращений для 91 метилиционного класса опухолей ЦНС в соответствии с эталонным набором данных D. Capper [3] (продолжение)

Table 2. List of abbreviations for 91 methylation class of central nervous system (CNS) tumors according to the D. Capper reference dataset [3] (continued)

Аббревиатура Abbreviation	Полное название Full title
ENB, B	Эстезионейробластома, подтип B <i>Esthesioneuroblastoma, subclass B</i>
EPN, MPE	Эпендимома миксопапиллярная <i>Ependymoma, muхорapillary</i>
EPN, PF A	Эпендимома задней черепной ямки, группа A <i>Ependymoma, posterior fossa group A</i>
EPN, PF B	Эпендимома задней черепной ямки, группа B <i>Ependymoma, posterior fossa group B</i>
EPN, RELA	Эпендимома со слиянием RELA <i>Ependymoma, RELA fusion</i>
EPN, SPINE	Спинальная эпендимома <i>Ependymoma spinal</i>
EPN, YAP	Эпендимома со слиянием YAP <i>Ependymoma, YAP fusion</i>
ETMR	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками <i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>
EWS	Саркома Юинга <i>Ewing sarcoma</i>
GBM, G34	Глиобластома, дикий тип IDH, мутация H3.3 G34 <i>Glioblastoma, IDH wildtype, H3.3 G34 mutant</i>
GBM, MES	Глиобластома, дикий тип IDH, мезенхимальный подтип <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass mesenchymal</i>
GBM, MID	Глиобластома, дикий тип IDH, срединный подтип <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass midline</i>
GBM, MYCN	Глиобластома, дикий тип IDH, подтип MYCN <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass MYCN</i>
GBM, RTK I	Глиобластома, дикий тип IDH, подтип RTK I <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK I</i>
GBM, RTK II	Глиобластома, дикий тип IDH, подтип RTK II <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK II</i>
GBM, RTK III	Глиобластома, дикий тип IDH, подтип RTK III <i>Glioblastoma, IDH wildtype, subclass RTK III</i>
HGNET, BCOR	Нейроэпителиальная опухоль с альтерацией BCOR <i>CNS high grade neuroepithelial tumor with BCOR alteration</i>
HGNET, MN1	Нейроэпителиальная опухоль с альтерацией MN1 <i>CNS high grade neuroepithelial tumor with MN1 alteration</i>
HMB	Гемангиобластома <i>Hemangioblastoma</i>
IHG	Инфантильная полушарная глиома <i>Infantile hemispheric glioma</i>
LGG, DIG/DIA	Глиома низкой степени злокачественности, десмопластическая инфантильная астроцитомы/ганглиоглиома <i>Low grade glioma, desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma</i>
LGG, DNT	Глиома низкой степени злокачественности, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль <i>Low grade glioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor</i>
LGG, GG	Ганглиоглиома низкой степени злокачественности <i>Low grade glioma, ganglioglioma</i>

Таблица 2. Список сокращений для 91 метилиционного класса опухолей ЦНС в соответствии с эталонным набором данных D. Capper [3] (продолжение)

Table 2. List of abbreviations for 91 methylation class of central nervous system (CNS) tumors according to the D. Capper reference dataset [3] (continued)

Аббревиатура Abbreviation	Полное название Full title
LGG, MYB	Глиома низкой степени злокачественности, MYB/MYBL1 <i>Low grade glioma, MYB/MYBL1</i>
LGG, PA MID	Глиома низкой степени злокачественности, пилоидная астроцитома срединная <i>Low grade glioma, subclass midline pilocytic astrocytoma</i>
LGG, PA PF	Глиома низкой степени злокачественности, пилоидная астроцитома задней черепной ямки <i>Low grade glioma, subclass posterior fossa pilocytic astrocytoma</i>
LGG, PA/GG ST	Глиома низкой степени злокачественности, полушарная пилоидная астроцитома/ганглиоглиома <i>Low grade glioma, subclass hemispheric pilocytic astrocytoma and ganglioglioma</i>
LGG, RGNT	Глиома низкой степени злокачественности, розеткообразующая глионейрональная опухоль <i>Low grade glioma, rosette forming glioneuronal tumor</i>
LGG, SEGA	Глиома низкой степени злокачественности, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома <i>Low grade glioma, subependymal giant cell astrocytoma</i>
LIPN	Липонейроцитома мозжечка <i>Cerebellar liponeurocytoma</i>
LYMPHO	Медуллобластома, группа 3 <i>Medulloblastoma, subclass group 3</i>
MB, G3	Медуллобластома, группа 4 <i>Medulloblastoma, subclass group 4</i>
MB, G4	Медуллобластома, подтип SHH A (дети и взрослые) <i>Medulloblastoma, subclass SHH A (children and adult)</i>
MB, SHH CHL AD	Медуллобластома, подтип SHH B (младенцы) <i>Medulloblastoma, subclass SHH B (infant)</i>
MB, SHH INF	Медуллобластома, подтип WNT <i>Medulloblastoma, WNT</i>
MB, WNT	Меланома <i>Melanoma</i>
MELAN	Меланоцитома <i>Melanocytoma</i>
MELCYT	Менингиома <i>Meningioma</i>
MNG	IDH-глиома, олигодендроглиома с делецией 1p/19q <i>IDH glioma, subclass 1p/19q codeleted oligodendroglioma</i>
O IDH	Параганглиома, спинальная не-CIMP <i>Paraganglioma, spinal non-CIMP</i>
PGG, nC	Пинеобластома, группа A/интракраниальная ретинобластома <i>Pineoblastoma group A/intracranial retinoblastoma</i>
PIN T, PB A	Пинеобластома, группа B <i>Pineoblastoma group B</i>
PIN T, PB B	Опухоль паренхимы пинеальной области <i>Pineal parenchymal tumor</i>
PIN T, PPT	Аденома гипофиза, АКГГ-тип <i>Pituitary adenoma, ACTH</i>
PITAD, ACTH	Аденома гипофиза, ФСГ/ЛГ-тип <i>Pituitary adenoma, FSH/LH</i>

Таблица 2. Список сокращений для 91 метилиционного класса опухолей ЦНС в соответствии с эталонным набором данных D. Capper [3] (окончание)

Table 2. List of abbreviations for 91 methylation class of central nervous system (CNS) tumors according to the D. Capper reference dataset [3] (end)

Аббревиатура Abbreviation	Полное название Full title
PITAD, FSH LH	Аденома гипофиза, пролактиновый тип <i>Pituitary adenoma, prolactin</i>
PITAD, PRL	Аденома гипофиза, пролактиновый тип <i>Pituitary adenoma, prolactin</i>
PITAD, STH DNS A	Аденома гипофиза, СТГ (плотнотгранулированная), группа A <i>Pituitary adenoma, STH densely granulated, group A</i>
PITAD, STH DNS B	Аденома гипофиза, СТГ (плотнотгранулированная), группа B <i>Pituitary adenoma, STH densely granulated, group B</i>
PITAD, STH SPA	Аденома гипофиза, СТГ (редкогранулированная) <i>Pituitary adenoma, STH sparsely granulated</i>
PITAD, TSH	Аденома гипофиза, ТТГ-тип <i>Pituitary adenoma, TSH</i>
PITUI, SCO, GCT	Питуцитомы/зернистоклеточная опухоль/онкоцитома <i>Pituicytoma/granular cell tumor/spindle cell oncocyoma</i>
PLASMA	Плазмоцитома <i>Plasmacytoma</i>
PLEX, AD	Опухоль сосудистого сплетения, взрослый тип <i>Plexus tumor, subclass adult</i>
PLEX, PED A	Опухоль сосудистого сплетения, детский тип A <i>Plexus tumor, subclass pediatric A</i>
PLEX, PED B	Опухоль сосудистого сплетения, детский тип B <i>Plexus tumor, subclass pediatric B</i>
PTPR, A	Папиллярная опухоль пинеальной области, группа A <i>Papillary tumor of the pineal region group A</i>
PTPR, B	Папиллярная опухоль пинеальной области, группа B <i>Papillary tumor of the pineal region group B</i>
PXA	Плеоморфная ксантоастроцитома (анапластическая) <i>Pleomorphic xanthoastrocytoma (anaplastic)</i>
RETB	Ретинобластома <i>Retinoblastoma</i>
SCHW	Шваннома <i>Schwannoma</i>
SCHW, MEL	Меланотическая шваннома <i>Melanotic schwannoma</i>
SFT HMPC	Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитома <i>Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma</i>
SUBEPN, PF	Субэпендимомы задней черепной ямки <i>Subependymoma, posterior fossa</i>
SUBEPN, SPINE	Субэпендиомы спинальная <i>Subependymoma spinal</i>
SUBEPN, ST	Субэпендиомы супратенториальная <i>Subependymoma supratentorial</i>

Примечание. АКГГ – адренотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

Note. ACTH – adrenocorticotrophic hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; STH – somatotrophic hormone; TSH – thyroid-stimulating hormone.

модель, отличающая данный класс от всех остальных («один против всех»). В качестве базового алгоритма применялся CatBoost Classifier, основанный на градиентном бустинге над решающими деревьями (Gradient Boosting on Decision Trees). Оптимальные гиперпараметры для обучения подбирались эмпирически: глубина деревьев (depth) — 4, число итераций (iterations) — 500, скорость обучения (learning_rate) — 0,1. Для компенсации дисбаланса классов применялись взвешенные коэффициенты (class weights): вес 5 для целевого класса и 1 — для остальных. Обучающая и тестовая выборки формировались методом стратифицированного разбиения (stratified sampling, 75 % и 25 % соответственно), что обеспечивало представительство всех классов опухолей в каждой подвыборке. Для каждой модели отбирались 40 000 CpG-сайтов с наибольшими различиями уровня метилирования между целевым классом и другими типами опухолей. Для наиболее представленных нозологических групп (медуллобластомы, глиомы с мутацией *IDH*, анапластические эпендимомы) дополнительно разрабатывались вложенные мультиклассовые подмодели, позволяющие различать подтипы внутри основного класса.

Валидация классификаторов проводилась на тестовой выборке, включающей локальные данные и образцы из набора GSE299377, содержащего нормальные образцы мозговой ткани. Производительность моделей оценивалась по точности предсказания, матрицам ошибок и коэффициентам достоверности (confidence scores).

Проверка результатов дополнительными методами

Для подтверждения достоверности классификации и оценки клинической применимости модели результаты метилиционного анализа сопоставлялись с данными традиционных диагностических методов:

- морфологическая верификация — во всех случаях диагноз был предварительно установлен по результатам гистологического исследования биопсийного материала. Для уточнения диагноза использовались дополнительные окраски и иммуногистохимические маркеры в зависимости от морфологического типа опухоли;

- молекулярная валидация — проводились дополнительные молекулярно-генетические исследования: определение мутаций *IDH1/2*, оценка метилирования промотора *MGMT*, а также статуса делеции 1p/19q. Полученные результаты были сопоставлены с метилиционными классами, присвоенными классификатором;

- сравнение с внешними системами классификации — для всех образцов проведено параллельное определение метилиционного класса с использованием онлайн-сервиса MNP версий 11 и 12. Совпадение диагноза между предложенным классификатором и MNP наблюдалось в 92 % случаев, при этом расхождения чаще отмечались для редких или пограничных форм опухолей;

- визуализация результатов — для наглядного отображения распределения образцов по метилиционным кластерам применялось проективное отображение методом UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection). Образцы, принадлежащие одному и тому же гистологическому типу, формировали устойчивые кластеры, что подтверждало корректность распределения по метилиционным классам.

Результаты

На первом этапе мы провели анализ крупной международной выборки образцов ($n = 2801$), опубликованной D. Capper и et al. (GSE90496), включающей 91 молекулярный тип опухолей ЦНС и нормальные контрольные образцы, исследованные на платформе Illumina Human Methylation 450K [3]. В ходе сравнения различных методов машинного обучения оптимальным оказался алгоритм градиентного бустинга на решающих деревьях с бинарным предсказанием для каждого метилиционного класса. Для крупных нозологических групп, таких как медуллобластомы и глиобластомы, дополнительно созданы мультиклассовые подмодели, позволившие повысить точность классификации до $\approx 0,91$ при определении подтипа опухоли.

Для повышения универсальности и адаптации модели к локальному материалу в обучающую выборку были добавлены образцы из НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко ($n = 776$), исследованные на платформе Illumina EPIC. Эта когорта включала опухолевые и контрольные образцы, предварительно классифицированные по системе MNP и подтвержденные морфологически. В качестве отрицательного контроля использовались образцы нормальной мозговой ткани (GSE299377).

В целях устранения различий между наборами данных, полученных на платформах Illumina 450K и EPIC, выполнена коррекция batch-эффектов с помощью функции `removeBatchEffect` пакета `limma`. После нормализации визуализация методом UMAP показала отсутствие кластеризации по типу платформы, что подтвердило корректность объединения данных (рис. 1).

Повторное обучение классификатора на объединенных данных после коррекции позволило достичь средней точности предсказания $\approx 0,95$ (рис. 2). Ошибки классификации были минимальными и в основном приходились на родственные подтипы. Наибольшая точность отмечена для атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей, *IDH*-глиом и эпендимом, где использовались специализированные подмодели.

Сравнение с результатами классификатора MNP версии 11 выявило расхождения в 99 случаях, преимущественно среди медуллобластом и глиобластом. В 11 из них наша модель классификатора обеспечила более точное определение метилиционного класса, что подтверждалось морфологическими и молекулярными данными (табл. 3).

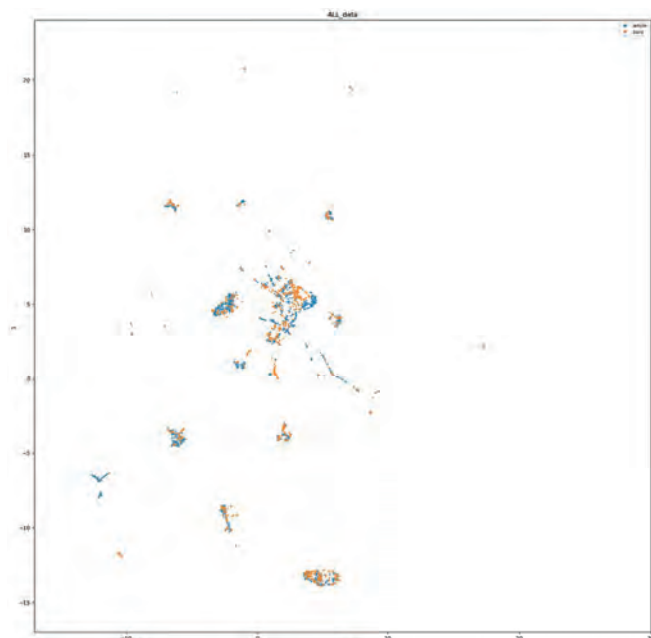


Рис. 1. UMAP-визуализация образцов из открытой выборки GSE90496 (Illumina 450K) и локальной выборки НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Illumina EPIC), построенная по 10 000 наиболее вариабельных CpG-сайтов после устранения batch-эффекта

Fig. 1. UMAP-visualization of samples from the GSE90496 open set (Illumina 450K) and the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery local set (Illumina EPIC), constructed using the 10,000 most variable CpG-sites after removing the batch effect

Например, один из неясных по гистологии образцов, отнесенный по MNP к низкоккачественной глиоме, был корректно классифицирован новой моделью как плеоморфная ксантоастроцитома, что подтверждалось характерными изменениями числа копий ДНК (CNVP) (рис. 3а, б). В другом случае классификатор правильно определил эпендимому задней черепной ямки типа А с мутацией НЗ K27, тогда как MNP ошибочно классифицировал этот образец как глиому. UMAP-визуализация показала кластеризацию образца с группой эпендимом задней черепной ямки (EPN PFA) [11] (рис. 3в, г).

Дополнительный анализ образцов с низкой оценкой классификации (calibrated score < 0,5) выявил несколько случаев, соответствующих недавно описанному типу опухолей — high-grade астроцитоме с пилоидными признаками (HGAP) [12]. Ретроспективная проверка позволила идентифицировать еще 3 аналогичных случая в локальной выборке. После добавления HGAP в структуру модели классификатор автоматически распознавал эти случаи, демонстрируя гибкость и масштабируемость системы при включении новых молекулярно подтвержденных классов.

Обсуждение

В настоящем исследовании разработан классификатор опухолей ЦНС на основе профилей метилирования ДНК, обученный на объединенной международной (GSE90496) и локальной (НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко) выборках. Показано, что

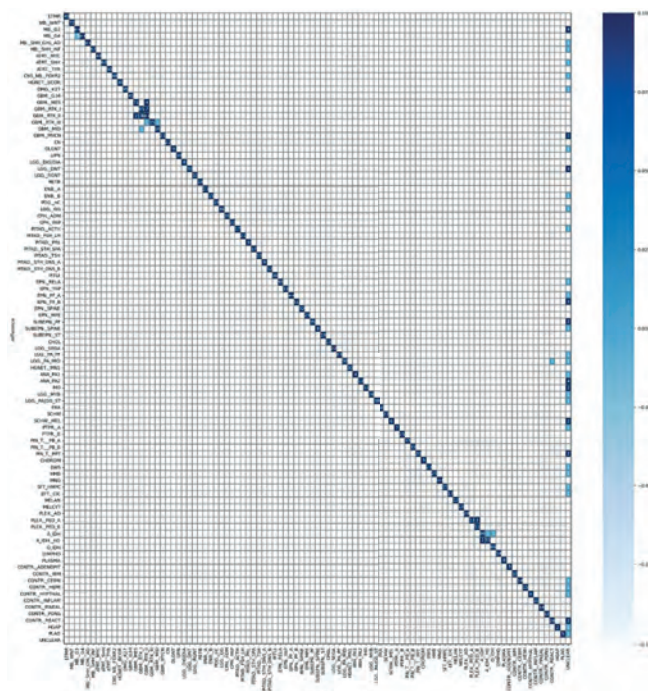


Рис. 2. Матрица ошибок (confusion matrix) классификатора на основе градиентного бустинга на решающих деревьях для образцов опухолей, распределенных по 91 молекулярному классу новообразований ЦНС. Прогнозируемый класс определялся по максимальной калиброванной вероятности (calibrated score). Отклонения от диагонали отражают случаи неправильной классификации

Fig. 2. Confusion matrix of a gradient-boosted classifier on decision trees for biologically independent tumor samples distributed across 91 molecular classes of CNS tumors. The predicted class was determined by the maximum calibrated score. Deviations from the diagonal reflect instances of misclassification

модель имеет высокую точность определения метилиционных классов, сопоставимую с международными референсными решениями. Практическая ценность подхода заключается не только в показателях точности, но и в возможности воспроизводимого применения в условиях одной лаборатории и последующего развития инструмента по мере накопления собственных клинических данных.

Центральным аспектом работы являлась адаптация модели к особенностям локального материала. Под адаптацией мы понимали:

1) включение в обучение клинических образцов, полученных и обработанных в едином лабораторном процессе;

2) стандартизованную предобработку, обеспечивающую сопоставимость результатов, полученных на платформах Illumina 450K и EPIC;

3) возможность расширения модели при накоплении редких и недавно описанных нозологий. Необходимость адаптации обусловлена тем, что локальная коллекция отражает реальную клиническую практику и отличается от референсного исследовательского набора GSE90496 более высокой вариабельностью преаналитического этапа (фиксация, степень деградации ДНК, доля опухолевых клеток), а также структурой направляемых случаев, характерной для

Таблица 3. Случаи с наиболее выраженными расхождениями между классификаторами MNP версии 11 (Хайдельберг) и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с указанием клинических и гистологических характеристик

Table 3. Cases with the most pronounced discrepancies between the MNP, version 11 (Heidelberg) classification and the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery classifier, indicating clinical and histological characteristics

№	Классификатор Хайдельберга (MNP, версия 11) Heidelberg classifier (MNP, version 11)	Классификатор НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery classifier	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Локализация Localization	Гистологическое заключение Histological report
1	DLGNT	ANA_PA2	43	Мужской Male	Зрительный нерв Optic nerve	Астроцитома высокой степени злокачественности High-grade astrocytoma
2	LGG,_RGNT	LGG,_PA_PF	3	Мужской Male	Ствол мозга Brain stem	Астроцитома Astrocytoma
3	DMG,_K27	EPN,_PF_A	8	Женский Female	Ствол мозга Brain stem	Диффузная срединная глиома, H3 K27-мутантная Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
4	LGG,_GG	PXA	12	Мужской Male	Теменно-височная область Parietotemporal region	Плеоморфная ксантоастроцитома Pleomorphic xanthoastrocytoma
5	LGG,_PA_MID	LGG,_PA GG_ST	20	Мужской Male	Лобная доля Frontal lobe	Пилоидная астроцитома Pilooid astrocytoma
6	PLEX,_PED_B	MB_G3 G4	7	Мужской Male	Мозжечок Cerebellum	Медуллобластома Medulloblastoma
7	PLEX,_PED_B	GBM_MES RTK MID	21	Мужской Male	Лобная доля Frontal lobe	Глиома высокой степени злокачественности High-grade glioma
8	PLEX,_PED_B	EPN,_RELA	2	Женский Female	Лобная доля Frontal lobe	Недифференцированная опухоль Undifferentiated tumor
9	PLEX,_PED_B	IDH	51	Женский Female	Височная доля Temporal lobe	Олигосаркома Oligosarcoma
10	PLEX,_PED_B	GBM_MES RTK MID	54	Женский Female	Лобная доля Frontal lobe	Глиосаркома Gliosarcoma
11	PLEX,_PED_B	SCHW	30	Мужской Male	Преддверно-улитковый нерв Vestibulocochlear nerve	Шваннома Schwannoma
12	PLEX,_PED_B	MB_G3 G4	5	Мужской Male	Мозжечок Cerebellum	Медуллобластома Medulloblastoma
13	PLEX,_PED_B	MB_G3 G4	13	Женский Female	Мозжечок Cerebellum	Медуллобластома Medulloblastoma
14	PLEX,_PED_B	LGG,_PA_PF	18	Женский Female	Ствол мозга Brain stem	Пилоидная астроцитома Pilooid astrocytoma
15	CONTR,_HEMI	LGG,_GG	4	Женский Female	Супратенториальная Supratentorial	Пилоидная астроцитома/ганглиogliома Pilooid astrocytoma/ganglioglioma
16	CONTR,_HEMI	EPN,_PF_A	13	Женский Female	Теменная доля Parietal lobe	Супратенториальная эпендимома Supratentorial ependymoma

референсного центра (редкие, пограничные и диагностически сложные опухоли). Дополнительным фактором является использование разных платформ в архивных и новых данных, что требует строгого контроля межплатформенной сопоставимости.

В качестве базового алгоритма использован градиентный бустинг над решающими деревьями (Gradient Boosting on Decision Trees; CatBoost) в постановке бинарной классификации «один против всех». Выбор этого метода обусловлен его применимостью к высокоразмерным данным метилирования: способностью учитывать нелинейные зависимости, относительной устойчивостью к шуму и возможностью работы при выраженном дисбалансе классов.

Признавая классификатор MNP в качестве международного стандарта, мы рассматриваем нашу разработку не как его замену, а как локально воспроизводимый инструмент сопоставимой точности, создающий основу для дальнейшего обновления на

собственном клиническом материале. Наблюдаемые расхождения между результатами классификатора MNP и нашей модели могут быть обусловлены биологическим сходством некоторых смежных классов и подтипов (например, медуллобластом групп 3 и 4), внутриопухолевой гетерогенностью и высокой долей неопухолевых иммунных клеток (что особенно значимо для диффузных глиом), а также остаточными межплатформенными техническими эффектами. Все подобные случаи подвергаются пересмотру с учетом морфологии, иммуногистохимии, профиля CNV и при необходимости — таргетного секвенирования.

Основные ограничения исследования включают потенциальное смещение выборки из-за высокой доли сложных направительных случаев, остаточную техническую вариабельность между платформами и ограниченное число наблюдений для некоторых редких нозологий. Результаты классификации следует рассматривать как вспомогательный компонент

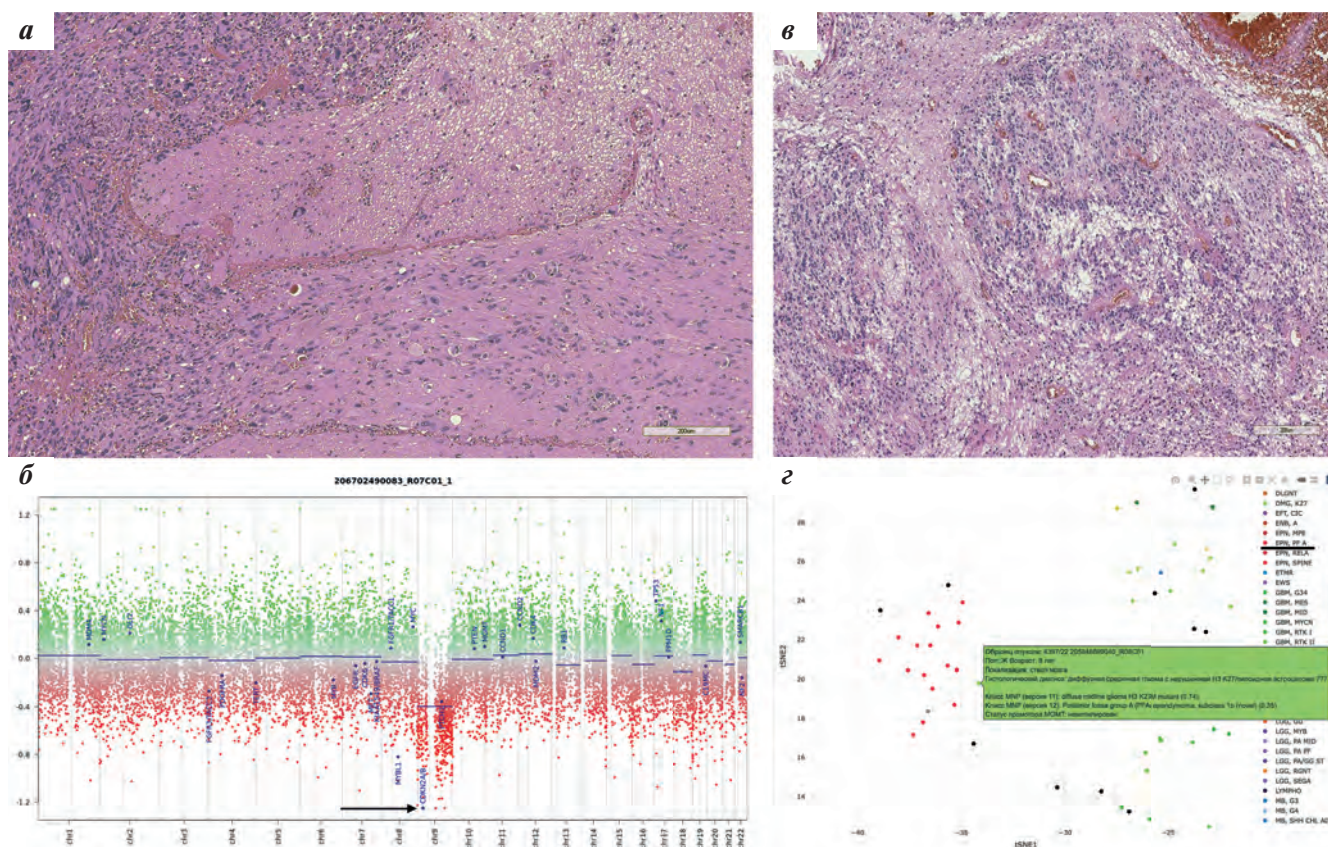


Рис. 3. а – гистологическая картина плеоморфной глиомы с участками high и low grade и фигурами митоза; б – профиль CNV опухоли с типичной для плеоморфной ксантоастроцитомы гомозиготной делецией CDKN2A/B; в – гистологическая картина опухоли со слабовыраженными периваскулярными розетками; г – расположение исследуемого образца в группе эпендимом задней черепной ямки, несмотря на полученный профиль диффузной срединной глиомы (UMAP 25 000, когорта из 731 образца из НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко)

Fig. 3. а – histological picture of pleomorphic glioma with high and low grade areas and mitotic figures; б – CNV profile of a tumor with homozygous deletion of CDKN2A/B typical for pleomorphic xanthoastrocytoma; в – histological picture of a tumor with weakly expressed perivascular rosettes; г – location of the sample studied in the group of ependymomas of the posterior cranial fossa, despite the obtained profile of diffuse midline glioma (UMAP 25000, cohort of 731 samples from the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery)

в структуре комплексного морфологического диагноза, а перед широким внедрением требуется внешняя многоцентровая валидация. Дальнейшее развитие методики будет направлено на повышение ее клинической ценности. Основные направления развития включают расширение библиотеки классов, дальнейший разбор неклассифицируемых случаев, интеграцию мультиомиксных данных (оценка числа копий генов, результатов секвенирования) и проспективную клиническую апробацию на независимых выборках.

Заключение

Разработанный в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко классификатор опухолей ЦНС на основе профилей метилирования ДНК демонстрирует точность, сопоставимую с результатами классификатора MNP (Capper et al., 2018), при этом обладает

рядом преимуществ: гибкостью, открытой архитектурой, возможностью адаптации под локальные наборы данных и новые подтипы опухолей.

Применение алгоритмов машинного обучения позволило эффективно учесть несбалансированные классы и повысить точность модели за счет включения большой собственной выборки образцов.

Созданный нами классификатор может применяться в научных исследованиях и клинической практике для уточнения молекулярного диагноза в сложных и неоднозначных случаях. Он также формирует основу для будущего внедрения автоматизированных систем поддержки врачебных решений в области патоморфологической диагностики, для разработки доступных и воспроизводимых молекулярно-диагностических инструментов в нейроонкологии, что способствует оптимизации ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Francis S.S., Barnholtz-Sloan J.S. Epidemiology of brain and other CNS tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(12):68. doi: 10.1007/s11910-021-01152-9. PMID: 34817716; PMCID: PMC8613072.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
- Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schrimpf D., Sturm D., Koelsche C., Sahm F., Chavez L., Reuss D.E., Kratz A., Wefers A.K., Huang K., Pajtler K.W., Schweizer L., Stichel D., Olar A., Engel N.W., Lindenberg K., Harter P.N., Braczynski A.K., Plate K.H., Dohmen H., Garvalov B.K., Coras R., Hölsken A., Hewer E., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Fischer R., Beschorn R., Schittenhelm J., Staszewski O., Wani K., Varlet P., Pages M., Temming P., Lohmann D., Selt F., Witt H., Milde T., Witt O., Aronica E., Giangaspero F., Rushing E., Scheurlen W., Geisenberger C., Rodriguez F.J., Becker A., Preusser M., Haberler C., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Tsirigos A., Brück W., Hofer S., Brehmer S., Seiz-Rosenhagen M., Hänggi D., Hans V., Rozsnoki S., Hansford J.R., Kohlhof P., Kristensen B.W., Lechner M., Lopes B., Mawrin C., Ketter R., Kulozik A., Khatib Z., Heppner F., Koch A., Jouvett A., Keohane C., Mühleisen H., Mueller W., Pohl U., Prinz M., Benner A., Zapatka M., Gottardo N.G., Driever P.H., Kramm C.M., Müller H.L., Rutkowski S., von Hoff K., Frühwald M.C., Gnekow A., Fleischhack G., Tippelt S., Calaminus G., Monoranu C.M., Perry A., Jones C., Jacques T.S., Radlwimmer B., Gessi M., Pietsch T., Schramm J., Schackert G., Westphal M., Reifenberger G., Wesseling P., Weller M., Collins V.P., Blümcke I., Bendszus M., Debus J., Huang A., Jabado N., Northcott P.A., Paulus W., Gajjar A., Robinson G.W., Taylor M.D., Jaunmuktane Z., Ryzhova M., Platten M., Unterberg A., Wick W., Karajannis M.A., Mittelbronn M., Acker T., Hartmann C., Aldape K., Schüller U., Buslei R., Lichter P., Kool M., Herold-Mende C., Ellison D.W., Hasselblatt M., Snuderl M., Brandner S., Korshunov A., von Deimling A., Pfister S.M. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469-74. doi: 10.1038/nature26000. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29539639; PMCID: PMC6093218.
- Lebrun L., Gilis N., Dausort M., Gillard C., Rusu S., Slimani K., De Witte O., Escande F., Lefranc F., D'Haene N., Maura C.A., Salmon I. Diagnostic impact of DNA methylation classification in adult and pediatric CNS tumors. *Sci Rep.* 2025;15(1):2857. doi: 10.1038/s41598-025-87079-4. PMID: 39843975; PMCID: PMC11754448.
- Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии.* 2022;84(3):65-75. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology.* 2022;84(3):65-75. (In Russ.)
- Singh J., Sahu S., Mohan T., Mahajan S., Sharma M.C., Sarkar C., Suri V. Current status of DNA methylation profiling in neuro-oncology as a diagnostic support tool: A review. *Neurooncol Pract.* 2023;10(6):518-26. doi: 10.1093/nop/npad040. PMID: 38009119; PMCID: PMC10666812.
- Lee K., Jeon J., Park J.W., Yu S., Won J.K., Kim K., Park C.K., Park S.H. SNUH methylation classifier for CNS tumors. *Clin Epigenetics.* 2025;17(1):47. doi: 10.1186/s13148-025-01824-0. PMID: 40075518; PMCID: PMC11905536.
- Sturm D., Capper D., Andreiulo F., Gessi M., Kölsche C., Reinhardt A., Sievers P., Wefers A.K., Ebrahimi A., Suwala A.K., Gielen G.H., Sill M., Schrimpf D., Stichel D., Hovestadt V., Daenekaas B., Rode A., Hamelmann S., Previti C., Jäger N., Buchhalter I., Blattner-Johnson M., Jones B.C., Warmuth-Metz M., Bison B., Grund K., Sutter C., Hirsch S., Dikow N., Hasselblatt M., Schüller U., Koch A., Gerber N.U., White C.L., Buntine M.K., Kinross K., Algar E.M., Hansford J.R., Gottardo N.G., Schuhmann M.U., Thomale U.W., Hernáiz Driever P., Gnekow A., Witt O., Müller H.L., Calaminus G., Fleischhack G., Kordes U., Mynarek M., Rutkowski S., Frühwald M.C., Kramm C.M., von Deimling A., Pietsch T., Sahm F., Pfister S.M., Jones D.T.W. Multicentric neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology. *Nat Med.* 2023;29(4):917-26. doi: 10.1038/s41591-023-02255-1. Epub 2023 Mar 16. Erratum in: *Nat Med.* 2024;30(1):306. doi: 10.1038/s41591-023-02652-6. PMID: 36928815; PMCID: PMC10115638.
- Cotter J.A., Markowitz A.L., Castañeda E., Yen C.Y., Ostrow D., Hawes D., Ji J. CNS methylation classifiers may misclassify normal developing cerebellar cortex as medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2025;149(1):66. doi: 10.1007/s00401-025-02907-1. PMID: 40549014; PMCID: PMC12185629.
- Ritchie M.E., Phipson B., Wu D., Hu Y., Law C.W., Shi W., Smyth G.K. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(7):e47. doi: 10.1093/nar/gkv007. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605792; PMCID: PMC4402510.
- Pajtler K.W., Wen J., Sill M., Lin T., Orisme W., Tang B., Hübner J.M., Ramaswamy V., Jia S., Dalton J.D., Hauptfear K., Rogers H.A., Punchedhewa C., Lee R., Easton J., Wu G., Ritzmann T.A., Chapman R., Chavez L., Boop F.A., Klimo P., Sabin N.D., Ogg R., Mack S.C., Freibaum B.D., Kim H.J., Witt H., Jones D.T.W., Vo B., Gajjar A., Pounds S., Onar-Thomas A., Roussel M.F., Zhang J., Taylor J.P., Merchant T.E., Grundy R., Tatevossian R.G., Taylor M.D., Pfister S.M., Korshunov A., Kool M., Ellison D.W. Molecular heterogeneity and CXorf67 alterations in posterior fossa group A (PFA) ependymomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):211-26. doi: 10.1007/s00401-018-1877-0. Epub 2018 Jun 16. PMID: 29909548; PMCID: PMC6105278.
- Bender K., Perez E., Chirica M., Onken J., Kahn J., Brenner W., Ehret F., Euskirchen P., Koch A., Capper D., Kaul D. High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP): the Charité experience with a new central nervous system tumor entity. *J Neurooncol.* 2021;153(1):109-20. doi: 10.1007/s11060-021-03749-z. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33905054; PMCID: PMC8131327.

Статья поступила в редакцию: 27.01.2026. Принята в печать: 26.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 27.01.2026. Accepted for publication: 26.04.2026.

Наследственные формы медуллобластомы: алгоритм генетического скрининга на основе балльной системы стратификации

Т.И. Мещерякова^{1,2}, О.Г. Желудкова¹, Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, А.А. Абрамов^{1,3}, Ю.А. Нестерова¹, О.Б. Полушкина¹, Т.В. Постникова¹, Д.Ю. Корнеев¹

¹ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контактные данные: Татьяна Ивановна Мещерякова mescheryakovati2@zdrav.mos.ru

Введение. Медуллобластома — наиболее частая злокачественная опухоль центральной нервной системы у детей, представляющая молекулярно-гетерогенную группу новообразований (подгруппы SHH, WNT, Group 3, Group 4). У 5–15 % пациентов выявляют герминальные мутации в генах предрасположенности (PTCH1, SUFU, TP53, APC, BRCA2, PALB2, ELP1, GPR161), преимущественно в подгруппах SHH и WNT.

Цель исследования — разработать алгоритм скрининга с балльной системой стратификации риска наследственных вариантов медуллобластомы для рационального отбора пациентов на генетическое тестирование.

Материалы и методы. В исследование включена когорта из 26 пациентов с медуллобластомой в возрасте от 0 до 18 лет, получавших химиотерапию в 2024–2025 гг. в ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ». Определение подгруппы медуллобластомы выполнено с использованием технологии NanoString или метилирования ДНК. Генетическая консультация проведена всем пациентам. В 11 случаях выполнено исследование герминальных мутаций ДНК, выделенной из периферической крови с помощью метода параллельного секвенирования (полноэкзомное) и секвенирования по Энгеру.

Результаты. Молекулярная классификация опухоли выполнена у 20 пациентов: SHH — 38 %, WNT — 5 %, Group 3 — 24 %, Group 4 — 29 %. Генетическое тестирование проведено у 11 пациентов, патогенные герминальные варианты выявлены в 6 (55 %) случаях: синдромы Горлина ($n = 2$), Ли–Фраумени ($n = 1$), Тюрко 2-го типа ($n = 1$), анемия Фанкони/PALB2 ($n = 1$), ELP1-мутация ($n = 1$). Наследственные формы выявлены исключительно в подгруппах SHH и WNT (100%). Пациенты с патогенными вариантами набрали ≥ 4 баллов. В Group 3 и Group 4 патогенные варианты отсутствовали.

Заключение. Генетическое консультирование с тестированием следует считать стандартной процедурой при наблюдении за пациентами с медуллобластомой подгрупп SHH и WNT. Разработанная балльная система обеспечивает выявление 90–95 % наследственных форм заболевания при тестировании 30–40 % пациентов, повышая диагностическую эффективность при оптимизации ресурсов.

Ключевые слова: медуллобластома, наследственная предрасположенность к опухолям, генетическое тестирование, балльная система, TP53, PTCH1, SUFU, APC, BRCA2, PALB2, ELP1, GPR161

Для цитирования: Мещерякова Т.И., Желудкова О.Г., Кожанова Т.В., Жилина С.С., Абрамов А.А., Нестерова Ю.А., Полушкина О.Б., Постникова Т.В., Корнеев Д.Ю. Наследственные формы медуллобластомы: алгоритм генетического скрининга на основе балльной системы стратификации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):31–40.

Информация об авторах

Т.И. Мещерякова: к.м.н., ведущий научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, доцент кафедры общей и медицинской генетики Института биомедицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mescheryakovati2@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6020-0758>, SPIN-код: 9429-0318

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: zheludkovaog@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Т.В. Кожанова: к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kozhanovatv@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>

С.С. Жилина: к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zhilinas@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>

А.А. Абрамов: научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, научный сотрудник кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, e-mail: arhelios@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0481-483X>

Ю.А. Нестерова: к.м.н., врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: nesterovaya1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2797-6815>

О.Б. Полушкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: polushkinaob@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>

Т.В. Постникова: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: postnikovatv@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>

Д.Ю. Корнеев: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: korneevdy@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2940-1647>

Вклад авторов

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

О.Г. Желудкова, С.С. Жилина: разработка концепции научной статьи, обсуждение научных аспектов при написании научной статьи, научное редактирование текста рукописи

Т.В. Кожанова, А.А. Абрамов: выполнение генетических исследований, анализ полученных данных и научного материала, научное редактирование текста рукописи

О.Б. Полushкина: клиническое руководство, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала

Ю.А. Нестерова, Т.В. Постникова, Д.Ю. Корнеев: сбор данных, обсуждение клинических аспектов при написании научной статьи

Genetic screening algorithm for children with medulloblastoma: a scoring system for stratifying the risk of hereditary variants

T.I. Meshcheryakova^{1,2}, O.G. Zheludkova¹, T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhylina^{1,2}, A.A. Abramov^{1,3}, Yu.A. Nesterova¹, O.B. Polushkina¹, T.V. Postnikova¹, D.Yu. Korneev¹

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia; ³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Introduction. Medulloblastoma is the most common malignant central nervous system tumor in children, representing a molecularly heterogeneous group of neoplasms (SHH, WNT, Group 3, Group 4 subtypes). Germline mutations in predisposition genes (PTCH1, SUFU, TP53, APC, BRCA2, PALB2, ELP1, GPR161) are identified in 5–15 % of patients, predominantly in SHH and WNT subtypes.

The purpose of the study – to develop a screening algorithm with a risk stratification scoring system for hereditary medulloblastoma variants to rationally select patients for genetic testing.

Materials and methods. The study included a cohort of 26 patients with medulloblastoma aged 0 to 18 years who received chemotherapy in 2024–2025 at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children. Molecular subgroup determination was performed using NanoString technology or DNA methylation profiling. Genetic counseling was provided to all patients. Germline mutations in DNA extracted from peripheral blood were analyzed in 11 patients using parallel sequencing (whole exome sequencing) and Sanger sequencing.

Results. Molecular classification was performed in 20 patients: SHH – 38 %, WNT – 5 %, Group 3 – 24 %, Group 4 – 29 %. Genetic testing was conducted in 11 patients, with pathogenic germline variants identified in 6 (55 %): Gorlin syndrome (n = 2), Li–Fraumeni syndrome (n = 1), Turcot syndrome type 2 (n = 1), Fanconi anemia/PALB2 (n = 1), ELP1 mutation (n = 1). Hereditary forms were exclusively found in SHH/WNT subtypes (100 %). Patients with pathogenic variants scored ≥ 4 points. No pathogenic variants were identified in Group 3 and Group 4 cases.

Conclusions. Genetic counseling with testing should be considered a standard procedure in the management of patients with SHH- and WNT-subtype medulloblastomas. The developed scoring system enables detection of 90–95% of hereditary forms while testing only 30–40 % of patients, improving diagnostic efficiency and optimizing resource utilization.

Key words: medulloblastoma, hereditary predisposition to tumors, genetic testing, scoring system, TP53, PTCH1, SUFU, APC, BRCA2, PALB2, ELP1, GPR161

For citation: Meshcheryakova T.I., Zheludkova O.G., Kozhanova T.V., Zhylina S.S., Abramov A.A., Nesterova Yu.A., Polushkina O.B., Postnikova T.V., Korneev D.Yu. Genetic screening algorithm for children with medulloblastoma: a scoring system for stratifying the risk of hereditary variants. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):31–40.

Information about the authors

T.I. Meshcheryakova: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, Associate Professor of the Department of General and Medical Genetics at the Institute of Biomedicine of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mescheryakovat2@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6020-0758>, SPIN-код: 9429-0318

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: zheludkovaog@zdrav.mos.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>

S.S. Zhylina: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L.O. Badalyan of the Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhilinas@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>

T.V. Kozhanova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Academician L.O. Badalyan of the Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozhanovatv@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>

A.A. Abramov: Researcher of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, Researcher at the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: arhelios@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0481-483X>

Yu.A. Nesterova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the 2nd Oncology Department of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: nesterovaya1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2797-6815>

O.B. Polushkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Oncology Department of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: polushkinaob@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>

T.V. Postnikova: Pediatric Oncologist in the 2nd Oncology Department of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: postnikovatv@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>

D.Yu. Korneev: Pediatric Oncologist of the 2nd Oncology Department of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: korneevdy@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2940-1647>

Authors' contribution

T.I. Meshcheryakova: article design development, data collection, analysis of the data obtained and scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the list of references, composing a resume

O.G. Zheludkova, S.S. Zhylyina: development of the concept of a scientific article, discussing scientific aspects when writing a scientific article, scientific editing of the manuscript text

T.V. Kozhanova, A.A. Abramov: performing genetic research, analysis of the data obtained and scientific material, scientific editing of the manuscript text

O.B. Polushkina: clinical leadership, data collection, analysis of the data obtained and scientific material

Yu.A. Nesterova, T.V. Postnikova, D. Yu. Korneev: data collection, discussion of clinical aspects when writing a scientific article

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. В данном исследовании использованы деперсонифицированные данные пациентов, поэтому оно не требовало одобрения этическим комитетом. От законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на проведение генетического тестирования и использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Ethical approval was not required for this retrospective study, as only anonymized patient data were used. A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for conducting genetic testing and the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) в детском возрасте, составляя 15–20 % всех новообразований ЦНС [1]. В большинстве случаев заболевание манифестирует в возрасте от 2 до 8 лет (в среднем в 6 лет), при этом 50 % случаев приходится на детей младше 5 лет, а соотношение мальчиков и девочек составляет 2:1 [2].

Гистологическая классификация МБ выделяет 4 варианта: классический (68–80 %), десмопластический (7 %) с более благоприятным прогнозом у детей до 5 лет, нодулярный (3 %) и анапластический/крупноклеточный (10–22 %), характеризующийся более агрессивным клиническим течением [3].

Лечение МБ включает резекцию, химио- и лучевую терапию. Из-за тяжелых побочных эффектов лучевой терапии, таких как когнитивные нарушения, эндокринная дисфункция, нарушение роста, бесплодие и повышенный риск вторичных злокачественных новообразований, акцент сделан на ее минимизации или исключении, особенно у детей младше 3–5 лет.

Амплификация *MYC* – наиболее частый генетический дефект, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом [4].

Стратификация по гистотипу, возрасту, стадии, остаточной болезни, статусу *MYC* и молекулярной подгруппе делит пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска [5]. Для пациентов с низким и средним риском (характеризующихся возрастом старше 3 лет, отсутствием метастатической и/или остаточной болезни, гистотипом, отличным от анапластического, отсутствием амплификации *MYC* и/или мутаций в гене *TP53*) 5-летняя общая выживаемость составляет от 75 % до более чем 90 %, в то время как у пациентов с высоким риском – около 50–75 % [5–7].

В 2010 г. на консенсусной конференции в Бостоне были определены 4 молекулярные подгруппы МБ (WNT, SHH, Group 3 и Group 4), отличающиеся молекулярно-генетическим профилем, биологическим поведением, чувствительностью к терапии и прогнозом [8]. Данное деление получило подтверждение в классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г.

Особый интерес представляет вклад наследственных опухолевых синдромов в развитие МБ, поскольку своевременная их диагностика позволяет проводить стратификацию риска, корректировать тактику лечения и интегрировать пациентов в таргетные и иммуноориентированные медицинские исследования.

По данным крупных когортных исследований, у 5–15 % пациентов МБ обусловлена герминальными мутациями в генах предрасположенности к опухолям, причем в подгруппе SHH данный показатель может достигать 20 % [9]. Наиболее часто выявляют нарушение работы генов, участвующих в регуляции сигнального пути Sonic Hedgehog (*PTCH1*, *SUFU*), генов-супрессоров опухолевого роста и системы репарации ДНК (*TP53*, *BRCA2*, *PALB2*), WNT-сигнального пути (*APC*) и генов, участвующих в онтогенезе мозжечка (*ELP1*, *GPR161*). Эти гены определяют спектр наследственных опухолевых синдромов с высоким риском возникновения МБ, а также молекулярные подгруппы самой опухоли.

Наиболее известный и клинически значимый наследственный опухолевый синдром – синдром Горлина (или синдром невоидной базальноклеточной карциномы, синдром базальноклеточных невусов). Он обусловлен герминальными мутациями в генах *PTCH1* или *SUFU*, которые кодируют ключевые компоненты сигнального пути Sonic Hedgehog. Нарушение работы этих генов приводит к конститутивной его активации и, как следствие, к повышенному риску опухолей, прежде всего базальноклеточной карциномы и МБ.

Для патогенных вариантов в гене *PTCH1* риск развития МБ относительно невысок – меньше нескольких процентов, а вот для патогенных вариантов в гене *SUFU* риск развития подгруппы SHH МБ существенно выше [10]. Как правило, эти опухоли манифестируют в раннем детском возрасте и имеют десмопластический или нодулярный тип гистологического строения. К поражениям, не затрагивающим ЦНС, относятся одонтогенные кератокисты (часто встречающиеся при *PTCH1*, но не описанные у носителей *SUFU*), которые редко подвергаются злокачественной трансформации. Кроме того, могут развиваться фибромы, преимущественно в сердце и яичниках. Наиболее

важно знать, что у пораженных лиц развиваются базальноклеточные карциномы, распространенность которых увеличивается с возрастом, после лучевой терапии и чрезмерного воздействия ультрафиолетового излучения. Регулярные осмотры дерматолога и стоматолога, эхокардиография для выявления фибром сердца и ультразвуковое исследование для выявления фибром яичников у женщин рекомендуются всем носителям герминальной мутации в гене *PTCH1* [11].

Другой ключевой синдром — синдром Ли–Фраумени (или *hTP53*с, наследственный синдром *TP53*-зависимых опухолей), связанный с герминальными мутациями в гене *TP53* [12]. У пациентов с синдромом Ли–Фраумени встречается широкий спектр различных новообразований: саркомы мягких тканей, остеосаркомы, аденокарциномы, рак молочной железы, опухоли ЦНС, лейкозы. МБ при этом синдроме почти всегда относится к подгруппе SHN и отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Анапластический гистологический вариант SHN является патогномичным маркером высокой вероятности синдрома Ли–Фраумени [13].

Важно знать, что у носителей патогенных вариантов в гене *TP53* лучевая терапия несет особенно высокий риск возникновения вторичных опухолей и радиоиндуцированных новообразований. Это заставляет пересматривать стандартные протоколы лечения, искать режимы с меньшей дозой облучения, использовать протонную терапию, а также рассматривать альтернативные химиотерапевтические подходы.

Еще один пример наследственного опухолевого синдрома — синдром Тюрко, при котором опухоли ЦНС сочетаются с аденоматозом толстой кишки и высоким риском колоректального рака. Выделяют 2 типа синдрома Тюрко. Тип 2 проявляется семейным аденоматозным полипозом кишечника и связан с патогенными вариантами в гене *APC*. При данном типе МБ преимущественно имеет классический гистологический вариант и относится к молекулярной подгруппе WNT. Синдром Тюрко 1-го типа обусловлен биаллельными вариантами в генах системы MMR — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и др. При этом типе чаще формируются высокозлокачественные глиомы, однако случаи МБ также описаны [14, 15].

В последние годы расширился перечень генов, ассоциированных с повышенным риском возникновения МБ. К консенсусным генам предрасположенности к МБ относятся *APC*, *BRCA2*, *ELP1*, *GPR161*, *PALB2*, *PTCH1*, *SUFU*, *TP53*. Показано, что герминальные мутации в генах *ELP1* и *GPR161* оказались достаточно частыми у детей с врожденной МБ подгруппы SHN и, по данным последних работ, могут являться одними из наиболее распространенных причин наследственной предрасположенности именно в этой подгруппе [16].

Герминальные мутации генов *BRCA2* и *PALB2* нередко сопровождаются фенотипом анемии Фанкони с сочетанием гематологических изменений

и повышенным риском солидных опухолей, в том числе МБ, что дополнительно усложняет тактику лечения и медицинского сопровождения.

Далее рассмотрим соотношение наследственных факторов с молекулярными подгруппами МБ.

Подгруппа SHN МБ составляет около трети всех случаев и характеризуется двумя пиками возрастной манифестации: от 3 до 4 лет и от 8 до 9 лет [17]. У детей младшего возраста в этой подгруппе преобладают десмопластические и нодулярные гистологические варианты. Для подгруппы SHN типичны как соматические, так и герминальные мутации в генах сигнального пути Sonic Hedgehog (*PTCH1*, *SUFU*, *SMO*), а также амплификации *GLI1/2* и *MYCN*. Именно подгруппа SHN ассоциирована с большинством наследственных форм заболевания, включая синдромы Горлина, Ли–Фраумени, а также с патогенными вариантами в генах *BRCA2*, *PALB2*, *ELP1* и *GPR161*. Согласно современным данным, герминальные мутации в генах предрасположенности обнаруживаются примерно у 20 % пациентов с МБ подгруппы SHN, что определяет ее как приоритетную для обязательного генетического тестирования [9].

Подгруппа WNT МБ встречается реже, примерно в 10 % случаев, но отличается более благоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость превышает 90 %. Для этой подгруппы характерны подростковый возраст дебюта и классическое гистологическое строение. На молекулярном уровне почти во всех случаях обнаруживаются соматические мутации *CTNNB1*. Герминальные мутации в гене *APC*, ассоциированные с синдромом Тюрко или семейным аденоматозным полипозом кишечника, выявляются у небольшой доли пациентов с МБ, но практически исключительно при подгруппе WNT. Осведомленность о гастроэнтерологическом анамнезе и семейной истории заболевания существенно облегчает диагностику данного синдрома. Носители патогенных вариантов в гене *APC* требуют долгосрочного мультидисциплинарного наблюдения в плане реализации риска развития как опухолей ЦНС, так и множественных полипов толстого кишечника с их злокачественной трансформацией [9].

Подгруппы Group 3 и Group 4 встречаются чаще всего, вместе составляя до 60 % всех МБ. Для Group 3 характерны более агрессивное клиническое течение, высокая частота рецидивов и амплификация онкогена *MYC*. Group 4 — самая распространенная подгруппа со средним по тяжести прогнозом, во многом зависящим от конкретных хромосомных перестроек. Роль наследственных факторов в этих двух подгруппах изучена в меньшей степени. В целом вклад герминальных мутаций здесь меньше, чем в подгруппе SHN, однако в литературе описаны варианты в *ELP1* и ряде других генов, участвующих в онтогенезе мозжечка. Можно ожидать, что по мере накопления данных полногеномного секвенирования (WGS) мы будем находить все новые генетические ассоциации [9].

Таким образом, молекулярные подгруппы МБ различаются по частоте встречаемости и спектру наследственных синдромов (табл. 1). Подгруппы SHH и WNT ассоциированы с максимальным числом герминальных мутаций.

Понимание наследственной природы МБ имеет принципиальное значение для выбора терапии. Для пациентов подгруппы SHH, особенно при наличии мутаций в генах *PTCH1* и *SUFU*, активно изучаются ингибиторы сигнального пути Sonic Hedgehog (висмодегиб, сонидегиб и др.). Эти препараты продемонстрировали противоопухолевую активность при МБ подгруппы SHH и базальноклеточной карциноме, однако их широкое применение у детей ограничено выраженным влиянием на рост и развитие костной ткани, проявляющимся нарушением окостенения эпифизарных зон и деформацией скелета [18]. Поэтому сегодня эти препараты рассматриваются скорее как опция для подростков и взрослых или как краткосрочная терапия в рамках клинических исследований, а не как широкая стандартная практика.

Наследственные синдромы, сопровождающиеся повышенной радиочувствительностью (синдромы Горлина, Ли–Фраумени, Тюрко 1-го типа), требуют рационального назначения лучевой терапии. У таких пациентов отмечается высокая частота возникновения вторичных опухолей, включая радиоиндуцированные новообразования кожи и ЦНС. В связи с этим все более актуальными становятся применение протоколов с щадящими схемами облучения, использование протонной терапии и поиск альтернативных схем, позволяющих снизить лучевую нагрузку без снижения онкологического контроля. Например, для пациентов с МБ подгруппы WNT с более благоприятным течением и неподтвержденной наследственной природой опухоли уже реализуются протоколы с существенным снижением дозы облучения и химиотерапии в целях минимизации поздних когнитивных и эндокринных изменений.

Открываются перспективы использования препаратов, действующих на системы репарации ДНК. При герминальных мутациях в генах *BRCA2* и *PALB2* опухоль имеет дефицит гомологичной рекомбинации, что теоретически делает ее чувствительной

к PARP-ингибиторам (лекарственные средства, блокирующие активность фермента поли(АДФ-рибозо) полимеразы) [19]. Подобные подходы уже активно применяются при лечении рака молочной железы и яичников. Аналогично у пациентов с биаллельными вариантами в генах системы MRR и большой мутационной нагрузкой уже продемонстрирована эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при лечении ряда опухолей, включая глиобластому. Для МБ такие подходы находятся на стадии клинических испытаний и, возможно, в будущем станут опцией для небольшой, но крайне тяжелой группы пациентов [9].

Современные данные свидетельствуют о недооцененном вкладе наследственных факторов в развитие МБ. Крупномасштабные исследования показывают, что около 10–15 % детей с МБ несут герминальные мутации в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами [9, 16]. Это обосновывает необходимость проведения расширенного генетического тестирования (таргетное секвенирование, а при необходимости – экзомные/геномные исследования) детей с МБ. Результаты такого тестирования позволяют не только стратифицировать риск у большинства пациентов, но и провести каскадное семейное тестирование, оптимизировать лечение и вторичную профилактику.

Целью данной работы является разработка алгоритма скрининга с балльной системой стратификации риска наследственных вариантов МБ для рационального отбора пациентов на генетическое тестирование.

Материалы и методы

В исследование включена когорта из 26 пациентов с МБ в возрасте от 0 до 18 лет, получавших химиотерапию в ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» в 2024–2025 гг. Определение подгруппы МБ выполнялось с использованием технологии NanoString или метилирования ДНК. Генетическая консультация проведена всем пациентам. В 11 случаях проводилось исследование герминальных мутаций ДНК, выделенной из периферической крови, с помощью метода параллельного секвенирования (полноэкзомное (WES)) и секвенирования по Сэнгеру.

Таблица 1. Молекулярные подгруппы МБ: частота встречаемости и ассоциированные наследственные синдромы

Table 1. Molecular subgroups of medulloblastoma (MB): prevalence and associated hereditary syndromes

Параметр Parameter	Подгруппа МБ Subgroups MB			
	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Частота встречаемости, % Frequency, %	10	30	25	35
Наследственные синдромы (гены) Hereditary syndromes (gens)	Синдром Тюрко 2-го типа (<i>APC</i>), или семейный аденоматозный полипоз кишечника <i>Turcot II syndrome (APC), or familial adenomatous polyposis</i>	– Синдром Горлина (<i>PTCH1, SUFU</i>); – <i>Gorlin syndrome (PTCH1, SUFU)</i> ; – синдром Ли–Фраумени (<i>TP53</i>); – <i>Li–Fraumeni syndrome (TP53)</i> ; – анемия Фанкони (биаллельные варианты в генах <i>BRCA2, PALB2</i>); – <i>Fanconi anemia (biallelic BRCA2, PALB2 variants);</i> – <i>ELP1 u/and GPR161</i>	Преимущественно соматические мутации, редкие случаи герминальной мутации <i>ELP1</i> [16] <i>Predominantly somatic mutations, rare germline ELP1 variants [16]</i>	

Таблица 2. Характеристики группы пациентов с МБ, направленных на генетическое тестирование (n = 11)
Table 2. Characteristics of MB patients referred for genetic testing (n = 11)

№	Пол Sex	Возраст манифестации Age at onset	Молекулярная подгруппа Molecular subgroup	Гистотип Histological subtype	Фенотип Phenotype	Семейный анамнез Family history	Баллы Points	Вид исследова- ния Investigation method	Патогенный генетический вариант Pathogenic genetic variant
1	Женский Female	9 лет/years	SHN	Анапластический/ крупноклеточный Anaplastic/large cell		Отягощен Positive	6	WES	<i>TP53</i> c.38_44delinsTCC (het) p.Cys13Phefs*36
2	Мужской Male	11 лет/ years	WNT	Классический Classic	Полипоз кишечника <i>Polyposis coli</i>	Отягощен Positive	5	WES	<i>APC</i> c.4101_4104del (het) p.Q1367Hfs*47
3	Мужской Male	1 год/year	SHN	Десмопластиче- ский нодулярный Desmoplastic nodular	Макроцефалия <i>Macrocephaly</i>	Не отягощен Negative	7	WES	<i>SUFU</i> c.954del (het) p.Asn319ThrfsTer42
4	Мужской Male	9 месяцев/ months	SHN	Десмопластиче- ский Desmoplastic	Макроцефалия, ямочки на ладонях и стопах <i>Macrocephaly, pits of palms and soles</i>	Отягощен Positive	8	WES	<i>PTCH1</i> c.3419T>G (het) p.Leu1140Arg
5	Женский Female	1 год/year	SHN	Классический Classic	Задержка физического и психомоторного развития, микроцефалия, атрезия ануса, кофейные пятна <i>Global developmental delay, microcephaly, anal atresia, Café-au-lait spots</i>	Не отягощен Negative	6	WES	<i>PALB2</i> c.18del (homo) p.Lys7SerfsTer11
6	Мужской Male	5 лет/years	SHN	Классический с нодулярностью Classic with nodularity		Не отягощен Negative	4	WES	<i>ELP1</i> c.3578del (het) p.Ser1193TyrfsTer30
7	Мужской Male	12 лет/ years	SHN	Анапластический/ крупноклеточный Anaplastic/large cell	Асимметрия лица, крипторхизм <i>Facial asymmetry, cryptorchidism</i>	Не отягощен Negative	5	<i>TP53</i>	Патогенные и вероятно пато- генные варианты не выявлены <i>Pathogenic and likely pathogenic variants not detected</i>
8	Женский Female	4 года/ years	Group 3	Анапластический/ крупноклеточный Anaplastic/large cell	Задержка моторного развития, лицевой дисморфизм, гипертрофия стопы, акромирия, широкие стопы, брахидактилия стоп, неполная синдактилия 2–3-го пальцев <i>Motor delay, facial dysmorphism, hypertrophy of the back, acromikria, broad feet, brachydactyly of feet, partial syndactyly of 2–3 toes</i>	Отягощен Positive	4	WES	Патогенные и вероятно пато- генные варианты не выявлены <i>Pathogenic and likely pathogenic variants not detected</i>
9	Мужской Male	5 лет/years	Group 3	Классический Classic		Отягощен Positive	1	WES	Патогенные и вероятно пато- генные варианты не выявлены <i>Pathogenic and likely pathogenic variants not detected</i>
10	Женский Female	6 лет/years	Group 4	Классический Classic	Эпилепсия, ожирение <i>Epilepsy, obesity</i>	Не отягощен Negative	1	WES	<i>SCN1A</i> c.5657A>G (het) p.Asn1886Ser
11	Мужской Male	11 лет/ years	Group 4	Классический Classic	Поликистоз почек <i>Polycystic kidney disease</i>	Отягощен Positive	2	WES	Патогенные и вероятно пато- генные варианты не выявлены <i>Pathogenic and likely pathogenic variants not detected</i>

Примечание. *TP53* – автоматическое прямое секвенирование гена *TP53* по методу Сэнгера.

Note. *WES* – whole exome sequencing; *TP53* – Sanger sequencing of gene *TP53*

Результаты

Когорта пациентов с МБ включала 17 мальчиков и 9 девочек. Молекулярная классификация опухоли выполнена у 20 пациентов: SHN – 8 (38 %) случаев, WNT – 1 (5 %), Group 3 – 5 (24 %), Group 4 – 6 (29 %). У 6 (23 %) пациентов молекулярная подгруппа не определена. Генетическое тестирование рекомендовано 13 (50 %) пациентам. В 11 случаях исследованы герминальные мутации ДНК периферической крови: WES ($n = 10$), таргетное секвенирование гена *TP53* ($n = 1$). Патогенные варианты выявлены у 6 (55 %) пациентов. Синдром Горлина диагностирован в 2 случаях, по 1 пациенту было с синдромом Ли–Фраумени, синдромом Тюрко 2-го типа, анемией Фанкони (*PALB2*) и мутацией в гене *ELP1*. В выявленных случаях наследственных форм МБ относилась к подгруппам SHN ($n = 5$; 83 %) или WNT ($n = 1$; 17 %). В 1 случае МБ подгруппы SHN анапластического/крупноклеточного варианта секвенирование гена *TP53* не выявило патогенных/вероятно патогенных вариантов. Однако иммуногистохимический анализ ткани опухоли показал потерю экспрессии *TP53*. Рекомендовано выполнение мультиплексной лигазной цепной реакции (MLPA) для выявления протяженных делеций в гене *TP53*. Негативный результат MLPA позволяет подтвердить соматический характер мутации и исключить синдром Ли–Фраумени у пациента.

Патогенные и вероятно патогенные варианты отсутствовали во всех случаях МБ Group 3 и Group 4. Особый интерес представляли 3 случая с отягощенным семейным онкологическим анамнезом: пациент № 8 – рак молочной железы у матери, пациент № 9 – смерть сиблинга в 5 лет от анапластической МБ, и пациент № 11 – рак желудка у бабушки в 49 лет. Этим пациентам дополнительно было рекомендовано выполнение WGS для выявления редких вариантов предрасположенности к МБ. У 1 ребенка с МБ Group 4 и эпилепсией выявлен гетерозиготный вариант в гене *SCN1A*. Данный вариант по ACMG расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью и может быть связан с пароксизмальными состояниями. Результаты нашего исследования представлены в табл. 2.

Актуальной задачей остается разработка алгоритма рационального генетического скрининга, минимизирующего финансовые затраты при максимальной диагностической эффективности.

Мы предлагаем стратегию клинического отбора пациентов на генетическое тестирование, использующую балльную систему оценки индивидуальных, гистологических и семейных признаков. Данная система стратификации риска разработана нами с учетом данных международных когортных исследований, демонстрирующих концентрацию 90 % наследственных форм при МБ подгруппы SHN, а также собственных клинических наблюдений.

Алгоритм клинического отбора пациентов с медуллобластомой на генетическое тестирование

Шаг 1. Молекулярная классификация опухоли

Всем детям с верифицированным диагнозом МБ рекомендуется обязательная молекулярная классификация опухоли с использованием технологии nCounter NanoString или ДНК-метилирования для определения подгруппы (WNT, SHN, Group 3 или Group 4). Молекулярная принадлежность опухоли является основным предиктором возможной наследственной предрасположенности.

Пациентам с МБ подгрупп SHN и WNT показано генетическое тестирование, поскольку они содержат 90–95 % всех наследственных форм заболевания. У пациентов с МБ Group 3 и Group 4 частота наследственных форм не превышает 2 %, поэтому тестирование проводится только при наличии дополнительных признаков высокого риска.

Шаг 2. Балльная система стратификации

Применяется балльная система оценки вероятности наследственных форм МБ. Каждому клиническому признаку присваивается определенное количество баллов, общая сумма определяет необходимость генетического тестирования. Критерии балльной оценки представлены в табл. 3.

Таблица 3. Критерии балльной оценки стратификации наследственных форм МБ

Table 3. Scoring criteria for stratification of hereditary MB forms

Клинический признак Clinical feature	Баллы Points
Подгруппа SHN или WNT SHN or WNT subtype	3
Возраст манифестации < 3 или > 15 лет Age at manifestation <3 or >15 years	2
Анапластический/крупноклеточный гистологический тип SHN Anaplastic/large cell SHN histology	2
Десмопластический или нодулярный гистологический тип Desmoplastic or nodular histology	1
Дисморфичный фенотип и пороки развития (макроцефалия, микроцефалия, базальноклеточные невусы, пятна цвета «кофе с молоком») Dysmorphic features and congenital anomalies (macrocephaly, microcephaly, basal cell nevi, café-au-lait spots)	1
Отягощенный семейный анамнез (установленный наследственный опухолевый синдром у близких родственников, опухоли ЦНС, саркомы в детском возрасте, рак молочной железы у родственников < 40 лет, полипоз кишечника) Positive family history (confirmed hereditary cancer syndrome in first-degree relatives, CNS tumors, childhood sarcomas, breast cancer in relatives < 40 years, polyposis coli)	1

Шаг 3. Принятие решения о генетическом тестировании

Решение о проведении генетического тестирования принимается на основе суммарного количества баллов:

≥ 4 баллов — высокий риск наследственной формы, рекомендуется обязательное генетическое тестирование;

1–3 — средний риск, тестирование рекомендуется по совместному решению онколога и клинического генетика;

0 баллов — низкий риск, достаточно динамического наблюдения.

Для пациентов с МБ Group 3 и Group 4 тестирование показано только при ≥ 3 баллов.

Особая рекомендация: при анапластическом/крупноклеточном гистотипе SHN МБ из-за высокого риска синдрома Ли–Фраумени показано незамедлительное молекулярно-генетическое исследование гена *TP53* методом прямого секвенирования по Сэнгеру. При отрицательном результате целесообразно выполнить MLPA для выявления протяженных делеций *TP53*. При полном исключении патогенных вариантов гена *TP53* — WES/WGS для поиска других наследственных опухолевых синдромов.

Преимуществами балльной системы являются стандартизированный отбор пациентов и высокая эффективность диагностики наследственных форм МБ с 5–15 % до 25–40 % при одновременной экономии ресурсов (генетическое тестирование требуется 30–40 % пациентов вместо 100 %).

Клинические случаи

Девочка, 9 лет (пациентка № 1), МБ подгруппы SHN, анапластический/крупноклеточный вариант, бабушка умерла в возрасте 38 лет от рака молочной железы. Баллы: 3 + 2 + 1 = 6. Рекомендовано генетическое тестирование. По результатам WES выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 5 гена *TP53* (chr3:15635477: c.38_44delinsTCC, p.Cys13Phefs*36, NM_001370658.1) в гетерозиготном состоянии, приводящий к остановке синтеза полнофункционального белка в 146-й позиции. Гетерозиготные варианты в гене *TP53* описаны у пациентов с синдромом Ли–Фраумени.

Мальчик, 11 лет (пациент № 2), МБ подгруппы WNT, классический вариант. С рождения выявлены врожденные пороки развития: атрезия ануса и прямой кишки, свищевая форма, гипоспадия, постакиальная полидактилия левой кисти. В возрасте 6 лет диагностирован полипоз толстого кишечника. У отца в возрасте 32 лет, у бабушки и прабабушки пробанда по отцовской линии диагностирован рак толстого кишечника. Баллы: 3 + 1 + 1 = 5. Рекомендовано генетическое тестирование. По результатам WES выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *APC* (chr5:112839693: c.4101_4104del, p.Q1367Hfs*47, NM_000038.6) в гетерозиготном состоянии. Гетерозиготные варианты в гене *APC* описаны у пациентов с синдромом Тюрко 2-го типа.

Мальчик, 9 месяцев (пациент № 4), МБ подгруппы SHN, десмопластический вариант, у матери — множественные кожные фибромы, одонтогенные кератокисты, миома матки, у бабушки в возрасте 52 лет диагностирована базальноклеточная карцинома. Фенотип пациента: макроцефалия, кожные ямочки в области

ладоней и подошв стоп. Баллы: 3 + 2 + 1 + 1 + 1 = 8. Рекомендовано генетическое тестирование. По результатам WES выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 20 гена *PTCH1* (chr9:95453508: c.3419T>G, p.Leu1140Arg, NM_000264.5) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1140-й позиции белка. Гетерозиготные варианты в гене *PTCH1* могут являться причиной синдрома Горлина.

Девочка, 1 год (пациентка № 5), МБ подгруппы SHN, классический вариант. После рождения диагностирован порок развития: атрезия ануса, свищевая форма. Ребенок развивался с темповой задержкой моторного и физического развития. Фенотип пациентки: микроцефалия, дистопия ануса, множественные мелкие пятна цвета «кофе с молоком». Баллы: 3 + 2 + 1 = 6. Рекомендовано генетическое тестирование. Ввиду схожести фенотипических признаков пробанда с фенотипом синдрома Ниймеген проводилось молекулярно-генетическое исследование гена *NBN* — мажорной мутации c.657_661del (p.Lys219Asnfs*16) не выявлено. Диагностический поиск был продолжен. По результатам WES выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 1 гена *PALB2* (chr16:23641139: c.18del, p.Lys7SerfsTer11, NM_024675.4) в гомозиготном состоянии. Варианты в гене *PALB2* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с анемией Фанкони, группа комплементации N.

Обсуждение результатов

Полученные результаты хорошо коррелируют с предложенной нами балльной системой и подтверждают ее применимость в реальной клинической практике. В исследуемой когорте у 11 пациентов было проведено генетическое тестирование, при этом у 6 (55 %) детей выявлены патогенные герминальные варианты в генах предрасположенности к опухолям (*PTCH1*, *SUFU*, *TP53*, *APC*, *PALB2*, *ELP1*). Во всех этих случаях МБ относилась к подгруппам SHN или WNT, что полностью согласуется с положением алгоритма о приоритете генетического тестирования именно в этих молекулярных подгруппах. Фактическое выявление наследственных форм МБ в подгруппах SHN и WNT в нашей выборке достигает 100 %, тогда как среди пациентов с Group 3 и Group 4 патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, обнаружено не было.

Важно, что все пациенты с подтвержденными наследственными синдромами (Горлина, Ли–Фраумени, Тюрко 2-го типа, анемия Фанкони, *ELP1* ассоциированная предрасположенность) набирали ≥ 4 баллов по разработанной шкале, т. е. попадали в группу высокого риска, при которой генетическое тестирование является обязательным. Это демонстрирует высокую чувствительность алгоритма. Одновременно алгоритм позволил ограничить тестирование примерно половиной пациентов (50 % потенциально тестируемых при полном охвате), что подтверждает его ресурсосберегающий характер.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с МБ Group 3 и Group 4. В наше исследование целенаправленно были включены дети с этими молекулярными подгруппами при наличииотягощенного семейного онкологического анамнеза и дополнительных фенотипических особенностей, даже если их суммарная балльная оценка по предложенной шкале была низкой (1–2 балла). Такой подход отражает исследовательскую задачу – не только подтвердить работоспособность алгоритма в подгруппах с ожидаемо высокой частотой наследственных форм (SHN и WNT), но и апробировать его в клинически подозрительных, формально низкобалльных случаях Group 3 и Group 4. В 3 наблюдениях с МБ Group 3 и Group 4 по результатам WES патогенные и вероятно патогенные варианты не выявлены, однако отягощенный семейный онкологический анамнез и наличие фенотипических особенностей послужили основанием для рекомендации WGS. Именно такие случаи демонстрируют важность селективного, но неполного отказа от генетического поиска в Group 3 и Group 4. В перспективе это может способствовать идентификации новых генов предрасположенности и уточнению роли наследственных факторов в этих молекулярных подгруппах.

Показателен также пример пациента с МБ подгруппы SHN анапластического/крупноклеточного варианта, у которого при секвенировании гена *TP53* патогенные варианты не были обнаружены, однако результаты иммуногистохимического исследования опухоли указывали на потерю экспрессии *TP53*. Этот случай демонстрирует необходимость дополнительной диагностики (MLPA, WGS) при высоком клинико-морфологическом подозрении на синдром Ли–Фраумени, что полностью соответствует логике алгоритма: высокий балл и специфический гистоло-

гический вариант служат основанием не только для стандартного генетического исследования, но и для расширения методик анализа при отрицательных первичных результатах.

Заключение

Наследственные формы МБ представляют собой значимую клиническую проблему, требующую своевременной диагностики. Понимание генетической предрасположенности уже сегодня определяет выбор терапии, объем лучевого воздействия, тактику наблюдения и профилактику вторичных опухолей.

Предложенная балльная система стратификации позволяет эффективно отбирать пациентов для генетического тестирования, фокусируясь на подгруппах SHN и WNT, при которых можно диагностировать до 90–95 % наследственных форм МБ. Однако подгруппы Group 3 и Group 4 не следует полностью исключать из генетического скрининга, особенно при наличии отягощенного семейного онкологического анамнеза, анапластического гистологического варианта или редких фенотипических признаков (например, микроцефалия, радиальная аплазия). Важно помнить, что анапластический/крупноклеточный гистотип SHN МБ является патогномоничным маркером синдрома Ли–Фраумени (*TP53*) и также встречается при анемии Фанкони (*BRCA2/PALB2*). Данный вариант МБ требует обязательного генетического тестирования.

Включение разработанной балльной системы в клиническую практику может стать эффективным инструментом персонализированной маршрутизации пациентов с МБ к генетическому обследованию, а также платформой для дальнейшего изучения роли наследственных факторов прежде всего в малоизученных подгруппах Group 3 и Group 4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Suk Y., Gwynne W.D., Burns I., Venugopal C., Singh S.K. Childhood medulloblastoma: an overview. *Methods Mol Biol.* 2022;2423:1–12. doi: 10.1007/978-1-0716-1952-0_1.
2. Raleigh D., Raffel C., Haas-Kogan D.A. Embryonal tumors. In: Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. (eds.). *Pediatric CNS tumors.* Pediatric Oncology. Springer, Cham, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-30789-3_5.
3. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica.* 2007;114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
4. Ryan S.L., Schwalbe E.C., Cole M., Lu Y., Lusher M.E., Megahed H., O'Toole K., Nicholson S.L., Bogner L., Garami M., Hauser P., Korshunov A., Pfister S.M., Williamson D., Taylor R.E., Ellison D.W., Bailey S., Clifford S.C. *MYC* family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):501–13. doi: 10.1007/s00401-011-0923-y.
5. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., Kool M., Dufour C., Vassal G., Milde T., Witt O., von Hoff K., Pietsch T., Northcott P.A., Gajjar A., Robinson G.W., Padovani L., André N., Massimino M., Pizer B., Packer R., Rutkowski S., Pfister S.M., Taylor M.D., Pomeroy S.L. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):821–31. doi: 10.1007/s00401-016-1569-6.
6. Shi X., Liu S., Sun X., Li Y., Jiang M. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with medulloblastoma having defined molecular subtypes. *Adv Radiat Oncol.* 2025;10(9):101796. doi: 10.1016/j.adro.2025.101796.
7. Northcott P.A., Robinson G.W., Kratz C.P., Mabbott D.J., Pomeroy S.L., Clifford S.C., Rutkowski S., Ellison D.W., Malkin D., Taylor M.D., Gajjar A., Pfister S.M. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):11. doi: 10.1038/s41572-019-0063-6.
8. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., Eberhart C.G., Parsons D.W., Rutkowski S., Gajjar A., Ellison D.W., Lichter P., Gilbertson R.J., Pomeroy S.L., Kool M., Pfister S.M. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465–72. doi: 10.1007/s00401-011-0922-z.
9. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S., Grund K.B., Brugières L., Jones D.T.W., Pajtler K.W.,

- Morrissy A.S., Kool M., Sturm D., Chavez L., Ernst A., Brabetz S., Hain M., Zichner T., Segura-Wang M., Weischenfeldt J., Rausch T., Mardin B.R., Zhou X., Baciu C., Lawerenz C., Chan J.A., Varlet P., Guerrini-Rousseau L., Fuhs D.W., Grajkowska W., Hauser P., Jabado N., Ra Y.S., Zitterbart K., Shringarpure S.S., De La Vega F.M., Bustamante C.D., Ng H.K., Perry A., MacDonald T.J., Hernáiz Driever P., Bendel A.E., Bowers D.C., McCowage G., Chintagumpala M.M., Cohn R., Hassall T., Fleischhack G., Eggen T., Wesenberg F., Feychting M., Lannering B., Schüz J., Johansen C., Andersen T.V., Röösl M., Kuehni C.E., Grotzer M., Kjaerheim K., Monoranu C.M., Archer T.C., Duke E., Pomeroy S.L., Shelagh R., Frank S., Sumerauer D., Scheurlen W., Ryzhova M.V., Milde T., Kratz C.P., Samuel D., Zhang J., Solomon D.A., Marra M., Eils R., Bartram C.R., von Hoff K., Rutkowski S., Ramaswamy V., Gilbertson R.J., Korshunov A., Taylor M.D., Lichter P., Malkin D., Gajjar A., Korbel J.O., Pfister S.M. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785–98. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0.
10. Guerrini-Rousseau L., Dufour C., Varlet P., Masliah-Planchon J., Bourdeaut F., Guillaud-Bataille M., Abbas R., Bertozzi A.I., Fouyssac F., Huybrechts S., Puget S., Bressac-De Paillerets B., Caron O., Sevenet N., Dimaria M., Villebasse S., Delattre O., Valteau-Couanet D., Grill J., Brugières L. Germline *SUFU* mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk, and prognosis. *Neuro Oncol.* 2018;20(8):1122–32. doi: 10.1093/neuonc/nox228.
11. Foulkes W.D., Kamihara J., Evans D.G.R., Brugières L., Bourdeaut F., Molenaar J.J., Walsh M.F., Brodeur G.M., Diller L. Cancer surveillance in Gorlin syndrome and rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):62–7. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0595.
12. Kolodziejczak A.S., Guerrini-Rousseau L., Planchon J.M., Ecker J., Selt F., Mynarek M., Obrecht D., Sill M., Autry R.J., Stutheit-Zhao E., Hirsch S., Amouyal E., Dufour C., Ayrault O., Torrejon J., Waszak S.M., Ramaswamy V., Pentikainen V., Demir H.A., Clifford S.C., Schwalbe E.C., Massimi L., Snuderl M., Galbraith K., Karajannis M.A., Hill K., Li B.K., Walsh M., White C.L., Redmond S., Loizos L., Jakob M., Kordes U.R., Schmid I., Hauer J., Blattmann C., Filippidou M., Piccolo G., Scheurlen W., Farrag A., Grund K., Sutter C., Pietsch T., Frank S., Schewe D.M., Malkin D., Ben-Arush M., Sehested A., Wong T.T., Wu K.S., Liu Y.L., Carceller F., Mueller S., Stoller S., Taylor M.D., Tabori U., Bouffet E., Kool M., Sahm F., von Deimling A., Korshunov A., von Hoff K., Kratz C.P., Sturm D., Jones D.T.W., Rutkowski S., van Tilburg C.M., Witt O., Bougeard G., Pajtl K.W., Pfister S.M., Bourdeaut F., Milde T. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li–Fraumeni syndrome. *Neuro Oncol.* 2023;25(12):2273–86. doi: 10.1093/neuonc/noad114.
13. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., Castelo-Branco P., Baskin B., Ray P.N., Bouffet E., von Bueren A.O., Jones D.T., Northcott P.A., Kool M., Sturm D., Pugh T.J., Pomeroy S.L., Cho Y.J., Pietsch T., Gessi M., Rutkowski S., Bogner L., Klekner A., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Eberhart C.G., Fevre-Montange M., Fouladi M., French P.J., Kros M., Grajkowska W.A., Gupta N., Weiss W.A., Hauser P., Jabado N., Jouvett A., Jung S., Kumabe T., Lach B., Leonard J.R., Rubin J.B., Liao L.M., Massimi L., Pollack I.F., Shin R.Y., Van Meir E.G., Zitterbart K., Schüller U., Hill R.M., Lindsey J.C., Schwalbe E.C., Bailey S., Ellison D.W., Hawkins C., Malkin D., Clifford S.C., Korshunov A., Pfister S., Taylor M.D., Tabori U. Subgroup-specific prognostic implications of *TP53* mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2927–35. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5052.
14. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M., Krush A.J., Berk T., Cohen Z., Tetu B., Burger P.C., Wood P.A., Taqi F., Booker S.V., Petersen G.M., Offerhaus J.A., Tersmette A.C., Giardiello F.M., Vogelstein B., Kinzler K.W. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(13):839–47. doi: 10.1056/NEJM199503303321302.
15. Khattab A., Monga D.K. Turcot syndrome. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534782/> (appeal date: 20.02.2026).
16. Rees D., Gianferante D.M., Kim J., Stavrou T., Reaman G., Sapkota Y., Gramatges M.M., Morton L.M., Hudson M.M., Armstrong G.T., Freedman N.D., Huang W.Y., Diver W.R., Lori A., Luo W., Hicks B.D., Liu J., Hutchinson A.A., Goldstein A.M., Mirabello L. Frequency of pathogenic germline variants in pediatric medulloblastoma survivors. *Front Oncol.* 2024;14:1441958. doi: 10.3389/fonc.2024.1441958.
17. Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., Bouffet E., Clifford S.C., Hawkins C.E., French P., Rutka J.T., Pfister S., Taylor M.D. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1408–14. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4324.
18. Robinson G.W., Kaste S.C., Chemaitilly W., Bowers D.C., Laughton S., Smith A., Gottardo N.G., Partap S., Bendel A., Wright K.D., Orr B.A., Warner W.C., Onar-Thomas A., Gajjar A. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor. *Oncotarget.* 2017;8(41):69295–302. doi: 10.18632/oncotarget.20619.
19. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшиков И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Хамматова Л.А. Перспективы PARP-ингибиторов при лечении *BRCA*-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2022;12(1):48–55. doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55. [Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Khammatova L.A. Prospects of PARP inhibitors in treatment of *BRCA*-mutated pancreatic cancer: a literature review. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology.* 2022;12(1):48–55. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.03.2026. Принята в печать: 03.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2026. Accepted for publication: 03.04.2026.

Оценка качества жизни пациентов, перенесших противоопухолевую терапию злокачественных новообразований центральной нервной системы в детском возрасте

Ю.В. Диникина^{1, 2}, Н.В. Мулярова², В.В. Черников³, И.Л. Никитина², О.Г. Желудкова⁴, И.А. Кельмансон², А.Ю. Смирнова², Н.Г. Гойкалов², И.В. Винярская³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1;

⁴ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Актуальность. Согласно данным международной статистики, опухоли центральной нервной системы занимают лидирующие позиции в структуре детской онкологической заболеваемости. Применение мультимодальной стратегии противоопухолевой терапии на сегодняшний день позволяет достичь высокого уровня долгосрочной выживаемости, но зачастую с тяжелыми вариантами отдаленной токсичности. Изучение вопросов состояния здоровья излеченных пациентов и оценка их качества жизни (КЖ) в аспектах поиска управляемых факторов снижения токсичности лечения является актуальной проблемой детской онкологии и педиатрии.

Материалы и методы. В исследование включены 76 пациентов с подтвержденными диагнозами медуллобластомы (93,4 %) или атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (6,6 %), установленными в возрасте до 18 лет, по поводу которых проводилась противоопухолевая терапия. Для оценки КЖ использовался опросник Health Utilities Index версий Mark 2 и 3 (HUI2 и HUI3), состоящий из 15 вопросов. Было проанализировано влияние бремени болезни (гистологический тип опухоли, стадия и тип (первичная опухоль/рецидив) заболевания, включение высокодозной химиотерапии, объем лучевой терапии и операции) на показатели здоровья.

Результаты. Медиана возраста пациентов на момент анкетирования составила 11,7 года с медианой интервала после завершения специфического лечения 6,4 года. Респондентами в анкетировании являлись родители пациентов ($n = 37$; 48,7 %) и/или лечащий врач, осуществляющий медицинское наблюдение за ребенком ($n = 39$; 51,3 %). Среднее время, потраченное на заполнение опросника, составило $8,0 \pm 3,0$ мин. Частота снижения уровней составляющих здоровья по HUI2 и HUI3 достигла 47 % и 53 %, соответствуя легкой (66 % и 62 %), умеренной (27 % и 26 %) и тяжелой (7 % и 12 %) степеням нарушений. Функциональные нарушения здоровья в наибольшей степени касались таких составляющих КЖ, как когнитивные способности, эмоции, ощущение, подвижность, варьируя от умеренных до тяжелых. Статистически значимое негативное влияние на двигательные способности ($p = 0,02$), самообслуживание ($p = 0,05$) и мелкую моторику ($p = 0,01$) имела метастатическая стадия опухоли, у пациентов с рецидивами заболевания выявлено снижение когнитивного ($p = 0,03$) и эмоционального ($p = 0,002$) статусов, применение краниоспинального облучения было также ассоциировано со снижением когнитивных способностей ($p = 0,04$).

Выводы. Оценка КЖ пациентов с использованием HUI2 и HUI3 является простым и доступным методом для рутинного применения в клинической практике. У детей, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы или атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли, зарегистрированы статистически значимые отклонения составляющих здоровья, при этом неблагоприятными факторами риска являлись рецидив, метастатическая стадия заболевания и лучевая терапия в объеме краниоспинального облучения. Важно отметить, что, несмотря на высокий процент зарегистрированных отклонений в оцениваемых составляющих здоровья, более половины из них соответствовали нарушениям легкой и умеренной степени. Наиболее уязвимыми являлись двигательная сфера и когнитивные способности. Учитывая малочисленность выборки, нельзя говорить о высокой степени значимости полученных результатов, что требует продолжения исследований в указанной когорте больных, тем не менее таковые совпадают с международными литературными данными. Следует также отметить, что анкетирование дает оценку состояния здоровья пациентов в конкретный период, в то время как оно может значительно меняться с течением времени и на фоне многочисленных факторов, тем самым определяя необходимость динамического мониторинга.

Ключевые слова: педиатрия, медуллобластома, качество жизни, опухоли центральной нервной системы, детская онкология, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Мулярова Н.В., Черников В.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Кельмансон И.А., Смирнова А.Ю., Гойкалов Н.Г., Винярская И.В. Оценка качества жизни пациентов, перенесших противоопухолевую терапию злокачественных новообразований центральной нервной системы в детском возрасте. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):41–53.

Информация об авторах

Ю.В. Диникина: д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вероятностных методов в анализе СПбГУ, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Н.В. Мулярова: врач-гематолог, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» НМИЦ им. В.А. Алмазова; <https://www.orcid.org/0009-0003-1413-9775>
В.В. Черников: к.м.н., начальник методического аккредитационно-симуляционного центра НМИЦ здоровья детей, e-mail: vladfirst1@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0002-8750-9285>
И.Л. Никитина: д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: nikitina0901@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0003-4013-0785>
О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: clclud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>
И.А. Кельмансон: д.м.н., профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: kelmanson_ia@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-4449-2786>
А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: misha12_09@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>
Н.Г. Гойкалов: врач-детский эндокринолог НМИЦ им. В.А. Алмазова; <https://www.orcid.org/0009-0007-8269-2547>
И.В. Винярская: д.м.н., профессор РАН, заведующая лабораторией социальной педиатрии и качества жизни НМИЦ здоровья детей, e-mail: vinjarskaya@nczd.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1257-2212>

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста, обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование статьи
Н.В. Мулярова: сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста, обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование статьи
В.В. Черников: сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование статьи
И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова: концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста, обзор литературы, редактирование статьи
И.А. Кельмансон: концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование статьи
А.Ю. Смирнова: анализ материала, написание текста, редактирование статьи
Н.Г. Гойкалов: сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста, редактирование статьи
И.В. Винярская: анализ материала, редактирование статьи
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Assessment of quality of life in patients who underwent antineoplastic therapy for central nervous system malignancies in childhood

Yu. V. Dinikina^{1,2}, N. V. Muhtarova², V. V. Chernikov³, I. L. Nikitina², O. G. Zheludkova⁴, I. A. Kelmanson², A. Yu. Smirnova², N. G. Goikalov², I. V. Vinyarskaya³

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia; ³National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; 2, bldg. 1 Lomonosovsky Pros., Moscow, 119991, Russia; ⁴V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

Background. According to international statistics tumors of the central nervous system take a leading position in the structure of childhood cancer morbidity. The use of a multimodal strategy of anticancer therapy today allows achieving a high level of long-term survival, but often with severe variants of long-term toxicity. The study of the health status of cured patients and assessment of their quality of life (QOL) in the aspects of searching for controllable factors to reduce treatment toxicity is a pressing problem in pediatric oncology and pediatrics.

Materials and methods. The study included 76 patients with a confirmed diagnosis of medulloblastoma (93.4 %) or atypical teratoid rhabdoid tumor (6.6 %), established at the age of up to 18 years, for which antitumor therapy was carried out. For assess to QOL, the Health Utilities Index questionnaire of Mark 2 and 3 versions (HUI2 and HUI3) was used, consisting of 15 questions. The impact of disease burden (histological tumor type, stage and type (primary tumor/relapse) of the disease, inclusion of high-dose chemotherapy, volume of radiation therapy and surgery) on the health attribute scores was analyzed.

Results. The median age of patients at the time of the survey was 11.7 years with a median interval after completion of specific treatment of 6.4 years. Respondents to the survey were patients' parents ($n = 37$; 48.7 %) and/or the attending physician monitoring the child ($n = 39$; 51.3 %). The average time spent on filling out the questionnaire was 8.0 ± 3.0 min. The frequency of a decrease in the levels of health attributes according to the HUI2 and HUI3 systems were 47% and 53 %, corresponding to mild (66 % and 62 %), moderate (27 % and 26 %) and severe (7 % and 12 %) severity of disorders. Functional health disorders mostly concerned such QOL components as cognitive abilities, emotions, sensation, mobility, varying from moderate to severe. Metastatic stage of the tumor had statistically significant negative impact on mobility and ambulation ($p = 0.02$), self-care ($p = 0.05$) and dexterity ($p = 0.01$); patients with disease recurrence showed decreased cognition ($p = 0.03$) and emotional status ($p = 0.002$); the use of craniospinal irradiation was also associated with decreased cognitive abilities ($p = 0.04$).

Conclusions. Assessment of patients' QOL using the HUI2 and HUI3 questionnaire is a simple and accessible method for routine use in clinical practice. Statistically significant deviations in health attributes were registered in children who underwent antitumor therapy for medulloblastoma or atypical teratoid rhabdoid tumor, while unfavorable risk factors were disease recurrence, metastatic stage of the disease and radiation therapy in the CSI. It is important to note that despite the high percentage of recorded deviations in the assessed health attributes, more than half of them corresponded to mild to moderate impairments. The most vulnerable components were the motor sphere and cognitive abilities. Given the small sample size, it is impossible to speak about a high degree of significance of the obtained results, which requires continuation of research in the specified cohort of patients, however, they coincide with international literature data. It should also be noted that the questionnaire provides an assessment of the health status of patients in a specific period, while it can change significantly over time and against the background of numerous factors, thereby determining the need for dynamic monitoring.

Key words: pediatric, medulloblastoma, quality of life, central nervous system tumors, pediatric oncology, anticancer therapy

For citation: Dinikina Yu.V., Muliarova N.V., Chernikov V.V., Nikitina I.L., Zheludkova O.G., Kelmanson I.A., Smirnova A.Yu., Goikalov N.G., Vinyarskaya I.V. Assessment of quality of life in patients who underwent antineoplastic therapy for central nervous system malignancies in childhood. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):41–53.

Information about the authors

Yu. V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Probabilistic Methods of Analysis, Saint Petersburg State University, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

N.V. Muliarova: Hematologist, Laboratory Assistant Researcher of the Research Laboratory of Pediatric Neuroimmunology of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; <https://www.orcid.org/0009-0003-1413-9775>

V.V. Chernikov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladfirst1@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0002-8750-9285>

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

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department, e-mail: cledud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

I.A. Kelmanson, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher of Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, e-mail: kelmanson_ia@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, e-mail: misha12_09@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>

N.G. Goikalov: Pediatric Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8269-2547>

I.V. Vinyarskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, e-mail: vinjarskaya@nczd.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1257-2212>

Authors' contributions

Yu. V. Dinikina: study concept and design, collection and processing of material, material analysis, text development, literature review, statistical processing, editing

N.V. Muliarova: collection and processing of material, material analysis, text development, literature review, statistical processing, editing

V.V. Chernikov: collection and processing of material, material analysis, text development, statistical processing, editing

I.L. Nikitina, O.G. Zheludkova: study concept and design, text development, material analysis, literature review, editing

I.A. Kelmanson: study concept and design, material analysis, text development, statistical processing, editing

A.Yu. Smirnova: material analysis, text development, editing

N.G. Goikalov: collection and processing of material, material analysis, text development, editing

I.V. Vinyarskaya: material analysis, editing

All authors approved of the final version of the article.

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

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

Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются одной из лидирующих нозологий в структуре детской онкологической заболеваемости, при этом у пациентов младшего возраста среди злокачественных новообразований (ЗНО) преобладают медуллобластома (МБ) и атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) с варибельными возрастными пиками развития [1]. Благодаря комплексному оказанию медицинской помощи с использованием хирургического лечения, химиотерапии (ХТ), в том числе с применением высокодозных режимов, и лучевой терапии (ЛТ), достигнуты высокие показатели долгосрочной выживаемости. На сегодняшний день 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у детей с МБ достигает порядка 65–80 % [2], тогда как у детей с АТРО этот показатель составляет 15–58 %, варьируя в зависимости от молекулярной подгруппы [3], а рост популяции пациентов, перенесших противоопухолевое лечение в детском или подростковом возрасте, неуклонно растет. Очевидно, что использование интенсивных программ лечения сопряжено с высокими рисками развития ранней и отдаленной токсичности, а именно с эндокринными, двигательными, слуховыми нарушениями, когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, развитием вторичных ЗНО, которые, в свою очередь, будут оказывать негативное влияние на качество жизни (КЖ) излеченных пациентов [4–8].

Актуальность изучения вопроса КЖ у пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с опухолями ЦНС, возрастает, что подтверждается продолжающимися многоцентровыми международными исследованиями [9–13]. Прежде всего это обусловлено достижением высоких показателей выживаемости, а также возможностями применения новых эффективных и менее токсичных стратегий противоопухолевой терапии, включающих сберегающие подходы, ЛТ, таргетную и/или иммунотерапию. На сегодняшний день персонализация противоопухолевого лечения направлена не только на излечение основного заболевания, но и на сохранение физического, психологического и социального здоровья пациентов, что является составляющими КЖ.

КЖ — междисциплинарное понятие, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) оно охватывает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе [14]. Существуют различные трактовки данного термина, характеризующие уровень и образ жизни, частоту возникающих стрессовых ситуаций и др. [15]. Важно отметить, что почти все определения основаны на восприятии человеком своего благополучия. По мере продолжающихся исследований было выделено более точное понятие — КЖ, связанное со здоровьем (health related quality of life), которое отра-

жает влияние здоровья или лечения на благополучие человека в отношении физического, эмоционального, когнитивного и социального состояния [15]. Анализ проводимых исследований, посвященных проблеме отдаленного КЖ у пациентов детского возраста с опухолями ЦНС, демонстрирует значимую вариабельность используемых опросников. Широко применяются в детской онкологической практике онкологический модуль детского опросника КЖ (PedsQL-CM) [16], опросник по оценке утилитарного индекса здоровья (Health Utilities Index, HUI) [17], педиатрическая функциональная оценка терапии опухолей головного мозга (Peds-FACT-Brs) [18], шкала оценки КЖ в детской онкологии (POQOLS) [19], опросник оценки КЖ детей с онкологическими заболеваниями (PCQL-32) [20], Миннеаполис-Манчестерская оценка КЖ (MMQL) [11], опросник Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30) [21] и др. [22, 23]. Следует отметить, что анкетирование дает оценку КЖ в конкретный период времени, в то время как оно может значительно меняться с течением времени и на фоне многочисленных факторов влияния [24, 25], что определяет необходимость ее динамического мониторинга. В табл. 1 представлены результаты крупных международных исследований, посвященных проблеме КЖ у пациентов детского возраста, перенесших противоопухолевую терапию.

Проводимые исследования по оценке составляющих КЖ демонстрируют их высокую вариативность — от грубых нарушений до удовлетворительных показателей функционального состояния и возможностей социализации [10, 34, 35], что в первую очередь определяется типом опухоли и объемом терапии [23, 26, 36, 37]. Так, согласно литературным данным, дети, получавшие лечение по поводу опухолей ЦНС, по сравнению с когортой здоровых детей или пациентами с иными онкологическими заболеваниями имеют более низкий уровень КЖ и более высокий риск плохой успеваемости в учебе, необходимость в коррекционном обучении, не способны к самостоятельной жизни и склонны к социальной изоляции [34, 38]. В крупном когортном наблюдении ($n = 735$) немецкой исследовательской группой продемонстрированы различия социально-экономического статуса и КЖ у пациентов с опухолями ЦНС низкой (85 % — пилоцитарная астроцитома) и высокой (84,7 % — МБ) степени злокачественности, при этом у последних имели место худшие результаты со значимыми соматическими отдаленными последствиями [39]. Большое количество исследований по КЖ посвящено пациентам с первичной МБ, которая является наиболее распространенным ЗНО головного мозга у детей с относительно благоприятными отдаленными исходами [1], но с более низкими показателями КЖ по сравнению с другими типами опухолей ЦНС [10, 36]. Во всех проводимых исследованиях неоднократно подчеркивается важное значение реабилитационных, коррекционно-образовательных мероприятий

и социальной поддержки на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

Данная статья посвящена изучению КЖ у пациентов с МБ и АТРО, получавших противоопухолевую терапию в детском возрасте. В качестве инструментов по оценке КЖ выбраны адаптированные и русифицированные версии опросника HUI Mark 2 и 3 (HUI2 и HUI3) для пациентов различных возрастных групп с онкологическими заболеваниями, в том числе ЗНО ЦНС. Их преимуществом являются доказанная надежность, простота в использовании, возможность количественной оценки параметров здоровья как самими пациентами, так и путем использования прокси-версии [37–43].

Цель исследования — выполнить оценку КЖ пациентов, перенесших противоопухолевое лечение по поводу МБ или АТРО в детском возрасте, с определением влияния бремени болезни на составляющие здоровья.

Материалы и методы

В проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включены 76 пациентов в возрасте от 3 до 30 лет, перенесших противоопухолевое лечение различной интенсивности по поводу МБ или АТРО в возрасте до 18 лет как наиболее частых нозологий в структуре ЗНО ЦНС. Пациенты с паллиативным статусом в исследуемую когорту не включались. Противоопухолевая терапия проводилась в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ГБУЗ г. Москвы «НПЦ спец.мед.помощи ДЗМ». Сравнительный анализ КЖ пациентов выполнялся в 2 исследуемых группах: первичные пациенты ($n = 26$) и пациенты с рецидивами заболевания ($n = 56$). Дополнительно оценивались факторы, влияющие на КЖ в исследуемой когорте, такие как тип (первичные/рецидивы), стадия заболевания, объем хирургического лечения, ЛТ, ХТ. Для оценки КЖ использовались опросники HUI2 и HUI3, включающие 15 вопросов, прокси-версии, где в роли респондентов выступали родители/близкие родственники, осуществляющие уход за пациентами, и/или медицинские работники. Оцениваемыми параметрами были: 1) уровни составляющих здоровья, характеризующие степень функциональных нарушений (нет нарушений/полное функционирование, легкая, умеренная и тяжелая степени); 2) одноатрибутные индексы здоровья, рассчитанные по шкале от 0,00 (худший уровень) до 1,00 (лучший уровень); 3) многоатрибутные индексы, отражающие общее состояние здоровья, где идеальное здоровье — 1,00, легкие нарушения — 0,89–0,99, умеренные — 0,70–0,88, и тяжелые — < 0,70. Была проведена оценка рисков снижения утилитарных индексов здоровья в зависимости от изучаемых факторов.

Анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения Jamovi версии 2.3.28.0 с применением стандартных методов описательной статисти-

Таблица 1. Результаты международных исследований по оценке КЖ у пациентов, перенесших опухоли ЦНС

Table 1. Results of international studies assessing quality of life (QOL) in patients with a history of CNS tumors

Источник Reference	Число пациентов Number of patients	Средний возраст, годы Mean age, years		Общее КЖ Overall QOL		Опросник Questionnaire
		диагноза of diagnosis	оценки КЖ QOL assessment	исследуемая когорта study cohort	группа сравнения control group	
Boman, 2009 [26]	603	10,4	26,1	0,76	0,85	HUI2/3
	Пациенты с олигодендроглиомой (0,69; $p < 0,01$), герминогенной опухолью ЦНС (0,64; $p < 0,001$) и МБ (0,73; $p < 0,001$) имели самые низкие показатели здоровья по сравнению со здоровой популяцией <i>Patients with oligodendroglioma (0.69; $p < 0.01$), CNS germ cell tumor (0.64; $p < 0.001$) and MB (0.73; $p < 0.001$) had the lowest health scores compared to the healthy population</i>					
Penn, 2011 [25]	29	11,1	12,4	0,53 0,72 – через 6 мес/ in 6 months 0,74 – через 1 год/ in 1 year	0,95 0,98 – через 6 мес/ in 6 months 0,96 – через 1 год/ in 1 year	HUI3
	Соматический статус значительно снижается у детей с опухолями ЦНС в течение первого года после постановки диагноза, но со временем имеет место тенденция к улучшению. Пациенты имели наиболее низкие показатели мультиатрибутных индексов здоровья по сравнению с группой контроля <i>Somatic status significantly declines in children with CNS tumors during the first year after diagnosis, but tends to improve over time. Patients had lower scores on multi-attribute health index compared to the control group</i>					
Eilertsen, 2012 [27]	13	—	12,5 (медиана/ median)	69,02 – самоотчет/ self-report 63,62 – родители/parents	75,30 – сверстники/peer 74,72 – другие опухоли/ other tumors	KINDL
	Родители детей, переживших опухоли ЦНС, как правило, сообщают о более низком значении по шкале общего КЖ у своих детей по сравнению с родителями детей контрольной группы ($p = 0,004$) <i>Parents of CNS tumor survivors tended to report lower overall QOL scores in their children compared to parents of control children ($p = 0.004$)</i>					
Kulkarni, 2013 [28]	62	4,9 (медиана/ median)	11,9 (медиана/ median)	81,7 – самоотчет/self-report 77,2 – родители/parents 0,8 – среднее/mean 0,91 – медиана/median	Нет No	PedsQL HUI3
	Дети с опухолями задней черепной ямки в анамнезе могут иметь показатели КЖ, аналогичные общей популяции. Необходимость в постоянной коррекции гидроцефалии ($p < 0,08$) может снижать общее КЖ по HUI3 <i>Children with anamnesis of posterior fossa tumors may have QOL indicators similar to those in the general population. The need for permanent hydrocephalus correction ($p < 0.08$) may reduce overall QOL according to HUI3</i>					
Duckworth, 2015 [29]	59	8,59	16,74	0,86/0,81 0,87/0,77 – через 5 лет/ in 5 years 0,79/0,69 – через 10 лет/ in 10 years	Нет No	HUI2/3
	У пациентов исследуемой когорты отмечено прогрессивное снижение общего КЖ <i>A progressive decline in overall QOL was observed in patients in the study cohort</i>					
Khajuria, 2015 [30]	34	МБ/МВ – 7,6	МБ/МВ – 13,2	65,02 – МБ/МВ 71,58 – глиомы низкой степени злокачественности/low grade glioma	76,75 – общая популяция/ general population	KINDL-R
	Пациенты с МБ имели более низкие значения при оценке КЖ по сравнению с пациентами с глиомами низкой степени злокачественности и общей популяцией ($p < 0,05$) <i>Patients with MB had lower scores in the QOL assessment compared to patients with low-grade gliomas and the general population ($p < 0.05$)</i>					
De Ruiter, 2016 [31]	82	6,87	13,85	49,55	54,1 – сиблинги/siblings	KIDSCREEN-27
	По сравнению с общей популяцией пациенты, перенесшие ЗНО головного мозга, имели снижение физического, психологического и общего КЖ ($p < 0,008$) по сравнению с сиблингами <i>Compared with the general population, patients who had undergone brain cancer had a decrease in physical, psychological, and overall QOL ($p < 0.008$) compared with siblings</i>					
Netson, 2016 [32]	45	6,11	12,67	64,38 – самоотчет/ self-report 74,84 – родители/parents	69,16 – сиблинги/siblings 71,24 – другие опухоли/ other tumors	KINDL-R
	Дети с ЗНО головного мозга имеют более низкое КЖ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,012$). Родители отмечали более низкое КЖ у детей со ЗНО головного мозга, чем у сиблингов ($p = 0,014$) <i>Children with brain cancer have a lower QOL compared to the control group ($p = 0.012$). Parents reported a lower QOL in children with brain cancer than in siblings ($p = 0.014$)</i>					
Ljungman, 2022 [33]	60	8,5	>16	69,5 – мужчины/men 82,3 – женщины/women	Общая популяция: General population: 78,0 – мужчины/men 93,6 – женщины/women	RAND-36
	Мужчины набрали более низкие результаты общего КЖ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, тогда как у женщин снижение КЖ отмечено только в отношении физического функционирования ($p < 0,001$) <i>Men scored lower on overall QOL ($p < 0.05$) compared to the control group, whereas women showed a decrease in QOL only in physical functioning ($p < 0.001$)</i>					

Note. MB – medulloblastoma.

стики. Для сравнения результатов в 2 независимых выборках использовался U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Обзор литературы по проблеме КЖ пациентов, перенесших онкологическое заболевание ЦНС в детском возрасте, выполнен с использованием международных и российских баз данных – PubMed, ClinicalKey и eLIBRARY.

Результаты

Общее число включенных в исследование пациентов составило 76: 51 (67,1 %) мальчик и 25 (32,9 %) девочек. Средний возраст/медиана возраста на момент проведения противоопухолевой терапии и в период анкетирования в исследуемой когорте составили 4,7/12,6 года и 5,3/11,7 года соответственно. Медиана наблюдения после завершения специфического лечения для всей когорты составила 6,4 года. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в исследуемой когорте доминировали пациенты с МБ, при этом более чем у половины имели место рецидивы заболевания. В дебюте болезни в 46 % случаев была диагностирована метастатическая стадия. Всем пациентам в первой линии терапии выполнялись оперативное вмешательство, ХТ (с включением ВДХТ у 25 %), а также ЛТ (КСО – 90,8 %).

Среднее время, затраченное респондентами на заполнение прокси-опросника HUI, соответствовало $8,0 \pm 3,0$ мин, что подчеркивает простоту его использования. Уровни составляющих, характеризующие степени функциональных нарушений у всех пациентов (от отсутствия нарушений до тяжелой степени), представлены в табл. 3. Относительная частота снижения уровней составляющих здоровья по HUI2 и HUI3 достигла 47 % и 53 %, соответствуя легкой (66 % и 62 % соответственно), умеренной (27 % и 26 % соответственно) и тяжелой (7 % и 12 % соответственно) степеням нарушений. В наибольшей степени функциональные нарушения здоровья затрагивали такие составляющие КЖ, как когнитивные способности, эмоции, ощущение и подвижность.

Уровни составляющих здоровья, преобразованные в одно- и многоатрибутные утилитарные индексы по HUI2 и HUI3, представлены в табл. 4. Одноатрибутные индексы варьируют от 0,65 до 1,00, чаще всего отмечалось нарушение в показателе «когнитивные способности». Параметр «ощущение» демонстрирует самый низкий одноатрибутный показатель среди всех составляющих здоровья. Средние мультиатрибутные индексы КЖ по HUI2 и HUI3 у всей когорты пациентов составляют 0,76 и 0,60 соответственно, что говорит о наличии умеренных и тяжелых нарушений.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов исследуемой когорты ($n = 76$)

Table 2. Clinical characteristics of the cohort study ($n = 76$)

Параметр Characteristics	Значение, n (%) Result, n (%)
<i>Всего/Total</i>	76 (100)
Пол: Sex:	
мужской/male	52 (68,4)
женский/female	25 (32,6)
Возраст на момент постановки диагноза, годы: Age at diagnosis, years:	
средний (медиана)/mean (median)	12,6 (11,7)
0–3	32 (42,1)
4–9	37 (48,7)
10–18	7 (9,2)
Возраст на момент исследования, годы: Age at the time of study, years:	
средний (медиана)/mean (median)	4,7 (5,3)
4–9	25 (32,9)
10–18	38 (50,0)
18–23	13 (17,1)
Тип заболевания: Type of disease:	
первичное/primary	26 (34,2)
рецидив/relapse	50 (65,8)
Тип опухоли: Type of tumor:	
МБ/MB	71 (93,4)
АТРО/ATRT	5 (6,6)
Протокол лечения в первой линии: Treatment protocol in first line:	
HIT MED 2014 (2017)	51 (67,1)
HIT 2000 (2008)	9 (11,8)
M-2000	1 (1,3)
SJMB	2 (2,6)
MUV ATRT	5 (6,6)
нет данных/no data	8 (10,5)
Объем операции на момент первичного лечения: Surgery at initial treatment:	
R+	31 (50,0)
R0	45 (50,0)
Метастатическая стадия (M+): Metastatic disease (M+):	
да/yes	34 (44,7)
нет/no	42 (55,2)
Применение ЛТ: Radiotherapy:	
КСО в первой линии/CSI in first line	46 (60,5)
КСО во второй линии/CSI in second line	23 (30,2)
локальная ЛТ/local RT	2 (2,6)
без ЛТ/no RT	5 (6,6)
Применение ВДХТ: HDCT:	
в первой линии/in first line	12 (15,8)
во второй линии/in second line	7 (9,2)
без ВДХТ/no HDCT	61 (80,2)

Примечание. R0 – полная резекция; R+ – наличие остаточной опухоли; КСО – краниоспинальное облучение; ВДХТ – высокодозная химиотерапия.

Note. R0 – complete resection; R+ – presence of residual tumor; ATRT – atypical teratoid rhabdoid tumor; CSI – craniospinal irradiation; HDCT – high-dose chemotherapy; RT – radiotherapy.

Таблица 3. Уровни функциональных нарушений здоровья по HUI2 и HUI3 в исследуемой когорте (n = 76)

Table 3. Levels of functional health disability of HUI2 and HUI3 systems in study cohort (n = 76)

Составляющая <i>Attribute</i>	Уровень <i>Level</i>					
	1	2	3	4	5	6
HUI2, n (%)						
	Нет <i>No</i>	Легкий <i>Mild</i>	Умеренный <i>Median</i>	Тяжелый <i>Severe</i>		Неприменимо <i>Not applicable</i>
Ощущение <i>Sensation</i>	38 (50,0)	18 (23,6)	15 (19,7)	5 (6,5)	—	—
Подвижность <i>Mobility</i>	38 (50,0)	26 (34,2)	10 (13,1)	2 (2,6)	0	—
Когнитивные способности <i>Cognition</i>	24 (31,5)	43 (56,5)	8 (10,5)	1 (1,3)	—	—
Самообслуживание <i>Self-care</i>	46 (60,5)	19 (25,0)	5 (6,5)	6 (7,8)	—	—
Эмоции <i>Emotion</i>	36 (47,3)	23 (30,2)	16 (21,0)	1 (1,3)	0	—
Боль <i>Pain</i>	51 (67,1)	18 (23,6)	7 (9,2)	0	0	—
HUI3, n (%)						
	Нет <i>No</i>	Легкий <i>Mild</i>	Умеренный <i>Median</i>	Тяжелый <i>Severe</i>		
Зрение <i>Vision</i>	45 (59,2)	24 (31,5)	3 (3,9)	0	3 (3,9)	1 (1,3)
Слух <i>Hearing</i>	71 (93,4)	0	3 (3,9)	2 (2,6)	0	0
Речь <i>Speech</i>	61 (80,2)	2 (2,6)	9 (11,8)	0	4 (5,2)	—
	Нет <i>No</i>	Легкий <i>Mild</i>		Умеренный <i>Median</i>	Тяжелый <i>Severe</i>	
Когнитивные способности <i>Cognition</i>	24 (31,5)	3 (3,9)	12 (15,7)	26 (34,2)	10 (13,1)	1 (1,3)
	Нет <i>No</i>	Легкий <i>Mild</i>	Умеренный <i>Median</i>	Тяжелый <i>Severe</i>		
Способность передвигаться <i>Ambulation</i>	38 (50,0)	26 (34,2)	6 (7,8)	4 (5,3)	0	2 (2,6)
Мелкая моторика <i>Dexterity</i>	40 (52,6)	26 (34,2)	4 (5,2)	3 (3,9)	2 (2,6)	1 (1,3)
Эмоции <i>Emotion</i>	28 (36,8)	40 (52,6)	8 (10,5)	0	0	—
Боль <i>Pain</i>	47 (61,8)	23 (30,2)	6 (7,8)	0	0	—

Таблица 4. Общие результаты одно- и многоатрибутных индексов HUI2 и HUI3

Table 4. General results of single- and multi-attribute indices HUI2 and HUI3

Составляющая Attribute	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение Mean $\pm$ standard deviation	Медиана (межквартильный диапазон) Median (interquartile range)
Мультиатрибут HUI2 Multi-attribute HUI2	0,76 $\pm$ 0,20	0,80 (0,66–0,92)
ощущение sensation	0,83 $\pm$ 0,20	0,93 (0,65–1,00)
подвижность mobility	0,90 $\pm$ 0,15	0,96 (0,92–1,00)
когнитивные способности cognition	0,87 $\pm$ 0,14	0,86 (0,86–1,00)
самообслуживание self-care	0,85 $\pm$ 0,27	1,00 (0,85–1,00)
эмоции emotion	0,86 $\pm$ 0,16	0,86 (0,86–1,00)
боль pain	0,96 $\pm$ 0,07	1,00 (0,95–1,00)
Мультиатрибут HUI3 Multi-attribute HUI3	0,60 $\pm$ 0,31	0,62 (0,45–0,91)
зрение vision	0,93 $\pm$ 0,16	1,00 (0,95–1,00)
слух hearing	0,97 $\pm$ 0,09	1,00 (0,97–1,00)
речь speech	0,90 $\pm$ 0,24	1,00 (0,90–1,00)
когнитивные способности cognition	0,77 $\pm$ 0,24	0,86 (0,70–1,00)
способность передвигаться ambulation	0,85 $\pm$ 0,21	0,91 (0,83–1,00)
мелкая моторика dexterity	0,88 $\pm$ 0,19	1,00 (0,88–1,00)
эмоции emotion	0,92 $\pm$ 0,07	0,91 (0,91–1,00)
боль pain	0,95 $\pm$ 0,66	1,00 (0,92–1,00)

Влияние бремени болезни (гистологический тип опухоли, стадия и тип заболевания, объем хирургического лечения, ЛТ, ХТ) на показатели составляющих здоровья в исследуемой когорте продемонстрированы в табл. 5 и 6. В табл. 5 отмечено статистически значимое влияние типа заболевания на когнитивное развитие и эмоции. Так, у первичных пациентов наблюдаются более высокие показатели по уровням когнитивного развития и эмоциональной сферы в сравнении с группой пациентов с рецидивами заболевания ($p = 0,03$ и $p = 0,002$ соответственно). Наличие метастатической стадии имело негативное влияние на такие составляющие, как подвижность ($p = 0,002$), самообслуживание ($p = 0,005$), способность передвигаться ($p = 0,002$), мелкая моторика ($p = 0,01$), по сравнению с пациентами с локальными стадиями болезни. Также нами отмечено, что для пациентов с МБ характерны более высокие показатели одноатрибутных индексов здоровья по таким параметрам, как ощущение ($p = 0,006$), когнитивные способности ($p = 0,006$), самообслуживание ($p = 0,01$) и речь ($p < 0,001$), по сравнению с группой пациентов с АТРО.

В табл. 6 представлены результаты оценки влияния противоопухолевой терапии (включение ВДХТ, объем ЛТ и операции) на составляющие КЖ. Нами не выявлено существенных различий ни в одной из

составляющих здоровья в зависимости от объема резекции на момент первичного лечения и применения ВДХТ в первой или второй линиях терапии ($p > 0,05$). Однако применение ЛТ в объеме КСО показывает достоверное снижение когнитивного статуса ($p = 0,04$) в сравнении с когортой, не получивших КСО в связи с применением локальной ЛТ или отсутствием ЛТ в программе лечения.

Обсуждение

Одним из важных направлений в оказании помощи детям с онкологическими заболеваниями, в частности с новообразованиями ЦНС, является оптимизация КЖ. Тяжесть основного заболевания и ассоциированные с лечением осложнения имеют значимое влияние на функциональные возможности пациентов после окончания противоопухолевой терапии. В нашем исследовании мы оценили показатели отдельных составляющих здоровья и общего КЖ пациентов с анамнезом противоопухолевой терапии по поводу МБ или АТРО, а также факторы риска их снижения с последующим сопоставлением полученных данных с результатами международных исследований.

Для анализа КЖ нами были выбраны опросники HUI2 и HUI3, которые имеют широкую изученность по всему миру и являются одними из наиболее под-

Таблица 5. Оценка одно- и многоатрибутных индексов HUI2 и HUI3 и сравнение значений в зависимости от гистологического типа опухоли, вида и стадии заболевания (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Table 5. Evaluation of the utility of single- and multi-attribute indices HUI2 and HUI3 depending on the histology of tumor, type and stage of the disease (mean $\pm$ standard deviation)

Составляющая Attribute	Тип опухоли Type of tumor			Вид заболевания Type of disease			Стадия заболевания Stage of disease		
	МБ MB	АТРО ATRT	p	первичное primary	рецидив relapse	p	M+	M0	p
HUI2									
Ощущение Sensation	0,85 $\pm$ 0,22	0,53 $\pm$ 0,50	0,006	0,83 $\pm$ 0,28	0,83 $\pm$ 0,25	0,55	0,79 $\pm$ 0,28	0,86 $\pm$ 0,23	0,28
Подвижность Mobility	0,90 $\pm$ 0,14	0,83 $\pm$ 0,28	0,32	0,94 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,17	0,20	0,84 $\pm$ 0,20	0,95 $\pm$ 0,08	0,002
Когнитивные способности Cognition	0,88 $\pm$ 0,09	0,70 $\pm$ 0,41	0,006	0,89 $\pm$ 0,12	0,86 $\pm$ 0,15	0,19	0,84 $\pm$ 0,18	0,89 $\pm$ 0,10	0,195
Самообслуживание Self-care	0,85 $\pm$ 0,24	0,57 $\pm$ 0,52	0,01	0,85 $\pm$ 0,31	0,85 $\pm$ 0,31	0,57	0,75 $\pm$ 0,34	0,93 $\pm$ 0,17	0,005
Эмоции Emotion	0,86 $\pm$ 0,16	0,84 $\pm$ 0,21	0,72	0,82 $\pm$ 0,20	0,88 $\pm$ 0,20	0,66	0,85 $\pm$ 0,16	0,87 $\pm$ 0,16	0,53
Боль Pain	0,96 $\pm$ 0,07	0,99 $\pm$ 0,02	0,42	0,97 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,06	0,22	0,96 $\pm$ 0,07	0,96 $\pm$ 0,07	0,91
Общее КЖ General QOL	0,77 $\pm$ 0,18	0,61 $\pm$ 0,34	0,07	0,76 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,20	0,98	0,71 $\pm$ 0,23	0,80 $\pm$ 0,16	0,06
HUI3									
Зрение Vision	0,94 $\pm$ 0,15	0,81 $\pm$ 0,26	0,08	0,93 $\pm$ 0,14	0,93 $\pm$ 0,18	0,66	0,90 $\pm$ 0,22	0,96 $\pm$ 0,10	0,11
Слух Hearing	0,97 $\pm$ 0,19	0,99 $\pm$ 0,02	0,56	0,98 $\pm$ 0,10	0,97 $\pm$ 0,09	0,52	0,96 $\pm$ 0,11	0,98 $\pm$ 0,09	0,57
Речь Speech	0,93 $\pm$ 0,19	0,53 $\pm$ 0,50	< 0,001	0,90 $\pm$ 0,27	0,90 $\pm$ 0,22	0,53	0,88 $\pm$ 0,25	0,91 $\pm$ 0,23	0,60
Когнитивные способности Cognition	0,78 $\pm$ 0,21	0,64 $\pm$ 0,46	0,21	0,81 $\pm$ 0,28	0,75 $\pm$ 0,21	0,03	0,73 $\pm$ 0,25	0,81 $\pm$ 0,22	0,16
Способность передвигаться Ambulation	0,86 $\pm$ 0,19	0,73 $\pm$ 0,41	0,18	0,91 $\pm$ 0,10	0,82 $\pm$ 0,24	0,18	0,77 $\pm$ 0,28	0,92 $\pm$ 0,09	0,002
Мелкая моторика Dexterity	0,90 $\pm$ 0,17	0,72 $\pm$ 0,41	0,05	0,93 $\pm$ 0,12	0,86 $\pm$ 0,22	0,06	0,82 $\pm$ 0,27	0,93 $\pm$ 0,08	0,01
Эмоции Emotion	0,92 $\pm$ 0,07	0,98 $\pm$ 0,04	0,09	0,94 $\pm$ 0,09	0,91 $\pm$ 0,06	0,002	0,92 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,07	0,72
Боль Pain	0,95 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,03	0,36	0,97 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,07	0,13	0,96 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,07	0,53
Общее КЖ General QOL	0,62 $\pm$ 0,29	0,41 $\pm$ 0,46	0,15	0,67 $\pm$ 0,31	0,57 $\pm$ 0,30	0,17	0,53 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,03	0,05

Примечание. Здесь и в табл. 6: M0 – неметастатическая стадия; M+ – метастатическая стадия.

Note. Here and in table 6: M0 – non-metastatic stage; M+ – metastatic stage.

ходящих, доступных и актуальных инструментов для применения в педиатрической онкологической практике на основании анализа данных международных исследований [38–41, 44–48], позволяя оценивать КЖ как на этапе противоопухолевой терапии, так и после ее завершения, а также сравнивать КЖ пациентов с КЖ общей популяции [39].

Снижение мультиатрибутных показателей здоровья по HUI2 и HUI3 у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу МБ и АТРО ($\pm$ 0,80 и 0,62 соответственно) и включенных в данное исследование, соответствует в большей степени умеренным нарушениям состояния здоровья. Полученные данные в целом сопоставимы с результатами других исследований, но их подробный анализ свидетельствует об имеющейся противоречивости отмечаемых закономерностей [13, 27, 35, 36]. Основные факторы риска снижения КЖ пациентов, перенесших опухоль ЦНС в детском возрасте, до конца не определены. Тем не менее есть данные,

свидетельствующие о негативном влиянии на исходы более младшего возраста на момент постановки диагноза, бремени болезни (вариант и локализация опухоли, стадия заболевания, объем противоопухолевой терапии), а также низкого социально-экономического статуса семьи [27, 30, 37, 38, 44]. При анализе таковых в нашей когорте выявлено статистически значимое отрицательное влияние гистологического варианта опухоли (АТРО), фазы (рецидив), стадии (метастатическая) заболевания и объема проведенной ЛТ (КСО). Следует отметить, что влияние вышеперечисленных факторов имело место в отношении различных составляющих здоровья и в большинстве своем касалось когнитивных способностей, речи, самообслуживания, эмоциональной и двигательной сферы.

Объяснением полученных нами данных о менее благоприятных исходах для КЖ у пациентов с АТРО по сравнению с пациентами с МБ может являться наличие всех ранее перечисленных факторов риска

Таблица 6. Сравнительная оценка утилитарных одно- и многоатрибутных индексов HUI2 и HUI3 в зависимости от объема проведенной противоопухолевой терапии (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Table 6. Evaluation of the utility of single- and multi-attribute indices HUI2 and HUI3 depending on the anticancer therapy (mean $\pm$ standard deviation)

Составляющая Attribute	Объем резекции на момент первичного лечения Extent of resection at the moment of primary treatment			Применение ЛТ в объеме КСО* Radiotherapy usage (CSI)*			Применение ВДХТ в первой и второй линиях терапии HDCT in first and second line therapy		
	R+	R0	p	да yes	нет no	p	да yes	нет no	p
HUI2									
Ощущение Sensation	0,83 $\pm$ 0,25	0,83 $\pm$ 0,26	0,99	0,84 $\pm$ 0,22	0,72 $\pm$ 0,40	0,20	0,83 $\pm$ 0,24	0,83 $\pm$ 0,26	0,61
Подвижность Mobility	0,86 $\pm$ 0,19	0,92 $\pm$ 0,11	0,10	0,89 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,07	0,47	0,87 $\pm$ 0,18	0,91 $\pm$ 0,14	0,36
Когнитивные способности Cognition	0,85 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,10	0,35	0,86 $\pm$ 0,27	0,93 $\pm$ 0,18	0,07	0,89 $\pm$ 0,12	0,86 $\pm$ 0,15	0,45
Самообслуживание Self-care	0,81 $\pm$ 0,33	0,88 $\pm$ 0,22	0,28	0,85 $\pm$ 0,27	0,83 $\pm$ 0,32	0,65	0,85 $\pm$ 0,31	0,85 $\pm$ 0,31	0,92
Эмоции Emotion	0,88 $\pm$ 0,16	0,85 $\pm$ 0,16	0,33	0,86 $\pm$ 0,15	0,84 $\pm$ 0,16	0,74	0,90 $\pm$ 0,14	0,85 $\pm$ 0,16	0,27
Боль Pain	0,97 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,07	0,56	0,96 $\pm$ 0,07	0,97 $\pm$ 0,09	0,27	0,97 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,07	0,81
Общее КЖ General QOL	0,76 $\pm$ 0,22	0,77 $\pm$ 0,18	0,88	0,60 $\pm$ 0,34	0,67 $\pm$ 0,27	0,35	0,76 $\pm$ 0,22	0,76 $\pm$ 0,19	0,91
HUI3									
Зрение Vision	0,94 $\pm$ 0,12	0,93 $\pm$ 0,19	0,70	0,94 $\pm$ 0,16	0,89 $\pm$ 0,19	0,82	0,93 $\pm$ 0,14	0,93 $\pm$ 0,18	0,27
Слух Hearing	0,98 $\pm$ 0,08	0,96 $\pm$ 0,11	0,45	0,98 $\pm$ 0,10	0,92 $\pm$ 0,05	0,36	0,98 $\pm$ 0,08	0,95 $\pm$ 0,13	0,42
Речь Speech	0,90 $\pm$ 0,26	0,89 $\pm$ 0,22	0,86	0,91 $\pm$ 0,20	0,83 $\pm$ 0,41	0,56	0,95 $\pm$ 0,13	0,98 $\pm$ 0,08	0,84
Когнитивные способности Cognition	0,75 $\pm$ 0,26	0,78 $\pm$ 0,22	0,58	0,76 $\pm$ 0,22	0,89 $\pm$ 0,32	0,04	0,74 $\pm$ 0,27	0,78 $\pm$ 0,22	0,57
Способность передвигаться Ambulation	0,80 $\pm$ 0,27	0,88 $\pm$ 0,15	0,10	0,84 $\pm$ 0,21	0,92 $\pm$ 0,19	0,47	0,81 $\pm$ 0,25	0,86 $\pm$ 0,19	0,37
Мелкая моторика Dexterity	0,85 $\pm$ 0,25	0,91 $\pm$ 0,13	0,15	0,88 $\pm$ 0,20	0,94 $\pm$ 0,18	0,37	0,85 $\pm$ 0,26	0,90 $\pm$ 0,16	0,85
Эмоции Emotion	0,92 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,07	0,77	0,92 $\pm$ 0,07	0,93 $\pm$ 0,10	0,40	0,92 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,07	0,90
Боль Pain	0,97 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,07	0,48	0,95 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,07	0,42	0,96 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,06	0,48
Общее КЖ General QOL	0,58 $\pm$ 0,34	0,62 $\pm$ 0,28	0,53	0,60 $\pm$ 0,29	0,67 $\pm$ 0,40	0,35	0,57 $\pm$ 0,32	0,62 $\pm$ 0,31	0,67

Примечание. * — пациенты с применением локальной ЛТ — 2, без применения ЛТ — 5.

Note. * — patients with local RT — 2, without RT — 5.

у этой когорты, а именно — более ранний возраст на момент диагностики заболевания, особенности локализации опухоли и более агрессивные подходы противоопухолевого лечения с обязательным включением ЛТ. Литературные данные подтверждают, что интенсивные подходы в лечении АТРО у детей младшего возраста приводят к долгосрочным физическим и нейропсихологическим отдаленным последствиям, что в последующем может сказываться на КЖ и проблемах социализации у таких детей [49].

Выявленный негативный эффект метастатической стадии болезни (лептоменингеальное распространение) на двигательную активность понятен и объясняется непосредственным объемным воздействием опухоли на ЦНС, приводя к неврологическому дефициту, который в ряде случаев не имеет обратного развития. При этом основными проблемами будут являться трудности в самообслуживании, необходимость

в посторонней помощи при выполнении повседневных действий. Кроме того, несмотря на отсутствие подобной закономерности в нашей когорте, в исследовании de Medeiros et al. продемонстрировано влияние метастатической стадии на функциональное состояние слуха и степень выраженности хронического болевого синдрома [50]. Следует помнить, что и объем терапии при метастатических опухолях более интенсивный, что также будет являться вкладом в ухудшение показателей когнитивного развития и слуха [51–53].

Отрицательного влияния объема резекции опухоли и ХТ на составляющие КЖ в нашем исследовании не выявлено, что также отмечено в публикации Kuhlthau et al. [36]. Однако в литературе представлены данные, что тотальное удаление опухоли и сниженная интенсивность ХТ являются факторами более благоприятных исходов в отношении КЖ [26].

ЛТ в объеме КСО имела статистически значимое влияние на снижение когнитивного развития по сравнению с пациентами, у которых была проведена локальная ЛТ или таковая не применялась, что нашло подтверждение в ранее проводимых международных исследованиях [36, 54–56]. Однако имеются и противоположные данные, так, например, Eaton et al. сообщили об отсутствии таковых различий в зависимости от объема облучения [57].

Интересно отметить, что влияние рецидива и ассоциированной с ним повторной противоопухолевой терапии было отмечено лишь на некоторые показатели КЖ исследуемой когорты, а именно на когнитивное развитие и эмоциональный статус, в то время как для других составляющих здоровья статистической значимости выявлено не было. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что основной вклад в развитие отдаленных вариантов коморбидности и снижения КЖ будет иметь первично проводимая противоопухолевая терапия, как правило, с включением хирургического лечения, ЛТ, в ряде случаев — ВДХТ. Оценка истинного вклада противорецидивной терапии при рефрактерных и рецидивирующих формах заболевания в исходы КЖ затруднена ввиду отсутствия стандартизированных протоколов лечения и крайней малочисленности указанной когорты больных [36]. Доступные литературные данные все же свидетельствуют о высокосignificant негативном влиянии повторной ЛТ в развитие тяжелых нейрокогнитивных отдаленных последствий [51], определяя худшие показатели КЖ [58, 59].

Вариативность показателей КЖ в зависимости от временного фактора/сроков оценки после завершения специфического лечения определяет необходимость выполнения ее динамической оценки у пациентов в разные периоды жизни. Согласно большинству исследований, улучшение показателей КЖ отмечается с увеличением интервала после завершения противоопухолевой

терапии, что подтверждает обратимость большей части осложнений и высокий реабилитационный потенциал у пациентов детского возраста [25, 51, 60]. При этом наибольшая степень снижения КЖ у детей с опухолями ЦНС отмечается в первый год после постановки диагноза [16], а составляющей с низким потенциалом восстановления являются когнитивные способности [29].

Очевидно, что необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований на однородных когортах в разные временные этапы лечения и в отдаленном периоде после его завершения с включением большего числа пациентов для получения новых валидных данных о факторах риска, влияющих на исходы лечения ЗНО ЦНС в аспектах возможной модификации терапии и разработки программ реабилитационных мероприятий.

Заключение

Оценка КЖ пациентов с использованием HUI2 и HUI3 является простым и доступным методом для рутинного применения в клинической практике. В нашем исследовании более низкие показатели КЖ были отмечены у пациентов с АТРО, при этом наиболее значимыми негативными факторами прогноза в отношении ряда составляющих здоровья являлись рецидив заболевания, метастатическая стадия и проведение ЛТ в объеме КСО. Наиболее уязвимой составляющей здоровья в исследуемой когорте являлись когнитивные способности. Учитывая малочисленность выборки, нельзя говорить о высокой степени значимости полученных результатов, тем не менее таковые совпадают с международными литературными данными. Следует также отметить, что анкетирование дает оценку состояния здоровья пациентов в конкретный временной период и может значительно меняться по мере взросления пациента на фоне многочисленных факторов, тем самым определяя необходимость динамического мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2):iii1–105. doi: 10.1093/neuonc/noab200.
- Slavc I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A.A., Chocholous M., Baumgartner A., Hedrich C.S., Holm S., Sehested A., Leblond P., Dieckmann K., Haberer C., Czech T., Kool M., Peyrl A. Improved long-term survival of patients with recurrent medulloblastoma treated with a “MEMMAT-like” metronomic antiangiogenic approach. *Cancers.* 2022;14(20):5128. doi: 10.3390/cancers14205128.
- Upadhyaya S.A., Robinson G.W., Onar-Thomas A., Orr B.A., Johann P., Wu G., Billups C.A., Tatevossian R.G., Kumar Dhanda S., Srinivasan A., Broniscer A., Qaddoumi I., Vinitzky A., Armstrong G.T., Bendel A.E., H.T., Partap S., Fisher P.G., Crawford J.R., Chintagumpala M., Bouffet E., Gururangan S., Mostafavi R., Sanders R.P., Klimo P. Jr, Patay Z., Indelicato D.J., Nichols K.E., Boop F.A., Merchant T.E., Kool M., Ellison D.W., Gajjar A. Relevance of molecular groups in children with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: results from prospective St. Jude multi-institutional trials. *Clin Cancer Res.* 2021;27(10):2879–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4731.
- Chevignard M., Câmara-Costa H., Doz F., Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract.* 2017;4(2):82–97. doi: 10.1093/nop/npw013.
- Metzger S., Weiser A., Gerber N.U., Otth M., Scheinemann K., Krayenbühl N., Grotzer M.A., Guerreiro Stucklin A.S. Central nervous system tumors in children under 5 years of age: a report on treatment burden, survival and long-term outcomes. *J Neurooncol.* 2022;157(2):307–17. doi: 10.1007/s11060-022-03963-3.
- Frič R., Due-Tønnessen B.J., Lundar T., Egge A., Kronen Krossnes B., Due-Tønnessen P., Stensvold E., Brandal P. Long-term outcome of posterior fossa medulloblastoma in patients surviving more than 20 years following primary treatment in childhood. *Sci Rep.* 2020;10(1):9371. doi: 10.1038/s41598-020-66328-8.
- Aktekin E.H., Özlem Küçük M., Sangün Ö., Yazıcı N., Çaylaklı F., Erol İ., Sarıaloğlu F. Late effects of medulloblastoma treatment: multidisciplinary approach of survivors. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(2):417–25. doi: 10.1007/s00381-023-06146-1.
- Lanier J.C., Abrams A.N. Posterior fossa syndrome: review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. *Cancer.* 2017;123(4):551–9. doi: 10.1002/cncr.30238.
- Schulte F., Brooke Russell K., Cullen P., Embry L., Fay-McClymont T., Johnston D., Rosenberg A.R., Sung L. Systematic review and meta-analysis of health-related quality of life in pediatric CNS tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(8):e26442. doi: 10.1002/pbc.26442.
- Baqai M.W.S., Tariq R., Shah Z., Bajwa M.H., Shamim M.S. Quality of life in survivors of pediatric medulloblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(5):1159–71. doi: 10.1007/s00381-023-05886-4.
- Reimers T.S., Lykke Mortensen E., Nysom K., Schmiegelow K. Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):1086–91. doi: 10.1002/pbc.22122.
- Klassen A.F., Anthony S.J., Khan A., Sung L., Klaassen R. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2011;19:1275–87. doi: 10.1007/s00520-011-1193-x.
- Bell H., Ownsworth T., Lloyd O., Sheeran N., Chambers S. A systematic review of factors related to children's quality of life and mental health after brain tumor. *Psychooncology.* 2018;27(10):2317–26. doi: 10.1002/pon.4850.
- WHO QOL: measuring quality of life: World Health Organization, 2019.
- Karimi M., Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34:645–9. doi: 10.1007/s40273-016-0389-9.
- Varni J.W., Burwinkle T.M., Katz E.R., Meeske K., Dickinson P. The PedsQL™ in pediatric cancer: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales, multidimensional fatigue scale, and cancer module. *Cancer.* 2002;94(7):2090–106. doi: 10.1002/cncr.10428.
- Horsman J., Furlong W., Feeny D., Torrance G. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:1–13. doi: 10.1186/1477-7525-1-54.
- Lai J.S., Cella D., Tomita T., Bode R.K., Newmark M., Goldman S. Developing a health-related quality of life instrument for childhood brain tumor survivors. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:47–57. doi: 10.1007/s00381-006-0176-6.
- Bijttebier P., Vercruysse T., Vertommen H., Van Gool S., Uytendaele A., Brock P. New evidence on the reliability and validity of the Pediatric Oncology Quality of Life Scale. *Psychol Health.* 2001;16(4):461–9.
- Varni J.W., Katz E.R., Seid M., Quiggin D.J., Friedman-Bender A. The pediatric cancer quality of life inventory-32 (PCQL-32) I. Reliability and validity. *Cancer.* 1998;82(6):1184–96. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980315)82:6<1184::aid-cncr25>3.0.co;2-1.
- Reimers T.S., Lykke Mortensen E., Nysom K., Schmiegelow K. Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):1086–91. doi: 10.1002/pbc.22122.
- Klassen A.F., Strohm S.J., Maurice-Stam H., Grootenhuys M.A. Quality of life questionnaires for children with cancer and childhood cancer survivors: a review of the development of available measures. *Support Care Cancer.* 2010;18:1207–17. doi: 10.1007/s00520-009-0751-y.
- Bakker A., Streeterkerk N., Bakker A., van Gorp M., van Litsenburg R., Grootenhuys M., Irestorm E. A systematic review of health-related quality of life in children and adolescents during treatment for cancer. *EJC Paediatr Oncol.* 2023;100134.
- Furlong W.J., Feeny D.H., Torrance G.W., Barr R.D. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med.* 2001;33(5):375–84. doi: 10.3109/07853890109002092.
- Penn A., Lowis S.P., Stevens M.C.G., Shortman R.I., Hunt L.P., McCarter R.J., Curran A.L., Sharples P.M. A detailed prospective longitudinal assessment of health status in children with brain tumors in the first year after diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(8):592–9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31821388c0.
- Boman K.K., Hovén E., Anclair M., Lannering B., Gustafsson G. Health and persistent functional late effects in adult survivors of childhood CNS tumours: a population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2552–61. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.008.
- Eilertsen M.E.B., Jozefiak T., Rannestad T., Indredavik M.S., Vik T. Quality of life in children and adolescents surviving cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2012;16(2):185–93. doi: 10.1016/j.ejon.2011.08.001.
- Kulkarni A.V., Piscione J., Shams I., Bouffet E. Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(3):235–40. doi: 10.3171/2013.6.PEDS12535.
- Duckworth J.A., Nayiager T., Pullenayegum E., Whittom A., Hollenberg R., Horsman J., Furlong W., Spitzer R., Barr R.D. Health-related quality of life in long-term survivors of brain tumors in childhood and adolescence: a serial study spanning a decade. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(5):362–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000365.
- Khajuria R.K., Blankenburg F., Wuihischick I., Rueckriegel S., Thomale U.-W., Mansour M., Hernáiz Driever P. Morphological brain lesions of pediatric cerebellar tumor survivors correlate with inferior neurocognitive function but do not affect health-related quality of life. *Childs Nerv Syst.* 2015;31:569–80. doi: 10.1007/s00381-015-2635-4.
- de Ruiter M.A., Schouten-van Meeteren A.Y.N., van Vuurden D.G., Maurice-Stam H., Gidding C., Beek L.R., Granzen B., Oosterlaan J., Grootenhuys M.A. Psychosocial profile of pediatric brain tumor survivors with neurocognitive complaints. *Qual Life Res.* 2016;25(2):435–46. doi: 10.1007/s11136-015-1091-7.
- Netson K.L., Ashford J.M., Skinner T., Carty L., Wu S., Merchant T.E., Conklin H.M. Executive dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in pediatric brain tumor survivors. *J Neurooncol.* 2016;128:313–21. doi: 10.1007/s11060-016-2113-1.

33. Ljungman L., Remes T., Westin E., Huitinen A., Lönnqvist T., Sirkä K., Rantala H., Ojanen M., Harila M., Lähtenmäki P., Arikoski P., Wikman A., Harila-Saari A. Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors: a population-based cohort study. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):5157–66. doi: 10.1007/s00520-022-06905-x.
34. Brinkman T.M., Ness K.K., Li Z., Huang I.-C., Krull K.R., Gajjar A., Merchant T.E., Klosky J.L., Partin R.E., Tonning Olsson I., Boop F., Klimo P. Jr, Chemaitilly W., Khan R.B., Srivastava D., Robison L.L., Hudson M.M., Armstrong G.T. Attainment of functional and social independence in adult survivors of pediatric CNS tumors: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2762–9. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9454.
35. Jurbergs N., Harman J.L., Kenney A.E., Semenkovich K., Molnar A.E. Jr, Willard V.W. Cognitive and psychosocial development in young children with brain tumors: Observations from a clinical sample. *Children*. 2019;6(11):128. doi: 10.3390/children6110128.
36. Kuhlthau K.A., Pulsifer M.B., Yeap B.Y., Rivera Morales D., Delahaye J., Hill K.S., Ebb D., Abrams A.N., Macdonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2079–86. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0577.
37. Barr R.D., Pai M., Weitzman S., Feeny D., Furlong W., Rosenbaum P., Torrance G. A multiattribute approach to health-status measurement and clinical management illustrated by an application to brain-tumors in childhood. *Int J Oncol*. 1994;4(3):639–48. doi: 10.3892/ijo.4.3.639.
38. Barr R.D., Simpson T., Whittom A., Rush B., Furlong W., Feeny D.H. Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood – a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *Eur J Cancer*. 1999;35:248–55. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00366-9.
39. Feeny D., Furlong W., Barr R.D., Torrance G.W., Rosenbaum P., Weitzman S. A comprehensive multiattribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:923–8. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.923.
40. Trudel J.G., Rivard M., Dobkin P.L., Leclerc J.M., Robaey P. Psychometric properties of the Health Utilities Index Mark 2 system in paediatric oncology patients. *Qual Life Res*. 1998;7:421–32. doi: 10.1023/a:1008857920624.
41. Glaser A.W., Furlong W., Walker D.A., Fielding K., Davies K., Feeny D.H., Barr R.D. Applicability of the Health Utilities Index to a population of childhood survivors of central nervous system tumours in the UK. *Eur J Cancer*. 1999;35(2):256–61. doi: 10.1016/S0959-8049(98)00367-0.
42. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Черников В.В., Устинова Н.В., Симонова О.И., Горинова Ю.В., Самсонова М.С. Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(1):6–8. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Ustinova N.V., Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Samsonova M.S. Creation and validation of the Russian version of the questionnaire for assessing utilitarian indexes in pediatric practice. *Pediatricheskaya farmakologiya* = Current Pediatrics. 2012;9(1):6–8. (In Russ.)].
43. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., Щербактова С.В., Фетисова А.Н. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):20–5. [Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Terletskaia R.N., Shcherbakova S.V., Fetisova A.N. Validation of the Russian version of a questionnaire for the assessment of utilitarian indices in pediatric practice. Stage II. *Voprosy sovremennoj pediatrii* = Current Pediatrics. 2014;13(4):20–5. (In Russ.)].
44. Yariş N., Yavuz M.N., Yavuz A.A., Ökten A. Assessment of quality of life in pediatric cancer patients at diagnosis and during therapy. *Turk J Cancer*. 2001;31(4):139–49.
45. De Sa Rodrigues K.E., Costa Machado S.T., Assis Ferreira M., Ferreira Martins T., Borato Viana M., de Oliveira B.M. Health-related quality of life among teenagers during cancer treatment in a developing country: patients' and proxies' reports. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(4):307–16. doi: 10.3109/08880018.2013.775617.
46. Hinds P.S., Burghen E.A., Zhou Y., Zhang L., West N., Bashore L., Pui C.-H. The Health Utilities Index 3 invalidated when completed by nurses for pediatric oncology patients. *Cancer Nurs*. 2007;30(3):169–77. doi: 10.1097/01.NCC.0000270700.11425.4d.
47. Glaser A.W., Furlong W., Walker D.A., Fielding K., Davies K., Feeny D.H., Barr R.D. Applicability of the Health Utilities Index to a population of childhood survivors of central nervous system tumours in the UK. *Eur J Cancer*. 1999;35(2):256–61. doi: 10.1038/bjc.1997.439.
48. Kwon J., Wook Kim S., Ungar W.J., Tsiplova K., Madan J., Petrou S. Patterns, trends and methodological associations in the measurement and valuation of childhood health utilities. *Qual Life Res*. 2019;28:1705–24. doi: 10.1007/s11136-019-02121-z.
49. Weber D.C., Ares C., Malyapa R., Albertini F., Calaminus G., Kliebsch U., Mikroutsikos L., Morach P., Bolsi A., Lomax T., Schneider R. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemoradiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol*. 2015;121:389–97. doi: 10.1007/s11060-014-1648-2.
50. de Medeiros C.B., Moxon-Emre I., Scantlebury N., Malkin D., Ramaswamy V., Decker A., Law N., Kumabe T., Leonard J., Rubin J., Jung S., Kim S.-K., Gupta N., Weiss W., Faria C.C., Vibhakhar R., Lafay-Cousin L., Chan J., Kros J.M., Janzen L., Taylor M.D., Bouffet E., Mabbott D.J. Medulloblastoma has a global impact on health related quality of life: Findings from an international cohort. *Cancer Med*. 2020;9(2):447–59. doi: 10.1002/cam4.2701.
51. Mulhern R.K., Butler R.W. Review neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatr Rehabil*. 2004;7(1):1–14. doi: 10.1080/13638490310001655528.
52. Bass J.K., Hua C.-H., Huang J., Onar-Thomas A., Ness K.K., Jones S., White S., Bhagat S.P., Chang K.W., Merchant T.E. Hearing loss in patients who received cranial radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1248–55. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6738.
53. Hua C., Bass J.K., Khan R., Kun L.E., Merchant T.E. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):892–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.050.
54. Mostow E.N., Byrne J., Connelly R.R., Mulvihill J.J. Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol*. 1991;9(4):592–9. doi: 10.1200/JCO.1991.9.4.592.
55. Anderson V.A., Godber T., Smibert E., Weiskop S., Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer*. 2000;82:255–62. doi: 10.1054/bjoc.1999.0912.
56. Barrera M., Atenafu E.G., Schulte F., Bartels U., Sung L., Janzen L., Chung J., Cataudella D., Hancock K., Saleh A., Strother D., McConnell D., Downie A., Hukin J., Zelter S. Determinants of quality of life outcomes for survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9):e26481. doi: 10.1002/pbc.26481.
57. Eaton B.R., Goldberg S., Tarbell N.J., Miranda L.P., Gallotto S.L., Weyman E.A., Kuhlthau K.A., Ebb D.H., MacDonald S.M., Yock T.I. Long-term health-related quality of life in pediatric brain tumor survivors receiving proton radiotherapy at < 4 years of age. *Neuro Oncol*. 2020;22(9):1379–87. doi: 10.1093/neuonc/noaa042.
58. Aarsen F.K., Paquier P.F., Reddingius R.E., Streng I.C., Arts W.-F.M., Evera-Preesman M., Catsman-Berrevoets C.E. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood. *Cancer*. 2006;106(2):396–402. doi: 10.1002/cncr.21612.
59. Choi H., Soliman A.S., Al Mousa R., Yeh J., Khader J., Sultan I., Ibrahim A.Kh. Health-related quality of life of pediatric brain tumor survivors after treatment in Jordan. *Neurooncol Pract*. 2024;11(1):82–91. doi: 10.1093/nop/npad054.
60. Eiser C., Eiser J.R. Mothers' ratings of quality of life in childhood cancer: Initial optimism predicts improvement over time. *Psychol Health*. 2007;22(5):535–43. doi: 10.1080/14768320701202074.

Нейрохирургическая помощь детям с опухолями центральной нервной системы. Опыт многопрофильного стационара

М.А. Колчева^{1,2}, Э.В. Кумирова^{1,3,4}, А.А. Кузнецова^{1,5}, А.Н. Кисляков¹, А.В. Левов¹, С.С. Озеров¹, П.В. Лобанкин¹, М.И. Лившиц¹, С.В. Горбатов¹, В.Н. Умеренков¹, К.А. Хасанова^{1,6}, А.А. Быстрова¹, Д.В. Горохов¹, М.С. Кубиров¹, Е.В. Бондаренко², Р.Х. Андерс², З.М. Рустамова^{1,2}, Г.Е. Чмутин^{1,2}, В.В. Горев¹

¹ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

²ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контактные данные: Мария Андреевна Колчева masha20101997@mail.ru

Хирургическое лечение опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей представляет собой сложную медико-социальную проблему, связанную не только с относительно низкой распространенностью данной патологии в педиатрической практике, но и со значительной гетерогенностью заболеваний, обусловленной вариативностью возраста пациентов, особенностями локализации и гистомолекулярного генеза опухоли. Несмотря на эти сложности, последние десятилетия демонстрируют прогресс в лечении и общей выживаемости детей с опухолями ЦНС, что связано с внедрением в клиническую практику мультидисциплинарного персонализированного подхода, основанного на современных терапевтических протоколах, объединяющих усилия специалистов различного профиля.

Особое значение в улучшении нейроонкологической помощи приобрело внедрение методов молекулярно-генетического профилирования опухолей, что стало неотъемлемым стандартом диагностики, позволяющим не только установить диагноз, прогноз, но и выбрать стратегию лечения, определить мишени для таргетной терапии.

Мы представляем анализ хирургических вмешательств у детей с опухолями ЦНС в многопрофильном стационаре Москвы. Междисциплинарное взаимодействие нейрохирургов, онкологов, неврологов, рентгенологов, патологов, молекулярных генетиков, а также других смежных специалистов играет ключевую роль в достижении оптимальных результатов лечения и улучшении качества жизни пациентов.

В исследование включены 417 детей, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу опухоли ЦНС на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Проанализированы объем резекции опухоли в соответствии с классификацией Гнеков, ликворошунтирующие операции, осложнения, а также локализация опухоли, ее гистомолекулярные варианты, общая выживаемость и смертность в данной когорте больных.

Ключевые слова: опухоли мозга, нейрохирургия, дети, детские опухоли, заболеваемость, глиомы мозга, медуллобластома, эпендимомы, резекция опухоли

Для цитирования: Колчева М.А., Кумирова Э.В., Кузнецова А.А., Кисляков А.Н., Левов А.В., Озеров С.С., Лобанкин П.В., Лившиц М.И., Горбатов С.В., Умеренков В.Н., Хасанова К.А., Быстрова А.А., Горохов Д.В., Кубиров М.С., Бондаренко Е.В., Андерс Р.Х., Рустамова З.М., Чмутин Г.Е., Горев В.В. Нейрохирургическая помощь детям с опухолями центральной нервной системы. Опыт многопрофильного стационара. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):54–64.

Информация об авторах

М.А. Колчева: врач-нейрохирург, аспирант по направлению «нейрохирургия» кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН на базе Морозовской ДГКБ, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

А.А. Кузнецова: врач-невролог, руководитель центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков Морозовской ДГКБ, младший научный сотрудник НПЦ им. З.П. Соловьева, e-mail: nevrolog.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

А.Н. Кисляков: врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

А.В. Левов: врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: levov3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3035-9375>

С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

П.В. Лобанкин: врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: pashunia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4317-904X>

М.И. Лившиц: к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

С.В. Горбатов: врач-детский онколог онкологического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: svetalotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-код: 9400-0793

В.Н. Умеренков: врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: wicnic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>

К.А. Хасанова: д.м.н., врач — рентгенолог, радиолог, заведующая отделением лучевой диагностики Морозовской ДГКБ, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; <https://orcid.org/0000-0001-6926-3165>
 А.А. Быстрова: врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для онкологических и гематологических больных Морозовской ДГКБ, e-mail: iam@anastabistrova.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9631-0967>
 Д.В. Горохов: врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных Морозовской ДГКБ, e-mail: gorokhovdv4@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0517-3376>
 М.С. Кубиров: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий онкологическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: kubirov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>
 Е.В. Бондаренко: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: varelask.7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-3863-5266>
 Р.Х. Андерс: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: robrt.anders@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2999-9587>
 З.М. Рустамова: ординатор по направлению «нейрохирургия» кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН на базе Морозовской ДГКБ, e-mail: zrustamova2002@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9745-3762>
 Г.Е. Чмутин: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, руководитель нейрохирургической службы Морозовской ДГКБ, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>
 В.В. Горев: к.м.н., врач-неонатолог, главный врач Морозовской ДГКБ, главный внештатный специалист неонатолог ДЗМ, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Вклад авторов

М.А. Колчева, А.А. Кузнецова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
 Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, одобрение текста рукописи
 А.Н. Кисляков, В.Н. Умеренков, М.С. Кубиров, Г.Е. Чмутин, А.В. Левов, С.С. Озеров, П.В. Лобанкин, М.И. Лившиц, С.В. Горбатовых, К.А. Хасанова, Р.Х. Андерс, Е.В. Бондаренко, З.М. Рустамова: сбор и обработка данных
 В.В. Горев: одобрение текста рукописи

Pediatric neurosurgical management of central nervous system tumors. A multidisciplinary hospital experience

M.A. Kolcheva^{1,2,3,4}, E.V. Kumirova^{1,3,4}, A.A. Kuznetsova^{1,5}, A.N. Kislyakov¹, A.V. Levov¹, S.S. Ozerov¹, P.V. Lobankin¹, M.I. Livshits¹, S.V. Gorbatykh¹, V.N. Umerenkov¹, K.A. Khasanova^{1,6}, A.A. Bystrova¹, D.V. Gorokhov¹, M.S. Kubirov¹, E.V. Bondarenko², R.H. Anders², Z.M. Rustamova^{1,2}, G.E. Chmutin^{1,2}, V.V. Gorev¹

¹Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

⁵Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov; 43 Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; ⁶I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Surgical treatment of central nervous system (CNS) tumors in children presents a complex medical and social challenge, driven not only by the relatively low prevalence of this pathology in pediatric practice but also by the significant heterogeneity of the disease, owing to the variability of patient age, tumor location, and histopathological structure. Despite these challenges, recent decades have seen progress in improving overall survival in children with CNS tumors, driven by the introduction of a multidisciplinary, personalized approach into clinical practice, based on modern therapeutic protocols and integrating the efforts of specialists from various fields.

The introduction of molecular genetic tumor profiling methods has become particularly important in improving neuro-oncological care. The introduction of histological and molecular characteristics has become an integral diagnostic standard, allowing not only to establish a diagnosis, prognosis, and treatment strategy, but also to identify targets for targeted therapy.

We present an analysis of surgical interventions in children with CNS tumors at a multidisciplinary hospital in Moscow. Interdisciplinary collaboration among neurosurgeons, oncologists, neurologists, radiologists, pathologists, and other related specialists plays a key role in achieving optimal treatment outcomes and improving patients' quality of life.

The study included 417 children who underwent surgery for CNS tumors at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. The analysis included tumor resection volumes according to the Gnekow classification, CSF shunt procedures, complications, tumor location, histomolecular variants, overall survival, and mortality in this cohort of patients.

Key words: brain tumors, neurosurgery, children, pediatric tumors, incidence, brain gliomas, medulloblastoma, ependymoma, tumor resection

For citation: Kolcheva M.A., Kumirova E.V., Kuznetsova A.A., Kislyakov A.N., Levov A.V., Ozerov S.S., Lobankin P.V., Livshits M.I., Gorbatykh S.V., Umerenkov V.N., Khasanova K.A., Bystrova A.A., Gorokhov D.V., Kubirov M.S., Bondarenko E.V., Anders R.H., Rustamova Z.M., Chmutin G.E., Gorev V.V. Pediatric neurosurgical management of central nervous system tumors. A multidisciplinary hospital experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):54–64.

Information about the authors

M.A. Kolcheva: Neurosurgeon and postgraduate student specializing in neurosurgery at the Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, based at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Scientific Consultant at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of Department of Pediatric Palliative Care of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

A.A. Kuznetsova: Neurologist, Head of the Center for Cerebrovascular Pathology in Children and Adolescents at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Junior Researcher at the Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov of the Department of Health of Moscow, e-mail: nevrolg.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

A.N. Kislyakov: Pathologist, Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

A.V. Levov: Neurosurgeon, Department of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: levov3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3035-9375>

S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Department of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

P.V. Lobankin: Neurosurgeon, Department of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: pashunia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4317-904X>

M.I. Livshits: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Department of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

S.V. Gorbatykh: Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: svetalotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-code: 9400-0793

V.N. Umerenkov: Neurosurgeon, Head of the Department of Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: wicnic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>

K.A. Khasanova: Dr. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Department of Radiology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Professor at the Department of Radiology and Radiation Therapy, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9626-3165>

A.A. Bystrova: Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Intensive Care Unit for Oncology Patients at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: iam@anastabistrova.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9631-0967>

D.V. Gorokhov: Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Surgical Intensive Care Unit at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: gorokhovdv4@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0517-3376>

M.S. Kubiroy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Clinical Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: kubiroy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>

E.V. Bondarenko: Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: varelaask.7@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-3863-5266>

R.H. Anders: Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: robrt.anders@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2999-9587>

Z.M. Rustamova: Resident Physician in Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: zrustamova2002@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9745-3762>

G.E. Chmutin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, Head of the Neurosurgical Service at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

V.V. Gorev: Cand. of Sci. (Med.), Neonatologist, Chief Physician of the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Authors' contributions

M.A. Kolcheva, A.A. Kuznetsova: development of study design, data collection, data analysis, literature review, preparation of references, manuscript writing

E.V. Kumirova: development of study design, data collection, data analysis, literature review, preparation of references, manuscript writing, data interpretation, final approval of the manuscript

A.N. Kislyakov, V.N. Umerenkov, M.S. Kubiroy, G.E. Chmutin, A.V. Levov, S.S. Ozerov, P.V. Lobankin, M.I. Livshits, S.V. Gorbatykh, K.A. Khasanova, R.H. Anders, E.V. Bondarenko, Z.M. Rustamova: data collection and analysis

V.V. Gorev: manuscript approval

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

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

Актуальность

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают второе место в структуре онкологической заболеваемости пациентов детского возраста, уступая лейкозам, и составляют 16–20 % общего числа злокачественных новообразований у детей. Опухоли ЦНС являются ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний у детей [1–4]. Заболеваемость составляет от 1,4 до 5,5 случаев на 100 000 детского населения [5, 6]. Ежегодно в России регистрируют около 1000–1200 новых случаев опухолей головного мозга у детей [7].

Нейрохирургическое вмешательство является ключевым методом верификации диагноза и в большинстве случаев первоочередным этапом терапии, нацеленным на максимально полную циторедукцию при минимизации риска усиления/развития неврологического/эндокринного дефицита [8–10].

Современный этап развития детской нейрохирургии характеризуется внедрением малоинвазивных подходов, интраоперационного оптического и нейрофизиологического сопровождения и персонализированной стратегии противоопухолевого лечения,

основанной на междисциплинарном взаимодействии с учетом факторов риска и интеграции данных гистомолекулярного профиля опухоли. Последнее особенно значимо, поскольку позволяет проводить точную стратификацию риска, определять прогноз и выбирать оптимальную тактику противоопухолевой терапии. Совокупность этих подходов способствует повышению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов за счет достижения баланса между радикальностью оперативного вмешательства и сохранением неврологических/эндокринных функций у ребенка.

За последние годы в отечественной литературе отсутствуют публикации с анализом нейрохирургических вмешательств у детей в структуре многопрофильного стационара. В данном ретроспективном одноцентровом исследовании проанализирован опыт лечения опухолей ЦНС у детей и подростков, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Материалы и методы

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» — многопрофильный стационар на 1050 коек, в котором в 1970 г.

было организовано отделение нейрохирургии на 40 коек, где ежегодно проводится около 1200 нейрохирургических вмешательств, около 80–90 из них – по поводу опухолей ЦНС.

Выполнен ретроспективный анализ 990 пациентов с опухолями ЦНС, госпитализированных в период с января 2019 г. по декабрь 2023 г. В исследование были включены 417 пациентов, получивших оперативное лечение. Причем учитывались все хирургические вмешательства, выполненные этим пациентам с 2013 г. в условиях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Информация из электронных медицинских карт внесена в специально разработанную базу данных по хирургическому лечению опухолей ЦНС у детей. Проведена оценка пациентов в зависимости от следующих данных: анатомическая локализация опухоли, сроки выполнения оперативного вмешательства с момента госпитализации, объем резекции, потребность в ликворошунтирующих операциях (ЛШО), гистомолекулярный диагноз, периоперационная летальность, выживаемость.

Были выделены следующие возрастные группы пациентов: до 1 года, 1–4 года, 5–9, 10–14 и 15–17 лет.

Топографически опухоли классифицированы как супратенториальные, инфратенториальные и спинальные. Локализации: мозжечок и IV желудочек, хиазмально-селлярная область, ствол мозга и таламус, полушарная локализация, желудочки головного мозга, спинной мозг и т. д.

В зависимости от гистологических результатов опухоли распределены по группам: глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ), глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ), эмбриональные опухоли, эпендимарные опухоли, опухоли турецкого седла, герминогенные опухоли (ГКО) и др.

Объем резекции анализировали по шкале Gnekow [11], в которой учитывается нейрохирургическая (S) и рентгенологическая (R) оценки:

- S1 – макроскопически полная резекция;
- S2 – остаток края опухоли в поле зрения хирурга (например, оставлена незначительная часть опухоли на корешке нерва);
- S3 – остаток опухолевой массы в поле зрения хирурга;
- S4 – только биопсия, в том числе стереотаксическая.

Оценка врачом-рентгенологом проводилась по сравнению с предоперационной магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга пациента:

- R1 – полная резекция опухоли;
- R2 – остаток опухоли – ободок или часть менее 5 мм;
- R3 – остаток опухолевой массы более 5 мм в диаметре;
- R4 – изменений в объеме опухоли нет, проведена только биопсия.

Из этих данных формировался общий объем резекции по типам:

- тип I – полная или тотальная резекция (S1 & R1);
- тип IIa – субтотальная резекция (S2 & R1);
- тип IIb – субтотальная резекция (S1 & R2);
- тип IIc – субтотальная резекция (S2 & R2);
- тип III – частичная резекция (S1/S2/S3 & R3);
- тип IV – только биопсия опухоли (S4 & R4).

Была собрана информация о проведении ЛШО у каждого пациента как до удаления новообразования, так и после. ЛШО проводилась пациентам с симптомами внутричерепной гипертензии, которая возникала, как правило, из-за обструкции ликворных путей опухолью. К ЛШО отнесены установка наружного вентрикулярного дренажа (НВД), вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ), эндоскопическая тривентрикулоцистернотомия (ЭТВС), наружное люмбальное дренирование (НЛД) и трансвентрикулярное стентирование (ТС) (таблица).

Катамнестические данные для каждого пациента включали в себя исход, даты рецидива, смерти и последнего визита.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась по стандартным методикам. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных чисел, для непрерывных переменных рассчитаны медиана и квартили Q1; Q3. Описание характеристик пациентов в целом и по возрастным группам, а также данных о хирургическом вмешательстве представлено с учетом соответствующих единиц наблюдения. Использовалось программное обеспечение на базе приложения Jamovi версии 2.6.26.

Результаты

Всего в исследование включены 417 пациентов, поступивших в многопрофильный стационар и перенесших как минимум одно хирургическое вмешательство по поводу удаления опухоли ЦНС. Мальчиков было 228 (54,7 %), девочек – 189 (45,3 %). Средний возраст детей на момент первой операции – $6,88 \pm 1,47$ года (медиана – 6 лет, Q1; Q3 – 2; 11).

Всем детям, поступившим в стационар с симптомами опухоли головного или спинного мозга, проводилось стандартное обследование: осмотры детского невролога и/или нейрохирурга, детского онколога, офтальмолога, эндокринолога, анестезиолога-реаниматолога, МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением на аппаратах 1,5 и/или 3 Тл, при необходимости выполняли компьютерную томографию (КТ), определение онкомаркеров крови и ликвора (альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин человека), консультации любых смежных специалистов, другие необходимые исследования по показаниям, что обеспечивалось в том числе круглосуточно, благодаря многопрофильности и скоропомощному режиму работы стационара. Также при необходимости проводились магнитно-резонансная трактография, магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга, позитронно-эмиссионная томогра-

Характеристика пациентов, включенных в исследование (начало)

Patient characteristics (beginning)

Параметр <i>Parameter</i>	Возрастные группы <i>Age groups</i>					Общее число <i>Total</i>
	до 1 года <i>under 1 year</i>	1–4 года <i>1–4 years</i>	5–9 лет <i>5–9 years</i>	10–14 лет <i>10–14 years</i>	15–17 лет <i>15–17 years</i>	
Число пациентов, <i>n</i> (%) <i>Number of patients, n (%)</i>	35 (8,39)	133 (31,89)	116 (27,82)	86 (20,62)	47 (11,27)	417 (100,00)
Пол (мужской/женский), <i>n</i> (%) <i>Sex (male/female), n (%)</i>	10 (28,57)/ 25 (71,43)	79 (59,40)/ 54 (40,60)	76 (65,52)/ 40 (34,48)	42 (48,84)/ 44 (51,16)	21 (44,68)/ 26 (55,32)	228 (54,68)/ 189 (45,32)
Первичная операция, <i>n</i> (%) <i>Primary surgery, n (%)</i>	35 (100,00)	133 (100,00)	116 (100,00)	86 (100,00)	47 (100,00)	417 (100,00)
Повторная операция, <i>n</i> (%) <i>Reoperation, n (%)</i>	2 (5,71)	27 (20,30)	17 (14,66)	8 (9,30)	11 (23,40)	65 (15,59)
Средний возраст, годы <i>Mean age, years</i>	4,66 ± 3,18	2,35 ± 1,10	6,91 ± 1,47	11,90 ± 1,55	16,00 ± 0,82	
Локализация <i>Tumor localization</i>						
Мозжечок и IV желудочек, <i>n</i> (%) <i>Cerebellum and IV ventricle, n (%)</i>	13 (28,26)	73 (47,10)	62 (46,97)	31 (31,00)	15 (27,27)	194 (46,75)
Хиазмально-селлярная область, <i>n</i> (%) <i>Chiasmatic-sellar region, n (%)</i>	7 (15,22)	18 (11,61)	21 (15,91)	9 (9,00)	5 (9,09)	60 (12,30)
Стол и таламус, <i>n</i> (%) <i>Brainstem and thalamus, n (%)</i>	6 (13,04)	15 (9,68)	23 (17,42)	16 (16,00)	11 (20,00)	71 (14,55)
Полушарная локализация, <i>n</i> (%) <i>Cerebral hemispheres, n (%)</i>	6 (13,04)	29 (18,71)	19 (14,39)	31 (31,00)	14 (25,45)	99 (20,29)
Боковые и III желудочки головного мозга, <i>n</i> (%) <i>Lateral and III ventricles, n (%)</i>	12 (26,09)	9 (5,81)	5 (3,79)	7 (7,00)	4 (7,27)	37 (7,58)
Спинальный мозг, <i>n</i> (%) <i>Spinal cord, n (%)</i>	1 (2,17)	9 (5,81)	2 (1,52)	6 (6,00)	5 (9,09)	23 (4,71)
Прочее, <i>n</i> (%) <i>Other, n (%)</i>	1 (2,17)	2 (1,29)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,82)	4 (0,82)
Топография <i>Topography</i>						
Инфратенториальная локализация, <i>n</i> (%) <i>Infratentorial localization, n (%)</i>	12 (34,29)	74 (55,64)	64 (55,17)	33 (38,37)	15 (31,91)	198 (47,48)
Супратенториальная локализация, <i>n</i> (%) <i>Supratentorial localization, n (%)</i>	22 (62,86)	50 (37,59)	51 (43,97)	48 (55,81)	27 (57,45)	198 (47,48)
Спинальная локализация, <i>n</i> (%) <i>Spinal localization, n (%)</i>	1 (2,86)	9 (6,77)	1 (0,86)	5 (5,81)	5 (10,64)	21 (5,04)
Объем резекции по Gnekow <i>Gnekow resection grading system</i>						
Тип I (полная резекция: S1 & R1), <i>n</i> (%) <i>Type I (total resection: S1 & R1), n (%)</i>	11 (31,43)	53 (39,85)	60 (51,72)	36 (41,86)	17 (36,17)	177 (42,45)
Тип IIa (субтотальная резекция: S2 & R1), <i>n</i> (%) <i>Type IIa (subtotal resection: S2 & R1), n (%)</i>	0 (0,00)	2 (1,50)	2 (1,72)	2 (2,33)	1 (2,13)	7 (1,68)
Тип IIb (субтотальная резекция: S1 & R2), <i>n</i> (%) <i>Type IIb (subtotal resection: S1 & R2), n (%)</i>	2 (5,71)	8 (6,02)	3 (2,59)	4 (4,65)	5 (10,64)	22 (5,28)
Тип IIc (субтотальная резекция: S2 & R2), <i>n</i> (%) <i>Type IIc (subtotal resection: S2 & R2), n (%)</i>	1 (2,86)	10 (7,52)	5 (4,31)	2 (2,33)	0 (0,00)	18 (4,32)
Тип III (частичная резекция: S1/S2/S3 & R3), <i>n</i> (%) <i>Type III (partial resection: S1/S2/S3 & R3), n (%)</i>	15 (42,86)	35 (26,32)	21 (18,10)	25 (29,07)	17 (36,17)	113 (27,10)
Тип IV (только биопсия: S4 & R4), <i>n</i> (%) <i>Type IV (biopsy only: S4 & R4), n (%)</i>	6 (17,14)	25 (18,80)	25 (21,55)	17 (19,77)	7 (14,89)	80 (19,18)

Характеристика пациентов, включенных в исследование (окончание)

Patient characteristics (end)

Параметр <i>Parameter</i>	Возрастные группы <i>Age groups</i>					Общее число <i>Total</i>
	до 1 года <i>under 1 year</i>	1—4 года <i>1—4 years</i>	5—9 лет <i>5—9 years</i>	10—14 лет <i>10—14 years</i>	15—17 лет <i>15—17 years</i>	
ЛШО <i>CSF shunt surgeries</i>						
ЛШО до удаления опухоли, <i>n</i> <i>CSF shunt before tumor resection, n</i>	20	60	48	22	12	162
НВД, <i>n</i> (%) <i>EVD, n (%)</i>	13 (65,00)	54 (90,00)	33 (68,75)	15 (68,18)	10 (83,33)	125 (77,16)
ВПШ, <i>n</i> (%) <i>VP, n (%)</i>	7 (35,00)	5 (8,33)	7 (14,58)	0 (0,00)	2 (16,67)	21 (12,96)
ЭТВС, <i>n</i> (%) <i>ETV, n (%)</i>	0 (0,00)	1 (1,67)	6 (12,50)	6 (27,27)	0 (0,00)	13 (8,02)
НЛД, <i>n</i> (%) <i>ELD, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,08)	1 (4,55)	0 (0,00)	2 (1,23)
ТС, <i>n</i> (%) <i>TS, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,62)
ЛШО после удаления опухоли <i>CSF shunt after tumor resection</i>	13	34	20	12	9	88
НВД, <i>n</i> (%) <i>EVD, n (%)</i>	1 (7,69)	2 (5,88)	3 (15,00)	3 (25,00)	0 (0,00)	9 (10,22)
ВПШ, <i>n</i> (%) <i>VP, n (%)</i>	12 (92,30)	31 (91,17)	11 (55,00)	7 (58,33)	9 (100,00)	60 (68,18)
ЭТВС, <i>n</i> (%) <i>ETV, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	6 (30,00)	1 (8,33)	0 (0,00)	7 (7,95)
НЛД, <i>n</i> (%) <i>ELD, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (8,33)	0 (0,00)	1 (1,14)
ТС, <i>n</i> (%) <i>TS, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,14)
ВАШ, <i>n</i> (%) <i>VA shunt, n (%)</i>	0 (0,00)	1 (2,94)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,14)
Гистологический диагноз <i>Histological diagnosis</i>						
ГНСЗ, <i>n</i> (%) <i>Low-grade tumors, n (%)</i>	6 (17,14)	52 (39,10)	51 (43,97)	35 (40,70)	17 (36,17)	161 (38,61)
ГВСЗ, <i>n</i> (%) <i>High-grade tumors, n (%)</i>	4 (11,43)	8 (6,02)	12 (10,34)	15 (17,44)	10 (21,28)	49 (11,75)
Эмбриональные опухоли, <i>n</i> (%) <i>Embryonal tumors, n (%)</i>	14 (40,00)	49 (36,84)	30 (25,86)	13 (15,12)	8 (17,02)	114 (27,34)
Эпендимальные опухоли, <i>n</i> (%) <i>Ependymal tumors, n (%)</i>	2 (5,71)	14 (10,53)	8 (6,90)	8 (9,30)	1 (2,13)	33 (7,91)
Опухоли области турецкого седла, <i>n</i> (%) <i>Tumors of the sellar region, n (%)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (6,03)	5 (5,81)	1 (2,13)	13 (3,12)
ГКО, <i>n</i> (%) <i>GCT, n (%)</i>	2 (5,71)	1 (0,75)	4 (3,45)	3 (3,49)	2 (4,26)	12 (2,88)
Другие, <i>n</i> (%) <i>Other, n (%)</i>	7 (20,00)	9 (6,77)	4 (3,45)	7 (8,14)	8 (17,02)	35 (8,39)
Последующее наблюдение <i>Follow-up observation</i>						
Умерли, <i>n</i> (%) <i>Died, n (%)</i>	9 (12,68)	20 (28,17)	16 (22,54)	17 (23,94)	9 (12,68)	71 (17,03)

Примечание. ВАШ – вентрикулоатриальное шунтирование.

Notes. CSF – cerebrospinal fluid shunt surgery; EVD – external ventricular drainage; VP – ventriculoperitoneal shunting; ETV – endoscopic third ventriculostomy; ELD – external lumbar drainage; TS – transventricular stenting; VA shunt – ventriculoatrial shunting; GCT – germ cell tumors.

фия/КТ головного и спинного мозга с ^{18}F -этилтирозинном или с ^{11}C -метионином.

Рутинное применение кортикостероидов периоперационно не практиковалось: их назначение было оправданно при нейровизуализационных признаках выраженного перифокального отека, значительного масс-эффекта, а также при клинике острой окклюзионной гидроцефалии.

Операции по удалению опухоли проводились с обязательным применением интраоперационного микроскопа. Нейрофизиологический мониторинг, интраоперационная оптическая, магнитная или ультразвуковая навигация применялись при локализации опухоли в функционально значимых зонах. При срединно расположенных новообразованиях, диффузных глиомах ствола и нецелесообразности радикального удаления, определявшейся на онкологическом консилиуме, выполнялась биопсия опухоли стереотаксическим методом в целях получения материала, последующих гистологической и молекулярной верификации, определения прогноза и поиска таргетной терапии при выявлении таргетируемых мутаций. При отсутствии противопоказаний пробуждение и снятие пациента с аппарата искусственной вентиляции легких происходило в момент завершения операции. В послеоперационном периоде пациенты переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии минимум на 24 ч для мониторинга витальных функций, неврологического/эндокринного статуса. Контрольные КТ/МРТ-исследования с контрастным усилением выполнялись в течение первых 72 ч после оперативного вмешательства в обязательном порядке в целях оценки объема резекции (МРТ) и исключения ранних послеоперационных осложнений (КТ).

Все полученные образцы опухолевой ткани исследовались в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», анализирующем гистологические материалы, полученные со всех детских стационаров, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы. Первичная морфологическая верификация проводилась в соответствии с классификациями Всемирной организации здравоохранения 2007 [12], 2016 [13] и 2021 гг. [1] в зависимости от периода проведения операции.

Хирургическое лечение и объем резекции

Проведен анализ хирургической активности отделения нейрохирургии по поводу первичного удаления опухоли в зависимости от периода выполнения начиная с 2013 г. (рис. 1).

Подавляющее большинство первичных операций по удалению опухоли ЦНС ($n = 376$; 90,2 %) было плановым. Срочные и экстренные вмешательства ($n = 41$; 9,8 %) распределились следующим образом: в течение 24 ч – 26 (6,2 %), в течение 6 ч – 4 (1,0 %), в течение 3 ч – 1 (0,2 %) (рис. 2).

Из 376 плановых оперативных вмешательств по поводу опухоли ЦНС у 105 (27,93 %) детей отмечалась

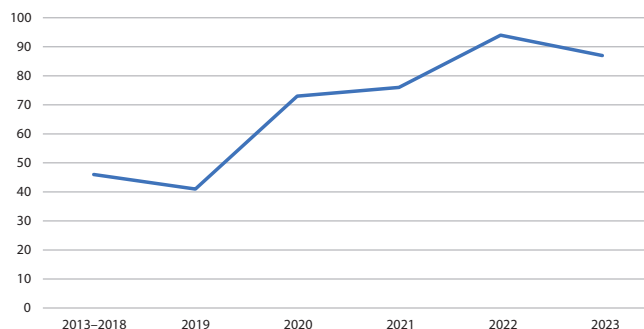


Рис. 1. Количество первичных операций по удалению опухолей ЦНС в зависимости от периода их выполнения

Fig. 1. Number of primary surgeries for CNS tumor resection depending on the period of their performance

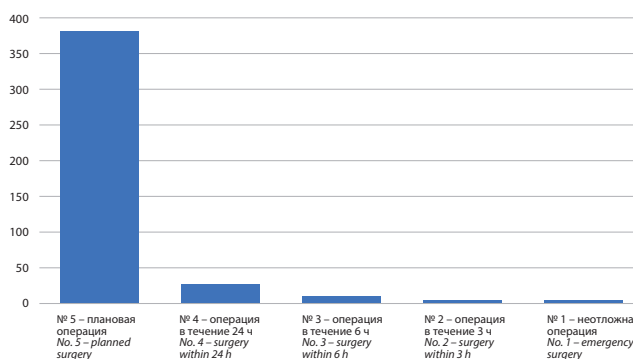


Рис. 2. Хирургическое лечение в зависимости от показаний срочности его выполнения

Fig. 2. Surgical treatment according to the urgency of the procedure

клиника внутримозговой гипертензии, которая была разрешена по экстренным показаниям путем наложения НВД. Такой подход является оптимальным, так как дает возможность не только купировать признаки внутримозговой гипертензии до удаления опухоли, но и провести коллегиальное обсуждение пациента на онкологическом консилиуме, а также более тщательно спланировать основную операцию по удалению опухоли.

Наибольшему числу пациентов выполнено тотальное удаление опухоли (тип I: S1 & R1) – 177 (42,45 %) среди всех проведенных оперативных вмешательств. Субтотальная резекция опухоли типа IIa (S2 & R1) проведена 7 (1,68 %) пациентам, типа IIb (S1 & R2) – 22 (5,28 %), типа IIc (S2 & R2) – 18 (4,32 %). Частичные резекции (тип III: S1/S2/S3 & R3) составили 113 (27,1 %), биопсии (S4 & R4) – 80 (19,18 %).

В нашей группе объем резекции опухоли зависел от возраста пациента (рис. 3). Доля тотальных резекций (тип I: S1 & R1) была выше в группе детей 5–9 лет ($n = 60$; 51,7 %). В группе 10–14 лет этот показатель составил 41,9 % ($n = 36$), в группе 15–17 лет – 36,2 % ($n = 17$), в группе до 1 года – 32,4 % ($n = 11$). С учетом преобладания диффузных опухолей труднодоступной локализации (ствол мозга, диэнцефальная область) и невозможности тотального удаления для гистологической верификации и дальнейшего противоопухо-

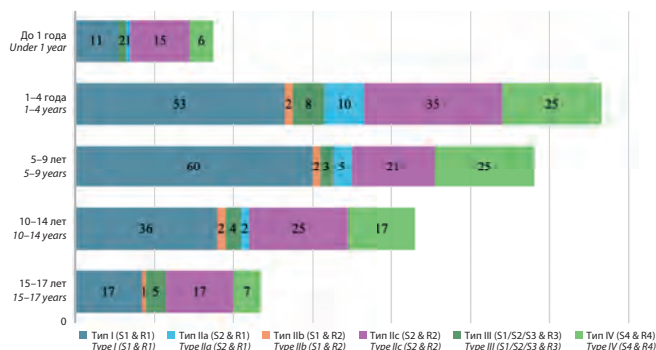


Рис. 3. Объем резекции опухоли по шкале Gnekow в зависимости от возраста пациента

Fig. 3. The volume of tumor resection according to the Gnekow scale depending on the patient's age

левого лечения чаще выполнялись частичные резекции (тип III) и биопсии (тип IV). Наибольшая доля биопсий наблюдалась в возрастной группе 1–4 года ($n = 25$; 18,8 %), что обусловлено распространенностью новообразований. Наиболее часто тотальная резекция (тип I: S1 & R1) была в группах ГНСЗ – 51,4 % ($n = 91$) и эмбриональных опухолей – 37,29 % ($n = 66$). Частичная резекция (тип III: S1/S2/S3 & R3) чаще всего наблюдалась у ГНСЗ – 39,82 % ($n = 45$). Таким образом, в группе ГНСЗ преобладали тотальная и частичная резекции опухоли.

Локализация опухолей и гистологическая характеристика

По топографии опухоли отмечено равное распределение между супратенториальной ($n = 198$; 47,48 %) и инфратенториальной ($n = 198$; 47,48 %) локализациями. Изолированная спинальная локализация встречалась в 5,04 % случаев ($n = 21$) (см. таблицу, рис. 4).

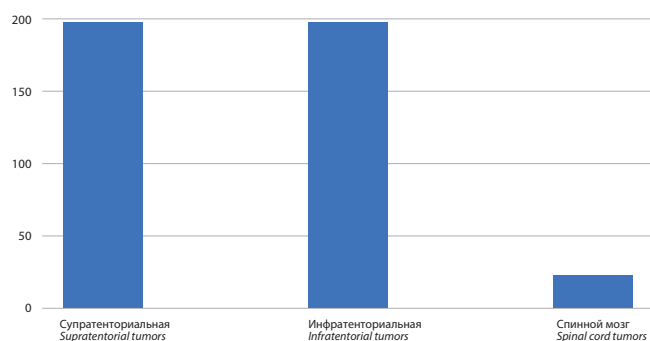


Рис. 4. Локализация опухолей ЦНС у детей

Fig. 4. Localization of CNS tumors in children

Распределение больных по гистологическим группам было следующим (рис. 5): ГНСЗ – 161 (38,6 %) случаев, эмбриональные опухоли – 114 (27,3 %), ГВСЗ – 49 (11,8 %), эпендимальные опухоли – 33 (7,9 %), опухоли турецкого седла – 13 (3,1 %), ГКО – 12 (2,8 %), прочее – 35 (8,5 %).

Гипертензионно-гидроцефальный синдром и ликворошунтирующие операции

Гипертензионно-гидроцефальный синдром встречался у 250 (60,0 %) пациентов с опухолью

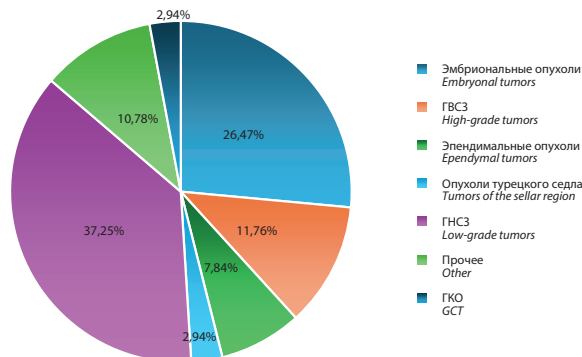


Рис. 5. Распределение пациентов в зависимости от гистологического диагноза

Fig. 5. Distribution of patients according to histological diagnosis

ЦНС. До резекции опухоли ЛШО были выполнены 162 (39,4 %) пациентам, после резекции – 88 (22,1 %) (рис. 6). Наибольшая потребность в шунтировании отмечалась у детей до 4 лет, что подчеркивает необходимость активного мониторинга и лечения внутричерепной гипертензии у данной возрастной группы. Статистически достоверно была показана большая потребность в ЛШО до удаления опухоли у пациентов в возрасте до 1 года ($p = 0,024$). Вероятно, это можно объяснить стертой симптоматикой из-за возрастных особенностей моторного и психического развития и, соответственно, длительностью предиагностического периода.

В группе пациентов 5–9 лет и старше существенно возрастает число эндоскопического лечения гидроцефалии в связи с большей технической выполнимостью ЭТВС, низким риском рестеноза стомы по сравнению с детьми младшего возраста. В старшей возрастной группе ВПШ не применялось в качестве первичного метода коррекции внутричерепной гипертензии. В послеоперационном периоде структура ЛШО меняется. Во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, наиболее частым методом коррекции гидроцефалии становится имплантация вентрикулоперитонеального шунта: 31 случай в группе 1 года – 4 лет (35,23 %), 7 (7,95 %) – в группе 10–14 лет.

Повторные хирургические вмешательства

За период наблюдения выполнено 65 повторных операций при продолженном росте/рецидиве новообразования, третье вмешательство потребовалось 6 пациентам. Распределение больных в зависимости от гистологического диагноза, получивших повторное оперативное вмешательство, отражено на рис. 7. Чаще всего повторные операции проводились пациентам с ГНСЗ, что составило 30,6 % ($n = 22$). У пациентов с эмбриональными опухолями повторно операции выполнялись в 25 % случаев ($n = 18$), с ГВСЗ – в 13,9 % ($n = 10$), с эпендимальными опухолями – в 8,3 % ($n = 6$).

Результаты лечения

Из 417 прооперированных пациентов катамнез был доступен у 365 (87,53 %). Выбыли из-под наблюдения 52 (12,47 %) пациента. В 17 % случаев ($n = 71$)

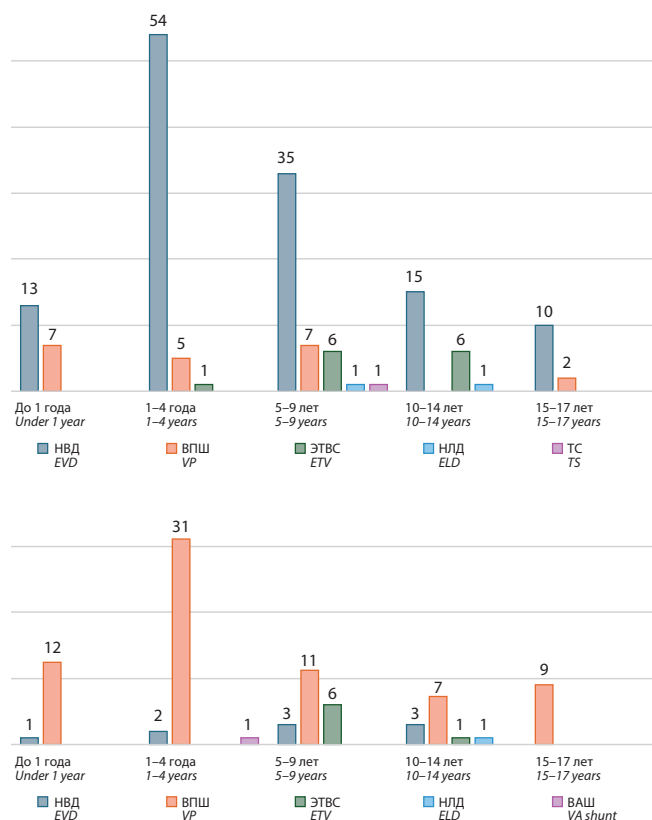


Рис. 6. ЛШО до (а) и после (б) удаления опухоли у детей с новообразованиями ЦНС в зависимости от возраста

Fig. 6. CSF before (a) and after (b) tumor resection in children with CNS neoplasms according to patient age

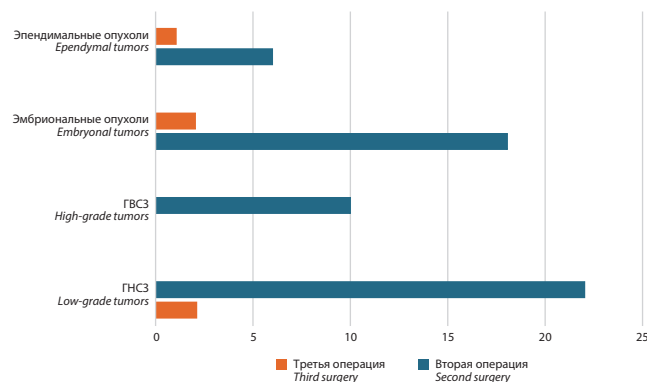


Рис. 7. Повторные оперативные вмешательства по удалению опухоли в зависимости от гистологического диагноза

Fig. 7. Reoperations for tumor removal based on histological tumor type

зафиксирован летальный исход. Среднее время от операции до летального исхода составило 17,8 мес (1 день – 129 мес). Тридцатидневная послеоперационная летальность составила 1,9 % ($n = 8$), основными причинами послужили массивное опухолевое поражение ЦНС, выраженная внутричерепная гипертензия, дислокационный синдром.

Проведен анализ общей выживаемости пациентов с опухолями ЦНС, получивших оперативное вмешательство и комплексное противоопухолевое лечение в условиях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Однолетняя общая выживаемость составила 88 %, 5-летняя – 78 % (рис. 8).

Обсуждение

В статье проанализирован десятилетний опыт проведения нейрохирургических операций в многопрофильной детской клинике. Представленные данные отражают характеристики больных с опухолями ЦНС. Также проведена оценка в зависимости от локализации опухоли, объема резекции и гистологического диагноза. Полученные данные свидетельствуют о схо-

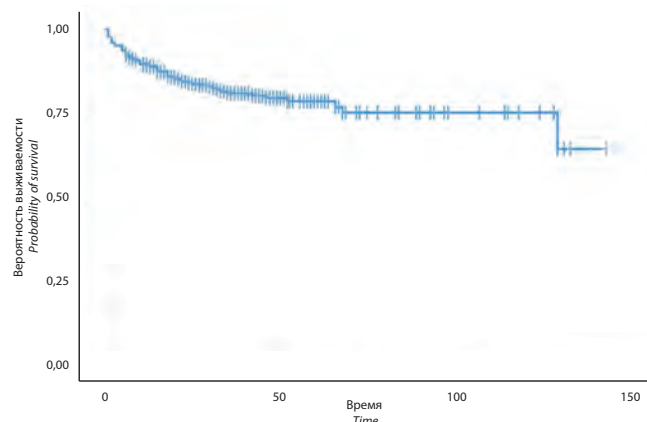


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с опухолями ЦНС, получивших оперативное вмешательство и комплексное противоопухолевое лечение в условиях ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Fig. 8. Overall survival of patients with CNS tumors who underwent surgical intervention and comprehensive antitumor treatment at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow

жем с международными результатами распределения пациентов с опухолями ЦНС в нашей когорте [12, 14]. Отмечено преобладание мальчиков – 54,7 % (диапазон – 50,4–60,0 %).

При анализе гистологических вариантов опухолей ЦНС в нашей когорте преобладали пациенты с доброкачественными глиальными опухолями – 38,8 %. На второй позиции были пациенты с эмбриональными опухолями (27,4 %), а на третьей – с эпендимальными (8,9 %). Соотношение частоты встречаемости гистологических вариантов соответствует зарубежным публикациям [6, 8, 15].

Традиционно при злокачественных опухолях ЦНС подчеркивается важность радикального (тотального) удаления опухоли для увеличения показателей выживаемости [16–18]. Данный аспект может иметь меньшую значимость в контексте доброкачественных опухолей, поскольку остаточные образования, не вызывающие компрессии окружающих структур, как правило, не оказывают существенного влияния на общую выживаемость пациентов [19, 20]. В таких клинических ситуациях оправданным представляется взвешенный подход, при котором предпочтение отдается менее радикальным операциям с сохранением функционального статуса пациента и его качества жизни и последующим проведением противоопухолевой терапии, включая химиолучевое лечение и таргетную терапию, а также возможность выполнения этапных повторных нейрохирургических вмешательств. В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» данные

решения принимаются коллегиально на онкологическом консилиуме с участием детских онкологов, нейрохирургов, рентгенологов, лучевых терапевтов, неврологов и других специалистов, принимающих участие в лечении детей с опухолями ЦНС.

Современные подходы к лечению, включая технику щадящей резекции для сохранения качества жизни и функционального статуса пациента, а также внедрение новых протоколов противоопухолевой терапии, способствовали переходу к менее радикальным хирургическим методам, особенно в случаях сложного анатомического расположения опухолей. Для анализа эффективности оперативного вмешательства использовалась классификация Gnekow, объединяющая взгляд нейрохирурга и рентгенолога, применяющаяся в международной практике [11]. Частота выполнения тотальных резекций (S1 & R1) в нашем Центре составила 42,45 % ($n = 177$), тогда как в крупном многопрофильном центре Германии – 29,8 % ($n = 158$) [8]. Частота субтотальных резекций (S1/S2/S3 & R3) в нашем Центре была 27,1 % ($n = 113$), а в когорте пациентов из Германии – 31,3 % ($n = 166$). Интересно отметить разнонаправленную динамику частоты радикальности резекции в разных стационарах в зависимости от периода ее выполнения. В немецкой когорте больных с ГНСЗ частота полной/субтотальной резекции снизилась с 54,4 до 32 % в период с 1996 по 2018 г. [21], а в нашей когорте частота тотальных резекций увеличилась с 18,8 % в 2019 г. до 58,3 % к 2023 г., субтотальных – снизилась с 81,3 % в 2019 г. до 41,7 % в 2023 г. Расхождение результатов с немецкой когортой, вероятнее всего, обусловлено преобладанием в нашей группе больных с наиболее резектабельными локализациями опухолей (мозжечок и IV желудочек). Окончательный вывод требует более тщательного анализа баланса хирургических подходов в разных группах больных и последующего противоопухолевого лечения.

Результатом комплексного лечения детей с опухолями ЦНС, прооперированных в нашем стационаре,

явилась удовлетворительная 5-летняя общая выживаемость пациентов – 78 %, что сопоставимо с международными данными регистра SEER от 2025 г. [22]. Показатель послеоперационной летальности в нашей когорте пациентов не превышал 1,9 %, что сопоставимо с уровнем современных мировых специализированных центров [8, 23]. Летальность в нашей когорте больных мы связываем с запущенностью случаев нейроонкологического процесса у умерших пациентов. Анализ летальности в немецкой когорте больных в опубликованной статье подробно не представлен.

Заключение

Опухоли ЦНС у детей остаются одной из наиболее актуальных и сложных проблем детской нейрохирургии и нейроонкологии. На основании анализа десятилетнего опыта крупного многопрофильного центра продемонстрированы возможности современного комплексного подхода к диагностике и лечению данной группы пациентов.

Вместе с тем результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности работы многопрофильного центра, обеспечивающего преемственность всех этапов оказания помощи – от нейровизуализации и нейрохирургического лечения до морфологической верификации, комплексной противоопухолевой терапии и последующего онкологического сопровождения. Наличие специализированной команды детских нейрохирургов, детских онкологов, анестезиологов-реаниматологов, нейрорадиологов и патоморфологов позволяет достигать показателей хирургических результатов, сопоставимых с данными ведущих мировых центров.

Таким образом, централизация специализированной помощи детям с опухолями ЦНС и развитие крупных нейроонкологических центров на базе многопрофильных стационаров – одни из ключевых факторов повышения качества лечения и улучшения долгосрочного прогноза у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231–51.
- Kühl J., Doz F., Taylor R. Embryonic tumors. In: Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. (eds.). *Brain and spinal tumors of childhood*. Arnold. 2004. Pp. 314–30. ISBN 9780340762608.
- Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533–56. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009. PMID: 30072070.
- Pollack I.F. Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1500–7. doi: 10.1056/NEJM199412013312207. PMID: 7969301.
- Lu V.M., Elarjani T., Niazi T.N. Global, regional, and national incidence and mortality trends in pediatric central nervous system tumors over the past 2 decades. *World Neurosurg.* 2023;179:e568–74. ISSN 1878-8750.
- Price M., Pittman Ballard C.A., Benedetti J.R., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol.* 2025;27(Suppl 1):i1–42.
- Желудкова О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей. *Врач.* 2011;12:22–7. [Zheludkova O.G. Treatment of brain tumors in children. *Vrach = Doctor.* 2011;12:22–7. (In Russ.)].
- Schaumann A., Hammar C., Alsleben S., Schulz M., Grün A., Lankes E., Tietze A., Koch A., Hernáiz Driever P., Thomale U.W. Neurosurgical treatment of pediatric brain tumors – results from a single center multidisciplinary setup. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(2):381–93. doi: 10.1007/s00381-023-06123-8. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37730915; PMCID: PMC10837233.
- Bhakta N., Force L.M., Allemani C., Atun R., Bray F., Coleman M.P., Steliarova-Foucher E., Frazier A.L., Robison L.L., Rodriguez-Galindo C., Fitzmaurice C. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20:e42–53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30761-7.
- Tallen G., Resch A., Calaminus G., Wiener A., Leiss U., Pletschko T., Friedrich C., Langer T., Grabow D., Driever P.H., Kortmann R.D., Timmermann B., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Thomale U.W., Krauss J., Mynarek M., von Hoff K., Ottensmeier H., Fruhwald M., Kramm C.M., Temming P., Muller H.L., Witt O., Kordes U., Fleischhack G., Gnekow A., Rutkowski S.; German Paediatric Brain Tumour Consortium (HIT-Network). Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:619–39. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.07.011.
- Gnekow A.K. Recommendations of the brain tumor subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24:104–8. doi: 10.1002/mpo.2950240209.
- Ostrom Q.T., Price M., Ryan K., Edelson J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 3):iii1–38. doi: 10.1093/neuonc/noac161. PMID: 36066969; PMCID: PMC9447434.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
- Bauchet L., Rigau V., Mathieu-Daude H., Fabbro-Peray P., Palenzuela G., Figarella-Branger D., Moritz J., Puget S., Bauchet F., Pallusseau L., Duffau H., Coubes P., Tretarre B., Labrousse F., Dhellemmes P.; Société Française de Neurochirurgie Pédiatrique; Société Française de Neurochirurgie; Société Française de Neuropathologie; Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol.* 2009;92:87–98. doi: 10.1007/s11060-008-9740-0.
- Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J., Schuz J., Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer.* 2001;92:3155–64. doi: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<#x0003c;3155::AID-CNCR10158>#x0003e;3.0.CO;2-C.
- Snider C.A., Yang K., Mack S.C., Suh J.H., Chao S.T., Merchant T.E., Murphy E.S. Impact of radiation therapy and extent of resection for ependymoma in young children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3).
- Richards A., Ved R., Murphy C., Hennigan D., Kilday J.P., Kamaly-Asl I., Mallucci C., Bhatti I., Patel C., Leach P. Outcomes with respect to extent of surgical resection for pediatric atypical teratoid rhabdoid tumors. *Childs Nerv Syst.* 2020;36:713–9. doi: 10.1007/s00381-019-04478-5.
- Thompson E.M., Bramall A., Herndon J.E. 2nd, Taylor M.D., Ramaswamy V. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018;139:523–39. doi: 10.1007/s11060-018-2906-5.
- De Witt Hamer P.C., Klein M., Hervey-Jumper S.L., Wefel J.S., Berger M.S. Functional outcomes and health-related quality of life following glioma surgery. *Neurosurgery.* 2021;88(4):720–32. doi: 10.1093/neuros/nyaa365.
- Pancaldi A., Pugliese M., Migliozi C., Blom J., Cellini M., Iughetti L. Neuropsychological outcomes of children treated for brain tumors. *Children.* 2023;10:472. doi: 10.3390/children10030472.
- Gnekow A.K., Kandels D., Pietsch T., Bison B., Warmuth-Metz M., Thomale U.W., Kortmann R.D., Timmermann B., Driever P.H., Witt O., Schmidt R., Spix C. Doubling recruitment of pediatric low-grade glioma within two decades does not change outcome – report from the German LGG studies. *Klin Padiatr.* 2021;233:107–22. doi: 10.1055/a-1471-5897.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Childhood Brain and Other Nervous System Cancer Statistics. National Cancer Institute, 2025. [Electronic resource]: SEER Program (accessed: 20.05.2026).
- Neervoort F.W., van Ouwkerk W.J., Folkersma H., Kaspers G.J., Vandertop W.P. Surgical morbidity and mortality of pediatric brain tumors: a single center audit. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(11):1583–92. doi: 10.1007/s00381-010-1086-1. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20204381; PMCID: PMC2974195.

Статья поступила в редакцию: 10.05.2026. Принята в печать: 02.07.2026.

Article was received by the editorial staff: 10.05.2026. Accepted for publication: 02.07.2026.

Нарушение целостности опухолевой ткани при лечении тератом у новорожденных

М.А. Гопиенко^{1,2}, С.А. Караваева¹⁻³, М.Б. Белогурова^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

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

⁴ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; Россия, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

Контактные данные: Михаил Анатольевич Гопиенко gopienkoma@mail.ru

Введение. При лечении герминогенноклеточных опухолей (тератом) у новорожденных не всегда удается избежать нарушения целостности опухолевой ткани (повреждения капсулы, вскрытия кист с истечением их содержимого). Описаны и применяются методики, предполагающие сознательное нарушение целостности опухоли: внутриутробные пункции больших кист, EXIT-процедуры. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о возможном повышении риска рецидивирования опухоли в таких ситуациях.

Цель работы — основываясь на 19-летнем опыте двух клиник, изучить частоту нарушений целостности опухоли, возникающих при лечении тератом у новорожденных, оценить их причины, возможность профилактики и прогностическую значимость.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и данных катамнеза 75 новорожденных с тератомами из хирургического и онкологического стационаров Санкт-Петербурга за 2005–2023 гг. Пациенты с тератомами различной локализации были оперированы в возрасте 0–14 суток жизни, в дальнейшем у 8 возник локальный рецидив в сроки от 2 мес до 1,5 лет. Факт повреждения целостности опухоли отмечен у 25 (33,3 %) детей: при тератомах крестцово-копчиковой области — у 23 (92 %), шеи — у 1 (4 %), брюшной полости — у 1 (4 %). Эти случаи включали внутриутробную пункцию кисты ($n = 1$), частичное иссечение гигантской тератомы крестцово-копчиковой области в ходе EXIT-процедуры ($n = 2$), разрыв опухолевых оболочек в родах ($n = 3$), пункции или непреднамеренное повреждение кист интраоперационно ($n = 24$), при этом у 4 детей имело место сочетание нескольких вариантов повреждения. После исключения случаев с неизвестным катамнезом в исследование взяты 63 пациента: 22 — с нарушением целостности (из них 3 — с рецидивами) и 41 — без нарушения целостности (из них 5 — с рецидивами) опухоли. Данные обработаны статистически.

Результаты. Преобладающим вариантом нарушения целостности тератомы явилось ее интраоперационное повреждение — 24 (32 %) случая, из них 83 % — в виде непреднамеренного вскрытия кист из-за трудности визуализации их тонких стенок в ходе диссекции. В ходе проведенного статистического анализа зависимость возникновения в дальнейшем рецидива тератомы от факта нарушения ее целостности в данной выборке не отмечена ($p = 1,0$; точный критерий Фишера).

Заключение. Прогностическая значимость факта нарушения целостности тератом у новорожденных, возможно, требует переосмысления, однако для этого необходимо изучение более масштабных выборок пациентов. В то же время результаты данного исследования, вероятно, могут служить обоснованием для антенатальных вмешательств, EXIT-процедур, а также преднамеренной интраоперационной пункции кист в ряде вынужденных ситуаций при лечении тератом у новорожденных.

Ключевые слова: герминогенно-клеточные опухоли, тератома, новорожденные, разрыв капсулы, пункция кисты, EXIT-процедура, рецидив

Для цитирования: Гопиенко М.А., Караваева С.А., Белогурова М.Б. Нарушение целостности опухолевой ткани при лечении тератом у новорожденных. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):65–72.

Информация об авторах

М.А. Гопиенко: ассистент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, врач-детский хирург Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, e-mail: gopienkoma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-0779-5920>, SPIN-код: 3552-7244

С.А. Караваева: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор кафедры детской хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, врач-детский хирург Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, e-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5884-9128>, SPIN-код: 4224-5532

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова, профессор кафедры педиатрии ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Вклад авторов

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

С.А. Караваева, М.Б. Белогурова: предоставление клинического материала, научное редактирование статьи

Compromise of tumor tissue integrity during the treatment of teratomas in newborns

M.A. Gopienko^{1,2}, S.A. Karavaeva¹⁻³, M.B. Belogurova^{4,5}

¹Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ²Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia; ⁴Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68a Leningradskaya St., St. Petersburg, village Pesochny, 197758, Russia; ⁵Federal 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; 50 Bestuzhevskaya St., St. Petersburg, 195067, Russia

Introduction. When treating germ-cell tumors (teratomas) in newborns it is not always possible to avoid breaking of continuity of the tumoral tissue (such as capsule rupture or spillage of the cysts). There exist several procedures described and used, requiring intentional disruption of tumoral integrity: intrauterine punctures of large cysts, EXIT-procedures. The question concerning possible increase of tumor recurrence risk in such cases remains disputable up to date.

The aim of study – based on 19 years' experience of two clinics, to assess incidence of tumoral rupture cases during treatment of teratomas in newborns, analyzing their causes, possibilities of prophylaxis, and prognostic value.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical documentation and follow-up data was performed concerning 75 newborns with teratomas from one surgical and one oncological clinic in Saint Petersburg during a period of 2005–2023. Patients with teratomas of different localization were operated on the day of life 0–14, from whom 8 subsequently developed a local recurrence within 2–18 months after surgery. The fact of tumoral rupture was established in 25 (33.3 %) children: with sacrococcygeal – 23 (92 %), neck – 1 (4 %), and abdominal localization – 1 (4 %). Those cases included an intrauterine cyst puncture ($n = 1$), partial resection of a giant sacrococcygeal teratoma during an EXIT-procedure ($n = 2$), rupture of tumoral membranes during delivery ($n = 3$), intentional puncture or unwilling spillage of the cysts during surgery ($n = 24$), 4 babies having a combination of several variants of tumoral rupture at one time. After exclusion of cases with unknown follow-up data total of 63 patients were investigated: 22 with tumoral rupture (including 3 with subsequent relapses) and 41 without tumoral rupture (including 5 with subsequent relapses). Statistical assessment was provided.

Results. The predominant variant appeared to be intraoperative rupture of teratomas: 24 (32 %) cases, among them 83 % representing unintentional spillage of the cysts because of difficulties of visualization of their thin walls during dissection. The statistical analysis performed revealed no correlation between tumoral rupture and subsequent recurrence of teratoma in our study ($p = 1.0$; Fisher's exact test).

Conclusion. The prognostic value of tumoral rupture and spillage in neonatal teratomas treatment deserves, perhaps, some further interpretation, requiring more investigation using larger cohorts of patients. At the same time, the results of current study could probably serve to justify some antenatal interventions, EXIT-procedures, as well as intentional cyst punctures in certain challenging cases during treatment of teratomas in newborns.

Key words: germ-cell tumors, teratoma, newborns, tumor spillage, cyst puncture, EXIT-procedure, recurrence

For citation: Gopienko M.A., Karavaeva S.A., Belogurova M.B. Compromise of tumor tissue integrity during the treatment of teratomas in newborns. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):65–72.

Information about the authors

M.A. Gopienko: Assistant at the Department of Pediatric Surgery with a Course in Anesthesiology and Intensive Care in the Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Ministry of Health of Russia, Pediatric Surgeon in the Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, e-mail: gopienkoma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-0779-5920>, SPIN-код: 3552-7244

S.A. Karavaeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery in the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Pediatric Surgery in the Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Ministry of Health of Russia, Pediatric Surgeon in the Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, e-mail: swetl.karawaewa2015@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5884-9128>, SPIN-код: 4224-5532

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children 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 at the 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, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Authors' contributions

M.A. Gopienko: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, preparation of a list of references, analysis of scientific material, writing the text of the article, composing a resume

S.A. Karavaeva, M.B. Belogurova: rendering of the clinical data, 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

Любое нарушение целостности опухоли (в том числе повреждение капсулы, вскрытие кист с истечением их содержимого) до или в процессе ее хирургического удаления, безусловно, является нежелательным событием и традиционно рассматривается в онкологии как фактор, ухудшающий прогноз. Тем не менее при лечении герминогенно-клеточных опухолей (ГКО) – тератом – у новорожденных полностью избежать подобных повреждений удастся не

всегда [1, 2]. Более того, при врожденных тератомах даже описаны и в последнее время все чаще применяются методики, предусматривающие преднамеренное нарушение целостности опухоли (внутриутробные пункции крупных кист, EXIT-процедуры) [3–9]. С онкологической точки зрения отношение к подобным вмешательствам, равно как и к случайным разрывам или пункциям кист во время удаления тератом, у новорожденных на сегодняшний день остается дискуссионным. Основной онкологиче-

ской проблемой в лечении тератом является возможность развития рецидива в дальнейшем, описанная даже при радикальном удалении опухоли и независимо от ее изначального гистологического варианта [1, 10–12]. Среди публикаций на эту тему встречаются как объявляющие любое нарушение целостности опухоли фактором риска рецидивирования [13–15], так и опровергающие подобную зависимость в отношении пункции или разрыва кист [1, 2].

Цель работы — основываясь на 19-летнем опыте двух клиник, изучить частоту нарушений целостности опухоли, возникающих при лечении тератом у новорожденных, оценить причины, возможность профилактики и прогностическую значимость.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, а также изучены данные катамнеза пациентов с ГКО, лечившихся и наблюдавшихся в 2005–2023 гг. в двух клиниках Санкт-Петербурга: хирургической — СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», и онкологической — ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», отделение химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей (до 2018 г. — детское онкологическое отделение Городской клинической больницы № 31). Всего в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» за указанный период поступили 75 новорожденных с ГКО различной локализации (рис. 1). Гистологические варианты у всех пациентов представляли собой зрелые, реже — незрелые тератомы, в 7 случаях — в сочетании с элементами опухоли желточного мешка (ОЖМ).

Всем детям выполнялось радикальное хирургическое удаление опухоли (как правило, в течение первых 14 дней жизни), после чего пациенты наблюдались в отделении химиотерапии и комбинирован-

ного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», где части из них по показаниям была проведена адъювантная полихимиотерапия (ПХТ). В 8 случаях было зафиксировано возникновение локальных рецидивов тератомы в сроки от 2 мес до 1,5 лет.

Факт повреждения целостности опухоли был установлен у 25 (33,3 %) детей: при тератомах ККО — у 23 (92 %), шеи — у 1 (4%), брюшной полости — у 1 (4 %). Случаи нарушения целостности опухоли включали внутриутробную пункцию кисты ($n = 1$), частичное иссечение гигантской тератомы ККО в ходе EXIT-процедуры ($n = 2$), разрыв опухолевых оболочек в родах ($n = 3$), пункции или непреднамеренное повреждение кист интраоперационно ($n = 24$), при этом у 4 детей имело место сочетание нескольких вариантов повреждения (рис. 2).

В целом преднамеренное нарушение целостности ткани тератомы на ante-, intra- или постнатальном этапах имело место у 5 (6,7 %) из 75 пациентов, в то время как в остальных 20 (26,7 %) случаях оно носило случайный характер.

Для дальнейшего статистического исследования из группы пациентов с нарушением целостности опухолевой ткани ($n = 25$) были исключены 3 ребенка: мальчик с гигантской тератомой ККО, рожденный путем экстренного кесарева сечения на 28-й неделе и погибший в течение первых суток жизни от прогрессирующей полиорганной недостаточности; девочка, погибшая в 3,5 месяца от тяжелой формы кишечной инфекции, и мальчик с отсутствующими катамнестическими данными. Таким образом, первая группа включала в себя 22 ребенка, у 3 (13,6 %) из них были зафиксированы локальные рецидивы опухоли. Из группы пациентов без данных о нарушении целостности опухолевой ткани ($n = 50$) были исключены 9 детей: 8 — ввиду отсутствия информации о катамнезе, 1 — в связи с гибелью от неонкологической причины через 4,5 месяца после операции. В итоге во вторую группу вошел 41 пациент, у 5 (12,2 %) из

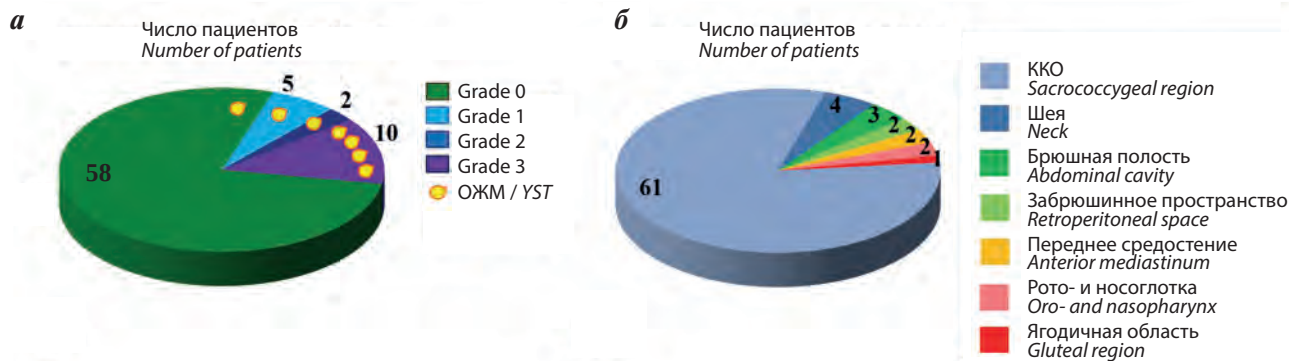


Рис. 1. Распределение всех новорожденных с ГКО ($n = 75$): а — по локализации; б — по гистологическим вариантам. Grade 0 — зрелая тератома; Grade 1–3 — незрелая тератома; ККО — крестцово-копчиковая область

Fig. 1. Distribution of all newborns with germ-cell tumors ($n = 75$): а — according to localization; б — according to histological types. Grade 0 — mature teratoma; Grade 1–3 — immature teratoma; YST — yolk sac tumor

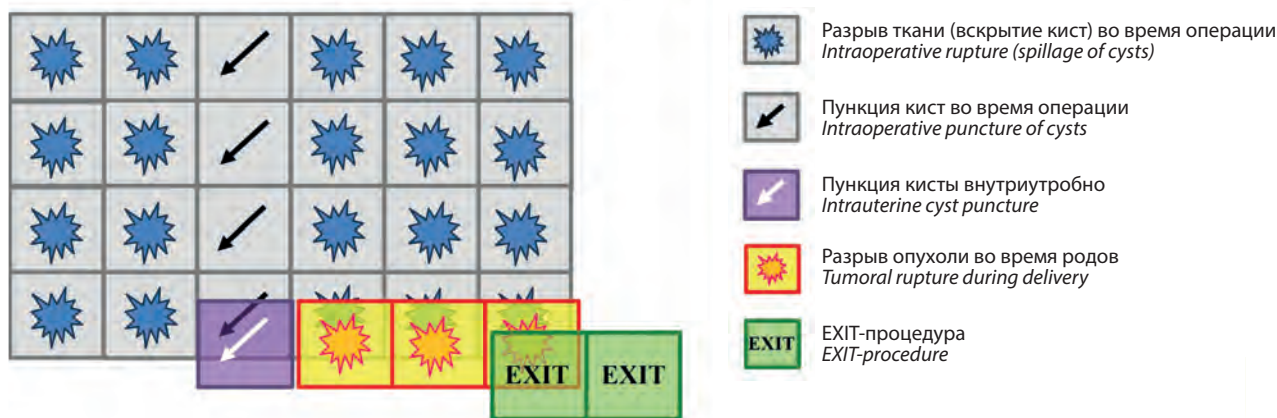


Рис. 2. Варианты нарушения целостности ткани тератомы у 25 новорожденных. На схеме квадрат соответствует 1 случаю, наложение квадратов обозначает возникновение нескольких вариантов нарушения целостности опухоли у одного и того же ребенка

Fig. 2. Variants of disruption of tumoral tissue continuity in 25 neonates with teratomas. Designations in the scheme: each square represents one case, the interposition of several squares means combination of different variants of tumoral rupture in the same patient

Таблица 1. Характеристика новорожденных с тератомами, включенных в выборку для статистического анализа ($n = 63$)

Table 1. Characteristics of newborns with teratomas, included in the cohort for statistical analysis ($n = 63$)

Группа пациентов Patient group	Число пациентов Number of patients	Гистологические варианты Histological types	ПХТ PCT	Рецидивы Relapses	Летальные исходы Lethal outcomes
Группа 1 (с нарушением целостности тератомы) Group 1 (with tumoral rupture)	22	Grade 0 – 16	–	2	–
		Grade 1 – 3	–	–	–
		Grade 2 – 0	–	–	–
		Grade 3 – 1	–	1	–
		+ ОЖМ/+ YST – 2	2	–	–
Группа 2 (без нарушения целостности тератомы) Group 2 (without tumoral rupture)	41	Grade 0 – 31	–	2	–
		Grade 1 – 0	–	–	–
		Grade 2 – 1	–	–	–
		Grade 3 – 5	–	1	–
		+ ОЖМ/+ YST – 4	–	2	2

Примечание. + ОЖМ – присутствие в ткани тератомы элементов ОЖМ.

Note. + YST – presence of YST component in the tissue of teratoma; PCT – polychemotherapy.

которых были зафиксированы локальные рецидивы опухоли, в 2 случаях приведшие к гибели больных в возрасте 2,5–3,0 месяца жизни. Таким образом, всего в исследование были включены 63 пациента, в том числе 8 случаев локальных рецидивов. Распределение гистологических вариантов тератом среди пациентов обеих групп представлено в табл. 1.

В группу с нарушением целостности опухоли вошли 2 девочки с наличием в тератоме фокусов ОЖМ. Обе получили по 2 курса ПХТ (цисплатин + вепезид). В течение 2 и 7 лет наблюдения рецидивов не отмечено. Примечательно, что во второй группе (с неповрежденными тератомами) никому из 4 пациентов с ОЖМ не была проведена ПХТ. В 2 случаях это было обусловлено крайней тяжестью общего состояния детей ввиду их недоношенности (30 и 31 неделя). У обоих пациентов отмечено раннее развитие рецидивов опухоли (в пределах 2 мес после операции), лечение которых оказалось неэффективным и закончилось летальным исходом. В 2 других случаях ПХТ не проводилась по причине категорического отказа родителей ($n = 1$) или по решению врачебного консилиума с учетом малого возраста и недоношенности ребенка ($n = 1$). Обе девочки живы, в течение 13 и 16 лет рецидивов тератомы не отмечено.

Результаты

Был выполнен статистический анализ зависимости развития рецидива тератомы от факта нарушения целостности опухолевой ткани при тех или иных обстоятельствах путем сравнения частоты возникавших рецидивов в двух группах с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом. Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью коэффициента V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисления выполнены при помощи программы StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты статистического анализа представлены в табл. 2 и на рис. 3.

Таким образом, при оценке послеоперационного течения в зависимости от нарушения целостности тератомы статистически значимых различий между двумя группами выявить не удалось ($p = 1,000$; точный критерий Фишера). Связь нарушения целостности тератомы и варианта послеоперационного течения была несущественной (коэффициент V Крамера = 0,02).

Таблица 2. Анализ послеоперационного течения в зависимости от нарушения целостности тератомы

Table 2. Analysis of postoperative course depending on preceding rupture of teratoma

Показатель Indicator	Категории Categories	Нарушение целостности тератомы Rupture of teratoma		Точный критерий Фишера Fisher's exact test	p
		было happened	не было never happened		
Послеоперационное течение Postoperative course	С рецидивом With relapse	3 (13,6 %)	5 (12,2 %)	1	1,000
	Без рецидива Without relapse	19 (86,4 %)	36 (87,8 %)		

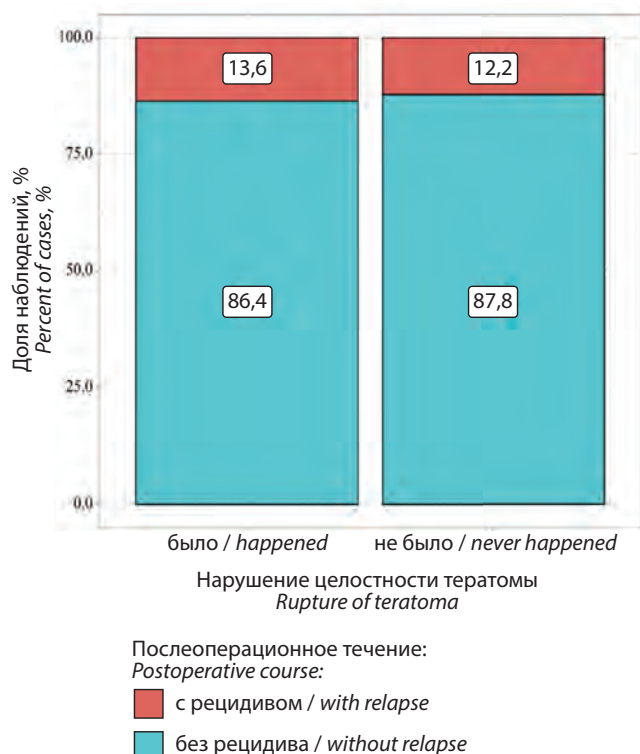


Рис. 3. Соотношение случаев рецидивов и безрецидивного течения в группах пациентов с нарушением целостности ткани тератомы и без него

Fig. 3. Relapse and relapse-free postoperative course ratio in groups of patients with and without rupture of teratoma

Шансы возникновения рецидива в группе случаев нарушения целостности тератомы были выше в 1,137 раза по сравнению с группой случаев без нарушения целостности, при этом различия шансов не были статистически значимыми (95 % доверительный интервал составил 0,100–5,279).

Обсуждение

Интенсивное развитие антенатальной диагностики в последние десятилетия сделало возможным раннее выявление тератом, что позволяет контролировать в динамике темп роста опухоли, связанные с этим изменения общего состояния плода и беременной женщины, а также своевременно выявлять показания к внутриматочным вмешательствам (например, пункция и опорожнение крупных кист тератомы) и выбирать оптимальный способ родоразрешения [8]. В случаях больших размеров тератом ККО и шейной локализации показано кесарево сечение, призванное

в том числе снизить риск разрыва ткани опухоли во время извлечения плода. Этому же может эффективно способствовать планирование EXIT-процедур. При оценке размеров опухоли мы используем градацию по диаметру, изначально предложенную в 1975 г. R.P. Altman для тератом ККО и с тех пор широко применяемую многими авторами: до 5 см — опухоль малых размеров, 5–10 см — опухоль средних размеров, 10–15 см — опухоль больших размеров, более 15 см или превышающие диаметр головы новорожденного — опухоли гигантских размеров [16, 17].

В нашей когорте пациентов во всех случаях антенатального выявления тератом с наружным компонентом больших и гигантских размеров ($n = 24$) роды происходили путем кесарева сечения. У 21 (87,5 %) новорожденного это позволило избежать возможного повреждения опухоли, в то время как в 3 (12,5 %) случаях разрывы тканей все же произошли. Этим подчеркивается важность не только выбора оптимального пути родоразрешения, но и планирования антенатальных вмешательств и EXIT-процедур при выявлении у плода тератомы значительных размеров. К сожалению, у наших пациентов обе EXIT-процедуры носили экстренный характер: одна была продиктована необходимостью ушивания стенок вскрывшейся в ходе родов кисты в целях остановки кровотечения, другая потребовалась при внезапной остановке изгнания плода во время уже начавшихся вагинальных родов (ввиду несоответствия гигантского объема опухоли размерам родовых путей) в отсутствие предшествовавшей пренатальной диагностики [9].

В случаях разрыва оболочек тератомы в родах, равно как и после экстренных EXIT-процедур, удаление опухоли ребенку приходилось выполнять в экстренном порядке, что уменьшало возможности полноценного предоперационного обследования, включая имеющее важное значение определение изначального уровня онкомаркеров — альфа-фетопротеина и бета-хорионического гонадотропина человека, а также проведение компьютерной/магнитно-резонансной томографии области локализации образования. Напротив, выполненная в одном случае запланированная внутриутробная пункция гигантской кисты тератомы ККО позволила избежать дополнительной травматизации опухоли в родах, полноценно обследовать новорожденного согласно протоколам и подготовиться к оперативному вмешательству на 3-и сутки жизни (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика новорожденных с нарушением целостности тератом до операции (n = 5)

Table 3. Characteristics of newborns with teratomas ruptured before surgery (n = 5)

Пациенты <i>Patients</i>	Срок антенатальной диагностики, нед <i>Time of antenatal diagnostics, weeks</i>	Локализация тератомы <i>Locali-zation of teratoma</i>	Размеры тератомы, см [16, 17] <i>Size of teratoma, cm [16, 17]</i>	Вариант родов <i>Mode of delivery</i>	Вариант нарушения целостности опухоли <i>Variant of tumoral rupture</i>	Возраст на момент операции <i>Age at the time of surgery</i>	Определение уровня АФП, β-ХГЧ <i>Detection of serum AFP, β-HCG</i>	КТ/МРТ <i>CT/MRI</i>
1	13	ККО <i>Sacroccoccygeal region</i>	Гигантские <i>Giant</i> 15 × 20	Кесарево сечение <i>Caesarian section</i>	Внутриутробная пункция кисты <i>Intrauterine cyst puncture</i>	3 суток <i>3 days</i>	+	+
2	—	ККО <i>Sacroccoccygeal region</i>	Гигантские <i>Giant</i> 20 × 10	Вагинальные роды → кесарево сечение <i>Vaginal delivery → caesarian section</i>	Экстренная EXIT-процедура <i>Urgent EXIT-procedure</i>	9 часов <i>9 hours</i>	—	—
3	22	ККО <i>Sacroccoccygeal region</i>	Гигантские <i>Giant</i> 25 × 27	Кесарево сечение <i>Caesarian section</i>	Разрыв в родах, экстренная EXIT-процедура <i>Rupture during delivery, urgent EXIT-procedure</i>	6,5 часов <i>6,5 hours</i>	+	—
4	22	ККО <i>Sacroccoccygeal region</i>	Большие <i>Large</i> 10 × 10	Кесарево сечение <i>Caesarian section</i>	Разрыв в родах <i>Rupture during delivery</i>	8 часов <i>8 hours</i>	—	+
5	20	ККО <i>Sacroccoccygeal region</i>	Гигантские <i>Giant</i> > 15	Кесарево сечение <i>Caesarian section</i>	Разрыв в родах <i>Rupture during delivery</i>	7 часов <i>7 hours</i>	—	—

Примечание. АФП — альфа-фетопроtein; β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. AFP — alpha-fetoprotein; β-HCG — beta-human chorionic gonadotropin; CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.

Преобладающим вариантом нарушения целостности тератомы явилось ее интраоперационное повреждение (разрыв или пункция кист): 24 (32 %) случая на 75 оперативных вмешательств.

Преднамеренные пункции кист, имевшие место при удалении тератом у 4 новорожденных, были вызваны техническими трудностями. В 1 случае это было обусловлено гигантскими размерами тератомы ККО 1-го типа, у 2 детей пресакральный компонент тератомы ККО 3-го типа распространялся по забрюшинному пространству до нижнего полюса левой почки, у 1 ребенка имела место тератома брюшной полости, интимно прилегающая к подвздошным сосудам и аорте. Во всех случаях решение о пункции принималось во избежание разрыва самой опухоли или повреждения близлежащих органов.

Наибольшее число случаев интраоперационного нарушения целостности ткани тератомы представляли собой эпизоды непреднамеренного вскрытия кист (20 (83 %) из 24) из-за трудности визуализации их тонких стенок в ходе диссекции.

Самым актуальным из возможных нежелательных событий у новорожденного после удаления тератомы является возникновение локального рецидива. При этом не менее половины таких рецидивов представляют собой гистологически злокачественный вариант — ОЖМ [2, 13]. Проведенный нами статистический анализ всех случаев с известным анамнезом (2–20 лет) продемонстрировал отсутствие убедитель-

ной корреляции между фактом нарушения целостности тератомы и риском возникновения рецидива.

Как же следует относиться к подобному результату? С одной стороны, ряд публикаций, включая отечественные клинические рекомендации Российского общества детских онкологов и гематологов от 2024 г. [18], а также зарубежный протокол MAKEI-2005 [19], приравнивают разрыв капсулы тератомы или пункцию одной из ее кист к понятию «неполной резекции». Это представляется аналогичным наличию опухолевых клеток по краю резекции, классифицируется в рубрике «R1» и рассматривается среди факторов, влияющих на исход. С другой стороны, существуют исследования, утверждающие, например, что в отличие от разрыва паренхиматозной части опухоли вытекание жидкого содержимого кисты при тератомах ККО не повышает риск рецидива [1, 2].

В то же время по мере накопления опыта мы все больше убеждаемся в том, что поведение ГКО у детей младшего возраста, в том числе новорожденных, имеет ряд особенностей, и это постепенно находит отражение в онкологических подходах и протоколах. Так, с течением времени для тератом у новорожденных утратило практическую и прогностическую значимость деление на Grade 1–3 незрелых тератом [20], «смягчились» показания к проведению ПХТ после удаления опухолей R0 и R1, содержащих очаги ОЖМ, в версии 2005 г. (по сравнению с версией 1996 г.) протокола MAKEI [19]. В данную тенденцию потенциаль-

но может вписаться и отношение к преднамеренному либо случайному нарушению целостности опухолевой ткани как к неблагоприятному прогностическому фактору: не исключено, что в перспективе значимость его для тератом у новорожденных будет пересмотрена. Однако для подтверждения подобного предположения настоящего исследования, безусловно, недостаточно, требуется более глубокое изучение вопроса на основании больших выборок пациентов.

Выводы

1. Нарушение целостности ткани тератом у новорожденных в основном наблюдается при крестцово-копчиковой локализации.
2. В 6,7 % случаев тератом приходится прибегать к преднамеренному нарушению целостности опухолевой ткани в ходе внутриутробного вмешательства (например, пункция и опорожнение большой кисты), EXIT-процедуры, направленной на уменьшение объема образования, а также к пункции кист интраоперационно. Подобные ситуации являются неизбежными и вынужденными, когда речь идет о сохранении жизни плода/новорожденного ребенка и/или его матери.
3. Антенатальная диагностика, выполненная опытным специалистом, позволяет как прогнозировать, так и профилактировать возможный разрыв обо-

лочек опухоли в родах, способствуя не только выбору оптимального пути родоразрешения, но и грамотному планированию внутриутробного вмешательства и/или EXIT-процедуры.

4. Повреждение тератомы во время ее удаления у новорожденного по объективным причинам происходит довольно часто (при 1/3 оперативных вмешательств), в связи с чем имеет право рассматриваться как хотя и нежелательное, но вполне ожидаемое интраоперационное событие.

5. В ходе проведенного статистического анализа зависимости возникновения рецидива тератомы от факта нарушения ее целостности в нашей выборке не получено. В связи с этим прогностическая значимость данного фактора у новорожденных, возможно, требует переосмысления, однако для этого необходимо более глубокое изучение с использованием более масштабных выборок пациентов.

Ни в коем случае не призывая к игнорированию основополагающих правил онкологии и принципов аккуратной, тщательной и по возможности прецизионной хирургической техники, результаты данного исследования, вероятно, могут служить обоснованием для антенатальных вмешательств, EXIT-процедур, а также преднамеренной интраоперационной пункции кист в ряде вынужденных ситуаций при лечении тератом у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yao W., Li K., Zheng S., Dong K., Xiao X. Analysis of recurrence risks for sacrococcygeal teratoma in children. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1839–42. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.036.
2. De Baker A., Madernb G.C., Hakvoort-Cammelc F.G.A.J., Haentjensa P., Oosterhuisd J.W., Hazebroek F.W.J. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2006;41:173–81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.022.
3. Kay S., Khalife S., Laberge J.-M., Shaw K., Morin L., Flageole H. Prenatal percutaneous needle drainage of cystic sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1148–51. doi: 10.1016/s0022-3468(99)90587-0.
4. Mintz M.C., Mennuti M., Fishman M. Prenatal aspiration of sacrococcygeal teratoma. *Am J Roentgenol.* 1983;141:367–8. doi: 10.2214/ajr.141.2.367.
5. Hedrick H.L., Flake A.W., Crombleholme T.M., Howell L.J., Johnson M.P., Wilson R.D., Adzick N.S. Sacrococcygeal Teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):430–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.11.005.
6. Phi J.H. Sacrococcygeal teratoma: a tumor at the center of embryogenesis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):406–7. doi: 10.3340/jkns.2021.0015.
7. Roybal J.L., Moldenhauer J.S., Khalek N., Bebbington M.W., Johnson M.P., Hedrick H.L., Adzick N.S., Flake A.W. Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1325–32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.020.
8. Lakhoo K. Neonatal teratomas. *Early Hum Dev.* 2010;86:643–7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.016.
9. Караваева С.А., Михайлов А.В., Немилова Т.К., Кянксеп А.Н., Патрикеева Т.В., Попова Е.Б., Леваднев Ю.В., Шишканова О.Ю. Интранатальные инвазивные вмешательства у плода и постнатальное хирургическое лечение гигантских тератом различной локализации. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015;174(2):103–5. [Karavaeva S.A., Mikhailov A.V., Nemilova T.K., Kiansep A.N., Patrikeeva T.V., Popova E.B., Levadnev Yu.V., Shishkanova O.Yu. Intrapartum invasive fetal interventions and postnatal surgical treatment of giant teratomas of different location. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174(2):103–5. (In Russ.)].
10. Abubakar A.M., Nggada H.A., Chinda J.Y. SCT in Northeastern Nigeria: 18-years experience. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:645–8. doi: 10.1007/s00383-005-1486-6.
11. Derikx J.P.M., De Backer A., van de Schoot L., Aronson D.C., de Langen Z.J., van den Hoonaard T.L., Bax N.M.A., van der Staak F., van Heurn L.W.E. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg.* 2006;93:1543–8. doi: 10.1002/bjs.5379.
12. Padilla B.E., Vu L., Lee H., MacKenzie T., Bratton B., O'Day M., Derderian S. Sacrococcygeal teratoma: late recurrence warrants long-term surveillance. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(11):1189–94. doi: 10.1007/s00383-017-4132-1.
13. Fumino S., Hirohata Y., Takayama S., Tajiri T., Usui N., Taguchi T. Long-term outcomes of infantile sacrococcygeal teratoma: results from a multi-institutional retrospective observational study in Japan. *J Pediatr Surg.* 2024;59:587–92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.11.016.
14. Sinha S., Sarin Y.K., Deshpande V.P. Neonatal sacrococcygeal teratoma: our experience with 10 cases. *J Neonatal Surg.* 2013;2(1):4. PMID: 26023424. PMCID: PMC4420341.
15. Rattan K.N., Yadav H., Srivastava D., Rattan A. Childhood sacrococcygeal teratoma: a clinicopathological study. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2019;8(1):1–6. doi: 10.7363/080116.
16. Altman R.P., Randolph J.G., Lilly J.R. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey – 1973. *J Pediatr Surg.* 1974;9(3):389–98. doi: 10.1016/s0022-3468(74)80297-6.
17. Sy E.D., Filly R.A., Cheong M.-L., Clifton M.S., Cortes R.A., Ohashi S., Takifuji K., Ventura D.E., Grethel E.J., Wagner A.J., Gress E.A., Ball R.H., Lee H., Harrison M.R. Prognostic role of tumor-head volume ratio in fetal sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther.* 2009;26:75–80. doi: 10.1159/000238113.
18. Экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли (дети). Клинические рекомендации. Российское общество детских онкологов и гематологов. М., 2024. 71 с. [Extracranial germinal cell tumors (children). Clinical recommendations of the Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists, Moscow, 2024. 71 p. (In Russ.)].
19. Göbel U., Calaminus G., Schneider D.T. Extracranial germ-cell tumors including sex cord stromal tumors and small cell ovarian carcinoma, hypercalcemic type (Part B/MAKEI 05). Prospective trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults. Version 14.10.2005.
20. Göbel U., Schneider D.T., Calaminus G., Haas R.J., Schmidt P., Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol.* 2000;11:263–71. doi: 10.1023/a:1008360523160.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2026. Принята в печать: 06.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2026. Accepted for publication: 06.04.2026.

Фармакокинетические параметры и опыт применения периперационной продленной инфузии концентратов факторов свертывания VIII и IX у детей с гемофилиями А и В

Д.Б. Флоринский¹, А.В. Полетаев¹, Т.Ю. Яфوشкина¹, Е.А. Серёгина^{1,2}, И.Н. Ворожцов¹, Н.А. Большаков¹, В.В. Шукин¹, А.В. Пшонкин¹, Н.С. Грачев¹, П.А. Жарков¹

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

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

Контактные данные: Дмитрий Борисович Флоринский dmitriy.florinskiy@dgoi.ru

Актуальность. Продленная инфузия концентрата фактора свертывания позволяет добиться стабильной активности дефицитного фактора на протяжении длительного времени и выглядит привлекательной альтернативой болюсным введениям концентрата в рамках периперационной профилактики.

Цель исследования — оценка фармакокинетических параметров при использовании продленной инфузии концентратов факторов VIII или IX у детей с течением гемофилии А (ГА) или В (ГВ) в периперационном периоде в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА и ГВ, получавших хирургическое лечение на фоне продленной инфузии концентратов факторов VIII или IX в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2015 по 2024 г. Оценивались следующие фармакокинетические параметры: активность факторов (ACL TOP 700) VIII и IX до момента введения концентратов, через 30 мин от момента введения и начала операции, а также каждые 24 ч от момента проведения хирургического вмешательства до окончания инфузии, исследовались параметры тромбозластограммы, активированное частичное тромбопластиновое время (одностадийный клоттинговый метод HemosIL, Instrumentation Laboratory, USA). Проведена оценка геморрагических проявлений, наличия ингибитора к фактору и тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. В исследование включены 5 пациентов с ГА и 2 — с ГВ. Медиана возраста на момент проведения хирургического вмешательства составила 14 лет (разброс — от 1 года до 17 лет). Все больные перед операцией получили болюсную инфузию в дозе от 1000 до 5000 МЕ с дальнейшим переходом на продленную инфузию фактора в медианной дозе 5 МЕ/кг/ч (разброс — от 3,5 до 9,0 МЕ/кг/ч). У всех детей отмечались устойчивые параметры фармакокинетики, активность дефицитного фактора была в ожидаемом диапазоне. Ни у одного пациента хирургическое вмешательство не осложнилось кровотечением или тромбозом.

Заключение. В реальной клинической практике при применении продленной инфузии концентратов факторов VIII или IX в дозе 3,5–9,0 МЕ/кг/ч достигнуты стабильные параметры фармакокинетики, позволяющие использовать их у детей при планировании периперационной профилактики.

Ключевые слова: концентрат фактора VIII, концентрат фактора IX, гемофилия А, гемофилия В, кровотечения, безопасность, дети, хирургия, продленная инфузия фактора

Для цитирования: Флоринский Д.Б., Полетаев А.В., Яфوشкина Т.Ю., Серёгина Е.А., Ворожцов И.Н., Большаков Н.А., Шукин В.В., Пшонкин А.В., Грачев Н.С., Жарков П.А. Фармакокинетические параметры и опыт применения периперационной продленной инфузии концентратов факторов свертывания VIII и IX у детей с гемофилиями А и В. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):73–9.

Информация об авторах

Д.Б. Флоринский: к.м.н., врач-гематолог стационара кратковременного лечения и консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.florinskiy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

А.В. Полетаев: к.м.н., заведующий лабораторией клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

Т.Ю. Яфوشкина: к.м.н., врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tatyana.yafoshkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Е.А. Серёгина: к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, стажер-исследователь ЦТП ФХФ РАН, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearcherID: A-7499-2014

И.Н. Ворожцов: к.м.н., заведующий отделением детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: igor.vorozhtsov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Н.А. Большаков: к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.bolshakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

В.В. Шукин: к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

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

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

П.А. Жарков: д.м.н., профессор ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог, заведующий отделом незлокачественной гематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science Researcher ID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

Д.Б. Флоринский: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, сбор материала

А.В. Поletaев, Е.А. Серёгина: выполнение лабораторных исследований

Т.Ю. Яфoшкiна: клинический прием и ведение пациентов

И.Н. Ворожцов, Н.А. Большаков, В.В. Шукин, Н.С. Грачев: анестезиологическое сопровождение и хирургическое ведение пациентов

А.В. Пшонкин: анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

П.А. Жарков: выбор тематики публикации, разработка дизайна исследования, анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

Pharmacokinetic parameters and clinical experience with perioperative continuous infusion of coagulation factor VIII and IX concentrates in children with hemophilia A and B

D.B. Florinskiy¹, A.V. Poletaev¹, T.Yu. Yafoshkina¹, E.A. Seregina^{1, 2}, I.N. Vorozhtsov¹, N.A. Bolshakov¹, V.V. Shchukin¹, A.V. Pshonkin¹, N.S. Grachev¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Introduction. Continuous infusion of factor concentrate makes it possible to achieve stable activity of the deficient factor over a long period of time and appears to be an attractive alternative to bolus administration of concentrate as part of perioperative prophylaxis.

The aim of the study – evaluation of pharmacokinetic parameters when using continuous factor infusion VIII and IX concentrates in children with hemophilia A and B in the perioperative period in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records data from children with hemophilia A and B who underwent surgical treatment with continuous infusion of factor VIII concentrate was performed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from 2015 to 2024. The following pharmacokinetic parameters were also assessed during administration (ACL TOP 700): activity of factors VIII and IX before the administration of concentrate, 30 min after the administration of the concentrate dose and the start of surgery, at finish of the surgery and also every 24 h from the time of surgery until the factor infusion was stopped (single-stage clotting method for determining HemosIL, Instrumentation Laboratory, USA), activated partial thromboplastin time and thromboelastogram. An assessment of bleeding, the presence of an inhibitor to the factor and thrombosis in the early postoperative period was carried out.

Results. The study included 5 patients with hemophilia A and 2 patients with hemophilia B. Before surgery, all patients received bolus infusion at a dose of 1000 to 5000 IU with subsequent transition to continuous factor infusion at a median dose of 5 IU/kg/h (range – 3.5 to 9.0 IU/kg/h). All patients had stable pharmacokinetic parameters; the activity of the deficient factor was in the expected range. No patient had complications of surgery with bleeding or thrombosis.

Conclusions. In real clinical practice, when using continuous infusion of factor VIII concentrate at a dose of 3.5–9.0 IU/kg/h, stable pharmacokinetic parameters are achieved, allowing its use in children when planning perioperative management.

Key words: factor VIII concentrate, factor IX concentrate, hemophilia A, hemophilia B, bleeding, safety, children, surgery, continuous factor infusion

For citation: Florinskiy D.B., Poletaev A.V., Yafoshkina T.Yu., Seregina E.A., Vorozhtsov I.N., Bolshakov N.A., Shchukin V.V., Pshonkin A.V., Grachev N.S., Zharkov P.A. Pharmacokinetic parameters and clinical experience with perioperative continuous infusion of coagulation factor VIII and IX concentrates in children with hemophilia A and B. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):73–9.

Information about the authors

D.B. Florinskiy: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Hospital of Short-Term Treatment and Outpatient Consultative Unit at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.florinskiy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

A.V. Poletaev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Hemostasis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

T.Yu. Yafoshkina: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Outpatient Consultative Unit at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tatyana.yafoshkina@dgoi.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

E.A. Seregina: Cand. of Sci. (Biol.), Research Associate in the Laboratory of Clinical Hemostasis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Research Assistant in the Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, the Russian Academy of Sciences, e-mail: elsereg@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>, Web of Science ResearchID: A-7499-2014

I.N. Vorozhtsov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor.vorozhtsov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

N.A. Bolshakov: Cand. of Sci. (Med.), Orthopaedic Traumatologist, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.bolshakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

V.V. Shchukin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation with Operating Unit at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, 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@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

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: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Pediatrician, Hematologist, Head of the Department of Non-Malignant Hematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contribution

D.B. Florinskiy: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing of the text of the article, data collection

A.V. Poletaev, E.A. Seregina: laboratory analysis

T.Yu. Yafoshkina: clinical reception and patient management

I.N. Vorozhkov, N.A. Bolshakov, V.V. Shchukin, N.S. Grachev: anesthesiologic and surgery consultation

A.V. Pshonkin: analysis of scientific material, scientific and literary edition of the article

P.A. Zharkov: selection of topic for publication, design of study, analysis of scientific material, scientific and literary 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 conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. В данном исследовании использованы деперсонифицированные данные пациентов, поэтому оно не требовало одобрения этическим комитетом. От законных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на проведение генетического тестирования и использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Ethical approval was not required for this retrospective study, as only anonymized patient data were used. A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for conducting genetic testing and the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю признательность врачам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: В.В. Кайдановой, Т.С. Шибановой, А.Ю. Артемову, Э.В. Дзалаеву, А.В. Петрушину, Р.С. Оганесян, В.В. Селиванову, В.В. Липнягову, А.М. Ворочай, П.М. Негода.

Thanks

The team of authors expresses their sincere gratitude to doctors of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia: V.V. Kaidanova, T.S. Shibanova, A.Yu. Artemov, E.V. Dzalaev, A.V. Petrushin, R.S. Oganessian, V.V. Selivanov, V.V. Lipnyagov, A.M. Vorochai, P.M. Negoda.

Введение

Гемофилии А (ГА) и В (ГВ) наряду с болезнью Виллебранда являются одними из самых частых наследственных геморрагических заболеваний у взрослых и детей [1]. Одним из проявлений, а также нередко первым симптомом является кровотечение во время или после операции, приводящее к необходимости повторного хирургического вмешательства, массивной трансфузионной и гемостатической терапии [2].

Более полувека во всем мире и в Российской Федерации в частности используются различные виды концентратов факторов для профилактики кровотечений, в том числе в периоперационном периоде [3]. Существуют различные схемы периоперационной профилактики, однако в целом все опции можно разделить на 2 подхода: болюсная (введение концентрата фактора один или несколько раз в сутки струйно) и продленная (введение концентрата фактора с определенной постоянной скоростью) инфузии концентрата фактора [4]. На сегодняшний день выбор того или иного подхода является скорее делом привычки и опыта конкретного медицинского центра или врача-гематолога. Проведены исследования, сравнивающие эти подходы между собой, которые не показали убедительных преимуществ того или иного метода [5]. Основными преимуществами продленной инфузии являются возможность поддерживать постоянный уровень активности дефицитного фактора в крови, избегать высоких пиков и слишком сильного снижения фактора, а также возможность быстрого дозирования в виде дополнительного болюсного введения концентрата фактора или изменения скорости инфузии [6]. Стандартным режимом терапии у взрослых является начальный болюс дефицитного фактора с дальнейшим переходом на продленную инфузию 3–5 МЕ/кг/ч

для ГА и 6–8 МЕ/кг/ч для ГВ [7]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано также, что продленная инфузия позволяет сократить расход фактора на операцию и, соответственно, уменьшить затраты [8]. Одними из ограничений проведения продленной инфузии концентрата фактора являются необходимость расчета дозы, использование режима постоянной инфузии, а также необходимость в постоянном и тщательном мониторинге активности дефицитного фактора, чтобы адекватно подобрать дозу и скорость инфузии [9].

На сегодняшний день большинство опубликованных данных посвящено анализу данного метода при проведении ортопедических вмешательств, в основном при замене суставов у взрослых, тогда как опыт применения продленной инфузии концентрата фактора у детей ограничен [10].

Целью данного исследования является оценка фармакокинетических параметров при использовании продленной инфузии концентратов факторов VIII или IX у детей с ГА и ГВ в периоперационном периоде в реальной клинической практике, проходивших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2015 по 2024 г.

Материалы и методы

Исследование является ретроспективным и представляет собой моноцентровый анализ данных медицинской документации детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами ГА и ГВ, которым выполнялись различные хирургические вмешательства на фоне продленной инфузии концентратов факторов VIII или IX. Всем пациентам проводилась инициальная болюсная инфузия концентрата фактора непосредственно перед началом хирургического вмешательства или перед постановкой центрального венозного

катетера в случае его использования. В последнем случае сразу после постановки центрального венозного катетера ребенок передавался в операционный зал для проведения хирургического вмешательства. После болюсного введения концентрата фактора переходили к его непрерывной инфузии в дозе от 3 до 5 МЕ/кг/ч для ГА и 8–9 МЕ/кг/ч для ГВ. Были собраны и проанализированы данные о базальной активности дефицитного фактора, режиме терапии, наличии исследования титра ингибитора, возрасте, массе тела, дозе для рутинной и периоперационной профилактики. Для оценки параметров фармакокинетики использовались следующие точки: базовая активность фактора до момента введения концентрата перед оперативным вмешательством (период от последнего введения концентрата фактора VIII составлял не менее 72 ч, фактора IX – не менее 96 ч), через 30 мин от момента болюсного введения концентрата, по окончании хирургического вмешательства и далее минимум каждые 24 ч от момента проведения операции. Также отдельно исследовались параметры тромбоэластографии (ТЭГ; время реакции – 9–27 мин, кинетика – 2–9 мин, угол – 22–58°, максимальная амплитуда – 44–64 мм), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; 25,1–36,5 с).

Исследования выполнялись на автоматическом коагулометре ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием стандартного набора для определения активности фактора VIII (FVIII deficient plasma, Instrumentation Laboratory, США) или фактора IX (FIX deficient plasma, Instrumentation Laboratory, США).

Результаты

В текущее исследование были включены 5 мальчиков с наследственной ГА и 2 – с ГВ, которым проводились хирургические вмешательства на фоне продленной инфузии фактора в Центре им. Дмитрия Рогачева. Медиана возраста на момент проведения операции составила 14 лет (разброс – от 1 года до 17 лет). У 3 пациентов была диагностирована тяжелая гемофилия (активность фактора < 1 %) и у 4 – среднетяжелая форма (активность фактора 1,5; 3,5; 4,5 и 4,5 %). До поступления в стационар все пациенты, за исключением одного (пациент № 7 в возрасте 1 года с ГВ), знали о своем диагнозе и получали терапию концентратом фактора свертывания крови VIII или IX в медианной дозе 34 МЕ/кг (разброс – от 23 до 54 МЕ/кг). Всем больным было проведено исследование титра ингибитора к дефицитному фактору. Ни у одного пациента не был выявлен титр ингибитора, превышающий 0,6 БЕ. Из 7 больных (табл. 1) к моменту оперативного вмешательства 1 (пациент № 7) не получал терапию концентратом вовсе, пациент № 6 получал терапию концентратом фактора VIII в режиме «по требованию» (< 20 дней введения), остальные 5 больных находились на профилактической терапии и, соответственно, имели более 150 дней

введения, что важно для оценки риска возникновения ингибитора. Анамнестически все пациенты получали адекватную дозу фактора, за исключением пациента № 5 – 23 МЕ/кг. Все больные перед хирургическим вмешательством получили болюсную инфузию в дозе от 1000 до 5000 МЕ с дальнейшим переходом на продленную инфузию фактора в медианной дозе 5 МЕ/кг/ч (разброс – от 3,5 до 9,0 МЕ/кг/ч). У всех пациентов активность дефицитного фактора исследовалась в ежедневном режиме, а также после введения болюса и после окончания операции. Активность дефицитного фактора после введения болюса концентрата была измерена у 6 пациентов и составила 112, 181, 120, 137, 90 и 198 %. Далее оценивались параметры в ежедневном режиме, при этом активность дефицитного фактора минимально составляла 60 %, максимально – 130 %. Активность дефицитного фактора измерялась на протяжении всего периода получения продленной инфузии и при этом не было отмечено ее выраженных колебаний. Пациенту № 5 через 12 ч от начала постоянной инфузии доза фактора уменьшена до 3,57 МЕ/кг/ч, а через 24 ч – до 2,38 МЕ/кг/ч – на этом фоне, однако, сохранялась его удовлетворительная активность. У остальных пациентов скорость продленной инфузии не менялась в связи с удовлетворительными параметрами гемостаза. Также параллельно пациентам исследовали параметры ТЭГ и АЧТВ (табл. 2). У всех больных на фоне инфузии фактора значения АЧТВ не выходили за пределы референсных значений.

Обсуждение результатов

Представленные результаты являются первым опубликованным опытом применения продленной инфузии факторов VIII и IX у детей во время хирургических вмешательств в Российской Федерации. Использование продленной инфузии продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность. Ни у одного пациента не развилось ни кровотечения, ни тромбоза. У большинства больных гемофилией в данной когорте проводились оперативные вмешательства с потенциально выраженным риском крупной кровопотери, в том числе операции на центральной нервной системе.

Все пациенты, кроме 2 (№ 5 и № 7), анамнестически получали достаточную дозу концентрата фактора для профилактического лечения и на случай кровотечения. Наиболее оптимальным подходом перед проведением хирургического лечения во взрослой практике является определение индивидуальной фармакокинетики в целях подбора дозы концентрата для болюсной и продленной инфузии [9]. В нашей работе такое исследование не проводилось, однако фармакокинетические параметры были определены периоперационно. Средняя болюсная доза составила 50–80 МЕ/кг, что позволило повысить у всех больных активность фактора > 100 %. Скорость инфузии для пациентов была взята из литературных данных и составляла от

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Patients' characteristics included in the study

Пациент, вид гемофилии <i>Patient, type of haemophilia</i>	Возраст на момент операции, годы <i>Age at the time of surgery, years</i>	Доза концентрата фактора для стандартной терапии МЕ (МЕ/кг) <i>Concentrate dose for standard therapy IU (IU/kg)</i>	Тип операции <i>Type of surgery</i>	Скорость инфузии фактора, МЕ/кг/ч <i>Infusion rate, ME/kg/h</i>	Длительность инфузии фактора, сут <i>Infusion duration, days</i>	Длительность нахождения в стационаре, дни <i>Length of stay, days</i>
№ 1, ГА/НА	17	2000 (30)	Эндоскопическая аденоидотомия <i>Endoscopic adenoidectomy</i>	3,7	2	5
№ 2, ГВ/НВ	6	1200 (54)	Удаление атипической хориоидпапилломы (WHO Grade II) левого бокового желудочка головного мозга <i>Microsurgical resection of an atypical choroid plexus papilloma (WHO Grade II) of the left lateral ventricle</i>	9,9	14	> 30*
№ 3, ГА/НА	14	3000 (40)	Удаление новообразования правого предплечья <i>Excision of a soft tissue mass of the right forearm</i>	4,5	5	7
№ 4, ГА/НА	15	3000 (38)	Микрохирургическое удаление сосудистой мальформации верхней трети шеи, подчелюстной области справа, корня языка с применением нейрофизиологического мониторинга <i>Microsurgical resection of a vascular malformation of the upper third of the neck, right submandibular region, and the root of the tongue with intraoperative neurophysiological monitoring</i>	3,5	7	8
№ 5, ГА/НА	14	1000 (23)	Удаление костно-хрящевого экзостоза дистального метадиафиза левой бедренной кости <i>Excision of an osteochondroma of the distal metadiaphysis of the left femur</i>	5	5	8
№ 6, ГА/НА	1	500 (50)	Хейлопластика при заячьей губе <i>Cleft lip repair</i>	6,2	5	11
№ 7, ГВ/НВ	1	Не получал <i>No previous treatment</i>	Удаление псевдоопухоли верхней челюсти <i>Surgical resection of a maxillary pseudotumor</i>	8	6	8

Примечание. * – в связи с необходимостью проведения лечения основного заболевания.

Note. * – due to the requirement for primary disease management. НА – hemophilia A; НВ – hemophilia B.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры пациентов, включенных в исследование

Table 2. Pharmacokinetic parameters of the patients included in the study

Пациент, вид гемофилии <i>Patient, type of haemophilia</i>	Активность дефицитного фактора до введения, % <i>Deficient factor activity before infusion, %</i>	Активность фактора через 30 мин после болюса, % (АЧТВ, с) <i>Factor VIII and IX activity 30 min after infusion, % (APTT, s)</i>	Активность фактора через 24 ч, % (АЧТВ, с) <i>Factor VIII and IX activity 24 h after infusion, % (APTT, s)</i>	Активность фактора через 48 ч, % (АЧТВ, с) <i>Factor VIII and IX activity 48 h after infusion, % (APTT, s)</i>	Активность фактора через 72 ч, % (АЧТВ, с) <i>Factor VIII and IX activity 72 h after infusion, % (APTT, s)</i>	Активность фактора через 96 ч, % (АЧТВ, с) <i>Factor VIII and IX activity 96 h after infusion, % (APTT, s)</i>	Активность фактора на момент отключения от инфузии, % <i>Factor VIII and IX activity at the time of weaning from the infusion, %</i>
№ 1, ГА/НА	1,5	198 (26,7)	98 (31,9)	88 (35)			52
№ 2, ГВ/НВ	4,5	112 (31,9)	103 (28,3)	103 (26,7)	90 (29,4)	95 (28,4)	100
№ 3, ГА/НА	3,5	181 (28)	119 (31,5)	91 (32,4)	81 (32,2)	92 (31,3)	86
№ 4, ГА/НА	0,6	– (30,7)	97,5 (33,1)	100 (31,9)	87 (34,1)	76 (35,9)	101
№ 5, ГА/НА	0,8	120 (32,9)	104 (33)	94 (33,4)	116 (34,2)	77 (36,1)	82
№ 6, ГА/НА	0,6	137 (31)	88 (32)	71 (32,3)	67 (37)	77 (36)	63
№ 7, ГВ/НВ	4,3	90	130	60	63	74	43

Note. APTT – activated partial thromboplastin time.

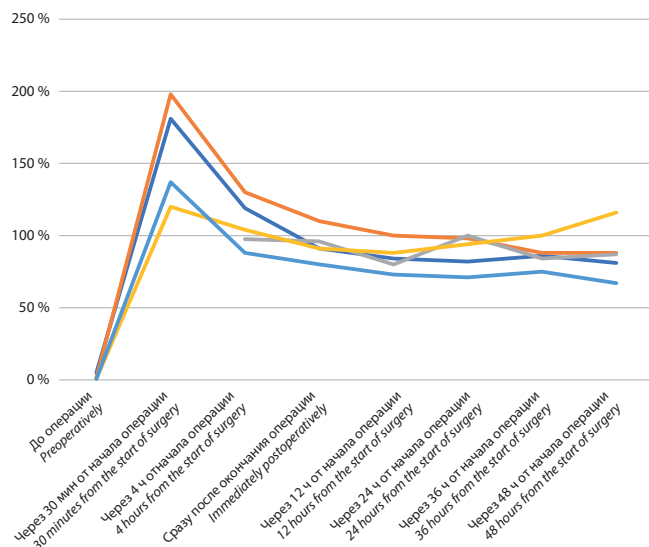


Рис. 1. Пациенты с ГА, индивидуальная фармакокинетика

Fig. 1. Patients with HA, individual pharmacokinetics

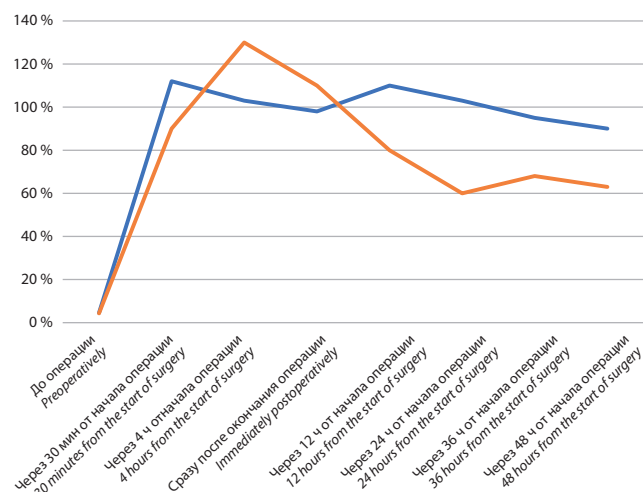


Рис. 2. Пациенты с HB, индивидуальная фармакокинетика

Fig. 2. Patients with HB, individual pharmacokinetics

3 до 5 МЕ/кг/ч для ГА и 9,9 МЕ/кг/ч для ГВ, учитывая нейрохирургическое вмешательство. В целом расчет дозы для постоянной инфузии осуществлялся с учетом используемых фасовок препарата в целях оптимизации смены шприцев для инфузии, а также на основании опубликованных данных по особенностям фармакокинетики в детском возрасте [10]. Длительность терапии каждый раз рассчитывалась индивидуально и в основном составляла 5–7 дней, исключая пациента с аденомией (2 сут) и пациента с опухолью центральной нервной системы (14 сут). В дальнейшем пациенты переводились на болюсное введение препарата. Основные точки анализа активности дефицитного фактора составляли первые 30 мин после начала операции, по ее окончании, затем 2 раза в день в первые 2 сут, далее 1 раз в день на протяжении всего периода продленной инфузии фактора. В табл. 2 приведены значения в первые 4 сут, которые показывают адекватную активность фактора во всех

случаях, таким образом, доза инфузии не менялась в течение всего срока, так как полученный результат и клинический гемостаз были удовлетворительными.

В некоторых исследованиях также демонстрировалось сравнение 2 подходов — болюсной и продленной инфузии факторов в качестве экономии их расхода, в части из них было показано, что продленная инфузия позволяет уменьшить расход фактора и, соответственно, общую стоимость лечения [8, 9]. В нашем исследовании не было задачи оценить фармакоэкономические параметры данной терапии и поэтому основным критерием стала оценка ее эффективности и безопасности, достигнутых на фоне продленной инфузии фактора.

Особенностями продленной инфузии являются необходимость постоянной смены шприцев, тщательный подбор и оценка дозы, важным критерием также считается адекватный лабораторный мониторинг. Данный подход позволяет добиться хороших результатов и уверенности в контроле активности факторов и, соответственно, течения периоперационного периода. В данной работе нами продемонстрирован тщательный лабораторный мониторинг проводимой терапии, однако, исходя из полученных данных, вероятно, столь частое исследование активности фактора является избыточным. Возможно, в целях оптимизации мониторинга целесообразно ограничиться определением активности фактора до и после введения, а также на фоне оперативного вмешательства (в случае длительности вмешательства более 4 ч и/или проведения операции с высокими рисками кровопотери/нейро-/микрохирургического вмешательства), через 8–12 и 24 ч от вмешательства. В дальнейшем при наличии локально определенной корреляции между активностью дефицитного фактора и степенью удлинения АЧТВ можно оценивать только этот скрининговый показатель и проводить возможную коррекцию терапии на основании полученных результатов. Однако следует особо отметить, что на фоне любого периоперационного мониторинга, проводимого у пациента с коагулопатией, также критически важна оценка и других скрининговых методов исследования системы гемостаза в целях ранней диагностики возможного развития коагулопатии при кровопотере/гемодилузии [11]. Важную роль в этом случае могут сыграть вискоэластометрические методы оценки системы гемостаза, такие как ТЭГ, позволяющая проводить быструю комплексную оценку необходимости дополнительной трансфузионной поддержки [12]. У всех наших пациентов параметры ТЭГ, как и АЧТВ, были в норме и, таким образом, пациентам не требовалось дополнительное введение фактора или других компонентов свертывающей системы крови. У наших больных продленная инфузия факторов позволила добиться адекватного контроля за кровотечениями в пери- и послеоперационном периодах, что позволяет рекомендовать данный подход другим медицинским центрам в качестве опции терапии при возможности адекватного лабораторного контроля.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность применения продленной инфузии фактора у пациентов с гемофилией на фоне хирургического лечения. Данная опция терапии позволяет добиться постоянной активности фактора в крови и легко регулировать ее при снижении или повышении, меняя скорость инфузии. Преимуществом данного вида лечения является возможность избежать пиков и падений, которые характерны для струйной инфузии фактора. Тем не менее, несмотря на полученные данные, одинаковую скорость инфузии у представленных пациен-

тов, нельзя не учитывать каждый раз характеристики больных: базовую активность дефицитного фактора, объем оперативного вмешательства, индивидуальную фармакокинетику. Также хотелось бы отметить, что основой успешного проведения хирургических вмешательств у пациентов с гемофилией остается тщательный гемостазиологический мониторинг, а именно — измерение активности фактора на протяжении всего пери- и послеоперационного периода, которое позволяет подбирать точный режим дозирования препарата. Ограничениями данного исследования являются его моноцентровый характер и небольшая выборка пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berntorp E., Fischer K., Hart D.P., Mancuso M.E., Stephensen D., Shapiro A.D., Blanchette V. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126.
- Escobar M.A., Brewer A., Caviglia H., Forsyth A., Jimenez-Yuste V., Laudénbach L., Lobet S., McLaughlin P., Oyesiku J.O.O., Rodriguez-Merchan E.C., Shapiro A., Solimeno L.P. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. Haemophilia. 2018;24(5):693–702. doi: 10.1111/hae.13549. PMID: 29944195.
- Páramo J.A. Treatment of haemophilia: from replacement to gene therapy. Med Clin (Barc). 2021;157(12):583–7. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.031. PMID: 34509300.
- Coppola A., Windyga J., Tufano A., Yeung C., Di Minno M.N. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(2):CD009961. doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2. PMID: 25922858; PMCID: PMC11245682.
- Megías-Vericat J.E., Bonanad-Boix S., Marqués-Miñana M.R., Poveda-Andrés J.L. Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review. Farm Hosp. 2021;45(7):94–101. PMID: 35379115.
- Tse B., Nisenbaum R., Floros G., Jiwajee A., Teitel J., Sholzberg M. Perioperative continuous infusions of factor VIII versus factor IX for patients with hemophilia A or B undergoing major surgery. J Thromb Thrombolysis. 2023;55:273–81. doi: 10.1007/s11239-022-02741-2.
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carcao M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Zelman Lewis S., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158.
- Pabinger I., Mamonov V., Windyga J., Engl W., Doralt J., Tangada S., Spotts G., Ewenstein B. Results of a randomized phase III/IV trial comparing intermittent bolus versus continuous infusion of antihemophilic factor (recombinant) in adults with severe or moderately severe haemophilia A undergoing major orthopaedic surgery. Haemophilia. 2021;27(3):e331–9. doi: 10.1111/hae.14219. PMID: 33772963; PMCID: PMC8252548.
- Farid S., Sewaralthahab S., Smith H.P. Continuous infusion factor replacement in haemophilia B during and after cardiac surgery: the better choice? BMJ Case Rep. 2020;13(11):e235859. doi: 10.1136/bcr-2020-235859. PMID: 33257355; PMCID: PMC7705362.
- Turecek P.L., Johnsen J.M., Pipe S.W., O'Donnell J.S.; iPATH study group. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. Haemophilia. 2020;26(4):575–83. doi: 10.1111/hae.14078. PMID: 32596930; PMCID: PMC7496649.
- Ljung R.C., Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. Br J Haematol. 2012;157(5):519–28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09089.x. PMID: 22390160.
- Wikkelsø A., Wetterslev J., Møller A.M., Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD007871. doi: 10.1002/14651858.CD007871.pub3. PMID: 27552162; PMCID: PMC6472507.

Статья поступила в редакцию: 09.09.2025. Принята в печать: 07.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 09.09.2025. Accepted for publication: 07.04.2026.

Тромбоэмболия легочной артерии у детей: обзор литературы

В.И. Москалев^{1,2}, М.П. Абрамова¹, Д.А. Евстратов¹, П.А. Жарков¹

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

²РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Виталий Игоревич Москалев vimoskalev77@gmail.com

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — жизнеугрожающее состояние, характеризующееся закупоркой одной или нескольких ветвей легочной артерии тромбом. Данное состояние может протекать как бессимптомно, так и с характерными проявлениями и быстрым летальным исходом. ТЭЛА — достаточно редкая патология в детской популяции, поэтому постановка точного диагноза может быть затруднительна для врача. В данном обзоре собраны и обобщены имеющиеся данные о ТЭЛА у детей. В статье рассмотрены эпидемиология, этиология, факторы риска, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, дети, эпидемиология, диагностика, клиническая картина, лечение

Для цитирования: Москалев В.И., Абрамова М.П., Евстратов Д.А., Жарков П.А. Тромбоэмболия легочной артерии у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):80–8.

Информация об авторах

В.И. Москалев: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии № 2 РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vimoskalev77@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-3766-7915>

М.П. Абрамова: ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a.abramovamaria@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3323-8233>

Д.А. Евстратов: к.м.н., врач-онколог отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

П.А. Жарков: д.м.н., профессор ВАК, врач-педиатр, врач-гематолог, заведующий отделом незлокачественной гематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science Researcher ID: AAP-9203-2020

Вклад авторов

В.И. Москалев: разработка идеи и концепции исследования, сбор и анализ источников литературы, написание и редактирование черновика рукописи

М.П. Абрамова: поиск, сбор и анализ источников литературы

Д.А. Евстратов: разработка идеи и концепции исследования, редактирование черновика рукописи

П.А. Жарков: руководство исследованием, научное консультирование, редактирование черновика рукописи, утверждение финальной версии статьи

Pulmonary embolism in children: a review of the literature

V.I. Moskalev^{1,2}, M.P. Abramova¹, D.A. Evstratov¹, 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; ²Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 119571, Russia

Pulmonary embolism (PE) is a life-threatening condition characterized by the blockage of one or more branches of the pulmonary artery by a thrombus. This condition can be asymptomatic or lead to rapid death. Making an accurate diagnosis can be difficult for a doctor because PE is a relatively rare condition in children. This review summarises the available data on PE in children. The article discusses epidemiology, etiology, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment.

Key words: pulmonary embolism, children, epidemiology, diagnosis, clinical presentation, treatment

For citation: Moskalev V.I., Abramova M.P., Evstratov D.A., Zharkov P.A. Pulmonary embolism in children: a literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):80–8.

Information about the authors

V.I. Moskalev: Postgraduate Student of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology No. 2 at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, e-mail: vimoskalev77@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-3766-7915>

M.P. Abramova: Resident at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.abramovamaria@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3323-8233>

D.A. Evstratov: Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitriy.evstratov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Pediatrician, Hematologist, Head of the Department of Non-Malignant Hematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science Researcher ID: AAP-9203-2020

Authors' contribution

V.I. Moskalev: idea and conception of the study, collection and analysis of literature sources, writing and editing of the manuscript

M.P. Abramova: collection and analysis of literature sources

D.A. Evstratov: idea and conception of the study, manuscript editing

P.A. Zharkov: scientific guidance and advice, manuscript editing, a final approval of the manuscript

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

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

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — жизнеугрожающее состояние, характеризующееся закупоркой одной или нескольких ветвей легочной артерии тромбом. Тяжесть проявлений ТЭЛА зависит от размера обтурированного сосуда, поэтому клиническая картина может быть вариабельной — от полного отсутствия симптомов до характерных проявлений с быстрым летальным исходом.

ТЭЛА чаще встречается у взрослых [1], а у детей она считается редким заболеванием с потенциально высокой смертностью, которая составляет около 10 %, по данным ряда авторов [2–5].

В настоящее время в связи с улучшением качества оказываемой медицинской помощи увеличивается выживаемость пациентов детского возраста с хроническими и тяжелыми заболеваниями, которые сами по себе предрасполагают к возникновению тромботических осложнений, а следовательно, растет и частота встречаемости ТЭЛА у детей [6]. Например, в ряде исследований, проведенных в США, отмечено, что заболеваемость венозной тромбоэмболией (ВТЭ) среди госпитализированных детей растет из года в год. Интересно, что наибольший прирост наблюдался у подростков и детей до 1 года [7, 8].

Первый случай ТЭЛА у ребенка описан в XIX веке: в 1861 г. Йозеф фон Лешнер представил случай смертельной легочной эмболии у мальчика 9 лет с переломом большеберцовой кости и возникшим вследствие этого тромбозом глубоких вен (ТГВ) [9].

На сегодняшний день накоплено мало информации о ТЭЛА у детей, научные публикации представлены в основном описанием серий отдельных клинических случаев, отсутствуют крупные рандомизированные исследования, а имеющиеся рекомендации по диагностике и лечению основаны на исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, и имеют низкую достоверность доказательной базы.

Цель данного обзора — собрать и обобщить имеющиеся данные о ТЭЛА у детей, рассмотреть эпидемиологию, этиологию, факторы риска, патогенез, клиническую картину, диагностику и лечение заболевания.

Материалы и методы

Проведен поиск научных работ в базах данных PubMed и национальной электронной библиотеке (eLibrary.ru) с 1981 по 2025 г. В качестве ключевых слов использовали следующие: «венозная тромбоэмболия», «тромбоэмболия легочной артерии», «дети», “venous thromboembolism”, “pulmonary embolism”, “children”. При написании данной работы использовались преимущественно оригинальные исследования с участием пациентов от 0 до 18 лет, а также несколько обзорных статей и метаанализ. Литература, не индексируемая в медицинских базах данных, не подлежала анализу.

Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии

Точная заболеваемость ТЭЛА среди детей до сих пор неизвестна, так как зачастую она ошибочно расценивается врачами как другие клинические синдромы со схожей симптоматикой, как, например, пневмония, и поэтому проведение дополнительного обследования для выявления легочной эмболии врачам кажется необоснованным [10]. Это связано с низким уровнем настороженности у клиницистов, так как у детей ТЭЛА считается достаточно редкой патологией [11].

В двух ретроспективных исследованиях, проведенных в США, оценивалась частота госпитализаций детей с ВТЭ. Было обнаружено, что частота этой патологии среди детей растет из года в год: на 70 % с 2001 по 2007 г. и еще на 130 % с 2008 по 2019 г. [7, 8]. На основании этих данных можно закономерно предположить, что заболеваемость ТЭЛА у детей также увеличилась. Это предположение подтверждается рядом исследований.

В табл. 1 представлены данные нескольких работ, в которых упоминается фактическая распространенность ТЭЛА у госпитализированных детей.

Интересно, что для ТЭЛА характерно бимодальное распределение больных детей по возрасту с пиками для младенцев и подростков [12, 14].

В то же время в общей популяции частота встречаемости ТЭЛА у детей ожидаемо ниже. В табл. 2 представлены данные нескольких авторов о распространенности ТЭЛА среди всех детей.

Важно отметить, что имеющиеся данные могут не в полной мере отображать истинную картину заболеваемости ТЭЛА, потому что это состояние часто протекает у детей бессимптомно: в исследовании J.R. Buck et al. [18], основанном на данных проведенных аутопсий, из 116 случаев, в которых фигурировал диагноз ТЭЛА, только у 36 (31 %) детей легочная эмболия стала причиной смерти, и лишь у 17 (47,2 %) из них наблюдались характерные клинические симптомы заболевания.

На сегодняшний день опубликованных данных о заболеваемости ТЭЛА у детей в России нет.

Этиология, патогенез и факторы риска тромбоэмболии легочной артерии

В 1856 г. Рудольфом Вирховым предложена теория тромбообразования, лежащая в основе тромбоэмболии, включающая три этиологических фактора: гиперкоагуляцию, застой крови и повреждение эндотелия сосуда [19]. В дополнение к ним существуют различные предрасполагающие к тромбообразованию факторы риска.

В ряде исследований, проведенных с участием взрослых и детей, показано, что ТЭЛА более чем в 50 % случаев ассоциирована с ТГВ [4, 20, 21]. При

Таблица 1. Распространенность ТЭЛА среди госпитализированных детей

Table 1. Prevalence of pulmonary embolism (PE) among admission children

№	Год Year	Автор Author	Тип анализа данных Type of data analysis	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Случаи ТЭЛА на 10 000 госпитализаций Cases of PE per 10,000 admissions	Страна Country
1	1994	M. Andrew et al. [1]	Проспективный Prospective	137	1 месяц — 18 лет 1 month — 18 years old	0,86	Канада Canada
2	2008	T. Biss et al. [4]	Ретроспективный Retrospective	56	1 день — 17 лет 1 day — 17 years old	5,7	Канада Canada
3	2019	M. Rajpurkar et al. [12]	Ретроспективный Retrospective	5654	0 дней — 21 год 0 days — 21 years old	5,12-9,22	Канада Canada
4	2022	L.A.S. Lira et al. [13]	Ретроспективный Retrospective	23	2 дня — 17 лет 2 days — 17 years old	3,3	Бразилия Brazil

Таблица 2. Распространенность ТЭЛА в детской популяции

Table 2. Prevalence of PE in the pediatric population

№	Год Year	Автор Author	Тип анализа данных Type of data analysis	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Случаи ТЭЛА на 10 000 госпитализаций Cases of PE per 10,000 admissions	Страна Country
1	2004	P. Stein et al. [15]	Ретроспективный Retrospective	13 000	0 дней — 17 лет 0 days — 17 years old	0,9	США USA
2	2024	K. Krmpotic et al. [16]	Проспективный Prospective	58	2 месяца — 17,9 года 2 months — 17.9 years old	0,24	Канада Canada
3	2025	J. Rueda-Camino et al. [17]	Ретроспективный Retrospective	784	0 дней — 18 лет 0 days — 18 years old	1,2	Испания Spain

этом важно отметить, что в отличие от взрослых у детей редко бывают спонтанные тромбозы. Они обычно возникают в результате сложного взаимодействия приобретенных, генетических и возрастных факторов риска [14, 22, 23]. Например, в канадском исследовании показано, что у подавляющего большинства детей (96,4 %) с ТЭЛА отмечался хотя бы один предрасполагающий фактор риска [4]

Раньше считалось, что основной причиной возникновения ТЭЛА у детей является инфекция [3], однако с течением времени взгляды на этиологию заболевания изменились. На сегодняшний день основными факторами риска развития тромботических осложнений, в частности ТЭЛА, среди детей являются широкое применение центральных венозных катетеров (ЦВК), факт госпитализации, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства и искусственная вентиляция легких, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе врожденные пороки сердца, злокачественные новообразования, наследственные и приобретенные тромбофилии, нефротический синдром (НС), воспалительные заболевания, инфекции, лекарственные препараты, такие как аспарагиназа, глюкокортикостероиды и антрациклины [14, 22, 24, 25]. Кроме того, ожирение, малоподвижный образ жизни и растущая практика применения комбинированных пероральных контрацептивов — факторы риска, влияющие на увеличение числа случаев венозного тромбоза и ТЭЛА, особенно у подростков [22, 26].

Широкое использование ЦВК в педиатрии является важнейшим фактором риска — до 85 % случаев ВТЭ у детей связано с установленным ЦВК [27]. Кро-

ме того, при инфицировании ЦВК частота развития тромботических осложнений у детей возрастает еще больше [28]. В одном из исследований показано, что на момент возникновения ТЭЛА у 35,7 % пациентов был установленный ЦВК [4].

Еще одной важной причиной возникновения ТЭЛА является генетически обусловленная склонность к тромбообразованию. В ряде исследований детям с установленным диагнозом ВТЭ и/или ТЭЛА проводили скрининг на тромбофилию, которая была обнаружена у 9–35 % пациентов [1, 2, 4]. К часто встречающимся протромбогенным аномалиям относятся мутация Лейден в гене, кодирующем V фактор свертывания, мутация в гене протромбина G20210A и дефицит естественных антикоагулянтов: анти-тромбина, протеинов С и S. Кроме того, существует гипотеза «двойного удара», заключающаяся в том, что ребенку с наследственной тромбофилией для развития тромбоза нужен хотя бы один дополнительный фактор риска [22].

Хорошо известно, что биологические особенности многих онкологических заболеваний приводят к активации системы гемостаза. ВТЭ, включая ТЭЛА, встречается у 2,1–50,0 % детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Впрочем, до настоящего времени нет однозначного понимания — как и в какой степени множественные взаимозависимые процессы между опухолью и организмом пациента способствуют возникновению тромботических осложнений [29, 30].

Серьезным фактором риска для возникновения ТЭЛА является НС. Рядом авторов установлено, что более чем у четверти (27,9–40,0 %) пациентов с НС

при сканировании легких выявлены признаки ТЭЛА, но зачастую у них не отмечалось никаких клинических проявлений [31, 32].

В российской научной литературе удалось найти несколько описанных клинических случаев ТЭЛА у детей с характерными факторами риска. Один случай — патологоанатомическое исследование полторамесячного мальчика, причиной смерти которого стала массивная тромбоэмболия правой легочной артерии, а источником тромба была почечная вена на фоне врожденного порока развития почки [33]. В двух других случаях пациентами являлись девочки-подростки 14 и 17 лет, факторами для возникновения ТЭЛА у них являлся прием пероральных контрацептивов у одной и наследственный дефицит протеинов C и S у другой [34]. Следующий случай — ТЭЛА у девочки-подростка 14 лет с наследственной тромбофилией (мутация в гене протромбина G20210A), получавшей гормональные препараты по поводу гинекологического заболевания [35]. Еще один клинический случай — субмассивная ТЭЛА, произошедшая у 5-летнего ребенка с рецидивирующей аутоиммунной гемолитической анемией после удаления бедренного ЦВК, установленного для проведения плазмообмена [36].

Клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии

Клинические проявления ТЭЛА у детей часто неспецифичны, что затрудняет быструю постановку диагноза. Общие симптомы, встречающиеся у детей с ТЭЛА, — кашель, иногда с кровохарканьем, одышка, тахикардия, аритмия, обмороки, боль в груди, артериальная гипотензия, цианоз, гипоксемия, проявления правожелудочковой недостаточности и даже внезапная смерть. Также могут отмечаться симптомы, указывающие на ТГВ, — отек пораженной конечности и боль [6, 37–39].

Последствия ТЭЛА зависят главным образом от степени обструкции сосуда. При закупорке менее 50 % легочного кровотока клинические проявления ТЭЛА возникают нечасто, однако обтурация более 50 % приводит к увеличению постнагрузки правого желудочка с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и появлением симптомов, наблюдаемых при ТЭЛА. Важно сказать, что у детей с сопутствующей сердечно-легочной патологией даже небольшие тромбоэмболы могут вызывать клиническую картину ТЭЛА, в том числе острую СН [39].

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Выявление ТЭЛА — серьезная проблема в педиатрии, так как на сегодняшний день не существует единого протокола диагностики, а рекомендации для пациентов детского возраста основаны на данных, полученных у взрослых, а также на мнениях отдельных экспертов в области гемостаза и тромбоза, что является низким уровнем достоверности доказательств.

Например, для взрослых разработаны шкалы для прогнозирования риска возникновения ТЭЛА (Wells, Geneva, Caprini, Padua, PERC, YEARS) на основании совокупности клинических данных и факторов риска, однако у детей данные методики не валидированы [39]. В недавнем исследовании у взрослых пациентов показано, что шкала Wells имеет более высокую специфичность (91 %) и положительную прогностическую ценность (88 %) при меньшей чувствительности (60 %), чем модифицированная шкала Geneva (48, 61 и 69 % соответственно) [40]. В то же время преимуществом модифицированной шкалы Geneva в сравнении с Wells является отсутствие субъективного для отдельного взятого врача признака о вероятности ТЭЛА (табл. 3, 4).

Кроме имеющихся шкал прогнозирования риска развития ТЭЛА для взрослых пациентов с ТЭЛА также разработаны шкалы оценки риска смертности (PESI, упрощенная шкала PESI и Bova). Однако, как показывает недавнее исследование [41], данные шкалы имеют невысокую дискриминационную способность и не могут быть использованы для достоверной оценки.

Тем не менее даже при имеющихся методиках прогнозирования в основе диагностики ТЭЛА остается клиническое предположение врача с обязательным подтверждением визуализацией.

Специфическая лабораторная диагностика ТЭЛА отсутствует. Ряд авторов [39, 42] предлагают оценивать D-димер изолированно или в комплексе с клинической картиной для исключения ТЭЛА. J. Kanis et al. в своем исследовании [42] пришли к выводу, что нормальный уровень D-димера позволяет уверенно исключить легочную тромбоэмболию у детей с низкой вероятностью данного состояния. Однако, напротив, стоит понимать, что повышение D-димера не патогномонично и характерно в том числе для пациентов с тромбозом различных локализаций, а также при травмах, инфекции, онкологии и после хирургических вмешательств.

Методы визуализации, используемые у детей, включают ангиографию легких, вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию [39]. В настоящее время повсеместно используется КТ легочных артерий (КТ-ангиография), этот метод является приоритетным у детей для постановки точного диагноза [10].

Ангиография легочной артерии раньше являлась «золотым стандартом» для выявления ТЭЛА у взрослых и детей, однако эта процедура инвазивная и дорогостоящая, с относительно высокой лучевой нагрузкой, чревата серьезными осложнениями (кровотечения, инфекции, усугубление легочной гипертензии), в связи с чем ее применение у детей ограничено [10].

Для диагностики ТЭЛА у детей может применяться вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сканирование). Преимущество метода заключается в его безопасности и простоте, тем не менее он не позволяет однозначно диагностировать ТЭЛА, так как

Таблица 3. Шкала Wells для определения риска возникновения ТЭЛА

Table 3. Wells' criteria for PE

Признак Sign	Баллы Scores
Клинические признаки и симптомы ТГВ Clinical signs and symptoms of DVT	3
ТЭЛА — наиболее вероятный диагноз, чем остальные PE is the most likely diagnosis than the others	3
Частота сердечных сокращений > 100 уд/мин Heart rate > 100 beats per minute	1,5
Иммобилизация > 3 дней или хирургическое вмешательство в течение предшествующих 4 нед Immobilization at least 3 days or surgery in the previous 4 weeks	1,5
ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе Previous, objectively diagnosed PE or DVT	1,5
Кровохарканье Hemoptysis	1
Онкологическое заболевание с предшествующим лечением в течение 6 мес или паллиативным лечением Cancer with previous treatment for 6 months or palliative care	1

Note. Here and in Table 4: DVT — deep vein thrombosis.

Таблица 4. Модифицированная шкала Geneva для определения риска возникновения ТЭЛА

Table 4. Modified Geneva scale for pulmonary embolism

Признак Sign	Баллы Scores
Возраст > 65 лет Age > 65 years	1
Перенесенные ТГВ или ТЭЛА Previous DVT or PE	3
Хирургическое вмешательство (под общей анестезией) или перелом нижней конечности в течение последнего месяца Surgical intervention (under general anesthesia) or lower limb fracture in the last month	2
Активное злокачественное новообразование или ремиссия длительностью < 1 года Active malignant condition or remission of this condition lasting less than 1 year	2
Боль в одной нижней конечности Unilateral lower limb pain	4
Кровохарканье Hemoptysis	2
Частота сердечных сокращений 75–94 уд/мин Heart rate 75–94 per minute	3
Частота сердечных сокращений > 94 уд/мин Heart rate > 94 per minute	5
Боль при пальпации нижних конечностей и односторонний отек Pain on lower limb palpation and unilateral edema	4

снижение перфузии может быть обусловлено эмболией любой этиологии (воздушной, жировой), пневмонией или стенозом легочной артерии. К тому же методика ограничена среди новорожденных и пациентов младшего детского возраста в связи с технической трудностью активной аспирации аэрозоля с радиофармпрепаратом [10, 43, 44].

КТ-ангиография очень быстро заняла доминирующее место в диагностике ТЭЛА у детей благодаря своей простоте и минимальной инвазивности, скорости проведения, что особенно важно у пациентов в критическом состоянии, и достоверности получен-

ных результатов, а также возможности дифференцировать другие заболевания органов грудной клетки. В опросе членов ассоциаций, специализирующихся на патологии системы гемостаза, в том числе у детей (125 человек), проведенном в 2019 г., предпочтительным методом визуализации при подозрении на ТЭЛА была КТ-ангиография (89 % опрошенных специалистов) [45]. В проспективном исследовании P.D. Stein et al. (2006) у взрослых показано, что КТ-ангиография обладает высокой чувствительностью (83 %) и специфичностью (95 %) [46]. Проспективных исследований среди детей не проводилось. Современный метод двухэнергетической КТ позволяет получать более детальную (по сравнению со стандартной КТ) информацию об анатомическом и функциональном строении легких без увеличения лучевой нагрузки [47]. При очевидных плюсах значительным недостатком КТ-ангиографии является лучевая нагрузка, однако в исследовании, проведенном M. Yanagawa et al. в 2014 г., показано, что современный итеративный метод реконструкции изображений на основании модели при проведении КТ позволяет значительно снизить дозу облучения (до 80 %) без потери качества изображения [48].

При визуализации ТЭЛА используются также МРТ и магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) легких. Безусловным достоинством МРТ является отсутствие лучевой нагрузки, а также она актуальна для пациентов, имеющих аллергию на йодсодержащие контрастные вещества. Недостатками МРТ являются длительность проведения исследования, относительная дороговизна и недостаточная доступность для пациентов. В ряде исследований показано, что чувствительность МРТ/МР-ангиографии легких при ТЭЛА составляет от 75 до 100 %, а специфичность — от 95 до 100 % [49]. Однако важно сказать, что показатели чувствительности и специфичности МР-ангиографии резко снижаются при неудовлетворительно проведенном исследовании [50].

К дополнительным методам инструментальных исследований, широко доступных в клинической практике, у пациентов с жалобами на боль в груди, тахипное и при наличии признаков СН можно отнести электрокардиографию, однако выявленные находки (изменения сегмента ST, блокады проводящей системы, аритмии, изменения оси сердца) неспецифичны и могут быть следствием различных заболеваний помимо ТЭЛА [44].

Применение ультразвуковых методик имеет низкую чувствительность и специфичность для выявления тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии, однако их целесообразно использовать для поиска источника тромбоэмбола, так как зачастую ТГВ и ТЭЛА связаны. Для выявления ТГВ сонография обладает высокой чувствительностью и специфичностью (97 % и 94 % соответственно). Для обнаружения тромбов в полости сердца и в проксимальных отделах легочной артерии может быть использована эхокардиография, в том числе чреспищеводная [4, 10].

Лечение тромбозов легочной артерии

Лечение ТЭЛА может быть затруднительно для клиницистов, которые рутинно не занимаются терапией тромбозов у детей, так как в мировой литературе на сегодняшний день мало публикаций и рандомизированных клинических исследований на эту тему, а имеющиеся рекомендации в основном экстраполированы из данных, полученных у взрослых пациентов. Рекомендации по лечению ВТЭ у детей Американского общества гематологов и Международного общества по тромбозу и гемостазу, опубликованные в 2025 г., в основном носят общий характер [27].

В качестве основных препаратов в терапии ВТЭ и ТЭЛА у детей применяется нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярный гепарин. У пациентов с рисками кровотечений предпочтительно использовать НФГ, который обладает более коротким периодом полувыведения, что позволяет лучше контролировать проводимую терапию [38, 43]. В случае передозировки, развития кровотечения или необходимости проведения экстренного оперативного вмешательства возможно применение протамина сульфата в качестве антидота к НФГ. Дискутабелен вопрос назначения протамина сульфата при терапии низкомолекулярным гепарином в связи с лишь частичным подавлением анти-Ха-активности, однако имеется ряд сообщений об эффективности данной терапии у взрослых пациентов для купирования геморрагического синдрома. Принятие решения должно быть основано на взвешивании потенциальной пользы от терапии и потенциального риска аллергических реакций [51].

У детей с ТЭЛА в стабильном состоянии применяются также пероральные антикоагулянты. Исторически первыми доступными пероральными антикоагулянтами были антагонисты витамина К, в частности варфарин. Однако его применение лимитировано необходимостью контроля международного нормализованного отношения, наличием множественных взаимодействий с другими препаратами и продуктами питания, которые богаты витамином К [27, 38].

Перспективными являются препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов, которые представлены в табл. 5.

Прямые пероральные антикоагулянты позволяют избежать инъекций, имеют меньшее число взаимодействий, чем антагонисты витамина К, и не требуют рутинного мониторинга анти-Ха-активности [27].

Остается открытым вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА. У детей с симптоматической ТЭЛА минимальный рекомендованный срок лечения составляет 3 мес, при этом случайно выявленная ТЭЛА, вероятно, не требует лечения, однако этот вывод остается дискуссионным [27, 43].

Еще одним методом лечения ТЭЛА у детей является тромболизис, применение которого позволяет достичь оперативного разрешения клинических проявлений тромбоза, а также снизить риск развития посттромботического синдрома за счет быстрого улучшения проходимости тромбированного сосуда [52]. Существующие рекомендации допускают проведение тромболизиса пациентам с субмассивной ТЭЛА с небольшим риском кровотечения, а также тем, у кого обнаружены эхокардиографические (увеличение полости правого желудочка, смещение межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка) и биохимические (повышение тропонина I и/или мозгового натрийуретического пептида) маркеры дисфункции правого желудочка [27]. Также по имеющимся скудным данным выполнение тромболизиса можно рассмотреть для пациентов с массивной ТЭЛА с нарушением гемодинамики и высоким риском летального исхода, у которых нет достаточно времени для ответа на антикоагулянтную терапию, в таком случае тромболизис с последующим использованием антикоагулянтов ассоциирован с некоторым снижением смертности [27, 53]. Однако данные рекомендации основаны на экстраполяции данных, полученных у взрослых пациентов, и имеют низкую достоверность доказательств.

Таблица 5. Сравнительная характеристика различных прямых пероральных антикоагулянтов

Table 5. Comparative characteristics of various direct oral anticoagulants

№	Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Регистрация в Российской Федерации <i>Registration in the Russian Federation</i>	Разрешен для детей в Российской Федерации <i>Allowed for children in the Russian Federation</i>	Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты <i>Vital and essential medicines</i>
1	Дабигатрана этексилат <i>Dabigatran etexilate</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>	Да <i>Yes</i>
2	Ривароксабан <i>Rivaroxaban</i>	Да <i>Yes</i>	Да, для доношенных новорожденных массой тела > 2,6 кг <i>Yes, for full-term newborns with a body weight of more than 2.6 kg</i>	Да <i>Yes</i>
3	Апиксабан <i>Apixaban</i>	Да <i>Yes</i>	Да, для детей старше 28 дней и массой тела > 35 кг <i>Yes, for children over 28 days old and weighing more than 35 kg</i>	Да <i>Yes</i>
4	Эдоксабан <i>Edoxaban</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
5	Бетриксабан <i>Betrixaban</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>

Примечание. * — таблетированная лекарственная форма.

Note. * — tablet dosage form.

Различают системный и локальный (направленный, эндоваскулярный) тромболизис, когда тромболитический препарат вводится через катетер непосредственно к месту тромбоза или даже в сам тромб [52].

Существует несколько препаратов для тромболизиса: стрептокиназа, урокиназа и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA) [52]. Согласно российским клиническим рекомендациям [54] и ряду зарубежных статей [52, 55] препаратом выбора для проведения тромболизиса у детей является rtPA, обладающий высоким сродством к фибрину и относительно невысокой иммуногенностью. В табл. 6 указаны дозы rtPA при системном и эндоваскулярном тромболизисе.

До выполнения процедуры тромболизиса пациенту необходимо начать антикоагулянтную терапию НФГ в дозе 10 Ед/кг/ч для предотвращения повторного тромбоза, так как при разрушении тромба высвобождается активированный тромбин, участвующий в каскаде коагуляции [52, 54].

Важно сказать, что эффективность тромболизиса у детей, в особенности у новорожденных и младенцев, может быть снижена из-за физиологически сниженного количества плазминогена в крови в сравнении со взрослыми. Перед тромболизисом необходимо удостовериться в отсутствии дефицита свежзамороженной плазмы и при необходимости ввести ее в качестве источника плазминогена [52, 54].

В течение всей процедуры тромболизиса пациентам необходимо проводить лабораторный мониторинг каждые 6–12 ч, по мнению зарубежных авторов [52], и каждые 3–6 ч, по данным отечественных рекомендаций [54]. В скрининг должны входить общий анализ крови, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, плазминогена и D-димера. При снижении фибриногена менее 1 г/л и/или тромбоцитов менее 100 тыс/мкл необходимо провести их замещение криопреципитатом и/или концентратом тромбоцитов соответственно.

Наиболее частым осложнением тромболизиса является повышенная кровоточивость, которая может достигать 70 %. Из них 20 % приходится на тяжелые

кровотечения [54]. Эндоваскулярный тромболизис у детей может быть ассоциирован с меньшей вероятностью развития серьезных кровотечений, так как пациенту вводится сниженная доза тромболитика, однако рандомизированных исследований, подтверждающих это, на данный момент не проводилось [52, 55].

Тромбэктомия у детей не рекомендована, однако, по мнению экспертов, допустима у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, вторичной к ТЭЛА [27]. Например, в недавнем метаанализе показано, что при ишемическом инсульте у детей тромбэктомия может быть безопасным и эффективным методом лечения [56].

Методом профилактики ТЭЛА является установка кава-фильтра. Процедура показана пациентам, у которых имеются абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии или у которых констатирована неэффективность уже проведенной стандартной терапии антикоагулянтами. В таком случае можно рассмотреть вопрос об установке временного кава-фильтра для профилактики эмболии, а при устранении абсолютных противопоказаний рекомендовано удалить его и продолжить антикоагулянтную терапию [27]. Данная опция имеет очень низкий уровень достоверности доказательств, очень редко применяется у детей и в целом не рекомендована.

Заключение

ТЭЛА является одной из актуальных проблем педиатрии. В отличие от взрослых ТЭЛА у детей обычно не возникает без причины, практически всегда есть как минимум один фактор риска, чаще всего — ЦВК. С развитием медицины увеличивается выживаемость пациентов в критических состояниях, а вместе с этим отмечается и рост заболеваемости ТЭЛА, поэтому очень важна настороженность врача, так как без быстрой диагностики и адекватной терапии она может приводить к смерти. «Золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА на сегодняшний день является КТ-ангиография, однако у нее имеется существенный недостаток — лучевая нагрузка, поэтому перспективным методом можно считать МР-ангиографию. Лечение ТЭЛА проводится антикоагулянтами, в редких

Таблица 6. Дозирование rtPA [52]

Table 6. Dosing of recombinant tissue plasminogen activator [52]

Способ тромболизиса Mode of thrombolysis	Болюс тромболитика перед началом инфузии Bolus thrombolytics before starting the infusion	Инфузия Infusion	Продолжительность тромболизиса Duration of thrombolysis
Системный Systemic	Нет No	Низкая доза: 0,01–0,06 мг/кг/ч (максимально — 2 мг/ч) Low dose: 0.01–0.06 mg/kg/h (max — 2 mg/h)	6–72 ч 6–72 h
	Нет No	Высокая доза: 0,1–0,5 мг/кг/ч High dose: 0.1–0.5 mg/kg/h	2–6 ч 2–6 h
Эндоваскулярный (локальный) Endovascular (local)	0,1–0,3 мг/кг/ч (максимально 10 мг/ч) 0.1–0.3 mg/kg/h (max 10 mg/h)	0,01–0,03 мг/кг/ч (максимально — 1–2 мг/ч) 0.01–0.03 mg/kg/h (max — 1–2 mg/h)	До 72–96 ч Up to 72–96 h

случаях требуется проведение тромболизиса. Использование кава-фильтров не может рассматриваться как рутинный метод профилактики ТЭЛА у детей. Очень

важно продолжение исследования детской ТЭЛА для разработки новых методов профилактики, диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., Bernstein M., Brisson L., Cairney B., DeSai D., Grant R., Israels S., Jardine L., Luke B., Massicotte P., Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251–7. doi: 10.1182/blood.V83.5.1251.1251.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R., Hirasing R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676–81. doi: 10.1067/mpd.2001.118192.
- Brandão L.R., Labarque V., Diab Y., Williams S., Manson D.E. Pulmonary embolism in children. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):772–85. doi: 10.1055/s-0031-1297168.
- Biss T.T., Brandão L.R., Kahr W.H., Chan A.K., Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol*. 2008;142(5):808–18. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07243.x.
- Ramiz S., Rajpurkar M. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):495–507. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.002.
- Patocka C., Nemeth J. Pulmonary embolism in pediatrics. *J Emerg Med*. 2012;42(1):105–16. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.03.006.
- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- 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. PMID: 35156127.
- Williams S., Wang M. Pulmonary embolism. *Pediatric Thrombotic Disorders*. 2015;16–32. doi: 10.1017/CBO9781139028882.003.
- Thacker P.G., Lee E.Y. Pulmonary embolism in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(6):1278–88. doi: 10.2214/AJR.14.13869.
- Rajpurkar M., Warrier I., Chitlur M., Sabo C., Frey M.J., Hollon W., Lusher J. Pulmonary embolism-experience at a single children's hospital. *Thromb Res*. 2007;119(6):699–703. doi: 10.1016/j.thromres.2006.05.016.
- Rajpurkar M., Huang Y.V., Raffini L. Additional analysis of pediatric pulmonary embolism using the Pediatric Health Information System database. *Blood Adv*. 2019;3(17):2604–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000071.
- Lira L.A.S., Celeste D.M., Garanito M.P., Carneiro J.D.A. Pulmonary embolism in pediatrics: a 10-year experience from a tertiary center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45 Suppl 2(Suppl 2):S85–90. doi: 10.1016/j.htct.2022.02.005.
- Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(2):112–22. doi: 10.1016/j.prrv.2011.09.002.
- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004;145(4):563–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.021.
- Krmpotic K., Ramsay L., McMullen S., Chan A.K.C., Plint A.C., Moorehead P. Pediatric pulmonary thromboembolism: a 3-year Canadian Pediatric Surveillance Program study. *J Thromb Haemost*. 2024;22(5):1366–71. doi: 10.1016/j.jtha.2024.01.005.
- Rueda-Camino J.A., Sabrido-Bermúdez G., Barba-Martín R. Trends and risk factors of pediatric venous thromboembolism in Spain: a nationwide study from 2016 to 2023. *J Clin Med*. 2025;14(11):3950. doi: 10.3390/jcm14113950.
- Buck J.R., Connors R.H., Coon W.W., Weintraub W.H., Wesley J.R., Coran A.G. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg*. 1981;16(3):385–91. doi: 10.1016/s0022-3468(81)80700-2.
- Ye F., Tekiner H., Yale E.S., Mazza J.J., Stalvey C., Yale S.H. Venothromboembolic signs and medical eponyms: Part I. *Thromb Res*. 2019;182:194–204. doi: 10.1016/j.thromres.2019.06.012.
- Huisman M.V., Büller H.R., ten Cate J.W., van Royen E.A., Vreeken J., Kersten M.J., Bakx B. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*. 1989;95(3):498–502. doi: 10.1378/chest.95.3.498.
- Monagle P., Adams M., Mahoney M., Ali K., Barnard D., Bernstein M., Brisson L., David M., Desai S., Scully M. F., Halton J., Israels S., Jardine L., Leaker M., McCusker P., Silva M., Wu J., Anderson R., Andrew M., Massicotte M.P. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763–6. doi: 10.1203/00006450-200006000-00013.
- Obeagu E.I. Pediatric thrombosis: Risk factors, diagnosis, and prevention strategies. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(29):e43370. doi: 10.1097/MD.00000000000043370.
- Carter C., Gent M. The epidemiology of venous thrombosis. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W., eds. *Hemostasis and thrombosis. basic principles and clinical practice*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1982. P. 805.
- Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S., Barst R.J., Bauman M., Erickson C.C., Feltes T.F., Foster E., Hinoki K., Ichord R.N., Kreutzer J., McCrindle B.W., Newburger J.W., Tabbutt S., Todd J.L., Webb C.L.; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(24):2622–703. doi: 10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a.
- Pelland-Marcotte M.C., Pole J.D., Kulkarni K., Athale U., Stammers D., Sabapathy C., Halparin J., Brandão L.R., Sung L. Thromboembolism incidence and risk factors in children with cancer: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1646–55. doi: 10.1055/s-0038-1668543.
- Bernstein D., Coupey S., Schonberg S.K. Pulmonary embolism in adolescents. *Am J Dis Child*. 1986;140(7):667–71. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140210065028.
- Monagle P., Azzam M., Bercovitz R., Betensky M., Bhat R., Biss T., Branchford B., Brandão L.R., Chan A.K.C., Faustino E.V.S., Jaffray J., Jones S., Kawtharany H., Kerlin B.A., Kucine N., Kumar R., Male C., Pelland-Marcotte M.C., Raffini L., Raulji C., Sartain S.E., Takemoto C.M., Tarango C., van Ommen C.H., Velez M.C., Vesely S.K., Wiernikowski J., Williams S., Wilson H.P., Woods G., Zia A., Mustafa R.A. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv*. 2025;9(10):2587–636. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015328.
- van Rooden C.J., Schippers E.F., Barge R.M., Rosendaal F.R., Guiot H.F., van der Meer F.J., Meinders A.E., Huisman M.V. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2655–60. doi: 10.1200/JCO.2005.05.002.
- Lee A.Y. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev*. 2002;28(3):137–40. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00044-0.
- Samji N., Bhatt M.D., Kulkarni K. Challenges in management of VTE in children with cancer: risk factors and treatment options. *Front Pediatr*. 2022;10:855162. doi: 10.3389/fped.2022.855162.
- Huang J., Yang J., Ding J. Pulmonary embolism associated with nephrotic syndrome in children: a preliminary report of 8 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(3):251–3.

32. Hoyer P.F., Gonda S., Barthels M., Krohn H.P., Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(5):804–10. doi: 10.1111/j.1651-2227.1986.tb10294.x.
33. Селютин Н.С., Кригер О.В., Морозов Ю.Е. Тромбоз легочной артерии у ребенка грудного возраста. Судебно-медицинская экспертиза. 2013;56(1):56–7. [Selyutina N.S., Kriger O.V., Morozov Yu.Ye. Pulmonary thromboembolism in a breastfeeding child. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic Medical Expertise.* 2013;56(1):56–7. (In Russ.).]
34. Дроздова А.И. Тромбоз легочной артерии у двух девочек-подростков. Клинические случаи. Тезисы X Всероссийского конференция-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и III Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях», Санкт-Петербург, 15–17 февраля 2024 г. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. С. 34. [Drozhdova A.I. Pulmonary embolism in two teenage girls. Clinical cases. Abstracts of the X All-Russian conference Marathon “Perinatal medicine: from pre-pregnancy preparation to healthy motherhood and childhood” and the III Scientific and Practical Conference “Pediatrics of the XXI century: new paradigms in modern realities”, St. Petersburg, February 15–17, 2024. Moscow: Editorial Office of the Journal StatusPraesens, 2024. P. 34. (In Russ.).]
35. Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Затолокина А.О., Плюшкин В.А. Тромбоз легочной артерии в практике педиатра на примере клинического случая. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2022;3:239–43. doi: 10.26442/26586630.2022.3.201811. [Belousova T.V., Loskutova S.A., Zatolokina A.O., Plyushkin V.A. Pulmonary embolism in pediatrician's practice on the example of a clinical case. *Pediatrriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Medical consultation.* 2022;3:239–43. (In Russ.).]
36. Цыганков А.Е., Афуков И.И., Власова А.В., Глазырина А.А., Ларина Л.Е., Гитиновасов Р.С., Курбанова С.Х., Чудина О.С. Жизнеугрожающие тромботические осложнения у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Детская хирургия.* 2021;25(6):386–91. doi: 10.55308/1560-9510-2021-25-6-386-391. [Tsygankov A.E., Afukov I.I., Vlasova A.V., Glazyrina A.A., Larina L.E., Gitinovasyov R.S., Kurbanova S.Kh., Chudina O.S. Life-threatening thrombotic complications in children in the intensive care unit. *Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery.* 2021;25(6):386–91. (In Russ.).]
37. Navanandan N., Stein J., Mistry R.D. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(2):143–51. doi: 10.1097/PEC.0000000000001730.
38. Alsabri M., Attalla A., Abdelrahman S.T., Elshohry A.B., Abo-Elmour D.E., Aderinto N., Ukoaka B.M., Alqeeq B.F., Gamboa L.L. Systematic review of case series and case reports on pediatric pulmonary embolism. *J Med Case Rep.* 2025;19(1):76. doi: 10.1186/s13256-025-05084-7.
39. van Ommen C.H., Peters M. Acute pulmonary embolism in childhood. *Thromb Res.* 2006;118(1):13–25. doi: 10.1016/j.thromres.2005.05.013.
40. Keskin H.V., Ozelik N., Senturk Topaloglu E., Ozyurt S., Gumus A., Sahin U. Which is more valuable in the diagnosis of pulmonary thromboembolism? The Wells Score, the Revised Geneva Score, or the Padua Score? *Life (Basel).* 2025;15(7):1115. doi: 10.3390/life15071115.
41. Barnes G.D., Muzikansky A., Cameron S., Giri J., Heresi G.A., Jaber W., Wood T., Todoran T.M., Courtney D.M., Tapson V., Kabrhel C. Comparison of 4 acute pulmonary embolism mortality risk scores in patients evaluated by pulmonary embolism response teams. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2010779. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10779.
42. Kanis J., Hall C.L., Pike J., Kline J.A. Diagnostic accuracy of the D-dimer in children. *Arch Dis Child.* 2018;103(9):832–4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313315.
43. Zaidi A.U., Hutchins K.K., Rajpurkar M. Pulmonary embolism in children. *Front Pediatr.* 2017;5:170. doi: 10.3389/fped.2017.00170.
44. Babyn P.S., Gahunia H.K., Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol.* 2005;35(3):258–74. doi: 10.1007/s00247-004-1353-y.
45. Rajpurkar M., Williams S., Goldenberg N.A., Van Ommen C.H., Chan A.K.C., Thomas R., Biss T. Results of a multinational survey of diagnostic and management practices of thromboembolic pulmonary embolism in children. *Thromb Res.* 2019;183:98–105. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.002.
46. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., Gottschalk A., Hales C.A., Hull R.D., Leeper K.V. Jr., Popovich J. Jr., Quinn D.A., Sos T.A., Sostman H.D., Tapson V.F., Wakefield T.W., Weg J.G., Woodard P.K. PIONEER II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–27. doi: 10.1056/NEJMoa052367.
47. Tang C.X., Schoepf U.J., Chowdhury S.M., Fox M.A., Zhang L.J., Lu G.M. Multidetector computed tomography pulmonary angiography in childhood acute pulmonary embolism. *Pediatr Radiol.* 2015;45(10):1431–9. doi: 10.1007/s00247-015-3336-6.
48. Yanagawa M., Gyobu T., Leung A.N., Kawai M., Kawata Y., Sumikawa H., Honda O., Tomiyama N. Ultra-low-dose CT of the lung: effect of iterative reconstruction techniques on image quality. *Acad Radiol.* 2014;21(6):695–703. doi: 10.1016/j.acra.2014.01.023.
49. Liu A.Z., Winant A.J., Lu L.K., Rameh V., Byun K., Lee E.Y. Computed tomography and magnetic resonance imaging for pulmonary embolism evaluation in children: up-to-date review on practical imaging protocols. *Pediatr Radiol.* 2023;53(7):1260–9. doi: 10.1007/s00247-022-05451-2.
50. Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E., Goodman L.R., Gottschalk A., Hales C.A., Hull R.D., Jablonski K.A., Leeper K.V. Jr., Naidich D.P., Sak D.J., Sostman H.D., Tapson V.F., Weg J.G., Woodard P.K. PIONEER III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIONEER III). *Ann Intern Med.* 2010;152(7):434–43, W142–3. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008.
51. 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–801S. doi: 10.1378/chest.11-2308.
52. Tarango C., Manco-Johnson M.J. Pediatric thrombolysis: a practical approach. *Front Pediatr.* 2017;6:5:260. doi: 10.3389/fped.2017.00260.
53. Kawtharany H., Azzam M., Alkhader A., Betensky M., Hamarsha Q., Abou Zeid H.K., Mansour R., Tabak C., Patel P., Baghdadi S.L., Bercovitz R.S., Bhat R., Biss T., Branchford B.R., Brandão L.R., Chan A.K.C., Faustino E.V.S., Jaffray J., Jones S., Kerlin B.A., Kucine N., Kumar R., Male C., Pelland-Marcotte M.C., Raffini L., Raulji C.M., Sartain S.E., Takemoto C.M., Tarango C., van Ommen C.H., Velez M.C., Vesely S.K., Wiernikowski J., Williams S., Wilson H.P., Woods G., Zia A., Monagle P., Mustafa R.A. Efficacy and safety of thrombolysis for pediatric venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2025;9(21):5512–27. doi: 10.1182/bloodadvances.2025017058.
54. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М.: Национальное общество детских онкологов и гематологов, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2015. С. 52–62. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of thrombosis in children and adolescents. Official publication. Moscow: National Society of Pediatric Oncologists and Hematologists, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia? 2015. Pp. 52–62. (In Russ.).]
55. Woods G.M., Kim D.W., Paden M.L., Viamonte H.K. Thrombolysis in Children: a case report and review of the literature. *Front Pediatr.* 2022;9:814033. doi: 10.3389/fped.2021.814033.
56. Findlay M.C., Grandhi R., Nelson J.R., Lucke-Wold B., Chowdhury M.A.B., Hoh B.L., Steinberg J., Santiago-Dieppa D., Khalessi A., Ikeda D.S., Ravindra V.M. How do children fare compared with adults? Comparing relative outcomes after thrombectomy for acute ischemic stroke due to large-vessel occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(11):107350. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107350.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-89-97>



Геномное профилирование ретинобластомы с использованием жидкостной биопсии водянистой влаги передней камеры глаза как основа персонифицированной диагностики, лечения и прогноза заболевания

Т.Л. Ушакова^{1,2}, С.К. Каримова³, Е.А. Алексеева⁴, В.Г. Поляков¹⁻³

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 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Ретинобластома (РБ) — одна из наиболее распространенных злокачественных внутриглазных опухолей у детей. Показатель заболеваемости РБ в мире составляет 1 случай на 16 000–18 000 живых новорожденных. В отсутствие доступа к генетическим маркерам опухоли офтальмоонкологи строго полагаются на клинические признаки при принятии терапевтических решений. Знание генетической природы и молекулярных особенностей РБ может обеспечить более объективное понимание заболевания в целом, проведение ранней диагностики, прогнозирование течения заболевания, в том числе оценку терапевтического ответа опухоли на лечение. Это дает возможность индивидуализировать тактику ведения пациента, направленную на сохранение жизни и, что немаловажно, органа зрения и его функции. До недавнего времени молекулярное и геномное профилирование РБ ограничивалось исключительно энуклеированными глазами, что объяснялось запретом выполнения прямой биопсии опухоли из-за риска экстраокулярного распространения. Альтернативой прямой биопсии выступает жидкостная биопсия. Ее диагностический потенциал основан на наличии в жидкостях организма внеклеточной ДНК, в том числе и опухолевого происхождения. Для пациентов с РБ основным используемым материалом для поиска герминальных мутаций является кровь. Однако для анализа соматических мутаций в опухоли в случае с РБ кровь не является достаточно достоверным материалом. В статье представлен обзор публикаций, посвященных возможностям геномного профилирования РБ с помощью жидкостной биопсии. Материалом выбора для жидкостной биопсии в случае с интраокулярной РБ являлась водянистая влага передней камеры глаза, которая использовалась в целях исследования молекулярно-генетической природы РБ *in vivo*.

Ключевые слова: ретинобластома, жидкостная биопсия, геномные изменения внеклеточной ДНК

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Каримова С.К., Алексеева Е.А., Поляков В.Г. Геномное профилирование ретинобластомы с использованием жидкостной биопсии водянистой влаги передней камеры глаза как основа персонифицированной диагностики, лечения и прогноза заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):89–97.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 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

С.К. Каримова: студентка Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: sajidak2005@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-8627-0308>

Е.А. Алексеева: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эпигенетики МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7035-1362>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора 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

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное руководство, разработка дизайна статьи, анализ и коррекция списка литературы, редактирование и дополнение чернового варианта рукописи, написание окончательного варианта рукописи

С.К. Каримова: поиск и анализ научной литературы по теме статьи, написание первоначального текста рукописи, подготовка иллюстративного материала

Е.А. Алексеева: консультирование по теме рукописи, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи

В.Г. Поляков: консультирование по теме рукописи, комментирование и редактирование окончательного варианта рукописи

Genomic profiling of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy as a basis for personalized diagnosis, treatment, and prognosis

T.L. Ushakova^{1,2}, S.K. Karimova³, E.A. Alekseeva⁴, V.G. Polyakov¹⁻³

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; ⁴N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Retinoblastoma (RB) is one of the most common malignant intraocular tumors in children. The incidence rate of RB in the world is 1 case per 16,000–18,000 live newborns. In the absence of access to genomic biomarkers, ophthalmologists strictly rely on clinical signs when making therapeutic decisions. Knowledge of the genetic nature and molecular features of RB can provide a more objective understanding of the disease as a whole, conducting early diagnosis, predicting the course of the disease, including assessing the therapeutic response of the tumor to treatment. This makes it possible to individualize patient management tactics aimed at preserving life, and, importantly, preserving the organ of vision and its function. Until recently, molecular and genomic profiling of RB was limited exclusively to enucleated eyes, which was explained by the prohibition of performing a direct tumor biopsy due to the risk of extraocular spread. An alternative to a direct biopsy is a liquid biopsy. Its diagnostic potential is based on the presence of extracellular DNA in body fluids, including those of tumor origin. For patients with RB, the main material used to search for germinal mutations is blood. However, for the analysis of somatic mutations in a tumor, in the case of RB, blood is not a reliable enough material. The article provides an overview of publications on the possibilities of genomic profiling of RB using liquid biopsy. The material of choice for liquid biopsy in the case of intraocular RB was the aqueous humor of the anterior chamber of the eye in order to study the molecular genetic nature of RB in vivo.

Key words: retinoblastoma, liquid biopsy, genomic changes in cell-free DNA

For citation: Ushakova T.L., Karimova S.K., Alekseeva E.A., Polyakov V.G. Genomic profiling of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy as a basis for personalized diagnosis, treatment, and prognosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):89–97.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods 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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

S.K. Karimova: a student at the Institute of Clinical Medicine of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: sajidak2005@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-8627-0308>

E.A. Alekseeva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Epigenetics at the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7035-1362>

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

Authors' contributions

T.L. Ushakova: scientific guidance and design of the article, analysis and correction of the list of references, editing and supplementing the draft version of the manuscript, writing the final version of the manuscript

S.K. Karimova: search and analysis for scientific literature on the stated topic of the manuscript, writing the original text of the manuscript, preparation of illustrative material

E.A. Alekseeva: consulting on the stated topic of the manuscript, editing both the draft and the final version of the manuscript

V.G. Polyakov: consulting on the stated topic of the manuscript, commenting and editing the final version of the manuscript

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

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

Введение

Ретинобластома (РБ) — злокачественное новообразование оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, одна из наиболее распространенных злокачественных внутриглазных опухолей у детей [1]. Показатель заболеваемости РБ в мире составляет 1 случай на 16 000–18 000 живых новорожденных, ежегодно выявляется около 8000 новых случаев [2].

Выделяют 2 основные формы РБ: наследственную и спорадическую. Наследственная форма составляет 40 % всех случаев и обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена *RBI*, таким образом, она содержится во всех клетках организма, в том числе в половых, и передается потомству по

аутосомно-доминантному типу наследования, соматическая мутация возникает непосредственно в одной или нескольких клетках сетчатки. Наследственная форма имеет клинко-фенотипические особенности: чаще наблюдаются билатеральная форма (2/3 случаев) и мультифокальное поражение. Следует отметить, что в структуре билатеральных форм в 2,1–3,5 % случаев может встречаться так называемый феномен трилатеральной РБ, когда двустороннее поражение глаз сочетается с интракраниальным расположением опухолевого очага в проекции пинеальной зоны или супраселлярной локализации [3]. У 10 % пациентов с наследственной РБ встречается семейный анамнез заболевания. У носителей герминальной мутации риск передачи заболевания потомству составляет 50 %,

поэтому всем носителям патогенных герминальных мутаций в гене *RB1* при планировании деторождения рекомендована консультация врача-генетика. Также для носителей герминальной мутации в гене *RB1* риск развития злокачественных новообразований других локализаций (остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак легкого, меланома и др.) превышает общепопуляционный, в связи с чем рекомендовано тщательное диспансерное наблюдение в течение всей жизни. Спорадическая форма, составляющая 60 % всех случаев РБ, связана с мутациями, затрагивающими оба аллеля гена *RB1* в клетках-предшественниках сетчатки. Ненаследственная форма манифестирует позже и характеризуется односторонним монофокальным поражением [4–6]. Знание генетической природы и молекулярных особенностей РБ может обеспечить более объективное понимание заболевания в целом, проведение ранней диагностики, прогнозирование течения заболевания, в том числе оценку терапевтического ответа опухоли на лечение. Это дает возможность индивидуализировать тактику ведения пациента, направленную на сохранение жизни и, что немаловажно, органа зрения и его функции. В настоящее время прогноз заболевания и выбор тактики лечения основываются на четких показаниях для сохранения глаза у пациентов с интраокулярной РБ в соответствии с классификацией IIRC (International Intraocular Retinoblastoma Classification, Международная классификация интраокулярной РБ). В классификации выделяется 5 групп (А, В, С, D, Е) в зависимости от локализации, размеров опухоли, наличия отсеков и вторичных осложнений [7]. При РБ групп А–D возможно проведение органосохраняющего лечения, тогда как в большинстве случаев РБ группы Е показана энуклеация глаза. Крайне необходим более совершенный метод прогнозирования сохранения глаза и ответа на терапию для пациентов с РБ. До недавнего времени молекулярное и геномное профилирование РБ ограничивалось исключительно энуклеированными глазами, что объяснялось запретом выполнения прямой биопсии опухоли из-за риска экстраокулярного распространения [8, 9]. Альтернативой прямой биопсии выступает жидкостная биопсия. Ее диагностический потенциал основан на наличии в жидкостях организма внеклеточной ДНК, в том числе и опухолевого происхождения. Для пациентов с РБ основным используемым материалом для поиска герминальных мутаций является кровь [10–12]. Однако для анализа соматических мутаций в опухоли в случае РБ кровь не является достаточно достоверным материалом, что объясняется несколькими причинами:

- 1) недостаточной концентрацией генетического материала на ранних стадиях заболевания или после начала терапии;
- 2) недостаточной специфичностью полученных данных и затруднением интерпретации результатов анализа материала при наследственной билатеральной РБ вследствие гетерогенности опухолей в каждом глазу.

Материалом выбора для жидкостной биопсии в случае интраокулярной РБ является водянистая влага (ВВ) передней камеры глаза, которая используется в целях исследования молекулярно-генетической природы РБ *in vivo*. В 2017 г. J.L. Berry et al. впервые исследовали молекулярные биомаркеры опухоли в ВВ, полученной в результате биопсии *in vivo* в рамках проведения лечения. Генетический профиль новообразования, определенный по опухолевой фракции (tumor fraction, TFx) внеклеточной ДНК (вкДНК) в ВВ, совпал с таковым по результатам анализа ДНК ткани опухоли уже после инициальной или вторичной энуклеации изучаемых глаз в связи с неудачей органосохраняющего лечения. Таким образом, авторы доказали, что ВВ передней камеры глаза является ценным источником опухолевой ДНК и, в сущности, суррогатом прямой биопсии [13].

Цель данного обзора — представить современные знания о жидкостной биопсии ВВ передней камеры глаза при РБ, включая методику забора образцов, анализ спектра геномных изменений во вкДНК и потенциальное клиническое применение.

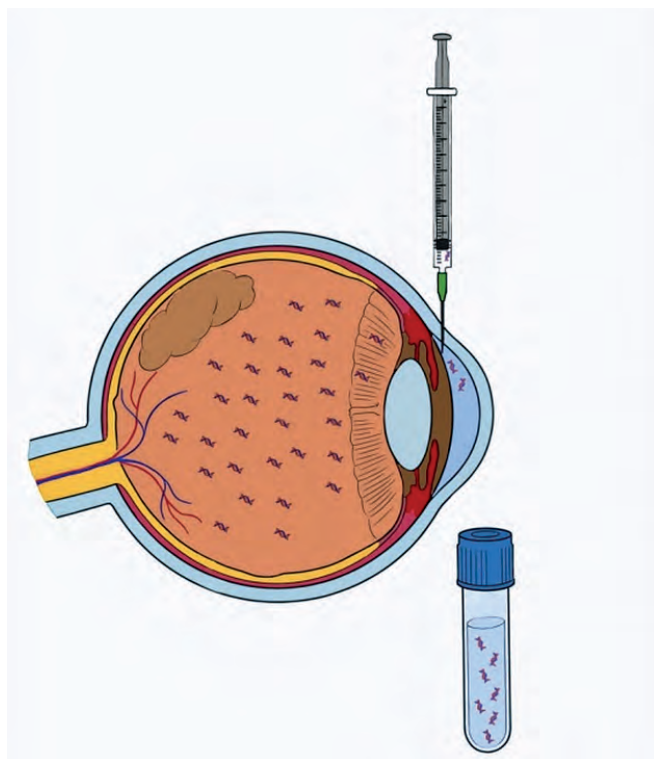
Для написания обзора литературы нами был проведен систематический анализ всех публикаций на заданную тему в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Library с использованием соответствующих ключевых слов.

Методика выполнения забора водянистой влаги, или жидкостной биопсии внутриглазной жидкости

Образцы для жидкостной биопсии получают путем парацентеза роговицы с использованием иглы 32G для сбора 100 мкл (0,1 мл) ВВ передней камеры глаза (рисунок). Процедура выполняется с обязательным анестезиологическим обеспечением квалифицированным офтальмохирургом в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед парацентезом необходимо убедиться в том, что передняя камера глаза прозрачна, сформирована и не содержит опухоль, внутриглазное давление должно быть в пределах нормы. Отсутствие опухоли в передней камере глаза подтверждается осмотром с помощью щелевой лампы и ультразвуковой биомикроскопии (для выявления поражения цилиарного тела и радужной оболочки), так как при наличии новообразования в указанных областях следует избегать парацентеза. После сбора образцы ВВ передней камеры глаза надлежащим образом хранятся при температуре –80 °С, а выделение ДНК проводится в течение 72 ч [14].

Безопасность выполнения забора водянистой влаги из передней камеры глаза

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают безопасность выполнения забора ВВ из передней камеры глаза. Проведенные гистопатологические исследования энуклеированных глаз, которые ранее подвергались парацентезу, подтвердили, что следы от игл на роговице зажили, и в них не было обнаружено опухолевых клеток. Кроме того, не было зарегистри-



Схематическое изображение забора BV из передней камеры глаза. Идея рисунка — A. Muniyandi et al. (2024; <https://doi.org/10.1167/iovs.65.1.18>). Рисунок создан вручную с использованием приложения ibisPaint. Техническая обработка контуров выполнена с помощью нейросети Gemini 3 Pro от корпорации Google

Schematic representation of the intake of aqueous humor from the anterior chamber of the eye. The idea of the drawing is A. Muniyandi et al. (2024; <https://doi.org/10.1167/iovs.65.1.18>). The drawing was created using application manually ibisPaint. Technical contour processing is performed using a neural network Gemini 3 Pro from Google Corporation

ровано никаких осложнений, связанных с забором образцов внутриглазной жидкости, включая инфекцию, гифему, катаракту, травму радужной оболочки или синехии, и ни у одного пациента не наблюдалось экстраокулярного распространения после процедуры [15–18]. В основных исследовательских работах за период 2017–2026 гг. проанализирован спектр геномных изменений во внеклеточной ДНК и выполнена оценка их влияния на прогноз клинического течения, возможного ответа опухоли на проводимую органосохраняющую терапию, и в итоге — прогнозирование сохранения глаза при интраокулярной РБ у детей.

Основные результаты: соматические изменения числа копий хромосомных сегментов, анализ точковых мутаций гена *RBI*, частота встречаемости патогенного аллельного варианта, опухолевая фракция внеклеточной ДНК, спектр генов, ассоциированных с ретинобластомой

В образцах BV передней камеры глаза обнаружена достаточная концентрация нуклеиновых кислот (ДНК, РНК и микроРНК), выявлены точковые мутации (single nucleotide variants, SNV) и SCNA (somatic copy number alterations, соматические изменения числа копий хромосомных сегментов), которые соответствовали опухолевой ДНК РБ [19–23]. Следует

отметить влияние временной шкалы на более высокую концентрацию вкДНК, микроРНК и белка при заборе BV до начала лечения и ее уменьшение в ходе и после терапии: эффективность резко падает при заборе во время неоднократно проводимой интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) (46 %). Также имеется корреляция между местно-распространенной внутриглазной стадией (группы D и E) и самой высокой концентрацией целевых молекул [24, 25]. Наиболее распространенными классическими SCNAs в BV при РБ являются повышение уровней 1q, 2p, 6p и снижение уровней 13q, 16q, а также амплификация *MYCN* на 2p [26–28]. В частности, доказана прогностическая ценность повышенного уровня 6p и амплификации *MYCN* на 2p, которые независимо друг от друга коррелировали с тяжелым клиническим течением, необходимостью более агрессивного лечения и высокой вероятностью энуклеации в будущем [29]. Обнаружение SCNAs в крови пациента с РБ группы D позволяет предположить, что при больших внутриглазных РБ доля опухолевых клеток может быть достаточно высокой для обнаружения этих изменений (необходимо > 5 %) [30]. Остается неясным, указывает ли увеличение числа копий 6p или доли опухолевых клеток в крови на повышенный риск метастатического заболевания или развития нового первичного рака, исследования по этому вопросу продолжаются. Существуют данные о других потенциально значимых SCNAs [31]. Y. Luo et al. среди неклассических изменений SCNAs выявили потерю 11q, 19q и прирост 17q и в BV, и в РБ, коррелирующих с факторами высокого риска неблагоприятного прогноза, тяжелым клиническим течением и предшествующей химиотерапией. Было обнаружено, что увеличение копийности 2p и 7q чаще встречалось в первично энуклеированных глазах, а потеря 19q ассоциировалась с массивной сосудистой и постламинарной опухолевой инвазией. Выявлена корреляция SCNAs и клинических признаков. Потеря хромосомы 16q встречалась чаще при односторонней РБ (36/48), чем при двусторонней (4/10) ($p = 0,055$). Потеря хромосомы 19q значительно чаще наблюдалась у пациентов со стадией Т3с. Корреляция SCNAs и предшествующей химиотерапии: увеличение числа копий 2p значительно чаще встречалось в образцах, собранных после первичной энуклеации без химиотерапии (18/23), чем у предлеченных пациентов (11/35) ($p = 0,001$). Прирост 2p или 7q встречался реже в случаях, когда проводилась ИВХТ. Важным также является факт изменчивости стабильности генома РБ, обусловленный возрастом, а не наследственностью. Количество SCNAs было значительно меньше в BV глаз при диагностике в возрасте < 12 месяцев по сравнению с образцами от пациентов с забором проб в возрасте ≥ 12 месяцев [32]. Помимо выделения TFx вкДНК и оценки SCNAs важным прогностическим маркером может стать анализ SNV гена *RBI*. Существуют доказательства, что определенные мутации, в частности делеции, сдвиг рамки считывания, мутации в акцепторных сайтах сплайсинга, могут прояв-

латься более агрессивными формами заболевания [33]. Мутационный анализ дополняется расчетом частоты встречаемости того или иного патогенного аллельного варианта (variant allele frequency, VAF), концентрации ДНК, несущей конкретную мутацию, высокие значения которой коррелируют с большей массой опухоли и тяжелым течением. VAF может рассматриваться в качестве аналога TFX в случаях, когда опухоль не содержит соматические изменения числа копий. Дополнительным ограничением является то, что соматические изменения числа копий не выявляются при TFX < 5 %, что препятствует мониторингу заболевания в глазах, где значимо снизилась опухолевая нагрузка [34, 35].

Профили метилирования ДНК нормальной сетчатки и опухоли

Помимо *RB1* в анализируемый профиль метилирования входили гены *RB1*, *MYCN*, *MED4* [36]; *TP53*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *MYCN*, *SYK*, *TFF1*, *GSTA4*, *AXIN2*, *STK19*, *FGFR1*, *MAP4K1*, *FZR1*, *IL1R2*, *SORBS2*, *DDC*, *MPP7*, *PTGS2*, *PSMD1*, *GUCA1C*, *CAB39L*, *AKAP13*, *CCNA1*, *CCNA2*, *CCNE1*, *CCNE2*, *CDC2*, *E2F1*, *E2F2*, *E2F3* [37]. Н.Т. Li et al. (2022) установили, что профили метилирования ДНК ВВ согласуются с таковыми в первичных РБ, что свидетельствует о достоверности применения биопсии внутриглазной жидкости для изучения эпигенетических характеристик опухоли. В ходе исследования было отмечено, что те глаза, которые подверглись энуклеации (группа В), имели схожие профили метилирования, то же касается и спасенных глаз (группа А). В группе А характер метилирования близок к нормальной сетчатке, отклонение заключается в гипометилировании некоторых генов, например *FZR1*. В группе В отмечаются гипометилирование промоторов генов *TFF1*, *GSTA4*, *AXIN2*, которые связаны с агрессивностью опухоли, устойчивостью к терапии и метастазированием; гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей (например, *SORBS2*, *CAB39L*), что способствует прогрессированию. По мнению авторов, выделенные группы А и В соответствуют 2 подтипам РБ, которые ранее идентифицировали в своем исследовании J. Liu et al. [38]. Подтип 1 — более дифференцированная опухоль (экспрессия маркеров зрелых фоторецепторов, например *ARR3*, *GUCA1C*) с меньшим количеством генетических изменений. Подтип 2 характеризуется низкой дифференцировкой клеток, высокой геномной нестабильностью, признаками стволовости, а именно низким иммунным ответом и ответом на интерферон, активацией E2F и MYC/MYCN, а также более высокой склонностью к метастазированию.

Белковые биомаркеры

М.А. Busch et al. в своей работе [39] оценивали возможность использования TFF1 в качестве нового диагностического и/или прогностического биомаркера, опираясь на исследование J. Liu et al. (2021),

в котором была подтверждена связь TFF1 с подтипом РБ, ассоциированным с более агрессивным течением, устойчивым к терапии, и высоким риском метастазирования [38]. TFF1 — одиночный пептид трилистника, функционирует как опухолевый супрессор. Исследуемым материалом выбрана ВВ. Авторы отметили, что уровень TFF1 коррелирует с терапевтическим ответом: снижается у пациентов, хорошо реагирующих на лечение, и увеличивается при рецидиве опухоли или устойчивости к проводимому лечению.

Потенциальные биомаркеры — малые внеклеточные везикулы

Малые внеклеточные везикулы (small extracellular vesicles) также рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров РБ. В них содержатся биологически активные молекулы, нуклеиновые кислоты, липиды, метаболиты, которые играют важную роль в межклеточной коммуникации, поддержании гомеостаза. На поверхности везикул имеются белки, относящиеся к семейству тетраспанинов, — CD63, CD81 и CD9, что придает им уникальные свойства. S. Pike et al. (2023) обнаружили высокую концентрацию внеклеточных везикул CD63/81⁺ в нелеченых глазах и при запущенных стадиях заболевания, что позволяет предположить их опухолевое происхождение. После лечения профиль поверхностных белков внеклеточных везикул изменяется в сторону увеличения моно-CD63⁺ [40].

Подтверждение диагноза ретинобластомы в сложной диагностической ситуации

Геномная информация, имеющаяся на сегодняшний день при исследовании ВВ, позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз РБ. Например, биаллельная делеция всего гена *RB1* у пациента с увеитом и вторичной глаукомой подтверждает диагноз РБ [41]; отсутствие соматических и герминальных мутаций в гене *RB1* полностью опровергает диагноз РБ [42]; уровень метилирования гена *TFAP2A* повышен в ВВ пациентов с РБ по сравнению с пациентами без данного заболевания, что соответствует уровням, отмеченным в опухолевых тканях РБ [43]; выявлено существенное снижение соотношения митохондриальной ДНК к ядерной. Отмечено увеличение числа копий генов *GAPDH* и *B4GALNT1* (консервативные ядерные гены) в ВВ при РБ ($n = 15$) по сравнению с пациентами без РБ ($n = 5$) при отсутствии изменений в числе копий митохондриального гена *MT-ATP6* [44].

Необходимость коррекции критериев RB-RECIST для установления регресса заболевания

Установление регресса заболевания, решение о прекращении терапии и переходе на динамическое наблюдение основываются на критериях RB-RECIST, в которых делается акцент на размеры опухоли (высота и ширина основания), определяемые по ультразвуковому исследованию, и офтальмоскопическую картину, в частности на паттерны регрессии опухоли

и витреальных отсеков [44]. В исследовании J.L. Berry et al. (2024) оценивались показатели Tfx вкДНК (%), SNV и VAF (%), начиная с установления диагноза и на протяжении всего лечения, вплоть до стойкого регресса (> 6 мес) или энуклеации пораженного глаза. В целом длительность наблюдения составляла не менее 12 мес. Особое внимание уделялось Tfx, которая, по мнению авторов, отражала активность обсеменения, в первую очередь стекловидного тела, что требовало проведения ИВХТ. С каждым взятием образца ВВ оценивался терапевтический ответ в соответствии с установленными рекомендациями RB-RECIST (полный ответ, частичный ответ, стабилизация или прогрессирование) с целью определить объективные пороговые значения, указывающие на минимальное остаточное заболевание и позволяющие прекратить терапию. Полное разрешение заболевания соответствовало уровню Tfx < 10 % (кроме одного случая, в котором полный терапевтический ответ наблюдался при значении 11,1 %). Данные результаты отражают те случаи, в которых изначально выявлялись SCNAs, так как существуют формы РБ без их повышенного значения, однако при этом характеризующиеся высокой опухолевой нагрузкой. Имеются данные, что в ходе лечения запущенной интраокулярной РБ группы D (IIRC), по классификации TNM – стадия cT2b, со сферическими отсевами в стекловидное тело, после системной химиотерапии наблюдался неполный регресс опухоли в стекловидном теле, что потребовало 3 последовательных интравитреальных инъекций мелфалана. Образцы ВВ, взятые в рамках лечения (интервал 2 нед), продемонстрировали полную нормализацию геномного профиля, снижение Tfx < 5 % одновременно с клиническим разрешением заболевания.

На сегодняшний день конкретные количественные значения уровня опухолевой вкДНК в ВВ передней камеры глаза не утверждены и не используются в клинической практике. Однако нет сомнений в том, что метод жидкостной биопсии *in vivo* имеет потенциальную ценность в диагностике минимальной остаточной болезни на фоне терапии и может объективизировать и дополнить критерии RB-RECIST.

Интеграция профилей метилирования внутриклеточной ДНК в водянистой влаге для преодоления терапевтической резистентности у пациентов с ретинобластомой

Мониторинг ВВ на протяжении лечения пациента с односторонней РБ с изменением гена *TP53* и амплификацией внехромосомной ДНК-*MDM4* подчеркивает позитивное влияние на персонализированное лечение [45, 46]. Из-за резистентности после системной химиотерапии с переходом на ИВХТ мелфаланом в монорежиме лечение было эскалировано до комбинированной ИВХТ (мелфалан + топотекан) с мониторингом геномных данных жидкостной биопсии ВВ. После двухкомпонентной терапии мелфаланом и топотеканом значительно снизилась Tfx и уменьшился размер опухоли. Продолжение двух-

компонентной ИВХТ с последующей монотерапией топотеканом привело к полной регрессии очагов в стекловидном теле и стабилизации заболевания, о чем свидетельствует конечная Tfx ВВ, равная 0 %. Этот случай подчеркивает важность адаптации протоколов лечения к генетическим профилям, выявленным с помощью жидкостной биопсии ВВ, при лечении агрессивно протекающей РБ. Успешное сочетание геномного профилирования и персонализированной терапии потенциально может значительно улучшить клинические результаты, что является важным шагом на пути к реальному персонализированному лечению РБ. Продолжение исследований необходимо для проверки и уточнения протоколов лечения РБ, вызванной мутациями *TP53* и внехромосомной ДНК-*MDM4* [47]. Двадцать пять образцов ВВ от пациентов с РБ были подвергнуты профилированию метилирования ДНК с использованием Illumina EPIC850, при этом сигнатуры метилирования коррелировали с клиническими исходами. Анализ включал выявление различных паттернов метилирования между случаями с сохранением глаза и после энуклеации. Было обнаружено 895 значительно различающихся по метилированию зондов в сохраненных и энуклеированных глазах. Полученные результаты подчеркивают сигнатуры метилирования ВВ, которые отличают агрессивные случаи РБ от случаев, поддающихся терапии, коррелируя определенные паттерны с факторами высокого риска и неэффективностью лечения. Ключевые гены, такие как *TFF1*, *BCHE*, *ADAM33* и *PCDHB2*, оказались потенциальными мишенями для терапии, что указывает на их прогностическую ценность в стратификации пациентов по вероятности терапевтического ответа и помогает в раннем индивидуальном планировании лечения. На наш взгляд, отличным примером практического применения выявленных в ВВ геномных биомаркеров для принятия терапевтических решений является представление клинического случая о межглазной геномной гетерогенности при двусторонней РБ E.Y. Wong et al. (2021) [28]. Герминальные изменения в гене-супрессоре опухолей *RB1* предрасполагают к развитию у пациентов РБ в обоих глазах. Хотя для каждого глаза в соответствии со стадией заболевания назначается аналогичное лечение, часто наблюдается разнонаправленный терапевтический ответ между глазами. Несмотря на выявленную в периферической крови крупномасштабную делецию 13q размером 39 Мб (включая локус *RB1* на 13q14.2) и очаговую потерю 16p12.2 размером 949 кб, в ВВ правого глаза обнаружена миссенс-мутация (с.1981C>T) в экзоне 20 с VAF 31 %. Анализ вкДНК ВВ левого глаза продемонстрировал другую соматическую мутацию – с.1215+1G>A, вариант сайта сплайсинга, VAF составила 92,6 %. Такая же соматическая мутация *RB1* была выявлена в соответствующем образце опухоли, полученном после энуклеации левого глаза (VAF – 92 %). При полногеномном анализе вкДНК ВВ в правом глазу были выявлены 3 SCNA (увеличение 1q, уменьшение 13q и 16q), а в левом глазу – 2 SCNA

(увеличение 6p и уменьшение 13q). Единственным общим изменением между глазами была известная герминальная потеря 13q. Следует отметить, что герминальная очаговая делеция 16p, выявленная при анализе периферической крови, не была обнаружена при SCNA-профилировании ни в одном глазу, поскольку она находилась ниже порога обнаружения в 1 Мб при сверхповерхностном полногеномном секвенировании и профилировании числа копий. В правом глазу доля TFX в ВВ на протяжении лечения снизилась с 77,67 до 5,85 %, а в левом глазу наблюдалось увеличение данного показателя с 84,54 % во время лечения до 98,09 % на момент энуклеации. Этот случай демонстрирует, что при двустороннем поражении РБ развивают отдельные геномные изменения, которые могут играть роль в канцерогенезе и прогнозе сохранения органа зрения. Выявление этих межглазных различий с помощью жидкостной биопсии ВВ может помочь в выборе активного лечения детей с РБ, что особенно полезно при двустороннем поражении.

Заключение

Биопсия ВВ позволяет преодолеть ряд ограничений. Во-первых, она дает возможность получить геномную информацию от значительной части глаз, подвергающихся консервативному лечению. Во-вторых, она предоставляет специфические дан-

ные для каждого глаза в случаях двустороннего поражения, что крайне важно, поскольку опухоли в каждом глазу могут вести себя по-разному. Кроме того, биопсия ВВ позволяет проводить геномное профилирование и профилирование TFX на стадии диагностики, предоставляя возможность ранней стратификации риска и потенциально направляя на первоначальные решения по лечению. Биопсию ВВ можно выполнять многократно, предоставляя информацию в режиме реального времени о ходе заболевания и позволяя принимать более обоснованные решения по лечению. В заключение следует отметить, что биопсия ВВ способствует развитию прецизионной онкологии, включая геномное профилирование опухоли для персонализации лечения и ведения пациентов. Анализ внутриглазной жидкости не только поддерживает персонализированный подход к лечению каждого пациента, но и позволяет проводить оценку состояния каждого глаза индивидуально, в том числе при другой опухолевой патологии глаза [48, 49]. Современные методы диагностики, накопленные знания о молекулярно-генетической природе РБ позволяют выделять биомаркеры, качественная и количественная характеристика которых предоставляет возможность индивидуализировать лечение, минимизируя риск энуклеации без ущерба для выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М., 2002. 424 с. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology: A guide for physicians. Moscow, 2002. 424 p. (In Russ.).]
- Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
- Левашов А.С., Серов Ю.А., Ушакова Т.Л., Зеленова Е.Е., Горюцова О.В., Югай О.В., Поляков В.Г., Рыжова М.В., Строганова А.М., Алексеева Е.А., Мусатова В.В., Горелышев С.К., Кадыров Ш.У., Григорьева М.В., Шершакова А.И., Михайлова Е.В., Кашанина А.Л., Григоренко В.А. Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. Часть I. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):46–59. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-46-59. [Levashov A.S., Serov Yu.A., Ushakova T.L., Zelenova E.E., Gorovtsova O.V., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ryzhova M.V., Stroganova A.M., Alekseeva E.A., Musatova V.V., Gorelyshev S.K., Kadyrov Sh.U., Grigoryeva M.V., Shershakova A.I., Mikhailova E.V., Kashanina A.L., Grigorenko V.A. A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review. Hepatoblastoma. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):46–59. (In Russ.).]
- Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Близнетц Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. Онкопедиатрия. 2015;2(1):30–8. doi: 10.15690/onco.v2.i1.1504 [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: diagnostics and genetic counseling. Onkopediatriya = Oncopediatrics. 2015;2(1):30–8. (In Russ.).]
- Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Саакян С.В., Танас А.С., Немцова М.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной ДНК-диагностики ретинобластомы. Медицинская генетика. 2017;16(10):41–6. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Saakyan S.V., Tanas A.S., Nemtsova M.V., Strelnikov V.V., Zaletayev D.V. The results of the use of new medical technology for comprehensive DNA analysis in retinoblastoma. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics. 2017;16(10):41–6. (In Russ.).]
- Зеленова Е.Е., Козлова В.М., Югай О.В., Кюн Ю.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Алексеева Е.А., Мусатова В.В. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):34–43. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-34-43. [Zelenova E.E., Kozlova V.M., Yugay O.V., Kyun Yu.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Alekseeva E.A., Musatova V.V. Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):34–43. (In Russ.).]
- Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am. 2005;18(1):41–53. viii. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.003.
- Eriksson O., Hagmar B., Ryd W. Effects of fine-needle aspiration and other biopsy procedures on tumor dissemination in mice. Cancer. 1984;54(1):73–8. doi: 10.1002/1097-0142(19840701)54:1<73::aid-cncr2820540116>3.0.co.
- Shields J.A., Shields C.L., Ehya H., Eagle R.C. Jr, De Potter P. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. Ophthalmology. 1993;100(11):1677–84. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31418-1.
- Berry J.L., Xu L., Polski A., Jubran R., Kuhn P., Kim J.W., Hicks J. Aqueous humor is superior to blood as a liquid biopsy for retinoblastoma. Ophthalmology. 2020;127(4):552–4. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.026.
- Afshar A.R., Pekmezci M., Bloomer M.M., Cadenas N.J., Stevers M., Banerjee A., Roy R., Olshen A.B., Van Ziffle J., Onodera C., Devine W.P., Grenert J.P., Bastian B.C., Solomon D.A., Damato B.E. Next-generation sequencing of retinoblastoma identifies pathogenic alterations beyond *RB1* inactivation that correlate with aggressive histopathologic features. Ophthalmology. 2020;127(6):804–13. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.005.
- Cassoux N., Malaise D., Lumbroso-Le-Rouic L., Le Gall J., Golmard L., Cardeon L., Freneaux P., Bouchoucha Y., Aerts I., Doz F., Matet A. Diffuse infiltrating retinoblastoma with anterior chamber involvement: conservative management and identification of *RB1* alterations in aqueous humor. Ocul Oncol Pathol. 2023;9(3–4):96–100. doi: 10.1159/000531233.
- Berry J.L., Xu L., Murphree A.L., Krishnan S., Stachelek K., Zolfaghari E., McGovern K., Lee T.C., Carlsson A., Kuhn P., Kim J.W., Cobrinik D., Hicks J. Potential of aqueous humor as a surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2017;135(11):1221–30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4097.
- Munier F.L., Soliman S., Moulin A.P., Gaillard M.C., Balmer A., Beck-Popovic M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. Br J Ophthalmol. 2012;96(8):1084–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-30101615.
- Wolf J., Chemudupati T., Kumar A., Franco J.A., Montague A.A., Lin C.C., Lee W.-S., Fisher A.C., Goldberg J.L., Mruthyunjaya P., Chang R.T., Mahajan V.B. Using electronic health record data to determine the safety of aqueous humor liquid biopsies for molecular analyses. Ophthalmol Sci. 2024;4:100517. doi: 10.1016/j.xops.2024.100517.
- Berry J.L., Xu L., Kooi I., Murphree A.L., Prabakar R.K., Reid M., Stachelek K., Le B.H.A., Welter L., Reiser B.J., Chévez-Barrios P., Jubran R., Lee T.C., Kim J.W., Kuhn P., Cobrinik D., Hicks J. Genomic cfDNA analysis of aqueous humor in retinoblastoma predicts eye salvage: the surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. Mol Cancer Res. 2018;16(11):1701–12. doi: 10.1158/1541-7786.
- Xu L., Polski A., Prabakar R.K., Reid M.W., Chevez-Barrios P., Jubran R., Kim J.W., Kuhn P., Cobrinik D., Hicks J., Berry J.L. Chromosome 6p amplification in aqueous humor cell-free DNA is a prognostic biomarker for retinoblastoma ocular survival. Mol Cancer Res. 2020;18:1166–75. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1262.14,16,23-27.
- Chigane D., Pandya D., Singh M., Brown B., Lin M., Xu L., Stacey A.W., Bonnell A.C., Hubbard G.B. 3rd, Grossniklaus H., Skalet A.H., Bellsmith K.N., Lally S.E., Simão-Rafael M., Muñoz C.J., Català-Mora J., Malaise D., Lumbroso-Le Rouic L., Matet A., Chantada G.L., Cassoux N., Shields C.L., Berry J.L. Safety assessment of aqueous humor liquid biopsy in retinoblastoma: a multicenter study of 1203 procedures. Ophthalmology. 2026;133(3):326–32. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.03.018.
- Gerrish A., Stone E., Clokie S., Ainsworth J.R., Jenkinson H., McCalla M., Hitchcott C., Colmenero I., Allen S., Parulekar M., Cole T. Non-invasive diagnosis of retinoblastoma using cell-free DNA from aqueous humour. Br J Ophthalmol. 2019;103:721. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313005.
- Raval V., Racher H., Wrenn J., Singh A.D. Aqueous humor as a surrogate biomarker for retinoblastoma tumor tissue. J AAPOS. 2022;26(3):137.e1–5. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.03.005.
- Schmidt M.J., Prabakar R.K., Pike S., Yellapantula V., Peng C.C., Kuhn P., Hicks J., Xu L., Berry J.L. Simultaneous copy number alteration and single-nucleotide variation analysis in matched aqueous humor and tumor samples in children with retinoblastoma. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8606. doi: 10.3390/ijms24108606.
- Gerrish A., Mashayamombe-Wolfgarten C., Stone E., Román-Montañana C., Abbott J., Jenkinson H., Millen G., Gurney S., McCalla M., Staveley S.J., Kainth A., Kirk M., Bowen C., Cavanagh S., Bunstone S., Carney M., Mohite A., Clokie S., Reddy M.A., Foster A., Allen S., Parulekar M., Cole T. Genetic diagnosis of retinoblastoma using aqueous humour findings from an extended cohort. Cancers (Basel). 2024;16(8):1565. doi: 10.3390/cancers16081565.
- Montigel S., Ryl T., Volz S., Afanasyeva E., Wedig T. Clinical cancer research abstract A062 insightful analysis harnessing aqueous humor ctDNA for retinoblastoma stratification. 2024;30(21_Suppl):A062. doi: 10.1158/1557-3265.LIQBIOP24-A06220.
- Im D.H., Pike S., Reid M.W., Peng C.C., Sirivolu S., Grossniklaus H.E., Hubbard G.B., Skalet A.H., Bellsmith K.N., Shields C.L., Lally S.E.,

- Stacey A.W., Reiser B.J., Nagiel A., Shah R., Xu L., Berry J.L. A multicenter analysis of nucleic acid quantification using aqueous humor liquid biopsy in retinoblastoma: implications for clinical testing. *Ophthalmol Sci.* 2023;3(3):100289. doi: 10.1016/j.xops.2023.100289.
25. Sirivolu S., Schmidt M.J., Prabakar R.K., Kuhn P., Hicks J., Berry J.L., Xu L. Single-cell somatic copy number alteration profiling of vitreous humor seeds in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 2024;45(6):646–9. doi: 10.1080/13816810.2024.2374886.
26. Xu L., Kim M.E., Polski A., Prabakar R.K., Shen L., Peng C.C., Reid M.W., Chévez-Barrios P., Kim J.W., Shah R., Jubran R., Kuhn P., Cobrinik D., Biegel J.A., Gai X., Hicks J., Berry J.L. Establishing the clinical utility of ctDNA analysis for diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of retinoblastoma: the aqueous humor liquid biopsy. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1282. doi: 10.3390/cancers13061282.
27. Polski A., Xu L., Prabakar R.K., Kim J.W., Shah R., Jubran R., Kuhn P., Cobrinik D., Hicks J., Berry J.L. Cell-free DNA tumor fraction in the aqueous humor is associated with therapeutic response in retinoblastoma patients. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(10):30. doi: 10.1167/tvst.9.10.30.
28. Wong E.Y., Xu L., Shen L., Kim M.E., Polski A., Prabakar R.K., Shah R., Jubran R., Kim J.W., Biegel J.A., Gai X., Kuhn P., Hicks J., Berry J.L. Inter-eye genomic heterogeneity in bilateral retinoblastoma via aqueous humor liquid biopsy. *NPJ Precis Oncol.* 2021;5(1):73. doi: 10.1038/s41698-021-00212-0.
29. Kim M.E., Polski A., Xu L., Prabakar R.K., Peng C.-C., Reid M.W., Shah R., Kuhn P., Cobrinik D., Hicks J., Berry J.L. Comprehensive somatic copy number analysis using aqueous humor liquid biopsy for retinoblastoma. *Cancers (Basel).* 2021;13:3340. doi: 10.3390/cancers13133340.
30. Sirivolu S., Xu L., Warren M., Prabakar R.K., Shah R., Kuhn P., Hicks J., Berry J.L. Chromosome 6p amplification detected in blood cell-free DNA in advanced intraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 2022;43(6):866–70. doi: 10.1080/13816810.2022.2142246.
31. Luo Y., Xu M., Yang L., Yao Y., Berry J.L., Xu L., Wen X., He X., Han M., Fan X., Fan J., Jia R. Correlating somatic copy number alteration in aqueous humour cfDNA with chemotherapy history, eye salvage and pathological features in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2024;108(3):449–56. doi: 10.1136/bjo-2022-322866.
32. Polski A., Xu L., Prabakar R.K., Gai X., Kim J.W., Shah R., Jubran R., Kuhn P., Cobrinik D., Hicks J., Berry J.L. Variability in retinoblastoma genome stability is driven by age and not heritability. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020;59(10):584–90. doi: 10.1002/gcc.22859.
33. Mehyar M., Mosallam M., Tbakhi A., Saab A., Sultan I., Deebajah R., Jaradat I., AlJabari R., Mohammad M., AlNawaiseh I., Al-Hussaini M., Yousef Y.A. Impact of *RBI* gene mutation type in retinoblastoma patients on clinical presentation and management outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;13(3):152–9. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.02.006.
34. Berry J.L., Pike S., Shah R., Reid M.W., Peng C.C., Wang Y., Yellapantula V., Biegel J., Kuhn P., Hicks J., Xu L. Aqueous humor liquid biopsy as a companion diagnostic for retinoblastoma: implications for diagnosis, prognosis, and therapeutic options: five years of progress. *Am J Ophthalmol.* 2024;263:188–205. doi: 10.1016/j.ajo.2023.11.020.
35. Kim M.E., Xu L., Prabakar R.K., Shen L., Peng C.C., Kuhn P., Gai X., Hicks J., Berry J.L. Aqueous humor as a liquid biopsy for retinoblastoma: clear corneal paracentesis and genomic analysis. *J Vis Exp.* 2021;175:10.3791/62939. doi: 10.3791/62939.
36. Le Gall J., Dehainault C., Benoist C., Matet A., Lumbroso-Le Rouic L., Aerts I., Jiménez I., Schleiermacher G., Houdayer C., Radvanyi F., Frouin E., Renault V., Doz F., Stoppa-Lyonnet D., Gauthier-Villars M., Cassoux N., Golmard L. Highly sensitive detection method of retinoblastoma genetic predisposition and biomarkers. *J Mol Diagn.* 2021;23(12):1714–21. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.08.014.
37. Li H.T., Xu L., Weisenberger D.J., Li M., Zhou W., Peng C.-C., Stachelek K., Cobrinik D., Liang G., Berry J.L. Characterizing DNA methylation signatures of retinoblastoma using aqueous humor liquid biopsy. *Nat Commun.* 2022;13:5523. doi: 10.1038/s41467-022-33248-2.
38. Liu J., Ottaviani D., Sefta M., Desbrousses C., Chapeaublanc E., Aschero R., Sirab N., Lubieniecki F., Lamas G., Tonon L., Dehainault C., Hua C., Fréneaux P., Reichman S., Karboul N., Biton A., Mirabal-Ortega L., Larcher M., Brulard C., Arrufat S., Nicolas A., Elarouci N., Popova T., Némati F., Decaudin D., Gentien D., Baulande S., Mariani O., Dufour F., Guibert S., Vallot C., Rouic L.L., Matet A., Desjardins L., Pascual-Pasto G., Suñol M., Catala-Mora J., Llano G.C., Couturier J., Barillot E., Schaiquevich P., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., Golmard L., Houdayer C., Brisse H., Bernard-Pierrot I., Letouzé E., Viari A., Saule S., Sastre-Garau X., Doz F., Carcaboso A.M., Cassoux N., Pouponnot C., Goureau O., Chantada G., de Reyniès A., Aerts I., Radvanyi F. A high-risk retinoblastoma subtype with stemness features, dedifferentiated cone states and neuronal/ganglion cell gene expression. *Nat Commun.* 2021;12(1):5578. doi: 10.1038/s41467-021-25792-0.
39. Busch M.A., Haase A., Miroshnikov N., Doege A., Biewald E., Bechrakis N.E., Beier M., Kanber D., Lohmann D., Metz K., Dünker N. TFF1 in aqueous humor—a potential new biomarker for retinoblastoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):677. doi: 10.3390/cancers14030677.
40. Pike S., Peng C.C., Neviani P., Berry J.L., Xu L. CD63/81 small extracellular vesicles in the aqueous humor are retinoblastoma associated. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(10):5. doi: 10.1167/iovs.64.10.5.
41. Kletke S.N., Soliman S., Racher H., Mallipatna A., Shaikh F., Mireskandari K., Gallie B.L. A typical anterior retinoblastoma: diagnosis by aqueous humor cell-free DNA analysis. *Ophthalmic Genet.* 2022;43(6):862–5. doi: 10.1080/13816810.2022.2141800.
42. Nelson A.J., Park S., Nelson M.D. Jr, Berry J.L. Aqueous humor liquid biopsy to exclude retinoblastoma for a child with an intraocular mass. *Case Rep Ophthalmol.* 2025;16(1):366–71. doi: 10.1159/000545924.
43. Zeng Q., Wang S., Tan J., Chen L., Wang J. The methylation level of TFAP2A is a potential diagnostic biomarker for retinoblastoma: an analytical validation study. *PeerJ.* 2021;9:e10830. doi: 10.7717/peerj.10830.
44. Cuadrado-Vilanova M., Burgueño V., Balaguer-Lluna L., Aschero R., Castillo-Ecija H., Liu J., Perez-Jaume S., Pascual-Pasto G., Olaciregui N.G., Gomez-Gonzalez S., Correa G., Suñol M., Schaiquevich P., Radvanyi F., Lavarino C., Mora J., Catala-Mora J., Chantada G.L., Carcaboso A.M. Follow-up of intraocular retinoblastoma through the quantitative analysis of conserved nuclear DNA sequences in aqueous humor from patients. *J Pathol Clin Res.* 2023;9(1):32–43. doi: 10.1002/cjp2.296.
45. Berry J.L., Munier F.L., Gallie B.L., Polski A., Shah S., Shields C.L., Gombos D.S., Ruchalski K., Stathopoulos C., Shah R., Jubran R., Kim J.W., Mruthyunjaya P., Marr B.P., Wilson M.W., Brennan R.C., Chantada G.L., Chintagumpala M.M., Murphree A.L. Response criteria for intraocular retinoblastoma: RB-RECIST. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28964. doi: 10.1002/psc.28964.
46. Xu L., Huang E., Berry J.L. Advancing precision management in retinoblastoma via aqueous humor liquid biopsy: a case of *TP53* and *MDM4* alterations [abstract]. In: Proceedings of the AACR Special Conference: Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Implementation; 2024 Nov 13–16; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR. Clin Cancer Res. 2024;30(21_Suppl):Abstract № B030.
47. Huang E., Sirivolu S., Yellapantula V., Kale P., Kuhn P., Hicks J., Brown B., Paniagua H., Pandya D., Shah R., Berry J.L., Xu L. Aqueous humor liquid biopsy identifies murine double minute 4 segmental gain in retinoblastoma: implications for chemotherapy response and precision oncology. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2500250. doi: 10.1200/PO-25-00250.
48. Xu L., Lu E., Weisenberger D., Pandya D., Galarneau H., Goni N., Cobrinik D., Liang G., Berry J.L. Identify DNA methylation signatures to predict chemo-resistance retinoblastoma in aqueous humor liquid biopsy [abstract]. In: Proceedings of the AACR Special Conference in Cancer Research: DNA Methylation, Clonal Hematopoiesis, and Cancer; 2025 Feb 1–4; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2025;85(3 Suppl):Abstract № B016. doi: 10.1158/1538-7445.
49. Kagami L.A.T., Christodoulou E., Yellapantula V., Goni N., Buckley D.N., Brown B., Estrine D., Fong C., Jubran R., Ostrow D., Reid M., Shah R., Sun M., Xu D., Xu L., Biegel J.A., Berry J.L. Prospective implementation of an aqueous humor liquid biopsy platform informs clinical diagnosis and management of retinoblastoma and other intraocular lesions. *NPJ Precis Oncol.* 2026;10(1):53. doi: 10.1038/s41698-025-01255-3.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-98-107>

Терапия пациентов с нейробластомой группы высокого риска с использованием гуманизированного моноклонального антитела

Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Несмотря на применение мультимодальной терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска, прогноз у них остается неблагоприятным. Иммуноterapia моноклональными антителами (мАТ) в постконсолидационном периоде лечения НБ высокого риска ознаменовала собой значительный прогресс в улучшении прогноза для пациентов, достигших хорошего ответа на терапию первой линии. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрено 3 препарата мАТ для лечения пациентов с НБ группы высокого риска: динутуксимаб (Ch14.18), динутуксимаб бета (Ch14.18/CHO) и накситамаб (Hu3F8). Настоящая публикация посвящена обзору клинического применения гуманизированного мАТ Hu3F8, эффективность которого была продемонстрирована в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: нейробластома, высокий риск, иммуноterapia, накситамаб

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Терапия пациентов с нейробластомой группы высокого риска с использованием гуманизированного моноклонального антитела. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):98–107.

Информация об авторах

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

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

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

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

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

Вклад авторов

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

Treatment of patients with high-risk neuroblastoma using a humanized monoclonal antibody

G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

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

Despite the use of multimodal therapy in patients with high-risk neuroblastoma (NB), the prognosis in high-risk patients remains unfavorable. Immunotherapy with monoclonal antibodies (mAb) in the post-consolidation period of treatment of high-risk NB has marked significant progress in improving the prognosis for patients who have achieved a good response to first-line therapy. Currently, the US Food and Drug Administration has approved three mAb drugs for the treatment of patients with high-risk NB: dinutuximab (Ch14.18), dinutuximab beta (Ch14.18/CHO), and naxitamab (Hu3F8). This publication is devoted to a review of the clinical use of the humanized mAb Hu3F8, the efficacy of which has been demonstrated in clinical trials.

Key words: neuroblastoma, high risk, immunotherapy, naxitamab

For citation: Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Rubanskaya M.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment of patients with high-risk neuroblastoma using a humanized monoclonal antibody. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):98–107.

Information about the authors

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

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

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

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 the 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>, PIN-code: 3803-6370
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

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

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

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

Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет. Современные программы лечения основаны на стратификации пациентов на 3 группы риска. В группу высокого риска стратифицируются около 40–50 % больных. Несмотря на применение мультимодальной терапии, прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным: вероятность долгосрочной общей выживаемости (ОВ) составляет менее 50 %. Опухолевые клетки при НБ в большинстве случаев экспрессируют гликолипид дисиалоганглиозид (GD2), который рассматривается как мишень для проведения иммунотерапии [1, 2]. До эры иммунотерапии анти-GD2 одним из последних отчетов по результатам исследования кооперативной группы, использующей классический подход, является европейский протокол Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society of Pediatric Oncology and Hematology) для лечения НБ 2004 г. [3]. Это исследование проводилось с 2004 по 2016 г. и показало 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ приблизительно 33 % и 52 % соответственно [3].

Иммунотерапия моноклональными антителами (мАТ) в постконсолидационном периоде лечения НБ высокого риска ознаменовала собой значительный прогресс в улучшении прогноза для пациентов, достигших хорошего ответа на терапию первой линии [2].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрено 3 препарата мАТ для лечения пациентов с НБ группы высокого риска: динутуксимаб (Ch14.18), динутуксимаб бета (Ch14.18/CHO) и накситамаб (Hu3F8).

Настоящая публикация посвящена обзору клинического применения гуманизированного мАТ Hu3F8, эффективность которого была продемонстрирована в рамках клинических исследований.

Для написания обзора литературы нами проведен систематический поиск всех публикаций/клинических исследований по применению гуманизированного мАТ Hu3F8 (накситамаб) у пациентов с НБ группы высокого риска.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Library с использованием следующих ключевых запросов и их комбинаций в целях выявления всех релевантных исследований: “neuroblastoma”, “naxitamab”.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены и отобраны авторами на уровне заголовка/аннотации с последующей оценкой полных текстов статей на соответствие критерию включения.

Критерием включения являлось наличие у пациентов НБ группы высокого риска и/или рефрактерной/рецидивирующей НБ, получавших накситамаб на любом этапе лечения.

Накситамаб — рекомбинантное гуманизированное мАТ класса IgG1 против GD2. В условиях *in vitro* он продемонстрировал более высокую степень сродства с GD2-клеточной поверхностью и способность вызывать антителозависимую клеточно-опосредованную и комплемент-опосредованную цитотоксические реакции [4–6].

Накситамаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для применения в комбинации с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) для лечения детей старше 1 года и взрослых с рецидивирующей или рефрактерной НБ группы высокого риска с поражением костей и/или костного мозга при достижении частичного ответа (ЧО), минимального ответа или стабилизации заболевания (СЗ) на предшествующую терапию [7]. Безопасность и эффективность накситамаба в сочетании с ГМ-КСФ были подтверждены в группе пациентов от 1 года с рефрактерной или рецидивирующей НБ группы высокого риска с поражением костей и/или костного мозга после терапии первой линии или последующей терапии, а также у больных, которые находились в состоянии второй полной ремиссии по результатам 2 открытых несравнительных исследований: 201 ($n = 25$) и 12-230 ($n = 72$) [7–12].

Возможные схемы применения накситамаба

Накситамаб используется в 2 схемах (табл. 1): в монотерапии (накситамаб и ГМ-КСФ) и химиоиммунотерапии (накситамаб и ГМ-КСФ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами — иринотеканом и темозоломидом) [13, 14].

Монотерапия накситамабом является оптимальным выбором для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска. И может назначаться в случаях, когда после предшествующей терапии (согласно протоколу исследования 201; NCT03363373) [9] наблюдается остаточное заболевание в костях или костном мозге с ЧО или СЗ. Также

Таблица 1. Схемы терапии с накситамабом

Table 1. Treatment regimens with naxitamab

Режим и продолжительность цикла <i>Regimen and cycle length</i>	Препарат и дозировка <i>Treatment and dosage</i>	Дни терапии <i>Days of therapy</i>
Монотерапия накситамабом, 28-дневный цикл <i>Naxitamab monotherapy, 28-day cycle</i>	Накситамаб 3 мг/кг/день внутривенно (в/в) (9 мг/кг за цикл) <i>Naxitamab 3 mg/kg/day i.v. (9 mg/kg/cycle)</i>	1, 3, 5
	ГМ-КСФ 500 мкг/м ² /день подкожно (п/к) <i>GM-CSF 500 µg/m²/day s.c</i>	1–5
	ГМ-КСФ 250 мкг/м ² /день п/к <i>GM-CSF 250 µg/m²/day s.c.</i>	–4 до 0
Химиоиммунотерапия с накситамабом, 21-дневные циклы <i>Naxitamab chemoimmunotherapy 21-day cycles</i>	Накситамаб 2,5 мг/кг/день в/в (9 мг/кг за цикл) <i>Naxitamab 2.25 mg/kg/day i.v. (9 mg/kg/cycle)</i>	2, 4, 8, 10
	Иринотекан 50 мг/м ² /день в/в <i>Irinotecan 50 mg/m²/day i.v</i>	1–5
	Темозоломид 150 мг/м ² /день перорально <i>Temozolomide 150 mg/m²/day p.o.</i>	1–5
	ГМ-КСФ 250 мкг/м ² /день п/к <i>GM-CSF 250 µg/m²/day s.c.</i>	6–10

Note. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

накситамаб применяется в качестве консолидирующей терапии у пациентов, достигших полного ответа (ПО) после предшествующего лечения [13].

В качестве консолидации накситамаб рекомендован пациентам с рецидивирующим заболеванием высокого риска и ПО после предшествующей терапии или при высоком риске заболевания и ПО после терапии первой линии. Этот режим терапии, предназначенный для поддержания первой или второй полной ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, предусматривает проведение 5 циклов монотерапии накситамабом [13].

J. Mora et al. в 2021 г. продемонстрировали, что 73 пациента с НБ группы высокого риска в первой или второй полной ремиссии, получивших накситамаб в монотерапии в рамках консолидации, имели 3-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) 58 %, а 3-летняя ОВ составила 82 %. Трехлетняя БСВ была значительно выше у больных после первой полной ремиссии, чем у тех, кто получал лечение после второй полной ремиссии (74 % против 19 %; $p = 0,0029$), а разница в 3-летней ОВ была незначительной (91,6 % против 66,1 %; $p = 0,18$) [13].

Химиоиммунотерапия накситамабом применяется у пациентов с химиорезистентным заболеванием согласно протоколу исследования NITS (NCT03189706). Данный подход показал свою эффективность у пациентов с остаточным заболеванием, проявляющимся мягкоткаными компонентами, которые были диагностированы с помощью сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином или позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии. Режим химиоиммунотерапии с накситамабом также целесообразно применять у пациентов, демонстрирующих резистентность к монотерапии препаратом или в случае рецидива заболевания после такого лечения [14]. Согласно результатам клинического исследования II фазы NITS (NCT03189706) по оценке безопасности и эффективности комбина-

ции накситамаба, химиотерапии и ГМ-КСФ, из 90 пациентов с рефрактерной формой заболевания ПО достигли 26 %, ЧО – 11 %, смешанного ответа – 9 %, СЗ отмечена у 27 %, при этом у 27 % больных была зарегистрирована прогрессия заболевания. Основные виды токсичности были представлены миелосупрессией, диареей, артериальной гипертензией и фебрильной нейтропенией, при этом других токсических явлений > II степени не наблюдалось [14].

Способы введения накситамаба

Рекомендуемая продолжительность первой инфузии в настоящее время составляет 60 мин, последующие инфузии могут длиться от 30 до 90 мин в зависимости от того, как пациент перенес инфузию в 1-й день 1-го цикла/1-й день 2-го цикла [15].

Накситамаб аналогичен другим одобренным МАТ против GD2 по типу связанных с ним нежелательных явлений (НЯ), которые в основном возникают во время инфузии и включают боль, гипотензию, гипертензию и бронхоспазм [11, 12, 16–19]. У большинства пациентов, получающих лечение накситамабом, наблюдаются НЯ легкой или средней степени тяжести, которые соответствуют I или II степени по Общим критериям терминологии побочных эффектов (СТСЭ), однако у части больных также наблюдаются тяжелые НЯ (в основном III степени по СТСЭ), в связи с чем разработан механизм ступенчатого введения (“Step-Up”) накситамаба, продемонстрировавший снижение частоты НЯ III степени без негативного влияния на эффективность (табл. 2) [20].

Профилактика/лечение нежелательных явлений у пациентов с нейробластомой, получающих терапию накситамабом

Введение накситамаба сопряжено с риском развития ряда НЯ. Стратегия профилактики/лечения НЯ у пациентов с НБ, получающих терапию накситамабом, представлена в табл. 3 [15].

Таблица 2. Схема инфузионного введения накситамаба “Step-Up” с указанием объема (50, 75, 100, 125, 150 и 175 мл) [20] (начало)

Table 2. Naxitamab “Step-Up” infusion regimen by infusion volume (50, 75, 100, 125, 150 and 175 ml) [20] (beginning)

Шаг Step	Время инфузии, мин Infusion time, min	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Скорость инфузии, мг/кг/ч Infusion rate, mg/kg/h	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml
				инфузионный объем 50 мл infusion volume 50 ml		инфузионный объем 75 мл infusion volume 75 ml	
День 1 Day 1							
1	15	0,015	0,06	1	0,25	1,5	0,38
2	15	0,030	0,12	2	0,50	3,0	0,75
3	15	0,060	0,24	4	1,00	6,0	1,50
4	15	0,120	0,48	8	2,00	12,0	3,00
5	15	0,240	0,96	16	4,00	24,0	6,00
6	15	0,480	1,92	32	8,00	48,0	12,00
7	32	2,050	3,84	64	34,24	96,0	51,36
Итого Total	122	3,00			50,00		75,0
Дни 3 и 5 Days 3 and 5							
1	15	0,06	0,24	4	1,00	6	1,50
2	15	0,12	0,48	8	2,00	12	3,00
3	15	0,24	0,96	16	4,00	24	6,00
4	15	0,48	1,92	32	8,00	48	12,00
5	15	0,96	3,84	64	16,00	96	24,00
6	11	1,14	6,00	100	19,00	150	28,50
Итого Total	86	3,0			50,00		75,00

Шаг Step	Время инфузии, мин Infusion time, min	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Скорость инфузии, мг/кг/ч Infusion rate, mg/kg/h	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml
				инфузионный объем 100 мл infusion volume 100 ml		инфузионный объем 125 мл infusion volume 125 ml	
День 1 Day 1							
1	15	0,015	0,06	2	0,50	2,5	0,63
2	15	0,030	0,12	4	1,00	5,0	1,25
3	15	0,060	0,24	8	2,00	10,0	2,50
4	15	0,120	0,48	16	4,00	20,0	5,00
5	15	0,240	0,96	32	8,00	40,0	10,00
6	15	0,480	1,92	64	16,00	80,0	20,00
7	32	2,050	3,84	128	68,48	160,0	85,60
Итого Total	122	3,00			100,00		125,00
Дни 3 и 5 Days 3 and 5							
1	15	0,06	0,24	8	2,00	10	2,50
2	15	0,12	0,48	16	4,00	20	5,00
3	15	0,24	0,96	32	8,00	40	10,00
4	15	0,48	1,92	64	16,00	80	20,00
5	15	0,96	3,84	128	32,00	160	40,00
6	11	1,14	6,00	200	38,00	250	47,50
Итого Total	86	3,00			100,0		125,0

Таблица 2. Схема инфузионного введения накситамаба “Step-Up” с указанием объема (50, 75, 100, 125, 150 и 175 мл) [20] (окончание)

Table 2. Naxitamab “Step-Up” infusion regimen by infusion volume (50, 75, 100, 125, 150 and 175 ml) [20] (end)

Шаг Step	Время инфузии, мин Infusion time, min	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Скорость инфузии, мг/кг/ч Infusion rate, mg/kg/h	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml	Скорость инфузии, мл/ч Infusion rate, ml/h	Объем, мл Volume, ml
				инфузионный объем 150 мл infusion volume 150 ml		инфузионный объем 175 мл infusion volume 175 ml	
День 1 Day 1							
1	15	0,015	0,06	3	0,75	3,5	0,88
2	15	0,030	0,12	6	1,50	7,0	1,75
3	15	0,060	0,24	12	3,00	14,0	3,50
4	15	0,120	0,48	24	6,00	28,0	7,00
5	15	0,240	0,96	48	12,00	56,0	14,00
6	15	0,480	1,92	96	24,00	112,0	28,00
7	32	2,050	3,84	192	102,72	224,0	119,84
Итого Total	122	3,000			150,00		175,00
Дни 3 и 5 Days 3 and 5							
1	15	0,06	0,24	12	3	14	3,50
2	15	0,12	0,48	24	6	28	7,00
3	15	0,24	0,96	48	12	56	14,00
4	15	0,48	1,92	96	24	112	28,00
5	15	0,96	3,84	192	48	224	56,00
6	11	1,14	6,00	300	57	350	66,50
Итого Total	86	3,00			150		175,00

Если стандартная терапия болевого синдрома на основе морфина неэффективна или имеются противопоказания к опиоидам, пациентам назначают анальгезию на основе кетамина (табл. 4). Его вводят под наблюдением анестезиолога, также больные дополнительно получают мидазолам, лидокаин, кетамин и атропин перед инфузией накситамаба. В середине инфузии накситамаба (на 15-й минуте) вводят вторые дозы лидокаина и кетамина. Пациентам с рефрактерной болью может быть проведена в/в болюсная инфузия кетамина в дозе до 4 мг/кг суммарно с дробным введением по 2 мг/кг [15].

Важно отметить, что генерализованная острая боль является дозозависимым НЯ мАТ анти-GD2, которое возникает при большинстве инфузий. Хотя опиоиды обычно используются для купирования боли, связанной с инфузией мАТ анти-GD2, они не всегда могут удовлетворительно облегчать боль и потенциально способствовать гипотензии и отсутствию реакции на лечение. Воздействие на GD2 связано с активацией субъединицы NR2B N-метил-D-аспаратного рецептора [21]. Исходя из этого, кетамин — антагонист N-метил-D-аспаратного рецептора — был исследован в качестве альтернативного неопиоидного подхода к купированию острой боли, вызванной накситамабом, если стандартная терапия неэффективна. В используемых субнаркологических дозах кетамин обычно не увеличивает риск гипотензии и может обладать умеренной антигипотензивной активностью за счет повышения системного уровня катехоламинов [22]. Однако кетамин также вызывает временное

повышение артериального давления, которое обычно проходит в течение 15 мин после введения, поэтому его следует применять с осторожностью у пациентов с гипертонией или тахикардией [23].

Результаты терапии с накситамабом

В настоящее время применение мАТ анти-GD2 при НБ высокого риска преимущественно ограничено пациентами старше 18 месяцев. Данные о безопасности и эффективности этой терапии у детей младше 1 года представлены лишь в ограниченной серии клинических исследований [24].

В ретроспективном исследовании В.Н. Kushner et al. представлен опыт применения мАТ анти-GD2 в комбинации с ГМ-КСФ у пациентов с НБ группы высокого риска в возрасте младше 19 месяцев при медиане 497 дней (диапазон — 176–518 дней) на момент первой дозы мАТ анти-GD2, получавших 3F8 ($n = 21$) или накситамаб ($n = 12$) на этапе индукции или ранней консолидации [24]. Инфузия препарата проводилась в течение 30–90 мин. Дозовый режим в когорте, принимавшей 3F8, составил 50–100 мг/м²/цикл, тогда как дозировка накситамаба достигала ~270–300 мг/м²/цикл, что более чем в 2,5 раза превышает стандартные дозы других анти-GD2-антител. Несмотря на существенно более высокую цикловую дозу, профиль токсичности накситамаба был сопоставим с таковым у пациентов более старшего возраста и позволял проводить лечение в амбулаторном режиме. Авторы связывают это с результатами фармакокинетических исследований,

Таблица 3. Рекомендации по профилактике/лечению НЯ у пациентов с НБ, получающих терапию накситамом [15] (начало)
Table 3. Recommendations for the treatment of adverse events associated with naxitamab treatment in patients with neuroblastoma [15] (beginning)

Категория Category	НЯ Adverse events	Премедикация (за 30–60 мин до инфузии) Premedication (30–60 min pre-infusion)	Вспомогательные лекарственные препараты (при необходимости) Supporting medication (if necessary)	Действия медицинской сестры Nurse action
Кожа Skin	Эритема, зуд или крапивница (уртиcaria) <i>Erythema, pruritus, or urticaria (hives)</i>	Цетиризин 2,5–10,0 мг перорально, блокатор H2-рецепторов, например ранитидин, 2 мг/кг перорально <i>Cetirizine 2.5–10.0 mg p.o., H2 blocker, e.g. ranitidine, 2 mg/kg p.o.</i>	Дексхлорфенирамин 0,15 мг/кг в/в, гидроксизин 0,5–1,0 мг/кг в/в или перорально <i>Dexchlorpheniramine 0.15 mg/kg i.v., hydroxyzine 0.5–1.0 mg/kg i.v. or p.o.</i>	Приложить к пораженному месту пакет со льдом, чтобы облегчить боль или зуд <i>Apply an ice pack locally to soothe pain or pruritus</i>
	Гипотензия <i>Hypotension</i>	Болус солевыми растворами <i>Saline bolus</i>	Болусное введение физиологического раствора <i>Saline bolus</i> Налоксон 1 мг/кг в/в каждые 2–3 мин <i>Naloxone 1 mg/kg i.v., repeated every 2–3 min</i> Адреналин 0,1 мг/кг в/в или внутримышечно <i>Adrenaline 0.1 mg/kg i.v. or i.m.</i>	Использование положения Тренделенбурга. <i>Use Trendelenburg position.</i> Внутривенное введение периферических катетров при необходимости вливания большого количества жидкости <i>Peripheral i.v. where more fluids are required</i>
Сердечно-сосудистая система <i>Cardiovascular</i>	Гипертония <i>Hypertension</i>		Эналаприл, начальная доза – 0,08 мг/кг/сут перорально, нифедипин 0,25–0,50 мг/кг перорально (максимальная доза – 10 мг), гидралазин 0,3–0,5 мг/кг в/в (максимальная доза – 20 мг) <i>Enalapril starting at 0.08 mg/kg/day p.o., nifedipine 0.25–0.50 mg/kg p.o. (max – 10 mg), hydralazine 0.3–0.5 mg/kg i.v. (max – 20 mg)</i> Ингалайтор с сальбутамолом: • < 20 кг – 2,5 мг; • > 20 кг – 5,0 мг	
			При необходимости добавить ипратропий бромид для ингаляций в небулайзере: • < 10 кг – 125 мкг; • 10–30 кг – 250 мкг; • > 30 кг – 500 мкг <i>Salbutamol nebulizer:</i> • < 20 kg – 2.5 mg; • > 20 kg – 5.0 mg <i>Add if needed: Ipratropium bromide nebulizer:</i> • < 10 kg – 125 mg; • 10–30 kg – 250 mg; • > 30 kg – 500 mg	Для эффективного использования небулайзера правильно расположить пациента <i>Position the patient correctly for effective nebulizer use</i>
Дыхательная система <i>Respiratory</i>	Отек языка <i>Edema of tongue</i>		Дексхлорфенирамин 0,15 мг/кг в/в <i>Dexchlorpheniramine 0.15 mg/kg i.v.</i> Налоксон 1 мг/кг в/в каждые 2–3 мин <i>Naloxone 1 mg/kg i.v., repeated every 2–3 min</i>	
	Апноэ <i>Apnea</i>		Ингаляции адреналина 0,5 мг/кг (максимально – 5 мг). При необходимости добавить ингаляции будесонида 2 мг. При III степени добавить дексаметазон 0,15 мг/кг в/в (максимально – 10 мг) <i>Adrenaline nebulizer 0.5 mg/kg (max – 5 mg). Add if needed budesonide nebulizer 2 mg. Grade 3: add dexamethasone 0.15 mg/kg i.v. (max – 10 mg)</i>	Правильно расположить пациента для проведения искусственной вентиляции легких <i>Position the patient correctly for assisted ventilation</i>
	Ларингит или ларинготрахеит <i>Laryngitis or laryngotracheitis</i>			

Таблица 3. Рекомендации по профилактике/лечению НЯ у пациентов с НБ, получающих терапию пакситамабом [15] (окончание)
Table 3. Recommendations for the treatment of adverse events associated with paclitaxel treatment in patients with neuroblastoma [15] (end)

Категория Category	НЯ Adverse events	Премедикация (за 30–60 мин до инфузии) Pretreatment (30–60 min pre-infusion)	Вспомогательные лекарственные препараты (при необходимости) Supporting medication (if necessary)	Действия медицинской сестры Nurse action
Анафилаксия Anaphylaxis	Нарушение проводимости дыхательных путей или сердечно-сосудистой системы Airway or cardiovascular compromise		Адреналин 0,1 мг/кг внутримышечно или в/в Adrenaline 0.1 mg/kg i.m. or i.v.	
Болевой синдром Pain	Стандартный протокол поддерживающей терапии боли во время инфузии пакситамаба Standard supportive pain protocol during paclitaxel infusion	Парацетамол 15 мг/кг перорально. Paracetamol 15 mg/kg p.o. Габапентин 5–10 мг/кг каждые 8 ч перорально (максимально – 600 мг). Gabapentin 5–10 mg/kg every 8 h p.o. (max – 600 mg).	Морфина хлорид 25–100 мкг/кг в/в Morphine chloride 25–100 mg/kg i.v.	Прикладывать холодные/горячие компрессы к болезненным участкам, кислородная маска Apply cold/hot packs to painful areas O ₂ mask may be helpful
	Остаточная боль после инфузии Residual post-infusion pain	Морфина хлорид 25–100 мкг/кг в/в Morphine chloride 25–100 mg/kg i.v.	Метамизол 30 мг/кг в/в (максимальная доза – 2 г) Metamizole 30 mg/kg i.v. (max – 2 g) Декскетопрофен 1 мг/кг (максимальная доза – 50 мг) Dexketoprofen 1 mg/kg (max – 50 mg)	
Желудочно-кишечные расстройства Gastrointestinal disorders	Тошнота Nausea	Ондансетрон 5 мг/м ² в/в Ondansetron 5 mg/m ² i.v. Фосапрепитант 5 мг/кг (максимальная доза – 150 мг) в/в Fosaprepitant 5 mg/kg (max – 150 mg) i.v.		
	Тревога, тошнота Anxiety, nausea	Лоразепам 0,01–0,02 мг/кг в/в Lorazepam 0.01–0.02 mg/kg i.v.	Лоразепам 0,01–0,02 мг/кг в/в или перорально (максимально – 1 мг) Lorazepam 0.01–0.02 mg/kg i.v. or p.o. (max – 1 mg)	

согласно которым у больных с меньшей массой тела отмечаются более низкие сывороточные концентрации и ускоренный клиренс мАТ, что может объяснять хорошую переносимость терапии [24, 25]. Долгосрочный противоопухолевый ответ достигнут у 28 (85 %) из 33 пациентов. При этом 23 из них находились в первой полной ремиссии, а в 5 случаях с развившимся прогрессирующим заболеванием удалось достичь устойчивого ответа благодаря мультимодальной терапии, включавшей повторное применение мАТ анти-GD2, а также интратекальное введение радиоиммунконъюгатов при изолированном метастазировании в центральную нервную систему [24].

В 2023 г. J. Mora et al. представили обновленные результаты применения накситамаба в комбинации с ГМ-КСФ у 82 пациентов с НБ группы высокого риска в первой полной ремиссии [26]. В отличие от исследования В.Н. Kushner et al. [24], в данной когорте все больные, за исключением одного, были старше 18 месяцев на момент постановки диагноза, а 13,4 % детей получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) до начала иммунотерапии. При медиане наблюдения 37,4 мес 5-летняя БСВ составила 57,9 %, а ОВ – 78,6 %. Прогностически значимым фактором, ассоциированным с более низкой БСВ, являлось наличие минимальной остаточной болезни в костном мозге до начала иммунотерапии (HR – 3,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,54–7,00; $p = 0,0020$). Примечательно, что при оценке методом log-rank у пациентов, получивших ауто-ТГСК, отмечены более высокие показатели БСВ ($p = 0,037$), однако в однофакторном анализе эта разница не достигла статистической значимости (HR – 0,16; 95 % ДИ 0,02–1,16; $p = 0,070$). В результатах описаны НЯ только у 4 (4,9 %) больных – все IV степени, включая 2 эпизода апноэ, 1 случай синдрома ригидности грудной клетки (вторичный эффект опиоидов) и 1 инсульт, связь которого с накситамабом не была доказана. Авторы сделали вывод, что использование иммунотерапии, в частности накситамаба с ГМ-КСФ, демонстрирует обнадеживающие показатели выживаемости у пациентов с НБ группы высокого риска в первой ремиссии, а также ставят под сомнение необходимость ауто-ТГСК в качестве обязательного компонента терапии у данной под-

группы больных. Характер рецидивов в настоящем исследовании был преимущественно локальным (77,4 %), что согласуется с данными В.Н. Kushner et al., где также преобладали изолированные формы [24, 26]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможности достижения долгосрочного контроля над заболеванием при рецидивах с использованием мультимодальных подходов, включающих повторное применение мАТ анти-GD2.

В работе A. Vago представлен ступенчатый режим введения накситамаба, разработанный в целях снижения частоты тяжелых НЯ $\geq$ III степени без потери эффективности [20]. В исследование включены 42 пациента с GD2-позитивными опухолями, получивших суммарно 486 введений накситамаба по стандартному ($n = 284$) или ступенчатому ($n = 202$) протоколу. Последний предусматривает инфузию накситамаба в течение 120 мин в 1-й день с постепенным увеличением скорости введения (стартовая скорость – 0,06 мг/кг/ч) и 90-минутные инфузии на 3-й и 5-й дни, тогда как стандартный режим представляет собой 30–60-минутные инфузии. Применение ступенчатого режима инфузии было ассоциировано со снижением частоты НЯ III степени тяжести с 8,1 % (23 из 284) при стандартном режиме до 2,5 % (5 из 202) – при ступенчатом (OR – 0,297; 95 % ДИ 0,095–0,929; $p = 0,037$), что соответствует снижению риска на 70,3 %. При этом сывороточные концентрации накситамаба после инфузии при ступенчатом режиме (в среднем – 100,95 мкг/мл) находились в том же диапазоне, что и при стандартном (88–114 мкг/мл), это позволяет предположить отсутствие негативного влияния на противоопухолевую эффективность.

Убедительные результаты, полученные в предшествующих работах, послужили основанием для проведения многоцентрового нерандомизированного исследования II фазы (Trial 201, NCT03363373). В данном исследовании изучались эффективность и безопасность накситамаба в комбинации с ГМ-КСФ у 74 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей НБ группы высокого риска с поражением костей и/или костного мозга [27]. Схема каждого цикла терапии предусматривала подкожное введение ГМ-КСФ в дозе 250 мкг/м²/сут с –4-го по 0-й дни, а затем 500 мкг/м²/сут в 1–5-й дни. Введение накситамаба в дозе 3 мг/кг/сут выполнялось на 1, 3 и 5-й дни того же

Таблица 4. Лечение болевого синдрома, вызванного накситамабом, с помощью кетамина [15]

Table 4. Ketamine-based management of naxitamab-induced pain [15]

Время Timing	Мидазолам Midazolam	Лидокаин Lidocaine	Атропин Atropine	Кетамин Ketamine
Перед инфузией Before infusion	0,05 мг/кг в/в болюсно 0.05 mg/kg i.v. bolus	≤ 40 кг – болюс ≤ 40 kg – bolus > 40 кг – болюс > 40 kg – bolus	0,005 мг/кг в/в болюсно 0.005 mg/kg i.v. bolus	0,5 мг/кг в/в болюсно 0.5 mg/kg i.v. bolus
Во время инфузии During infusion	–	Дополнительная болюсная доза на 15-й минуте Minute 15: additional bolus	Дополнительная болюсная доза Additional bolus	В/в болюсное введение 1–2 мг/кг на 15-й минуте, дополнительные дозы до общей дозы 4 мг/кг Minute 15: 1–2 mg/kg i.v. bolus, added doses up to a total of 4 mg/kg

цикла, при этом продолжительность первой инфузии составляла 60 мин и не менее 30 мин – при последующих. Оценка эффективности терапии проводилась у 52 пациентов: частота объективного ответа (ЧОО) составила 50 % (95 % ДИ 36–64; $p < 0,0001$), при этом ПО и ЧО достигнуты у 38 % и 12 % пациентов соответственно. Примечательно, что среди 13 больных с предшествующей терапией другими анти-GD2-антителами ответ на накситамаб отмечен у 4 (31 %) [27]. Показатели однолетней ВБП и ОВ составили 35 % (95 % ДИ 16–54) и 93 % (95 % ДИ 80–98) соответственно. Профиль безопасности соответствовал ранее опубликованным данным. НЯ зарегистрированы у всех пациентов, при этом 81 % из них расценены как связанные с проводимой терапией. Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести были гипотензия (58 %) и болевой синдром (54 %), большинство из которых разрешались в течение 1 ч. Примечательно, что частота этих явлений уменьшалась по мере проведения последующих циклов терапии, что может свидетельствовать о развитии толерантности к повторным введениям накситамаба и снижении остроты инфузионных реакций в процессе лечения.

В систематическом обзоре H.N. Lode et al. проведено не прямое сравнение эффективности динутуксимаба бета и накситамаба у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей НБ с поражением костей и/или костного мозга, достигших ЧО, минимального ответа или СЗ на предшествующую терапию [28]. Для минимизации гетерогенности популяций была проведена коррекция по ключевым исходным характеристикам: статусу *MYCN*, рефрактерному/рецидивирующему течению, полу и локализации поражения (кости и/или костный мозг). Согласно представленным результатам, динутуксимаб бета ассоциировался со статистически значимым увеличением ВБП по сравнению с накситамабом (HR – 0,47; 95 % ДИ 0,26–0,87; $p = 0,015$), а также более высокой ЧОО (60,1 % против 43,3 %; HR – 1,97; 95 % ДИ 1,02–3,80; $p = 0,044$) [28]. Различий в ОВ выявлено не было, однако эти данные следует интерпретировать с учетом ограниченной

продолжительности наблюдения. Авторы отмечают, что различия в ВБП являются клинически значимыми, поскольку этот показатель не подвержен влиянию последующей терапии и оценивается по объективным критериям. Таким образом, результаты данного непрямого сравнения свидетельствуют о потенциальном преимуществе динутуксимаба бета перед накситамабом в отношении ЧОО и ВБП у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ с поражением костей и/или костного мозга. Важно сказать о необходимости интерпретации этих данных с осторожностью ввиду отсутствия прямых рандомизированных исследований, различий в исходных характеристиках сравниваемых когорт и недостаточности данных по ОВ.

Важно отметить и исследование W. Wei et al., которое продемонстрировало, что одновременное применение лорлатиниба и мАТ анти-GD2, в том числе накситамаба, повышает вероятность развития осложнений со стороны дыхательной системы. Согласно исследованию у 4 из 29 пациентов, получивших одновременно лорлатиниб и мАТ анти-GD2, развились НЯ > III степени со стороны дыхательной системы, в связи с чем авторы рекомендуют временно приостанавливать прием лорлатиниба во время применения мАТ анти-GD2 [29].

Заключение

Терапия НБ группы высокого риска остается сложной клинической задачей, несмотря на значительные успехи в понимании биологии заболевания и разработке новых терапевтических стратегий. Исследования, посвященные применению гуманизированного мАТ Hu3F8, продемонстрировали потенциал в терапии данной когорты пациентов. Опубликованные данные свидетельствуют о потенциальном улучшении терапевтического ответа и прогноза заболевания в этой группе больных. Однако для валидации этих данных и определения точной роли гуманизированного мАТ Hu3F8 в лечении необходимы дальнейшие клинические исследования на более однородной когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):225–56. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.015. PMID: 25435121.
2. Voeller J., Sondel P.M. Advances in anti-GD2 immunotherapy for treatment of high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):163–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000001369.
3. Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Leuschner I., Schmidt M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011. PMID: 32067684.
4. Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
5. Cheung N.K.V., Guo H., Hu J., Tashev D.V., Cheung I.Y. Humanizing murine IgG3 anti-GD2 antibody m3F8 substantially improves antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity while retaining targeting *in vivo*. *Oncoimmunology.* 2012;1(4):477–86. doi: 10.4161/onci.19864.

6. Lisby S., Liebenberg N., Bukrinski J., Sonderby P., Lund-Hansen T. Naxitamab, an antibody with distinct complementary determining regions and high binding affinity to disialoganglioside GD2. *Pediatric Blood Cancer*. 2020;67:281–2.
7. Danyelza (naxitamab-gqgk). Prescribing Information: 14. Clinical studies. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 25 Nov 2020.
8. ClinicalTrials.gov. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363373> (accessed – 30 July 2021).
9. Morgenstern D.A., Mora J., Chan G.C., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Pivotal trial 201 data on outpatient administration of naxitamab (Hu3F8), a humanized GD2 targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.562.
10. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Efficacy and updated safety results from pivotal phase II trial 201 of naxitamab (Hu3F8): a humanized GD2-targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.563.
11. Kushner B.H., Cheung I.Y., Modak S., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.K. Humanized 3F8 anti-GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1729–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4005.
12. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M.K., Tornøe K., Kushner B.H. Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: management of adverse events. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;6(1):e1627. doi: 10.1002/cnr2.1627.
13. Mora J., Castañeda A., Gorostegui M., Santa-María V., Garraus M., Muñoz J.P., Varo A., Perez-Jaume S., Mañe S. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(10):e29121. doi: 10.1002/pbc.29121. PMID: 34022112.
14. Modak S., Kushner B.H., Mauguen A., Castañeda A., Varo A., Gorostegui M., Muñoz J.P., Santa-María V., Basu E.M., Iglesias Cardenas F., Pandit-Taskar N., Cheung N.K.V., Mora J. Naxitamab based chemoimmunotherapy for resistant high-risk neuroblastoma: Results of “HITS” phase II study. *J Clin Oncol*. 2022;10028. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10028.
15. Castañeda A., Gorostegui M., Miralles S.L., Chamizo A., Patiño S.C., Flores M.A., Garraus M., Lazaro J.J., Santa-María V., Varo A., Muñoz J.P., Mora J. How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with naxitamab: experience from the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona, Spain. *ESMO Open*. 2022;7(2):100462. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100462. Erratum in: *ESMO Open*. 2022;7(3):100504. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100504. PMID: 35397431; PMCID: PMC9006652.
16. Unituxin (dinutuximab) injection, for intravenous use prescribing information (2020). [Electronic resource]: <https://unituxin.com/full-prescribing-information.pdf>. (accessed – 20.06.2026).
17. Qarziba (dinutuximab beta) summary of product characteristics (2020). [Electronic resource]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_en.pdf. (accessed – 20.06.2026).
18. Ladenstein R.L., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Beck Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
19. Barone G., Barry A., Bautista F., Brichard B., Defachelles A.-S., Herd F., Manzitti C., Reinhardt D., Rubio P.M., Wiecek A., van Noesel M.M. Managing adverse events associated with dinutuximab beta treatment in patients with high-risk neuroblastoma: practical guidance. *Paediatr Drugs*. 2021;23:537–48.
20. Varo A., Castañeda A., Chamorro S., Muñoz J.P., Gorostegui M., Celma M.S., Lopez S., Simao M., Perez-Jaume S., Mora J. Novel infusion strategy reduces severe adverse events caused by the anti-GD2 monoclonal antibody naxitamab. *Front Oncol*. 2023;13:1164949. doi: 10.3389/fonc.2023.1164949. PMID: 37213300; PMCID: PMC10196122.
21. Tong W., Maira M., Gagnon M., Saragovi H.U. Ligands binding to cell surface ganglioside GD2 cause src-dependent activation of N-methyl-D-aspartate receptor signaling and changes in cellular morphology. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134255. doi: 10.1371/journal.pone.0134255. PMID: 26252487; PMCID: PMC4529173.
22. George S., Johns M. Review of nonopioid multimodal analgesia for surgical and trauma patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(24):2052–63. doi: 10.1093/ajhp/zxaa301. PMID: 33037818.
23. Electronic medicines compendium ketalor summary of product characteristics (SmPC). [Electronic resource]: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2231/smpc#gref>. (accessed – 20.06.2026).
24. Kushner B.H., Modak S., Kramer K., Basu E.M., Iglesias-Cardenas F., Roberts S.S., Cheung N.V. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody in infants with high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2023;152(2):259–66. doi: 10.1002/ijc.34233.
25. Cheung I.Y., Kushner B.H., Modak S., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.V. Phase I trial of anti-GD2 monoclonal antibody hu3F8 plus GM-CSF: Impact of body weight, immunogenicity and anti-GD2 response on pharmacokinetics and survival. *Oncimmunology*. 2017;6(11):e1358331. doi: 10.1080/2162402X.2017.1358331. PMID: 29147617; PMCID: PMC5674972.
26. Mora J., Castañeda A., Gorostegui M., Varo A., Perez-Jaume S., Simao M., Muñoz J.P., Garraus M., Larrosa C., Salvador N., Lavarino C., Krauel L., Mañe S. Naxitamab Combined with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor as Consolidation for High-Risk Neuroblastoma Patients in First Complete Remission under Compassionate Use-Updated Outcome Report. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2535. doi: 10.3390/cancers15092535.
27. Mora J., Chan G.C.F., Morgenstern D.A., Amoroso L., Nysom K., Faber J., Wingerter A., Bear M.K., Rubio-San-Simon A., de Las Heras B.M., Tornøe K., Düring M., Kushner B.H. The anti-GD2 monoclonal antibody naxitamab plus GM-CSF for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a phase 2 clinical trial. *Nat Commun*. 2025;16(1):1636. doi: 10.1038/s41467-025-56619-x. PMID: 39952926; PMCID: PMC11828896.
28. Lode H.N., Holko P., Wiecek A., Siebert N., Valteau-Couanet D., Garaventa A., Cañete A., Anderson J., Yaniv I., Ash S., Gray J., Luksch R., Manzitti C., Troschke-Meurer S., Ebeling T., Kawalec P., Śladowska K., Ladenstein R.L. Dinutuximab beta versus naxitamab in the treatment of relapsed/refractory neuroblastoma in patients with stable disease, minor response or partial response and disease in bone or bone marrow: systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):2723. doi: 10.3390/cancers17172723. PMID: 40940820; PMCID: PMC12427561.
29. Wei W., Fader M.E., Kushner B.H., Cardenas F.I., Kramer K., Basu E., Modak S. Pulmonary toxicity associated with concurrent lorlatinib and anti-GD2 monoclonal antibody therapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(9):e31845. doi: 10.1002/pbc.31845.

Статья поступила в редакцию: 20.06.2026. Принята в печать: 09.07.2026.

Article was received by the editorial staff: 20.06.2026. Accepted for publication: 09.07.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-108-115>

Пренатальная лучевая диагностика инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена *NTRK1*

Н.А. Плахотина^{1,2}, А.А. Бруссер², О.Г. Желудкова^{1,3}, П.В. Козлова², Г.Е. Труфанов²

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 191144, Санкт-Петербург, ул. 6-я Советская, 24–26/19–21, лит. А;

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

³ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38

Контактные данные: Надежда Александровна Плахотина plahotinadezhda@gmail.com

Инфантильные полушарные глиомы представляют собой редкую группу опухолей центральной нервной системы у детей раннего возраста. Современные диагностические подходы, включающие пренатальную нейровизуализацию, молекулярно-генетическое профилирование и применение таргетной терапии, позволяют улучшить прогноз и увеличивать выживаемость пациентов при сохранении качества жизни. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует особенности диагностики и лечения инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена *NTRK1* у ребенка первого года жизни, а также подчеркивает сложности выбора терапевтической тактики.

Ключевые слова: инфантильная полушарная глиома, опухоль головного мозга, транслокация гена *NTRK1*, протокол BABY POG, описание клинического случая

Для цитирования: Плахотина Н.А., Бруссер А.А., Желудкова О.Г., Козлова П.В., Труфанов Г.Е. Пренатальная лучевая диагностика инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена *NTRK1*. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):108–15.

Информация об авторах

Н.А. Плахотина: к.м.н., врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики ЛДЦ МИБС, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: plahotinadezhda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9131-7924>, ResearcherID: PUN-2299-2026, SPIN-код: 1740-5486

А.А. Бруссер: студентка 6-го курса лечебного факультета Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: ruvessan@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2374-2474>, ResearcherID: PUN-4193-2026

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник НПЦ спец.мед.помощи детям, врач-детский онколог ЛДЦ МИБС, e-mail: clclud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

П.В. Козлова: ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова; <https://orcid.org/0000-0002-3240-7038>, ResearcherID: PVC-5941-2026, SPIN-код: 3555-0410

Г.Е. Труфанов: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова; e-mail: trufanovge@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>, ResearcherID: ABE-3366-2020, SPIN-код: 3139-3581

Вклад авторов

Н.А. Плахотина: разработка дизайна исследования, ведение пациента, сбор данных, анализ полученных данных, формирование текста рукописи, одобрение текста рукописи

А.А. Бруссер: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи

О.Г. Желудкова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, ведение пациента, одобрение текста рукописи

П.В. Козлова, Г.Е. Труфанов: анализ полученных данных, одобрение текста рукописи

Prenatal radiological diagnosis of infant-type hemispheric glioma with *NTRK1* gene rearrangement

N.A. Plakhotina^{1,2}, A.A. Brusser², O.G. Zheludkova^{1,3}, P.V. Kozlova², G.E. Trufanov²

¹Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; 24–26/19–21 6th Sovetskaya St., lit. A, Saint Petersburg, 191144, Russia; ²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ³V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

Infant-type hemispheric gliomas are a rare group of central nervous system tumors occurring in very young children. Contemporary diagnostic approaches, including prenatal neuroimaging, molecular genetic profiling, and the use of targeted therapy, make it possible to improve prognosis and increase patient survival while preserving quality of life. The present clinical case illustrates the features of diagnosis and treatment of infant-type hemispheric glioma with *NTRK1* gene rearrangement in a child during the first year of life and also highlights the challenges associated with selecting an optimal therapeutic strategy.

Key words: infant-type hemispheric glioma, brain tumor, *NTRK1* gene rearrangement, BABY POG protocol, case report

For citation: Plakhotina N.A., Brusser A.A., Zheludkova O.G., Kozlova P.V., Trufanov G.E. Prenatal radiological diagnosis of infant-type hemispheric glioma with *NTRK1* gene rearrangement. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):108–15.

Information about the authors

N.A. Plakhotina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Center of Radiology, DTC IIBS, Assistant, Department of Radiology and Medical Imaging with Clinic, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: plahotinadezhda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9131-7924>, ResearcherID: PUN-2299-2026, SPIN-code: 1740-5486

A.A. Brusser: 6th year Student, Faculty of General Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, e-mail: ruvessan@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2374-2474>, ResearcherID: PUN-4193-2026

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission in Pediatric Neuro-Oncology, Chief Research Scientist, V.F. Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Pediatric Oncologist, DTC IIBS, e-mail: cledud@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

P.V. Kozlova: Assistant, Department of Radiology and Medical Imaging with Clinic, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3240-7038>, ResearcherID: PVC-5941-2026, SPIN-code: 3555-0410

G.E. Trufanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology and Medical Imaging with Clinic, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: trufanovge@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>, ResearcherID: ABE-3366-2020, SPIN-code: 3139-3581

Authors' contribution

N.A. Plakhotina: study design, patient management, data collection, data analysis, manuscript drafting, approval of the final version of the manuscript

A.A. Brusser: study design, data collection, data analysis, manuscript drafting

O.G. Zheludkova: study design, data analysis, patient management, approval of the final version of the manuscript

P.V. Kozlova, G.E. Trufanov: data analysis, approval of the final version of the manuscript

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

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

Актуальность

Инфантильные полушарные глиомы (infant-type hemispheric gliomas) центральной нервной системы (ЦНС) – редкие новообразования, встречающиеся преимущественно у детей первого года жизни. Полушарная инфантильная глиома была впервые выделена в классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г. как отдельная нозологическая единица среди злокачественных диффузных глиом детского типа [1]. Особый интерес представляют случаи, ассоциированные с транслокацией гена *NTRK1* и других *RTK*-генов, например *ALK*, *ROS1*, *MET*, поскольку именно такие перестройки лежат в основе отдельной группы *RTK*-driven инфантильных глиом [2–6], а появление *TRK*-ингибиторов открыло возможности персонализированной таргетной терапии при *NTRK*-позитивных опухолях [7–10].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., дата рождения – 30.04.2024, возраст на момент последнего наблюдения – 1 год 2 месяца. Внутривентрикулярно при ультразвуковом скрининге выявлено новообразование правой теменной доли. На 35-й неделе беременности в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга плода без контрастного усиления. По данным исследования определяется зона патологического МР-сигнала, гипоинтенсивная на *T2*-взвешенных изображениях (ВИ) и умеренно гиперинтенсивная на *T1*-ВИ, локализованная перивентрикулярно

но заднему рогу правого бокового желудочка, размерами $20,3 \times 13,4 \times 12,2$ мм, с нечеткими контурами и признаками умеренного ограничения диффузии (рис. 1).

С учетом локализации и сигнальных характеристик выявленной зоны высказано предположение о туберозном склерозе. Дифференциальная диагностика выявленных изменений также включала глиальные опухоли, субэпендимальную гетеротопию и организующуюся субэпендимальную гематому.

В возрасте 17 дней выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением. На фоне незавершенной миелинизации в глубинных отделах белого вещества правого полушария перивентрикулярно заднему рогу бокового желудочка сохраняется зона патологического МР-сигнала с нечеткими контурами и неоднородной внутренней структурой: гипоинтенсивная на *T2*-ВИ, с признаками ограничения диффузии умеренной степени. После контрастного усиления определяется неоднородное, преимущественно периферическое накопление контрастного препарата в указанных зонах (рис. 2) – МР-картина может соответствовать опухоли глиального ряда.

Ребенок находился под наблюдением невролога и онколога. В связи с отсутствием неврологической симптоматики принято решение о динамическом наблюдении до достижения возраста 6 месяцев.

При проведении контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением в возрасте 6 месяцев отмечено увеличение размеров ранее выявленной зоны патологического МР-сигнала (рис. 3). Образование распространяется в субэпендимальные отделы перивентрикулярно,

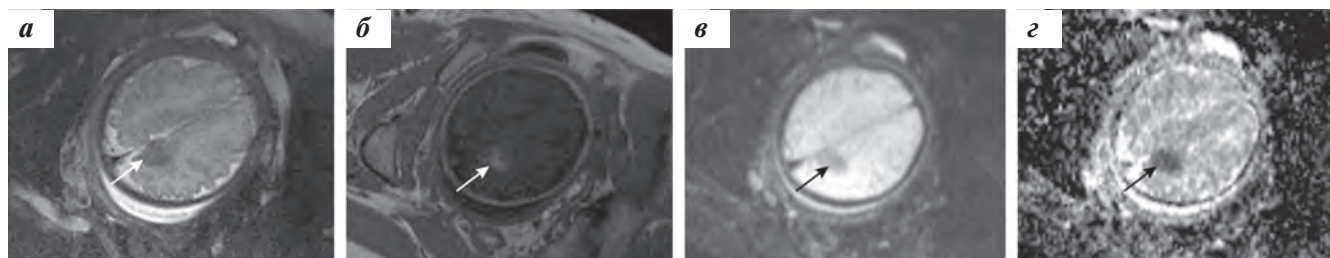


Рис. 1. МРТ головного мозга плода без контрастного усиления на 35-й неделе гестации. На аксиальных изображениях определяется зона патологического МР-сигнала, локализованная перивентрикулярно заднему рогу правого бокового желудочка: гипоинтенсивная на *T2*-ВИ (а) и гиперинтенсивная на *T1*-ВИ (б), с признаками ограничения диффузии умеренной степени: в – DWI; г – ADC

Fig. 1. Fetal brain MRI without contrast enhancement at 35 weeks of gestation. Axial images demonstrate an area of abnormal signal located periventricularly adjacent to the posterior horn of the right lateral ventricle: hypointense on *T2*-weighted images (a) and hyperintense on *T1*-weighted images (b), with moderately restricted diffusion: в – DWI; г – ADC

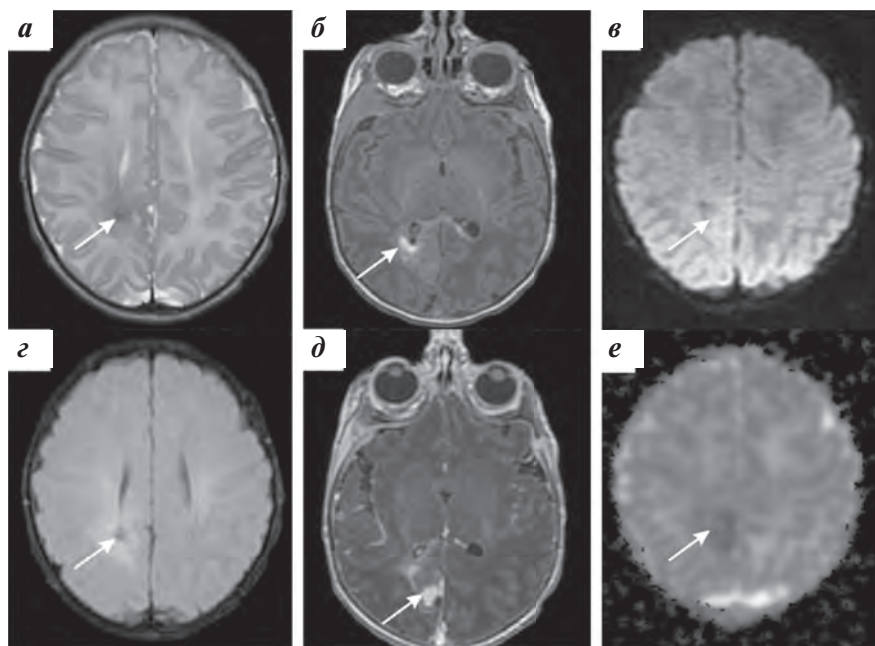


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением в возрасте 17 дней. В динамике в центральных отделах определяется гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ (а), по периферии — гиперинтенсивный сигнал по FLAIR (г). Отмечаются признаки ограничения диффузии умеренной степени: в — DWI; е — ADC. На доконтрастных T1-ВИ (б) сохраняется зона гиперинтенсивного сигнала перивентрикулярно заднему рогу правого бокового желудочка, вероятно, последствия кровоизлияния. На T1-ВИ после контрастного усиления очаговое повышение МР-сигнала в структуре опухоли (д)

Fig. 2. Contrast-enhanced brain MRI at the age of 17 days. Follow-up imaging shows a hypointense signal in the central portions on T2-weighted images (а) and peripheral hyperintensity on FLAIR (г). Moderately restricted diffusion is present: в — DWI; е — ADC. On pre-contrast T1-weighted images (б), a hyperintense area persists periventricularly adjacent to the posterior horn of the right lateral ventricle, likely representing sequelae of hemorrhage. Post-contrast T1-weighted images demonstrate focal enhancement within the tumor (д)

с компрессией заднего рога правого бокового желудочка и формированием крупного многокамерного кистозного компонента.

С учетом изменения структуры образования и его выраженного прогрессирования принято решение о выполнении оперативного вмешательства — частичной резекции образования с последующим гистологическим исследованием операционного материала.

По результатам исследования морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали десмопластической инфантильной астроцитоме, grade 1.

В дальнейшем по данным нейросонографии выявлены признаки продолженного роста образования с распространением в правый боковой желудочек. Через 3 мес после первичного вмешательства выполнено повторное хирургическое удаление новообразования. При гистологическом исследовании получена картина глиальной опухоли с высоким потенциалом злокачественности. Цитогенетическое исследование операционного материала методом FISH выявило транслокацию гена *NTRK1*, что позволило классифицировать опухоль как инфантильную полушарную глиому с транслокацией гена *NTRK1*.

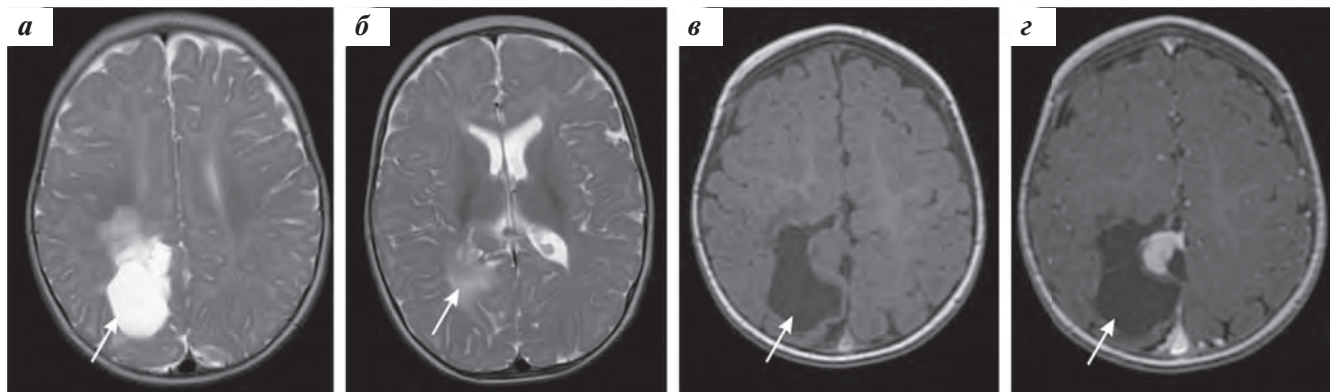


Рис. 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением в возрасте 6 месяцев. Отмечается значительное увеличение размеров ранее выявленного образования преимущественно за счет формирования крупного многокамерного кистозного компонента, с компрессией заднего рога правого бокового желудочка и нарастанием перифокального отека: а, б — T2-ВИ; в — FLAIR. На постконтрастных изображениях определяется повышение МР-сигнала от солидного компонента опухоли с увеличением размеров в динамике (г)

Fig. 3. Contrast-enhanced brain MRI (age 6 months). There is marked enlargement of the previously identified lesion, predominantly due to formation of a large multiloculated cystic component, with compression of the posterior horn of the right lateral ventricle and increasing perilesional edema: а, б — T2-weighted images; в — FLAIR. Post-contrast images demonstrate enhancement of the solid tumor component with interval growth (г)

По данным послеоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением определяется остаточный узел образования, размерами $4,6 \times 4,1 \times 3,0$ мм, гипоинтенсивный на T2-ВИ, пролабирующий в просвет заднего рога правого бокового желудочка (рис. 4).

Учитывая морфологический вариант образования, наличие остаточной опухоли и возраст ребенка, принято решение о проведении полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу BABY POG для детей младше 3 лет.

В послеоперационном периоде пациентка в течение 4 мес получала ПХТ по протоколу BABY POG (AAB). По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением сохранялись признаки продолженного роста опухоли в области заднего рога правого бокового желудочка и правой теменной доли, размеры образования — $13,5 \times 11,0 \times 8,2$ мм (рис. 5). Отмечалось изменение сигнальных характеристик: повышение интенсивности сигнала на T2-ВИ и нечеткость контуров.

После 4 циклов ПХТ отмечен продолженный рост опухоли по данным МРТ. Общее состояние ребенка стабильное, признаков интоксикации или выраженной

неврологической симптоматики нет. На момент начала таргетной терапии отмечалось удовлетворительное общее состояние.

С 19.08.2025 получает энтректиниб 100 мг/сут. В связи с увеличением массы тела доза энтректиниба была пересчитана и увеличена до 170 мг/сут. Переносимость препарата удовлетворительная. МРТ в процессе лечения была выполнена дважды, через 8 мес отмечалось уменьшение размеров остаточной опухоли на 64 % ($8,6 \times 6,2 \times 6,0$ мм), признаки ограничения диффузии отсутствовали, не определялось повышение МР-сигнала на постконтрастных изображениях (рис. 6).

Обсуждение

Врожденные опухоли головного мозга являются чрезвычайно редкой патологией и составляют небольшую долю педиатрических новообразований ЦНС [11–13]. Инфантильная полушарная глиома — это недавно выделенная категория опухолей младенческого возраста. В классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2021 г. она

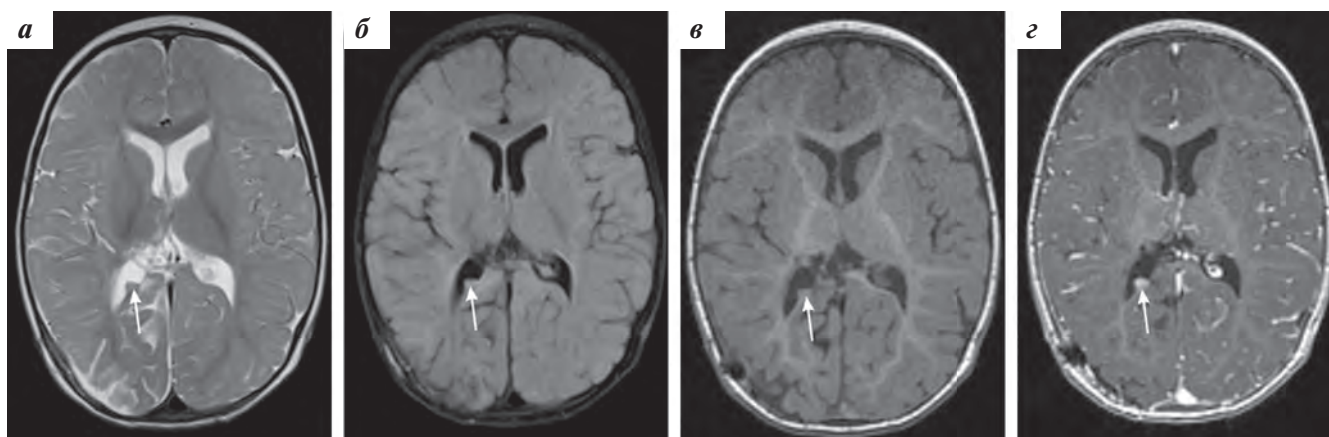


Рис. 4. Послеоперационная МРТ головного мозга с контрастным усилением. На аксиальных изображениях по медиальной стенке заднего рога правого бокового желудочка определяется остаточный узел образования, размерами $4,6 \times 4,1 \times 3,0$ мм, гипоинтенсивный на T2-ВИ, пролабирующий в просвет желудочка: а — T2-ВИ; б — FLAIR; в — T1-ВИ. На постконтрастных T1-ВИ определяется выраженное повышение МР-сигнала от образования (г)

Fig. 4. Postoperative contrast-enhanced brain MRI. Axial images demonstrate a residual nodular lesion along the medial wall of the posterior horn of the right lateral ventricle measuring $4.6 \times 4.1 \times 3.0$ mm, hypointense on T2-weighted images and protruding into the ventricular lumen: а — T2-weighted images; б — FLAIR; в — T1-weighted images. Post-contrast T1-weighted images show marked enhancement of the lesion (г)

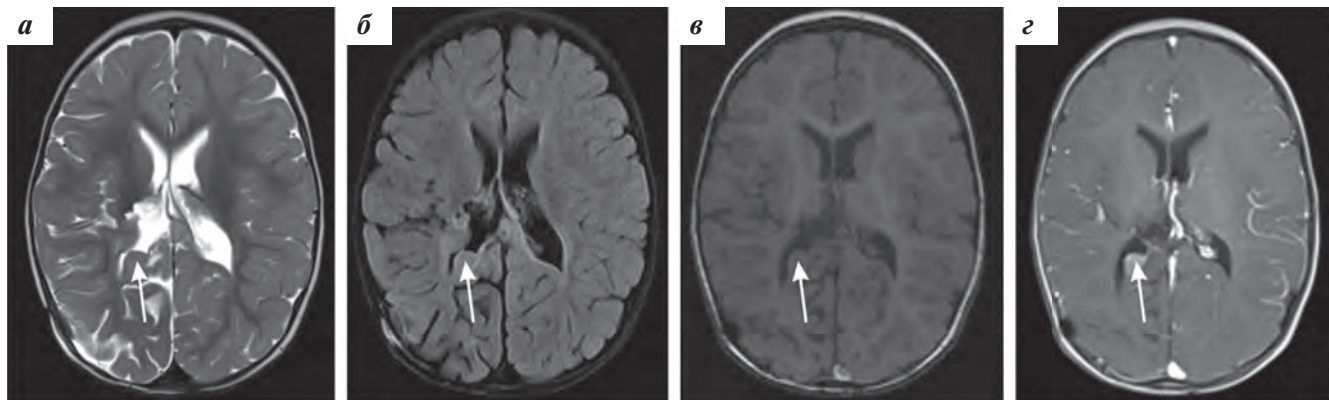


Рис. 5. Контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением после ПХТ. Признаки продолженного роста опухоли в заднем роге правого бокового желудочка и правой теменной доле: а — T2-ВИ; б — FLAIR; в — T1-ВИ; г — T1-ВИ с контрастным усилением

Fig. 5. Follow-up contrast-enhanced brain MRI after polychemotherapy. Findings are consistent with continued tumor growth in the posterior horn of the right lateral ventricle and right parietal lobe: а — T2-weighted images; б — FLAIR; в — T1-weighted images; г — contrast-enhanced T1-weighted images

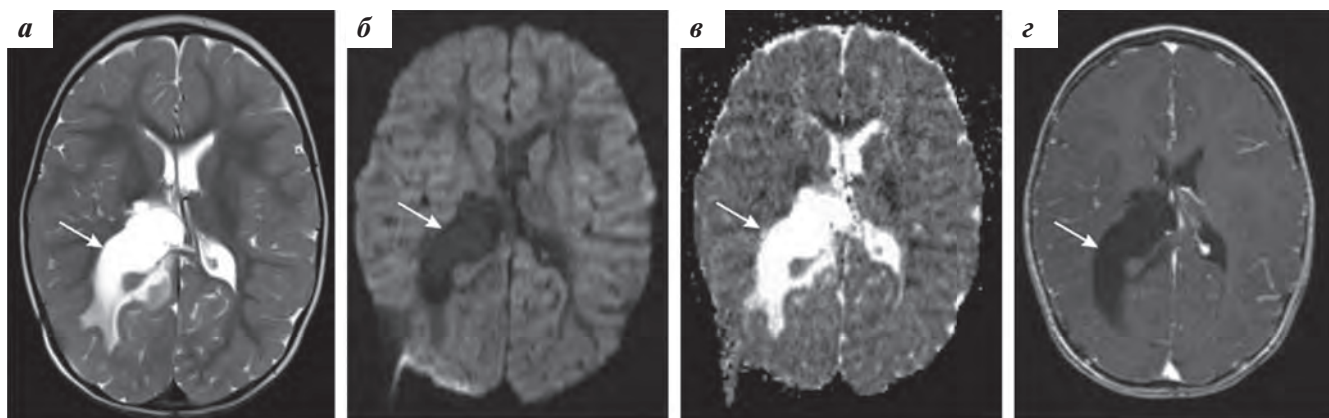


Рис. 6. Контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением через 8 мес таргетной терапии. Уменьшение размеров опухоли в заднем роге правого бокового желудочка: а – T2-ВИ; б – DWI; в – ADC. На постконтрастных T1-ВИ отсутствует повышение МР-сигнала от образования (г)

Fig. 6. Follow-up contrast-enhanced brain MRI after 8 months of targeted therapy. Decrease in tumor size in the posterior horn of the right lateral ventricle: а – T2-weighted images; б – DWI; в – ADC. No enhancement of the lesion is seen on post-contrast T1-weighted images (г)

была отнесена к диффузным глиомам высокой степени злокачественности [1]. Данный тип опухоли обычно диагностируется у новорожденных и детей первого года жизни и характеризуется наличием специфических молекулярных изменений – чаще всего генных перестроек рецепторов тирозинкиназ: *NTRK1/2/3*, *ROS1*, *ALK* или *MET* [1–6].

Пренатальная диагностика глиомы встречается казуистически редко. Внутривутробно выявляемые опухоли головного мозга могут иметь неспецифические ультразвуковые и МР-признаки, что затрудняет дифференциальную диагностику с кровоизлиянием и другими объемными поражениями [11–13]. В мировой литературе представлено ограниченное число подобных наблюдений, преимущественно описывающих врожденные злокачественные глиальные опухоли и инфантильные полушарные глиомы [6, 13, 14].

С точки зрения нейровизуализации представленный клинический случай демонстрирует характерные признаки инфантильной полушарной глиомы, соответствующие данным литературы. Для этих опухолей типично формирование крупного объемного образования в полушарии головного мозга, нередко с выраженным солидным компонентом, кистозными изменениями, участками кровоизлияния, неоднородным МР-сигналом и интенсивным, зачастую гетерогенным контрастным усилением [2, 6, 14–16].

Следует отметить, что пренатальная визуализация подобных новообразований возможна с помощью ультразвукового исследования, поскольку этот метод остается основным для раннего выявления аномалий плода. Однако в ряде случаев ультразвуковая диагностика не позволяет точно дифференцировать опухоль от других состояний [11–13]. Проведение пренатальной МРТ в таких ситуациях обеспечивает более детальную оценку структуры новообразования, его распространенности и влияния на окружающие ткани [11, 12].

После рождения ребенка стандартом диагностики является МРТ головного мозга с контрастным усилением, позволяющая уточнить размеры, струк-

туру образования, выраженность масс-эффекта, распространение опухоли и спланировать дальнейшую тактику лечения. На МР-изображениях инфантильные глиомы обычно гипоинтенсивны на T1-ВИ и гиперинтенсивны на T2-ВИ/FLAIR, часто содержат кистозные компоненты или зоны некроза и могут сопровождаться гетерогенным накоплением контрастного препарата [2, 6, 14–16]. При динамическом наблюдении и на фоне лечения в постнатальном периоде врач-рентгенолог оценивает состояние опухоли с учетом нейровизуализационных и клинических критериев. Согласно обновленным критериям RANO 2.0 [17] оценка ответа на терапию основывается на интеграции данных нейровизуализации и клинических параметров с выделением полного ответа (complete response; полное отсутствие опухоли), частичного ответа (partial response; уменьшение размеров более чем на 50 %), стабилизации заболевания (stable disease; уменьшение размеров менее чем на 50 % или рост не более 25 %) и прогрессирования (progressive disease; увеличение опухоли более чем на 25 %). Для педиатрических высокозлокачественных глиом целесообразно учитывать рекомендации RANO, включающие оценку МРТ головного и спинного мозга, клинического статуса, терапии глюкокортикостероидами/антиангиогенными препаратами, а также изменений на T2-ВИ/FLAIR и DWI [18].

Ключевым радиологическим показателем является динамика размеров как контраст-накапливающего, так и неусиливающегося компонента опухоли, измерение проводится по произведению двух максимальных перпендикулярных диаметров на T1-ВИ с контрастным усилением при обязательной оценке сигнала на T2-ВИ/FLAIR. Дополнительно учитываются клиническое состояние пациента, изменение дозы глюкокортикостероидов и появление новых очагов. Применение данных критериев позволяет повысить воспроизводимость оценки и снизить риск диагностических ошибок, связанных с псевдопрогрессией и псевдоответом.

Лечение инфантильных глиом представляет большую сложность из-за возраста пациентов, редкости патологии, высокой хирургической сложности крупных полушарных опухолей и необходимости учитывать молекулярный профиль новообразования [1, 6, 19]. Основным методом лечения остается нейрохирургическое вмешательство, однако объем резекции должен определяться с учетом локализации опухоли, риска неврологического дефицита и общего состояния ребенка [6, 19]. Лучевая терапия у грудных детей, как правило, ограничена из-за риска повреждения развивающегося мозга. Химиотерапия по различным схемам, включая протоколы для младенцев, применялась в ряде случаев, однако ее эффективность при инфантильной полушарной глиоме ограничена, особенно при наличии драйверных *RTK*-перестроек [3, 6, 20].

У детей младше 3 лет нередко используется протокол BABY POG, разработанный для системной терапии опухолей ЦНС раннего возраста при невозможности проведения лучевой терапии. Этот подход позволяет временно контролировать рост опухоли и отсрочить лучевую терапию до 3 лет [20].

Наша пациентка получила 4 курса ПХТ по протоколу BABY POG по жизненным показаниям: наличие остаточной опухоли после повторных операций, признаки продолженного роста опухоли по данным нейровизуализации.

С развитием молекулярно-генетической диагностики появились таргетные препараты, воздействующие на специфические онкогенные перестройки. В случае инфантильных глиом это прежде всего ингибиторы тропомиозин-рецепторных киназ (TRK) при *NTRK*-позитивных опухолях, а также ингибиторы *ALK*, *ROS1*, *MET* при соответствующих перестройках [4, 21, 22]. В настоящее время накоплены данные о применении TRK-ингибиторов у детей с *NTRK*-позитивными опухолями, включая первичные опухоли ЦНС; для ларотректиниба и энтректиниба показаны быстрые и длительные ответы при приемлемом профиле безопасности [7–10]. В современных сериях таргетная терапия инфантильных полушарных глиом при выявлении *RTK*-перестроек рассматривается как одна из ключевых лечебных опций, особенно при остаточной, прогрессирующей или труднорезектабельной опухоли [2, 3, 6].

В данном клиническом наблюдении обнаружение транслокации гена *NTRK1* являлось показанием для назначения таргетной терапии ингибитором TRK — энтректинибом. Рекомендованная доза энтректиниба для детей старше 6 месяцев рассчитывается на площадь поверхности тела (body surface area), при значении, равном 0,43–0,50 м², составляет 100 мг/сут однократно. Это соответствует современному подходу к лечению *NTRK*-позитивных опухолей ЦНС у детей, при котором молекулярно-генетическое подтверждение драйверной перестройки становится определяющим фактором выбора терапии [4, 6–8].

Отдаленное качество жизни пациентов, перенесших подобные опухоли, определяется объемом поражения головного мозга и агрессивностью хирургического лечения. У выживших нередко отмечаются задержка нейropsychического развития, моторные нарушения и эпилепсия.

В представленном наблюдении к моменту последнего осмотра сохраняется удовлетворительное качество жизни: восстановилась ликвородинамика после шунтирования, отсутствуют грубые неврологические дефициты, а таргетная терапия позволила уменьшить размеры остаточной опухоли. Таким образом, в данном случае достигнут частичный ответ.

Заключение

Представленный случай инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена *NTRK1*, выявленной пренатально, демонстрирует возможности современной медицины в ранней диагностике и таргетном лечении опухолей ЦНС у детей раннего возраста. У пациентов младшего возраста при выявлении инфантильной полушарной глиомы с транслокацией гена *NTRK1* таргетная терапия может рассматриваться мультидисциплинарным консилиумом как ранняя терапевтическая опция, особенно при остаточной, прогрессирующей или труднорезектабельной опухоли, а также при высоких рисках повторного хирургического вмешательства или ограниченной эффективности химиотерапии [6–10]. Данное клиническое наблюдение подчеркивает необходимость настороженности врачей-рентгенологов при выявлении аномалий головного мозга плода, значимость раннего молекулярно-генетического тестирования и важность мультидисциплинарного подхода при выборе оптимального лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Chiang J., Bagchi A., Li X., Dhanda S.K., Huang J., Pinto S.N., Sioson E., Dalton J., Tatevossian R.G., Jia S., Partap S., Fisher P.G., Bowers D.C., Hassall T.E.G., Lu C., Zaldivar-Peraza A., Wright K.D., Broniscer A., Qaddoumi I., Upadhyaya S.A., Vinitzky A., Sabin N.D., Orr B.A., Klimo P. Jr, Boop F.A., Ashford J.M., Conklin H.M., Onar-Thomas A., Zhou X., Ellison D.W., Gajjar A., Robinson G.W. High-grade glioma in infants and young children is histologically, molecularly, and clinically diverse: results from the SJYC07 trial and institutional experience. *Neuro Oncol.* 2024;26(1):178–90. doi: 10.1093/neuonc/noad130.
- Clarke M., Mackay A., Ismer B., Pickles J.C., Tatevossian R.G., Newman S., Bale T.A., Stoler I., Izquierdo E., Temelso S., Carvalho D.M., Molinari V., Burford A., Howell L., Virasami A., Fairchild A.R., Avery A., Chalker J., Kristiansen M., Hauptfear K., Dalton J.D., Orisme W., Wen J., Hubank M., Kurian K.M., Rowe C., Maybury M., Crosier S., Knipstein J., Schüller U., Kordes U., Kram D.E., Snuderl M., Bridges L., Martin A.J., Doey L.J., Al-Sarraj S., Chandler C., Zebian B., Cairns C., Natrajan R., Boulton J.K.R., Robinson S.P., Sill M., Dunkel I.J., Gilheeny S.W., Rosenblum M.K., Hughes D., Proszek P.Z., Macdonald T.J., Preusser M., Haberler C., Slavc I., Packer R., Ng H.-K., Caspi S., Popović M., Faganel Kotnik B., Wood M.D., Baird L., Ashok Davare M., Solomon D.A., Olsen T.K., Brandal P. Farrell M., Cryan J.B., Capra M., Karremann M., Schittenhelm J., Schuhmann M.U., Ebinger M., Dinjens Winand N.M., Kerl K., Hettner S., Pietsch T., Andreiulo F., Hernáiz Driever P., Korshunov A., Hiddingh L., Worst B.C., Sturm D., Zuckermann M., Witt O., Bloom T., Mitchell C., Miele E., Colafati G.S., Diomedici-Camassee F., Bailey S., Moore A.S., Hassall T.E.G., Lowis S.P., Tsoli M., Cowley M.J., Ziegler D.S., Karajannis M.A., Aquilina K., Hargrave D.R., Carceller F., Marshall L.V., von Deimling A., Kramm C.M., Pfister S.M., Sahm Felix., Baker S.J., Mastronuzzi A., Carai A., Vinci M., Capper D., Popov S., Ellison D.W., Jacques T.S., Jones David T.W., Jones C. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10(7):942–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1030.
- Gambella A., Senetta R., Collemi G., Vallero S.G., Monticelli M., Cofano F., Zeppa P., Garbossa D., Pellerino A., Rudà R., Soffietti R., Fagioli F., Papotti M., Cassoni P., Bertero L. *NTRK* fusions in central nervous system tumors: a rare, but worthy target. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):753. doi: 10.3390/ijms21030753.
- Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassaletta A., Li C., Bridge T., Kim B., Arnoldo A., Kowalski P.E., Zhong Y., Johnson M., Li C., Ramani A.K., Siddaway R., Figueiredo Nobre L., de Antonellis P., Dunham C., Cheng S., Boué D.R., Finlay J.L., Coven S.L., de Prada I., Perez-Somarriba M., Faria C.C., Grotzer M.A., Rushing E., Sumerauer D., Zamecnik J., Krskova L., Garcia Ariza M., Cruz O., Morales La Madrid A., Solano P., Terashima K., Nakano Y., Ichimura K., Nagane M., Sakamoto H., Joao Gil-da-Costa M., Silva R., Johnston D.L., Michaud J., Wilson B., van Landeghem F.K.H., Oviedo A., McNeely P.D., Crooks B., Fried I., Zhukova N., Hansford J.R., Nageswararao A., Garzia L., Shago M., Brudno M., Irwin M.S., Bartels U., Ramaswamy V., Bouffet E., Taylor M.D., Tabori U., Hawkins C. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10:4343. doi: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- Papusha L., Zaytseva M., Senchenko M., Panferova A., Sanakoeva A., Artemov A., Korostyshevskaya A., Tarakanova A., Murzaeva D., Kasich I., Merishavyan A., Flegontov A., Salnikova E., Zaychikov A., Proleskovskaya I., Dinikina Yu., Kumyukova Zh., Protvetkina A., Usman N., Karachunskiy A., Hwang E.I., Packer R.J., Novichkova G., Druy A. Challenges in diagnostics and treatment of infant-type hemispheric gliomas. *Neurooncol Adv.* 2025;7(1):vdaf124. doi: 10.1093/noajnl/vdaf124.
- Desai A.V., Robinson G.W., Gauvain K., Basu E.M., Macy M.E., Maese L., Whipple N. S., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M.S., Armstrong A.E., Cash T., Pratilas C.A., Corradini N., Marshall L.V., Farid-Kapadia M., Chohan S., Devlin C., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K.E., Bergthold G., Caron H., Chow Maneval E., Gajjar A., Fox E. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring *NTRK*, *ROS1*, or *ALK* aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1776–89. doi: 10.1093/neuonc/noac087.
- Desai A.V., Bagchi A., Armstrong A.E., van Tilburg C.M., Basu E.M., Robinson G.W., Wang H., Casanova M., André N., Campbell-Hewson Q., Wu Y., Cardenas A., Ci B., Ryklansky C., Devlin C.E., Meneses-Lorente G., Wulff J., Hutchinson K.E., Gajjar A., Fox E. Efficacy and safety of entrectinib in children with extracranial solid or central nervous system tumors harbouring *NTRK* or *ROS1*. *Eur J Cancer.* 2025;220:115308. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115308.
- Doz F., van Tilburg C.M., Georger B., Højgaard M., Øra I., Boni V., Capra M., Chisholm J., Cheol Chung H., DuBois S.G., Gallego-Melcon S., Gerber N.U., Goto H., Grilley-Olson J.E., Hansford J.R., Hong D.S., Italiano A., Jin Kang H., Nysom K., Thorwarth A., Stefanowicz J., Tahara M., Ziegler D.S., Gavrilovic I.T., Norenberg R., Dima L., De La Cuesta E., Laetsch T.W., Drilon A., Perreault S. Efficacy and safety of larotrectinib in *TRK* fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):997–1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274.
- Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathenson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohail Davendra P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
- Bedei I.A., Huisman T.A.G.M., Whitehead W., Axt-Fliedner R., Belfort M., Sanz C.M. Fetal brain tumors, a challenge in prenatal diagnosis, counselling, and therapy. *J Clin Med.* 2023;12(1):58. doi: 10.3390/jcm12010058.
- Cornejo P., Feygin T., Vaughn J., Pfeifer C.M., Korostyshevskaya A., Patel M., Bardo D.M.E., Miller J., Goncalves L.F. Imaging of fetal brain tumors. *Pediatr Radiol.* 2020;50(13):1959–73. doi: 10.1007/s00247-020-04777-z.
- Orzeł M.M., Pruszek K.W., Borek-Dzięcioł B., Głuszczyk-Idziakowska E., Kociszewska-Najman B. Congenital glioblastoma – prenatal diagnosis becoming a diagnostic challenge after birth: a case report. *Case Rep Perinat Med.* 2023;12(1):20230008. doi: 10.1515/crpm-2023-0008.
- Karatas D., Uygur S., Tekeli Barut I., Sayar H., Dagtekin A., Avci E. A rare case of giant congenital/infant-type hemispheric glioma harboring concomitant *ALK* and *EGFR* alteration. *NMC Case Rep J.* 2025;12:73–8. doi: 10.2176/jns-nmc.2023-0286.
- Bagchi A., Jason C., Soniya P., Sandeep D., Amar G. Infant-type hemispheric gliomas: a review of clinical, radiologic, histopathologic, and molecular features. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23(11):e257064. doi: 10.6004/jnccn.2025.7064.
- Buckner-Wolfson E., Jung G., Kim T., Fatemi R., Liriano G., Dalvi N., Behbahani M., Chin S., Martin A., Kobets A. A case report of infant-type hemispheric glioma with a novel *GAB1-ABL2* kinase fusion treated with dasatinib. *Pediatr Neurosurg.* 2024;59(1):27–34. doi: 10.1159/000535842.
- Wen P.Y., van den Bent M., Youssef G., Cloughesy T.F., Ellingson B.M., Weller M., Galanis E., Barboriak D.P., de Groot J., Gilbert M.R., Huang R., Lassman A.B., Mehta M., Molinaro A.M., Preusser M., Rahman R., Shankar L.K., Stupp R., Villanueva-Meyer J.E., Wick W., Macdonald D.R., Reardon D.A., Vogelbaum M.A., Chang S.M. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas

- in adults. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5187–99. doi: 10.1200/JCO.23.01059.
18. Erker C., Tamrazi B., Poussaint T.Y., Mueller S., Mata-Mbamba D., Franceschi E., Brandes A.A., Rao A., Haworth K.B., Wen P.Y., Goldman S., Vezina G., MacDonald T.J., Dunkel I.J., Morgan P.S., Jaspan T., Prados M.D., Warren K.E. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):e317–29. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30173-X.
 19. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Рыжова М.В., Семенова А.И. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2025;15(3s2):220–54. doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-10. [Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobayakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., Ryzhova M.V., Semenova A.I. Primary tumors of the central nervous system. RUSSCO Clinical Guidelines, part 1.1. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors. 2025;15(3s2):220–54. (In Russ.)].
 20. Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., Friedman H.S., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Mulhern R.K., James H.E., Freeman C.R. et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1725–31. doi: 10.1056/NEJM199306173282401.
 21. Резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма *NTRK*-диагностики», 30 января 2021 г., Москва. Архив патологии. 2021;83(5):71–5. doi: 10.17116/ptol20218305171 [Resolution on the results of the Advisory Council “Optimization of the *NTRK* diagnostic algorithm”, January 30, 2021, Moscow. *Arkhiv patologii* = Archive of Pathology. 2021;83(5):71–5. (In Russ.)].
 22. Соловьева М.В., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Гордиев М.Г. Транслокации *NTRK*: от общего к частному. Медицинский совет. 2024;(21):52–61. doi: 10.21518/ms2024-534. [Soloveva M.V., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Gordiev M.G. *NTRK* translocation: from general to specific. *Meditinskiy sovet* = Medical Council. 2024;(21):52–61. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 20.04.2026. Принята в печать: 18.05.2026.

Article was received by the editorial staff: 20.04.2026. Accepted for publication: 18.05.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-116-127>

Экстраневральные миксопапиллярные эпендимомы у детей: описание серии клинических случаев и обзор литературы

И.Н. Касич¹, А.Е. Друй¹, М.А. Зайцева¹, А.В. Тараканова¹, А.В. Артемов¹, М.В. Демченкова², В.А. Филимонова³, Д.Л. Сакун³, Е.А. Сальникова¹, А.Е. Сысоев¹, А.А. Меришавян¹, М.М. Колдашева¹, В.А. Дегтярев¹, А.Н. Флегонтов¹, Д.А. Емельянова¹, Г.А. Новичкова¹, Н.С. Грачев¹, А.И. Карачунский¹, Л.И. Папуша¹

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

²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бул. Гагарина, 4;

³ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 295034, Симферополь, ул. Генерала Родионова, 3

Контактные данные: Игорь Николаевич Касич igrkas@gmail.com

Введение. Экстраневральные миксопапиллярные эпендимомы (МПЭ) крестцово-копчиковой области являются ультраредкими эпендимальными опухолями с выраженным преобладанием у детей, в мировой литературе описано не более 36 педиатрических случаев.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 5 педиатрических пациентов с экстраневральной МПЭ, верифицированной в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) в период с 2015 по 2024 г., все пациенты — девочки, медиана возраста — 8,3 года (диапазон — 4,9–15,3 года).

Результаты. У 4 (80 %) из 5 пациенток опухоль имела подкожную крестцово-копчиковую локализацию, в 1 (20 %) случае — пресакральную. Первичная диагностическая ошибка зафиксирована у 3 (60 %) пациенток, ошибочными диагнозами являлись мягкотканная саркома, примитивная нейроэктодермальная опухоль/незрелая тератома, светлоклеточная эпендимома. Все 5 опухолей морфологически соответствовали МПЭ WHO grade 2 с диффузной экспрессией GFAP. Молекулярное профилирование методом таргетного профилирования экспрессии генов (технология NanoString) выполнено 4 (80 %) из 5 пациенток, во всех случаях подтвержден диагноз МПЭ. Радикальная резекция опухоли достигнута у 4 (80 %) пациенток, ни у одной из них не зафиксировано рецидива. Уединственной пациентки с R+-резекцией отмечена прогрессия заболевания. При медиане наблюдения 43,0 мес все пациентки (n = 5) живы.

Заключение. Экстраневральные МПЭ характеризуются высокой частотой диагностических ошибок и требуют обязательного морфологического пересмотра в специализированном референсном центре. Молекулярно-генетическое профилирование методом NanoString подтверждает диагноз и демонстрирует молекулярное родство экстраневральных МПЭ со спинальными. Радикальная резекция является ключевым фактором прогноза. Ввиду риска позднего метастазирования необходимо пожизненное наблюдение пациентов.

Ключевые слова: миксопапиллярная эпендимома, экстраневральная эпендимома, подкожная эпендимома, крестцово-копчиковая область, педиатрия, редкие опухоли мягких тканей у детей

Для цитирования: Касич И.Н., Друй А.Е., Зайцева М.А., Тараканова А.В., Артемов А.В., Демченкова М.В., Филимонова В.А., Сакун Д.Л., Сальникова Е.А., Сысоев А.Е., Меришавян А.А., Колдашева М.М., Дегтярев В.А., Флегонтов А.Н., Емельянова Д.А., Новичкова Г.А., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Папуша Л.И. Экстраневральные миксопапиллярные эпендимомы у детей: описание серии клинических случаев и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):116–27.

Информация об авторах

И.Н. Касич: аспирант, врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: igrkas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-код: 7943-2287

А.Е. Друй: д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-код: 9072-9427

М.А. Зайцева: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: margarita.zayceva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

А.В. Тараканова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexandra.tarakanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>, SPIN-код: 8511-1118

А.В. Артемов: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

М.В. Демченкова: заведующая онкологическим отделением ИГОДКБ, e-mail: mdemchenkova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>, SPIN-код: 3006-8810

В.А. Филимонова: к.м.н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией РДКБ Республики Крым, e-mail: finikol@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0487-3613>, SPIN-код: 6220-9645

Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией РДКБ Республики Крым, e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>, SPIN-код: 2061-8357

Е.А. Сальникова: к.м.н., врач-детский онколог, старший научный сотрудник отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы, заведующая отделом клинико-экспертной работы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-код: 6205-7410

А.Е. Сысоев: к.м.н., врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

А.А. Меришавян: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

М.М. Колдашева: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>
В.А. Дегтярев: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vitaly.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-код: 5778-9220
А.Н. Флегонтов: аспирант, врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-код: 3106-7523
Д.А. Емельянова: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>
Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-код: 7890-1419
Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-код: 2836-2349
А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Л.И. Папуша: д.м.н., заведующая отделением нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Вклад авторов

И.Н. Касич: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, визуализация, написание текста статьи
А.Е. Друй: определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование статьи
М.А. Зайцева: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, валидация, написание текста статьи, пересмотр и редактирование статьи
А.В. Тараканова: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, валидация, визуализация, написание текста статьи, пересмотр и редактирование статьи
А.В. Артемов, М.В. Демченкова, В.А. Филимонова, Д.Л. Сакун, Е.А. Сальникова, А.Е. Сысоев, А.А. Меришавян, М.М. Колдашева, В.А. Дегтярев, А.Н. Флегонтов, Д.А. Емельянова: работа с данными, анализ данных, проведение исследования, обеспечение исследования
Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский: администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием
Л.И. Папуша: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи

Extraneural myxopapillary ependymomas in children: a case series and literature review

I.N. Kasich¹, A.E. Druy¹, M.A. Zaytseva¹, A.V. Tarakanova¹, A.V. Artyomov¹, M.V. Demchenkova², V.A. Filimonenkova³, D.L. Sakun³, E.A. Salnikova¹, A.E. Sysoev¹, A.A. Merishavyan¹, M.M. Koldasheva¹, V.A. Degtyarev¹, A.N. Flegontov¹, D.A. Emelyanova¹, G.A. Novichkova¹, N.S. Grachev¹, A.I. Karachunskiy¹, L.I. Papusha¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Blvd., 664003, Irkutsk, Russia; ³Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of Crimea; 3 General Rodionov St., 295034, Simferopol, Russia

Background. Extraneural myxopapillary ependymomas (MPE) of the sacrococcygeal region are ultra-rare ependymal tumors with a marked pediatric predominance; no more than 36 pediatric cases have been reported in the world literature.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 5 pediatric patients with extraneural MPE diagnosed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow) between 2015 and 2024. All patients were girls, the median age at diagnosis was 8.3 years (range — 4.9–15.3 years).

Results. In 4 (80 %) of 5 patients, the tumor was located subcutaneously in the sacrococcygeal or intergluteal region; in 1 case it was presacral. A primary diagnostic error was recorded in 3 (60 %) patients, incorrect diagnoses were soft tissue sarcoma, primitive neuroectodermal tumor/immature teratoma, and clear cell ependymoma. All 5 tumors were morphologically consistent with MPE WHO grade 2 with diffuse GFAP expression. Molecular profiling by targeted gene expression profiling (NanoString technology) was performed in 4 of 5 (80 %) patients and confirmed the diagnosis of MPE in all cases. Radical resection was achieved in 4 patients (80 %); none of them developed recurrence. The single patient with R+ resection demonstrated disease progression. At a median follow-up of 43.0 months, all 5 patients are alive.

Conclusions. Extraneural MPEs are characterized by a high rate of diagnostic errors and require mandatory histological review in a specialized reference center. Molecular genetic profiling using NanoString technology confirms the diagnosis and demonstrates the molecular relatedness of extraneural MPEs to their spinal counterparts. Radical resection is the key prognostic factor. Because of the risk of late metastatic spread, lifelong follow-up is required.

Key words: myxopapillary ependymoma, extraneural ependymoma, subcutaneous ependymoma, sacrococcygeal region; pediatrics; rare soft-tissue tumors in children

For citation: Kasich I.N., Druy A.E., Zaytseva M.A., Tarakanova A.V., Artyomov A.V., Demchenkova M.V., Filimonenkova V.A., Sakun D.L., Salnikova E.A., Sysoev A.E., A.A. Merishavyan, Koldasheva M.M., Degtyarev V.A., Flegontov A.N., Emelyanova D.A., Novichkova G.A., Grachev N.S., Karachunskiy A.I., Papusha L.I. Extraneural myxopapillary ependymomas in children: a case series and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):116–27.

Information about the authors

I.N. Kasich: Postgraduate Researcher, Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igrkas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-code: 7943-2287

A.E. Druy: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-code: 9072-9427

M.A. Zaytseva: Clinical Laboratory Diagnostician, Laboratory of Molecular Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: margarita.zaytseva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

A.V. Tarakanova: Pathologist, Department of Pathology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandra.tarakanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>, SPIN-code: 8511-1118

A.V. Artemov: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

M.V. Demchenkova: Head of the Department of Oncology, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: mdemchenkova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>, SPIN-code: 3006-8810

V.A. Filimonenkova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy, Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of Crimea, e-mail: finikol@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0487-3613>, SPIN-code: 6220-9645

D.L. Sakun: Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology and Hematology with Chemotherapy, Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of Crimea, e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>, SPIN-code: 2061-8357

E.A. Salnikova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Senior Researcher, Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Head of the Department of Clinical and Expert Work, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-code: 6205-7410

A.E. Sysoev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

A.A. Merishavyan: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

M.M. Koldasheva: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>

V.A. Degtyarev: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vitaly.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-code: 5778-9220

A.N. Flegontov: Postgraduate Researcher, Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-code: 3106-7523

D.A. Emelyanova: Pediatric Oncologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>

G.A. Novichkova: 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, Chief Freelance Pediatric Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-code: 7890-1419

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-code: 2836-2349

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

L.I. Papusha: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuro-Oncology and of the Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Authors' contributions

I.N. Kasich: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, writing – original draft

A.E. Druy: conceptualization, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing – review & editing

M.A. Zaytseva: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, validation, writing – original draft, writing – review & editing

A.V. Tarakanova: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, validation, visualization, writing – original draft, writing – review & editing

A.V. Artemov, M.V. Demchenkova, V.A. Filimonenkova, D.L. Sakun, E.A. Salnikova, A.E. Sysoev, A.A. Merishavyan, M.M. Koldasheva, V.A. Degtyarev, A.N. Flegontov, D.A. Emelyanova: data curation, formal analysis, investigation, resources

G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy: project administration, resources, supervision

L.I. Papusha: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing – review & editing

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

Финансирование. Исследование не имело внешнего финансирования. Работа выполнена в рамках деятельности ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. / **Funding.** This research received no external funding. The study was conducted as part of the activities of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

Введение

Миксопапиллярная эпендимома (МПЭ) – относительно редкая медленно растущая эпендимальная неоплазия, которая составляет около 13 % всех эпендимом [1, 2]. Вместе с тем МПЭ является наиболее частой опухолью терминальной нити и конуса спинного мозга и составляет до 80 % всех опухолей данной локализации [3, 4]. Повышение степени злокачественности МПЭ с I до II в актуальной 5-й классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) продиктовано накопленными данными более агрессивного биологического поведения этой неоплазии у детей [1, 4, 5]. Показано, что по результатам метилиционного анали-

за МПЭ формирует самостоятельный молекулярный класс эпендимом, что имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [6, 7].

Первичные экстракраневральные МПЭ представляют собой крайне редкий вариант заболевания, впервые описанный F. Mallory в 1902 г. Наиболее частой локализацией являются мягкие ткани крестцово-копчиковой области [8, 9]. В связи с редкостью данной патологии большинство опубликованных сообщений ограничиваются небольшими сериями наблюдений и отдельными клиническими случаями. Принципиальной особенностью экстракраневральных МПЭ по сравнению со спинальными является более частая встречаемость в детском возрасте [8, 10, 11].

Так, например, согласно исследованию P.J. Cimino et al., в котором был проведен ретроспективный анализ 49 пациентов с МПЭ (11 пациентов младше 18 лет), у 7 (64 %) детей опухоль имела экстрамедуллярную локализацию, в то время как лишь у 2 (5 %) из 38 взрослых была выявлена экстракраниальная МПЭ [10]. Экстрааксиальные МПЭ нередко ошибочно расцениваются как пилонидальная киста, сакрококцигеальная тератома, липома или нейрогенная опухоль, что обуславливает отсрочку в постановке правильного диагноза [8, 12, 13].

Целью настоящей работы является описание первой в отечественной литературе серии педиатрических клинических случаев экстракраниальных МПЭ крестцово-копчиковой области ($n = 5$) с анализом клинических, морфологических, молекулярно-генетических и терапевтических особенностей, а также обзор данных литературы об экстракраниальных МПЭ у детей и определение алгоритма долгосрочного катamnестического наблюдения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинских записей пациентов с экстракраниальной МПЭ крестцово-копчиковой области, гистологически верифицированной в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) за период с 2015 по 2024 г. Критерии включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет на момент диагностики, гистологически подтвержденная МПЭ, экстракраниальная локализация опухоли.

Сбор данных

Был проведен анализ следующих параметров: демографические характеристики (пол, возраст), клиническая картина, локализация опухоли, данные анатомической визуализации (включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)), данные гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований (включая митотическую активность и пролиферативный индекс Ki-67), объем проведенного хирургического лечения (с этой целью использовалась следующая стратификация: R0 — радикальная операция по данным визуализации, R+ — макроскопически остаточная опухоль), проведение адъювантной терапии, бессобытийная выживаемость, наличие прогрессирования заболевания, витальный статус пациентов на момент последнего наблюдения. Статус пациентов оценен 01.03.2026.

Молекулярно-генетическое исследование

Исследование, направленное на установление молекулярной подгруппы эпендимомы, было выполнено 4 из 5 пациентов, у которых из гистологического материала была выделена РНК, пригодная для проведения анализа. Принадлежность к одной из молекулярных подгрупп, закрепленных в актуальной классификации опухолей ЦНС ВОЗ, производилась на

основании таргетного профилирования экспрессии генов с использованием оригинальной панели, разработанной в лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Количественная оценка представленности мРНК транскриптов выполнялась методом молекулярных штрих-кодов nCounter NanoString (США).

Результаты

Демографические и клинические данные

В анализ были включены 5 пациентов (все — девочки) с экстракраниальной МПЭ крестцово-копчиковой области. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 8,3 года (диапазон — 4,9–15,3 года). Период постановки диагноза — с 2015 по 2024 г. Детальная клиническая характеристика представлена в табл. 1.

У 4 (80 %) из 5 пациенток опухоль локализовалась подкожно в крестцово-копчиковой или межъягодичной области (рис. 1). В 1 (20 %) случае образование было расположено пресакрально в полости малого таза, достигало гигантских размеров ($9,1 \times 8,5 \times 11,6$ см, расчетный объем — $466,6 \text{ см}^3$) и вызывало запоры, боли в животе и деформацию прямой кишки (рис. 1а, б). МРТ ЦНС выполнена всем пациенткам. Во всех случаях с подкожной локализацией было верифицировано отсутствие интраспинального распространения и инвазии в костные структуры. Ни у одной пациентки на момент диагностики не было выявлено отдаленных метастазов.

Характерной клинической картиной в 4 (80 %) из 5 случаев являлось безболезненное медленно растущее подкожное образование в области крестца, копчика или межъягодичной складки. Важно отметить, что в 3 из 5 случаев до направления в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были ошибочно установлены альтернативные диагнозы (мягкотканная саркома, светлоклеточная эпендимома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)/незрелая тератома), что обусловило отсрочку верификации диагноза.

Гистологические и иммуногистохимические характеристики

Все 5 опухолей были верифицированы как МПЭ, WHO grade 2 в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Характерными гистологическими паттернами во всех случаях были периваскулярные псевдорозетки, часто с депозицией миксоидного материала вокруг просвета сосуда или свободно среди клеток опухоли, псевдопапиллярные и/или трабекулярные структуры, гиалиноз сосудистой стенки; выраженность и распространенность этих признаков варьировала от случая к случаю (рис. 2). Подробные гистологические характеристики представлены в табл. 2. Митотическая активность находилась в диапазоне от 0 до 8 фигур на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $400 \times$ (10 HPF — $3,2 \text{ мм}^2$). В 2 случаях (№ 3 и № 5) она была расценена как

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с экстракраниальной МПЭ

Table 1. Clinical characteristics of patients with extraneural myxopapillary ependymomas (MPE)

Случай Case	Возраст, годы Age, years	Локализация Location	Данные визуализации Imaging findings	Лечение Treatment	Наблюдение, мес Follow-up, months	Рецидив/ прогрессия Recurrence/ progression	Витальный статус Vital status
№ 1	15,3	Подкожно, крестцово-копчиковая область <i>Subcutaneous, sacrococcygeal region</i>	УЗИ: гипоехогенное образование 32 мм МРТ: интраспинального распространения нет <i>US: hypoechoic lesion 32 mm</i> <i>MRI: no intraspinal extension</i>	Хирургия (R0) <i>Surgery (R0)</i>	120,5	Нет <i>No</i>	Жива, без признаков заболевания <i>Alive, no evidence of disease</i>
№ 2	6,4	Пресакрально, малый таз <i>Presacral, pelvis</i>	УЗИ/КТ/МРТ: гигантское образование малого таза с компрессией прямой кишки, вовлечение копчика <i>US/computed tomography/MRI: giant pelvic mass with rectal compression, coccyx involvement</i>	ХТ (ЦФ × 1) → биопсия → ХТ (IPE × 4) → стабилизация → хирургия (R+) → ХТ (I2 Vad × 1) → прогрессия → ХТ (Топо/Карбо × 3) → стабилизация → хирургия (R+) → ХТ (CF × 1) → биопсия → ХТ (IPE × 4) → стабилизация → хирургия (R+) → ХТ (I2 Vad × 1) → прогрессия → ХТ (Топо/Карбо × 3) → стабилизация → хирургия (R+)	100,1	Прогрессия (4,8 мес) <i>Progression (4.8 months)</i>	Жива, стабилизация заболевания <i>Alive, stable disease</i>
№ 3	8,3	Подкожно, копчиковая область <i>Subcutaneous, coccygeal region</i>	МРТ: подкожное образование, интраспинального распространения и инвазии в кости нет <i>MRI: subcutaneous lesion, no intraspinal extension and bone invasion</i>	Хирургия (R0) <i>Surgery (R0)</i>	43,0	Нет <i>No</i>	Жива, без признаков заболевания <i>Alive, no evidence of disease</i>
№ 4	11,3	Подкожно, крестцово-копчиковая область <i>Subcutaneous, sacrococcygeal region</i>	МРТ: подкожное образование крестцово-копчиковой области, интраспинального распространения нет <i>MRI: subcutaneous sacrococcygeal lesion, no intraspinal extension</i>	Хирургия (R0) <i>Surgery (R0)</i>	24,0	Нет <i>No</i>	Жива, без признаков заболевания <i>Alive, no evidence of disease</i>
№ 5	4,9	Подкожно, межъягодичная складка/копчиковая область <i>Subcutaneous, intergluteal fold/coccygeal region</i>	УЗИ: образование 21 × 19 × 21 мм МРТ: мягкотканное образование Co1–Co3 <i>US: 21 × 19 × 21 mm</i> <i>MRI: soft tissue lesion Co1–Co3</i>	Хирургия (R0) <i>Surgery (R0)</i>	13,5	Нет <i>No</i>	Жива, без признаков заболевания <i>Alive, no evidence of disease</i>

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; ХТ — химиотерапия; ЦФ — циклофосфамид; IPE — этопозид/цисплатин/ифосфамид; I2Vad — ифосфамид/винкристин/доксорубин; Топо/Карбо — топотекан/карбоплатин.

Note. US — ultrasound; MRI — magnetic resonance imaging; CT — chemotherapy; R0 — radical resection (no residual tumor on imaging); R+ — presence of residual tumor tissue; CF — cyclophosphamide; IPE — etoposide/cisplatin/ifosfamide; I2Vad — ifosfamide/vincristine/doxorubicin; Topo/Carbo — topotecan/carboplatin.

повышенная. Наиболее неблагоприятные характеристики отмечены у пациентки № 5: митотическая активность 5–8/10 HPF с наличием патологических фигур и Ki-67 очагово до 20 %. Ни в одном случае не обнаружено очагов некроза. Экспрессия маркера глиальной дифференцировки GFAP наблюдалась во всех случаях — признак, позволяющий отличить МПЭ от других опухолей данной локализации [10, 14, 15].

Молекулярно-генетическая верификация

Во всех проанализированных случаях (4 из 5 пациенток) профиль экспрессии генов опухолевой ткани полностью соответствовал категории «миксопапиллярная эпендимомы спинного мозга» (SP-MPE) и был неотличим от соответствующих опухолей спинальной локализации, что подтвердило глиальное происхождение опухолей и их молекулярное родство со спи-

нальными МПЭ. Данный результат согласуется с единственным ранее описанным случаем молекулярного профилирования экстракраниальной МПЭ у ребенка, в котором опухоль также кластеризовалась в категорию МПЭ по профилю метилирования ДНК [14].

Лечение и исход

Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение, в 4 (80 %) из 5 случаев достигнута R0-резекция. Невозможность достижения R0-резекции у пациентки № 2, несмотря на повторные оперативные вмешательства, была обусловлена гигантскими размерами пресакральной опухоли с ее интимным прилежанием к прямой кишке, тазовым стенкам и крестцово-подвздошному сочленению.

ХТ проводилась только пациентке № 2 в связи с ошибочным первичным гистологическим диагно-

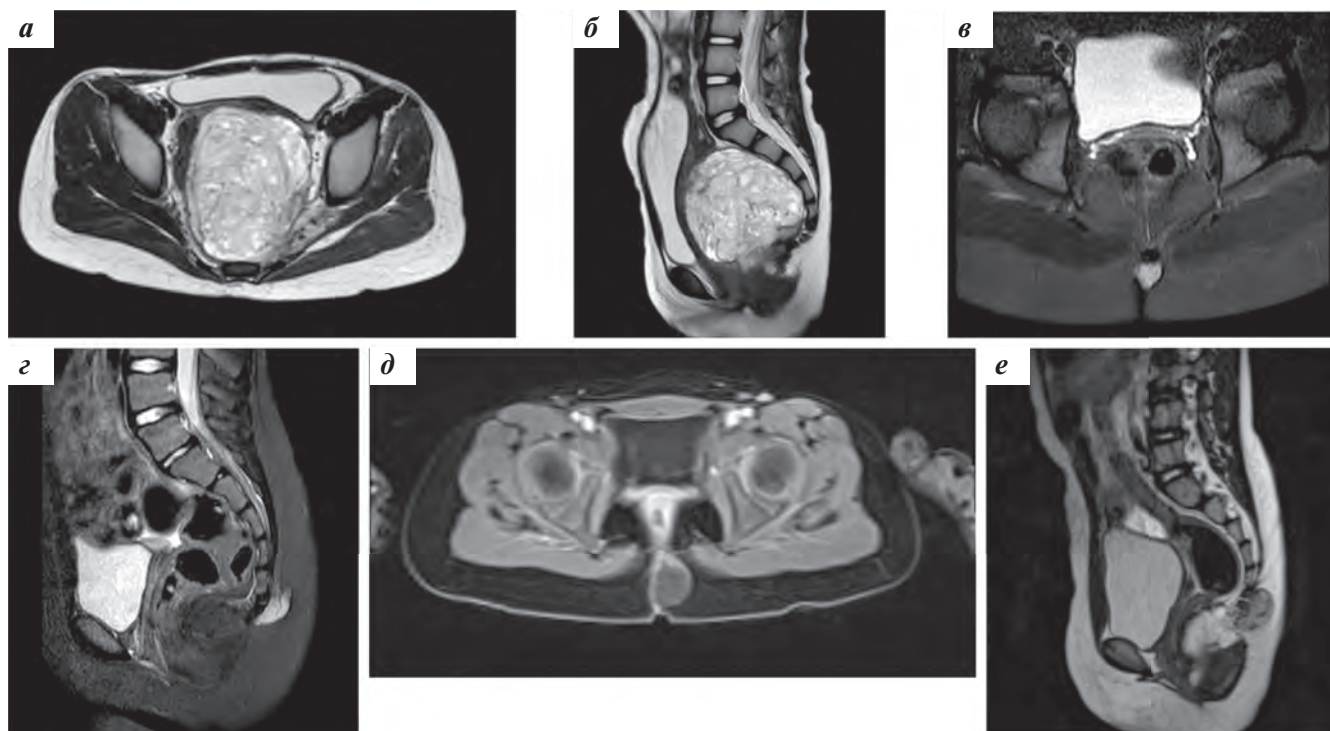


Рис. 1. МРТ пациенток с экстракраниальными МПЭ: а, б — случай № 2 (T2-взвешенное изображение): аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции, опухоль заполняет полость малого таза, компримирует прямую кишку, тесно прилегает к копчику без вовлечения костных структур и интраспинального распространения; в, г — случай № 3 — T2-взвешенное изображение: аксиальная проекция (в), T1-взвешенное изображение с контрастным усилением, сагиттальная проекция (г), небольшое гиперинтенсивное подкожное образование копчиковой области, без интраспинального распространения; д, е — случай № 5 (T2-взвешенное изображение): аксиальная (д) и сагиттальная (е) проекции, образование в межъягодичной складке, прилежащее к копчику, без признаков интраспинального распространения

Fig. 1. MRI of patients with extraneural MPE: а, б — case No. 2 (T2-weighted image): axial (а) and sagittal (б) projection, the tumor fills the pelvic cavity, compresses the rectum, closely adheres to the coccyx without bone involvement or intraspinal extension; в, г — case No. 3: T2-weighted image, axial (в), T1-weighted image post-contrast, sagittal (г), small hyperintense subcutaneous lesion of the coccygeal region, without intraspinal extension; д, е — case No. 5 (T2-weighted image): axial (д) and sagittal (е) projections, lesion in the intergluteal fold adjacent to the coccyx, without signs of intraspinal extension

Таблица 2. Гистологическая и ИГХ-характеристики опухолей

Table 2. Histological and immunohistochemical characteristics of tumors

Случай Case	Гистологическая картина Histological findings	ИГХ-позитивность IHC positivity	ИГХ-негативность IHC negativity	Митозы/10 HPF Mitoses/10 HPF	Ki-67
№ 1	Папиллярный паттерн с муциноподобной стромой, солидные зоны с микрокистами, гиалинизированные сосуды <i>Papillary pattern with mucin-like stroma, solid areas with microcysts, hyalinized vessels</i>	GFAP (тотальная/total), S100, Vimentin; фокально/focal: PanCK	EMA, SALL4, AFP, Chromogranin A, Synaptophysin, NF	0	До/up to 10 %
№ 2	Трабекулярный и очаговый папиллярный паттерн, розеткоподобные структуры, миксоидные участки, гиалинизированные сосуды, эозинофильные глобулы, микрокальцинаты <i>Trabecular and focal papillary pattern, rosette-like structures, mucoid areas, hyalinized vessels; eosinophilic globules, microcalcifications</i>	GFAP, NSE; фокально/focal dot-like: EMA; фокально/focal: PanCK	SALL4, AFP, CD30, PR, Synaptophysin, Chromogranin A	≤ 1	3–4 %
№ 3	Периваскулярные псевдорозетки, фибриллярный матрикс с микрокистами, тонкая фиброзная капсула, гиалинизированные сосуды <i>Perivascular pseudorosettes, fibrillary matrix with microcysts, thin fibrous capsule, hyalinized vessels</i>	GFAP, S100	NF, Chromogranin A, CD34 (клетки опухоли/tumor cells), EMA, Synaptophysin, SMA, NSE, PanCK	4 (повышена/elevated)	До/up to 10 %
№ 4	Папиллярные структуры и полости с муцином, короткие трабекулы, фиброзная капсула <i>Papillary structures and mucin-filled cavities, short trabeculae, fibrous capsule</i>	GFAP (диффузная/diffuse), S100 (диффузная/diffuse); фокально: CK7	EMA, PanCK, SALL4, Oct3/4, AFP, SATB2, CK20, CK5/6, Mammoglobin, GATA3	1	Нет данных Data not available
№ 5	Дольчато-папиллярное строение высокой клеточности, периваскулярные розетки, кровоизлияния, гемосидерин, гиалиноз, дискогезивные клетки, фокусы миксоматоза, фрагмент хрящевой ткани копчика <i>Lobular-papillary architecture with high cellularity, perivascular rosettes, hemorrhages, hemosiderin, hyalinosis, discohesive cells, foci of myxomatosis, fragment of coccygeal cartilage</i>	GFAP (диффузная/diffuse), S100, CD99, Vimentin; фокально/focal: PanCK; INI1	EMA, Synaptophysin, ERG, Chromogranin A, CK19, CD30, SALL4, Oct3/4, AFP	5–8 (повышена, патологические формы/elevated, atypical figures)	10 % (очаги до/focal up to 15–20 %)

Note. HPF — high-power fields (× 400).

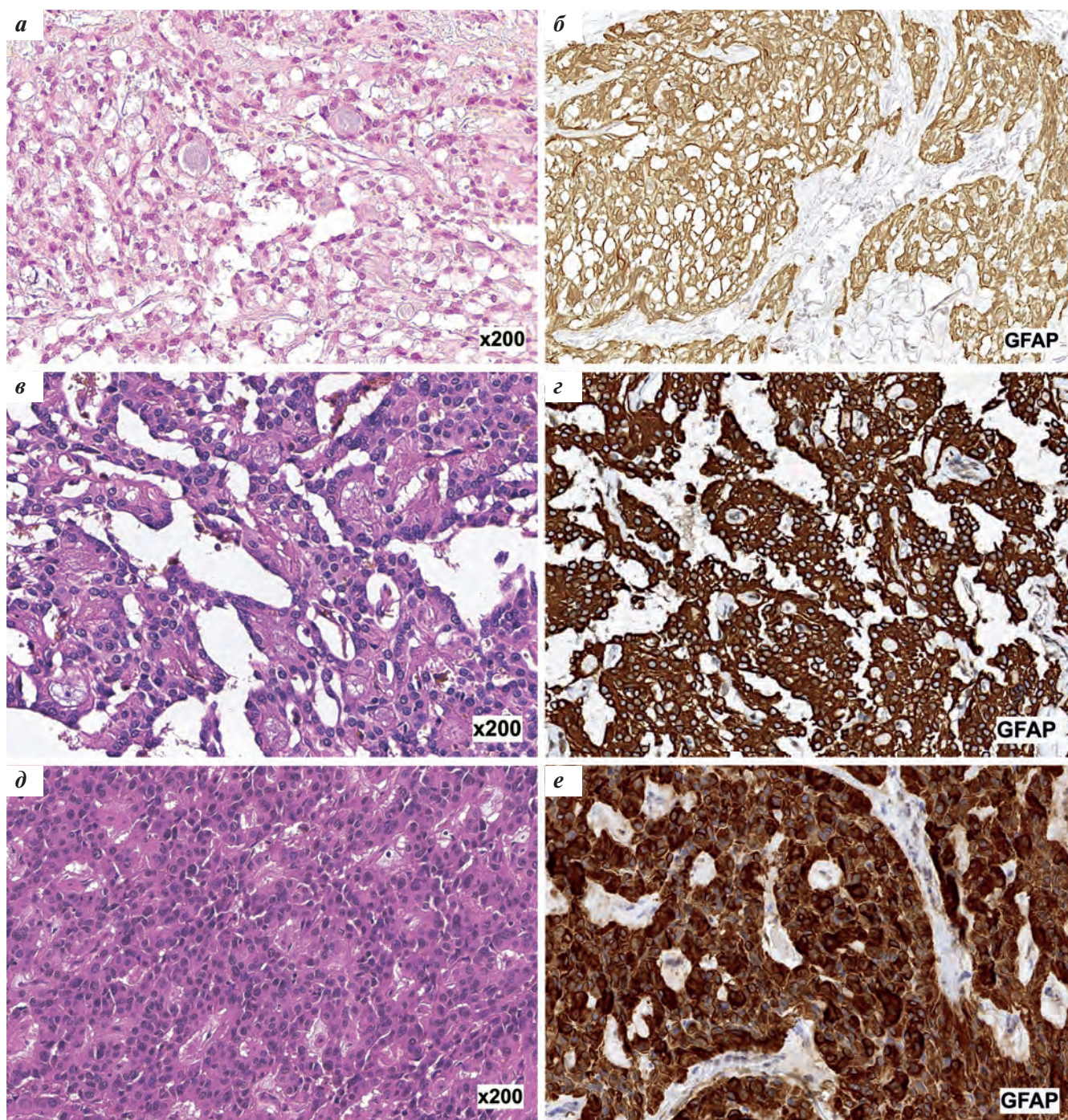


Рис. 2. Микропрепараты пациенток: а, б — случай № 1: папиллярный паттерн, муциноподобная строма, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (а), тотальная экспрессия опухолевыми клетками, ИГХ с GFAP (б); в, г — случай № 3: периваскулярные псевдорозетки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (в), диффузная позитивность, периваскулярные структуры, ИГХ с GFAP (г); д, е — случай № 5: высокая клеточность, патологические фигуры митоза, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (д), выраженная диффузная позитивность, ИГХ с GFAP (е)

Fig. 2. Histological slides of patients: а, б — case No. 1: papillary pattern, mucin-like stroma, hematoxylin-eosin, $\times 200$ (а), total expression by tumor cells, IHC for GFAP (б); в, г — case No. 3: perivascular pseudorosettes, hematoxylin-eosin, $\times 200$ (в), diffuse positivity, perivascular structures, IHC for GFAP (г); д, е — case No. 5: high cellularity, atypical mitotic figures, hematoxylin-eosin, $\times 200$ (д), marked diffuse positivity, IHC for GFAP (е)

зом (ПНЭО/незрелая тератома). До и после частичного удаления опухоли пациентка получила несколько линий полихимиотерапии, включая 1 блок с ЦФ, 4 блока по схеме IPE, 1 блок по схеме I2Vad, 3 блока по схеме Торо/Carbo, которая позволила лишь временно стабилизировать заболевание без достижения стойкого регресса опухоли (см. табл. 1). После пересмотра гистологического материала в референсном центре

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева диагнозы ПНЭО и незрелой тератомы были исключены, верифицирована МПЭ, в связи с чем дальнейшее проведение ХТ признано нецелесообразным. Пациентке выполнены 2 повторные операции в целях редукции объема опухоли, по данным послеоперационной визуализации достигнуто сокращение размеров опухоли на 80 %.

Лучевая терапия не проводилась ни в одном случае.

При медиане наблюдения 43,0 мес (диапазон — 13,5–120,5 мес) все 5 пациенток живы. Из 4 пациенток с R0-резекцией ни у одной не зафиксировано рецидива заболевания. Максимальный срок наблюдения составил 120,5 мес (более 10 лет, пациентка № 1) без признаков рецидива. Единственный случай прогрессии зафиксирован у пациентки № 2 (R+-резекция), на момент последнего наблюдения (100,1 мес) — стабильная картина заболевания.

Все пациентки находятся под динамическим наблюдением по следующему протоколу: МРТ зоны операции и всего нейроаксиса с контрастным усилением, МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением и УЗИ органов брюшной полости — каждые 3 мес на 1-м году наблюдения, каждые 4 мес на 2-м году, каждые 6 мес на 3–4-м году и каждые 12 мес начиная с 5-го года наблюдения.

Обсуждение

Экстраневральные МПЭ представляют собой крайне редкие опухоли, впервые описанные F. Mallory в 1902 г. [9]. В связи с редкостью данной нозологии большинство опубликованных наблюдений представлены в виде небольших серий и отдельных клинических случаев. По данным систематического обзора Lo Piccolo et al. (2025), на сегодняшний день опубликовано 47 работ, посвященных педиатрическим экстраневральным МПЭ, суммарно описывающих 36 случаев [8]. Однако большинство этих сообщений относятся к периоду 1972–2006 гг. и не содержат полноценного морфологического, ИГХ- и визуализационного контроля, что не позволяет достоверно подтвердить диагноз в соответствии с современными критериями. В связи с этим дальнейший анализ основан на публикациях после 2006 г., суммарно описывающих 18 педиатрических пациентов [8, 10, 11, 14, 16–19]. Наша серия из 5 наблюдений представляет собой одну из наиболее крупных педиатрических когорт пациентов наряду с клиническими сериями P.J. Cimino et al. (2014; $n = 7$), E. Schiavello et al. (2018; $n = 6$) и K. Chatzopoulos et al. (2024; $n = 3$) [10, 11, 14]. Необходимо отметить, что серия, представленная E. Schiavello et al., является нозологически неоднородной: из 6 пациентов к МПЭ относились 3 случая, централизованный референс гистологического диагноза был проведен лишь в 4 из 6 случаев, при этом диагноз МПЭ был подтвержден только в 2, тогда как в других 2 был верифицирован диагноз «классическая эпендимома II степени злокачественности» [11].

Патогенез экстраневральных МПЭ крестцово-копчиковой области связан с эктопическими эпендимальными клеточными гнездами, происходящими из кокцигеального медуллярного рудимента (vestigium medullare coccygeale) — остатка каудального конца нервной трубки, который обнаруживается у большинства детей до 17 лет и может служить источником неопластической трансформации [8, 12]. Данный эмбриологический субстрат объясняет педи-

атрическую предрасположенность к экстраневральным формам.

В работе K. Chatzopoulos et al. одному пациенту был проведен анализ профиля метилирования ДНК опухоли: она кластеризовалась в категорию МПЭ [14]. В нашей серии молекулярно-генетическое исследование методом NanoString было выполнено 4 (80 %) из 5 пациенток, что является наибольшей опубликованной выборкой молекулярно-генетически верифицированных экстраневральных МПЭ у детей. Во всех 4 случаях профиль экспрессии генов соответствовал категории SP-MPE, что подтвердило диагноз на молекулярном уровне и свидетельствует о едином патогенезе экстраневральных и спинальных МПЭ вне зависимости от анатомической локализации опухоли.

В нашей серии случаев медиана возраста составила 8,3 года, диапазон — 4,9–15,3 года, что аналогично возрастному диапазону других педиатрических когорт [8, 11, 14]. Примечательно, что все 5 пациентов в нашей серии — девочки. Для оценки данного наблюдения нами был проведен анализ гендерного распределения в опубликованных педиатрических сериях наблюдений и описаниях отдельных клинических случаев экстраневральных МПЭ за период с 2014 по 2025 г. Суммарно за указанный временной период в мировой литературе описано 18 педиатрических случаев экстраневральной МПЭ, из которых 7 — лица мужского пола и 11 — женского (мужской пол:женский пол — 7:11) [8, 10, 11, 14, 16–19]. С учетом наших данных суммарное соотношение составляет 7:16 в пользу лиц женского пола. Таким образом, в описанных педиатрических когортах последнего десятилетия прослеживается тенденция к умеренному преобладанию девочек, что контрастирует с более ранними данными E.B. Helwig и J.B. Stern (мужской пол:женский пол — 15:17) и тезисами о сбалансированном половом распределении в смешанных детско-взрослых сериях [13]. Следует, однако, подчеркнуть, что в силу крайне малого суммарного числа наблюдений данная тенденция не может считаться статистически подтвержденной, а половое преобладание в отдельных сериях нередко отражает случайность в условиях ультраредкой нозологии.

В табл. 3 суммированы ключевые характеристики опубликованных серий случаев и единичных клинических наблюдений пациентов с экстраневральными МПЭ за период 2014–2025 гг., включая настоящую серию.

Сравнительный анализ показывает, что настоящая серия по демографическим характеристикам, локализации и хирургической тактике сопоставима с зарубежными когортами. Подкожная крестцово-копчиковая локализация, преобладающая в нашей серии (80 %), соответствует типичному расположению экстраневральных МПЭ во всех опубликованных когортах. При анализе нашей серии мы дополнительно попытались оценить возможную связь между

Таблица 3. Сводная характеристика опубликованных серий наблюдений и клинических случаев пациентов с экстракраниальными МПЭ за период 2014–2025 гг.

Table 3. Summary characteristics of published case series and individual clinical cases of patients with extraneural MPE from 2014 to 2025

Серия наблюдений/клинический случай Case series/ individual case	n	Возраст Age	Объем операции Extent of surgery	Поражение ЦНС CNS involvement	ХТ CT	Лучевая терапия Radiotherapy	Длительность наблюдения Follow-up duration	Живы, n Alive, n	Локальный рецидив/прогрессия Local recurrence/ progression	Отдаленные метастазы Distant metastases
P.J. Cimino et al., 2014 [10]	7	7,4 года (3 недели – 17 лет) 7.4 years (3 weeks – 17 years)	R0	Нет No	Нет No	Нет No	5 лет/years	7	0	0
M.S. Dogan et al., 2016 [16]	1	9 лет/years	R0	Нет No	Нет No	Нет No	6 мес/months	1	0	0
E. Schiavello et al., 2018 [11]	6*	10 (4–16) лет/years	R0 (2), R+ (4)	Инвазия копчика (2) Coccyx invasion (2)	Да (1) Yes (1)	Да (1) Yes (1)	12,8 года/years	6	2	Паховые лимфатические узлы и крестцовые позвонки (1), параутеринная область и легкие (1) Inguinal lymph nodes & sacral vertebrae (1); para-uterine region & lungs (1)
I.G. Vetrano et al., 2018 [17]	1	11 месяцев/months	R0	Нет No	Нет No	Нет No	1 год/year	1	0	0
T. Gupta et al., 2020 [18]	1	9 лет/years	R0	Нет No	Нет No	Нет No	18 мес/months	1	0	0
G.W. Johnson et al., 2023 [19]	1	14 месяцев/months	R0	Нет No	Нет No	Нет No	5 лет/years	1	0	0
K. Chatzopoulos et al., 2024 [14]	3	8 (6–11) лет/years	R0 (2), R+ (1)	Нет No	Нет No	Нет No	60 (6–116) мес/months	3	1	0
R. Lo Piccolo et al., 2025 [8]	1	6 лет/years	R0	Нет No	Нет No	Нет No	6 мес/months	1	0	0
Настоящая серия Present series	5	6 лет/years 8,3 (4,9–15,3) года/years	R0 (4), R+ (1)	Нет No	Да (1) Yes (1)	Нет No	43,0 (13,5–120,5) мес/months	5	1	0

Примечание. * – МПЭ выявлена у 3 из 6, серия нозологически неоднородна.

Note. CNS – central nervous system; * – of whom 3 out of 6 had MPE, the series is nosologically heterogeneous.

возрастом пациентки и анатомическим расположением первичного очага опухолевого поражения. Убедительной возрастной закономерности выявлено не было: подкожные опухоли наблюдались в различных возрастных периодах детства – от дошкольного до подросткового, тогда как единственный пресакральный случай не позволяет сделать вывод о специфической возрастной предрасположенности. При сопоставлении наших данных с опубликованными ранее педиатрическими сериями экстракраниальной МПЭ подкожные и пресакральные/тазовые варианты описаны в широком и перекрывающемся возрастном диапазоне, что не позволяет рассматривать возраст как фактор, определяющий топографию опухоли [8, 10, 11].

Частота R0-резекций в настоящей серии (80 %) сопоставима с данными P. Cimino et al. (100 %), но существенно превышает показатели итальянской серии AIEOP, в которой тотальная резекция была достигнута лишь у 2 (33 %) из 6 пациенток [10, 11]. Отсутствие рецидивов и метастазов после R0-резек-

ций (0/4) согласуется с результатами P. Cimino et al. (0/7) [10]. В серии K. Chatzopoulos et al. локальный рецидив был зафиксирован у 1 из 3 пациентов после R0-резекции [14]. В когорте AIEOP с преобладанием субтотальных резекций (4/6) рецидив с последующим метастатическим распространением был зафиксирован у 2 (33,3 %) из 6 пациентов [11]. Примечательно полное отсутствие летальных исходов как в настоящей серии, так и в подавляющем большинстве опубликованных педиатрических когорт, что отражает в целом благоприятный прогноз экстракраниальных МПЭ при достижении R0-резекции.

Ошибки первичной диагностики представляют одну из ключевых проблем при экстракраниальных МПЭ. В нашей когорте первичная диагностическая ошибка зафиксирована у 3 (60 %) из 5 пациенток. Ошибочными диагнозами были мягкотканная саркома, светлоклеточная эпендимома, ПНЭО/незрелая тератома, тогда как в литературе МПЭ чаще ошибочно диагностируются как пилонидальная киста, тератома или липома [8, 14].

Ключевую роль в дифференциальной диагностике МПЭ играет ИГХ-исследование. Так, диффузная экспрессия GFAP, выявленная во всех 5 случаях нашей серии, является надежным маркером глиальной природы опухоли. По данным K. Chatzopoulos et al., экстракраневральные МПЭ характеризуются сильной экспрессией GFAP, экспрессией виментина и CD99, вариативной экспрессией S100, при этом ЕМА отсутствует или представлена единичными точечными реакциями, в отличие от интраспинальных МПЭ, где ЕМА обычно выражена [14]. Данная особенность наблюдалась и в нашей серии — ЕМА была негативной или минимально фокальной во всех случаях. Случаи диагностических ошибок в нашей когорте свидетельствуют о необходимости рутинного пересмотра гистологических препаратов в специализированных референсных центрах.

Радикальное удаление опухоли является основным методом лечения и ведущим прогностическим фактором экстракраневральных МПЭ [10, 11, 14, 20]. В нашей серии R0-резекция была достигнута у 4 (80 %) из 5 пациенток, и ни в одном случае с радикально удаленной опухолью не было отмечено развития рецидива заболевания при сроках наблюдения от 13,5 до 120,5 мес, тогда как единственный случай локальной прогрессии имел место у пациентки с нерадикально удаленной пресакральной опухолью. Согласно данным литературы, при нарушении целостности капсулы интраоперационно или при частичной/субтотальной резекции частота рецидивов/прогрессии заболевания может достигать 41 %, тогда как после радикального удаления — около 10 % [8].

Роль адъювантной ХТ и лучевой терапии при экстракраневральных МПЭ остается предметом дискуссии ввиду отсутствия исследований и крайне малого числа наблюдений [8, 14]. Лучевая терапия не проводилась ни одной пациентке из нашей когорты. На сегодняшний день большинство авторов рекомендуют лучевую терапию лишь при нерадикальной резекции или рецидиве заболевания [11, 12]. Так, лучевая терапия в дозе 45–54 Гр может быть рассмотрена при неполной резекции, рецидивирующем или метастатическом заболевании, однако доказательная база остается ограниченной отдельными случаями и малыми сериями наблюдений [2, 21]. В работе R. Lo Piccolo et al. подчеркивается высокий риск долгосрочной токсичности лучевой терапии у детей (нарушения функции яичников, хронические циститы, проктиты), что является существенным аргументом в пользу хирургического подхода без адъювантного лечения у пациентов с R0-резекцией [8]. Роль ХТ при экстракраневральных МПЭ остается неопределенной: в отличие от спинальных МПЭ для экстракраневральных форм отсутствуют данные о доказанном ответе на цитостатическую терапию при первичном заболевании, имеющиеся сообщения о применении темозоломида и лапатиниба ограничены случаями рецидивирующих и метастатических МПЭ [8, 22]. В нашей серии ХТ применялась только у пациентки № 2, что было

обусловлено ошибочной диагностикой и расценивалось ретроспективно как онкологически нецелесообразное назначение [11, 14].

В нашей когорте продемонстрирован интересный парадокс между гистологическими характеристиками и клиническим исходом. Наиболее неблагоприятные морфологические черты серии — митотическая активность 5–8/10 HPF с патологическими формами митоза, Ki-67 до 20 %, высокая клеточность и дискогезивные клетки — отмечены у самой молодой пациентки (№ 5, 4,9 года). Подобные показатели пролиферативной активности превышают уровни, описанные K. Chatzopoulos et al. [14], следует отметить, что для спинальных эпендимом Ki-67 около 7 % ассоциирован с худшим прогнозом [23]. Однако прогностическое значение этих показателей при экстракраневральных МПЭ остается неизученным ввиду крайне малого числа наблюдений. Тем не менее при сроке наблюдения 13,5 мес после R0-резекции у данной пациентки нет признаков рецидива [8]. Повышенная митотическая активность наблюдалась и у пациентки № 3 (4 митоза/10 HPF), однако при сроке наблюдения 43,0 мес после R0-резекции рецидива также не выявлено. Полученные данные позволяют предположить, что повышенная митотическая активность, по всей видимости, не является самостоятельным предиктором рецидива при условии достижения R0-резекции, хотя для окончательного вывода необходим более длительный период наблюдения.

Еще одним значимым наблюдением в нашей серии является отсутствие метастазов у всех 5 пациенток при медиане наблюдения 43,0 мес. Это контрастирует с данными серии, представленной E. Schiavello et al., в которой метастазы были выявлены у 2 (33,3 %) из 6 пациентов — в лимфатических узлах, легких и костях — при медиане наблюдения 12,8 года [11]. Следует, однако, учитывать, что итальянская серия нозологически неоднородна и включает как миксопапиллярные, так и классические варианты эпендимом, а также характеризуется существенно большей продолжительностью наблюдения по сравнению с нашей когортой. Интерпретация исторических наблюдений случаев МПЭ с легочными метастазами затруднена из-за отсутствия полноценных морфологических и ИГХ-описаний по нынешним стандартам, поэтому с формальной точки зрения не всегда возможно однозначно подтвердить диагноз МПЭ в современном понимании [24–26]. Возможность отдаленного метастазирования при спинальной форме МПЭ подтверждена современными наблюдениями: в работе A. Fecker et al. описан случай спинальной МПЭ у 29-летней пациентки с метастатическим поражением паренхимы легких, плевры и внутрисосудистым опухолевым поражением легочных артерий, клинически имитировавшим тромбоэмболию легочной артерии [27]. В этой же работе авторы суммировали современные наблюдения экстракраневрального метастазирования МПЭ за 1999–2022 гг. преимущественно у взрослых пациентов, включая поражение легких, печени, лимфати-

ческих узлов, плевры, грудной стенки, шейки матки и паравerteбральных мягких тканей [27]. В современных педиатрических сериях экстраневральных МПЭ и описаниях клинических случаев, за исключением итальянской серии AIEOP [11], отдаленное метастазирование при МПЭ не встречается [8, 10, 14, 16–19], что согласуется с данными нашей серии. Тем не менее работы E. Schiavello et al. и A. Fecker et al. демонстрируют, что эпидимальные опухоли крестцово-копчиковой области потенциально способны к метастатическому распространению, включая легкие [11, 27], что требует длительного наблюдения [8, 10, 11, 14].

Стандартизированных протоколов наблюдения при экстраневральных МПЭ на сегодняшний день не существует. На основании анализа литературы R. Lo Piccolo et al. рекомендуют включать в программу наблюдения МРТ ЦНС с контрастным усилением, МСКТ органов грудной клетки. Аналогичной тактики придерживаются E. Schiavello et al., в серии которых оба случая метастатического распространения были выявлены именно при плановых контрольных обследованиях [8, 11]. Вместе с тем необходимо признать, что включение МСКТ органов грудной клетки в алгоритм катamnестического наблюдения носит дискуссионный характер. Как было сказано выше, в международных публикациях последнего десятилетия и в нашей серии, несмотря на проводимую рутинно МСКТ органов грудной клетки в рамках катamnестического наблюдения, легочных метастазов не было выявлено ни в одном случае с гистологически и молекулярно-генетически верифицированной МПЭ. Тем не менее понимание, что МПЭ потенциально способны к отдаленному метастатическому распространению, хоть и описанные в литературе случаи скорее являются казуистическими, приводит нас к выводу, что всем пациентам с экстрааксиальной МПЭ при первичном стадировании неопластического процесса показано проведение МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением в целях исключения метастатического поражения легких. В дальнейшем в случае R0-резекции и при отсутствии метастатических очагов рутинное проведение МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением является нецелесообразным.

Таким образом, мы предлагаем следующий алгоритм катamnестического наблюдения: МРТ зоны операции и всего нейроксиса с контрастным усилением каждые 3 мес на 1-м году наблюдения, каждые 4 мес на 2-м году, каждые 6 мес на 3–4-м году и каждые 12 мес начиная с 5-го года наблюдения. МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением и УЗИ органов брюшной полости целесообразно включать в схему наблюдения в случае R+-резекция и/или наличия метастатических очагов на момент постановки диагноза, а также при рецидиве заболевания.

Настоящая работа имеет ряд ограничений, присущих ретроспективным исследованиям редких нозологий. Во-первых, небольшой размер выборки ($n = 5$)

ограничивает статистическую мощность анализа и не позволяет делать однозначные выводы о прогностических факторах. Во-вторых, ретроспективный характер исследования и длительный период набора пациентов (10 лет) обусловили гетерогенность объема диагностического обследования и клинического наблюдения между случаями. В-третьих, медиана наблюдения 43,0 мес (диапазон – 13,5–120,5 мес) является относительно короткой с учетом способности экстраневральных МПЭ к позднему метастазированию, что не позволяет делать окончательных выводов об отдаленных результатах.

Несмотря на указанные ограничения, настоящая серия представляет одну из наиболее крупных педиатрических когорт пациентов с экстраневральной МПЭ с детальной клинко-морфологической характеристикой и длительным наблюдением, внося вклад в расширение мировой базы знаний об этом крайне редком заболевании. Дальнейшие мультицентровые проспективные исследования и создание международного реестра педиатрических экстраневральных МПЭ представляются необходимыми для разработки стандартизированных алгоритмов диагностики и лечения.

Заключение

Экстраневральные МПЭ являются исключительно редкими опухолями с характерным педиатрическим преобладанием, обусловленным персистенцией эктопических эпидимальных гнезд кокцигеального медулярного рудимента. Наша серия из 5 наблюдений представляет первый опыт описания данной нозологии в отечественной педиатрической онкологии и входит в число наиболее крупных педиатрических когорт, опубликованных в мировой литературе.

Ключевым выводом настоящей работы является подтверждение центральной роли R0-резекции как основного прогностического фактора. Высокая частота первичных диагностических ошибок (60 %) диктует необходимость повышения осведомленности детских хирургов, онкологов и патологоанатомов об этой нозологии. Важнейшим результатом нашей серии является молекулярно-генетическое подтверждение диагноза методом NanoString у 4 (80 %) из 5 пациентов: во всех случаях опухоль идентифицирована как МПЭ (SP-MPE), что подтверждает единый патогенез экстра- и интраневральных МПЭ и их молекулярное родство.

Ввиду риска поздних рецидивов и редкого, но возможного метастатического распространения пациенты с экстраневральной МПЭ требуют пожизненного катamnестического наблюдения с индивидуализацией объема обследования в зависимости от радикальности операции и клинических факторов риска.

Накопление педиатрических серий наблюдений и создание национальных и международных регистров являются приоритетными задачами для выработки стандартизированных алгоритмов диагностики и лечения этой ультраредкой нозологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bandopadhyay P., Silvera V.M., Ciarlini P.D.S.C., Malkin H., Bi W.L., Berghthold G., Faisal A.M., Ullrich N.J., Marcus K., Scott R.M., Beroukhi R., Manley P.E., Chi S.N., Ligon K.L., Goumnerova L.C., Kieran M.W. Myxopapillary ependymomas in children: imaging, treatment and outcomes. *J Neurooncol.* 2016;126(1):165–74. doi: 10.1007/s11060-015-1955-2.
- Agbahiwe H.C., Wharam M., Batra S., Cohen K., Terezakis S.A. Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):421–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.001.
- Bagley C.A., Wilson S., Kothbauer K.F., Bookland M.J., Epstein F., Jallo G.I. Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas. *Neurosurg Rev.* 2009;32(3):321–34. doi: 10.1007/s10143-009-0190-8.
- Mu W., Dahmouh H. Classification and neuroimaging of ependymal tumors. *Front Pediatr.* 2023;11:1181211. doi: 10.3389/fped.2023.1181211.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Witt H., Gramatzki D., Hentschel B., Pajtl K.W., Felsberg J., Schackert G., Löffler M., Capper D., Sahm F., Sill M., von Deimling A., Kool M., Herrlinger U., Westphal M., Pietsch T., Reifenberger G., Pfister S.M., Tonn J.C., Weller M. DNA methylation-based classification of ependymomas in adulthood: implications for diagnosis and treatment. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1616–24. doi: 10.1093/neuonc/noy118.
- Neumann J.E., Spohn M., Obrecht D., Mynarek M., Thomas C., Hasselblatt M., Dorostkar M.M., Wefers A.K., Frank S., Monoranu C.M., Koch A., Witt H., Kool M., Pajtl K.W., Rutkowski S., Glatzel M., Schüller U. Molecular characterization of histopathological ependymoma variants. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):305–18. doi: 10.1007/s00401-019-02090-0.
- Lo Piccolo R., Cianci M. C., Sardi I., Di Nicola M., Buccoliero A.M., Caporalini C., Morabito A. Paediatric extra-axial myxopapillary ependymoma: what to expect? Case report and literature review. *Front Oncol.* 2025;15:1519842. doi: 10.3389/fonc.2025.1519842.
- Mallory F.B. Three gliomata of ependymal origin; two in the fourth ventricle, one subcutaneous over the coccyx. *J Med Res.* 1902;8(1):1–10. PMID: 19971482; PMCID: PMC2105986.
- Cimino P.J., Agarwal A., Dehner L.P. Myxopapillary ependymoma in children: a study of 11 cases and a comparison with the adult experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(11):1969–71. doi: 10.1002/pbc.25125.
- Schiavello E., Biassoni V., Antonelli M., Modena P., Cesaro S., Pierani P., Gandola L. Pediatric extraspinal sacrococcygeal ependymoma (ESE): an Italian AIEOP experience of six cases and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(7):1291–8. doi: 10.1007/s00381-018-3805-y.
- Ramkumar S., Wanniang C.A., Wahlang A.R., Lamin J.C.A. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma: a case report and a comprehensive review of the literature reappraising its current diagnostic approach and management. *Cureus.* 2021;13(5):e14931. doi: 10.7759/cureus.14931.
- Helwig E.B., Stern J.B. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):156–61. doi: 10.1093/ajcp/81.2.156.
- Chatzopoulos K., Hytioglou P., Charville G.W., Toland A.M.S., Martinez-Lage M., Cimino P.J., Rosenblum M.K., Linos K. When a dermatopathologist encounters the ultra-rare: a case series of superficial soft tissue/cutaneous myxopapillary ependymomas. *J Cutan Pathol.* 2024;51(1):20–9. doi: 10.1111/cup.14475.
- Planas S., Cruz O., Bejarano M., Albert A., Rovira C., Bombi J.A. Extra-axial sacral soft tissue giant cell ependymoma affecting a child: case report and review of the literature. *Neuropathology.* 2021;41(2):139–45. doi: 10.1111/neup.12713.
- Dogan M.S., Collins R., Wang J., Koral K. Subcutaneous sacrococcygeal ependymoma in a child. *Spine J.* 2016;16(8):e513–4. doi: 10.1016/j.spinee.2016.01.186.
- Vetrano I.G., Erbetta A., Pollo B., Saletti V., Valentini L.G. Unique combination of myxopapillary ependymoma and conus lipoma with subcutaneous extension in an 11-month-old child. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:597–9. doi: 10.1007/s00381-018-3738-5.
- Gupta T., Patel V., El-Medani F., Gupta S. An unexpected diagnosis of paediatric subcutaneous sacrococcygeal extraspinal ependymoma: lessons learnt and review of the literature. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(7):rjaa177. doi: 10.1093/jscr/rjaa177.
- Johnson G.W., Xu Y., Mian A.Y., Limbrick D.D. Co-occurrence of subcutaneous myxopapillary ependymoma, dermal sinus tract, and filum terminale lipoma. *J Neurosurg Case Lessons.* 2023;5(4):CASE22451. doi: 10.3171/CASE22451.
- Ciraldi A.V., Platt M.S., Agamanolis D.P., Boeckman C.R. Sacrococcygeal myxopapillary ependymomas and ependymal rests in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1986;21(1):49–52. doi: 10.1016/s0022-3468(86)80653-4.
- Rudà R., Reifenberger G., Frappaz D., Pfister S.M., Laprie A., Santarius T., Roth P., Tonn J.C., Soffietti R., Weller M., Moyal E.C. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol.* 2018;20(4):445–56. doi: 10.1093/neuonc/nox166.
- Riegel D.C., Fonkem E., Connelly J.M. Treatment of extraneural metastases of myxopapillary ependymomas with dose-dense temozolomide and lapatinib. *Cureus.* 2024;16(8):e67928. doi: 10.7759/cureus.67928.
- Lim K.Y., Lee K., Shim Y., Park J.W., Kim H., Kang J., Won J.K., Kim S.K., Phi J.H., Park C.K., Chung C.K., Yun H., Park S.H. Molecular subtyping of ependymoma and prognostic impact of Ki-67. *Brain Tumor Pathol.* 2022;39(1):1–13. doi: 10.1007/s10014-021-00417-y.
- Wolff M., Santiago H., Duby M.M. Delayed distant metastasis from a subcutaneous sacrococcygeal ependymoma. *Cancer.* 1972;30(4):1046–67. doi: 10.1002/1097-0142(197210)30:4<1046::aid-cnrcr2820300427>3.0.co;2-x.
- Bale P.M. Sacrococcygeal developmental abnormalities and tumors in children. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(1):9–56. PMID: 6366733.
- Lemberger A., Stein M., Doron J., Fried G., Goldsher D., Feinsod M. Sacrococcygeal extradural ependymoma. *Cancer.* 1989;64(5):1156–9. doi: 10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1156::aid-cnrcr2820640532>3.0.co;2-y.
- Fecker A., Maanum K.A., Shahin M.N., Hakar M., Wright J.M. Iii. Myxopapillary ependymoma metastasis mimicking pulmonary embolism: an illustrative case. *Asian J Neurosurg* 2024;19(3):551–5. doi: 10.1055/s-0044-1779293.

Статья поступила в редакцию: 09.12.2025. Принята в печать: 04.06.2026.

Article was received by the editorial staff: 09.12.2025. Accepted for publication: 04.06.2026.

Феномен диффузной инфильтративной ретинобластомы с метастатическим поражением головного и спинного мозга. Собственное клиническое наблюдение с обзором литературы

Т.Л. Ушакова^{1,2}, А.Д. Родина¹, Ю.В. Артеменко¹, М.А. Алекперли³, Е.А. Мороз¹, В.В. Семёнова^{1,4}, О.В. Югай¹, А.В. Шацких⁵, Т.З. Алиев¹, К.А. Сергеев¹, В.А. Григоренко¹, Е.В. Михайлова¹, К.И. Киргизов¹, В.Г. Поляков¹⁻³, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

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;

⁴ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

⁵ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс

«Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Диффузная инфильтративная ретинобластома (РБ) — редкая и наиболее злокачественная форма РБ, впервые описанная N. Ashton в 1958 г. Ее встречаемость среди всех форм РБ, согласно опубликованным данным, составляет от 2,0 до 4,6 %. В статье представлен уникальный случай диффузной инфильтративной РБ с обширным поражением центральной нервной системы, завершившийся достижением ремиссии у ребенка с первичной диагностикой заболевания в возрасте 11 лет.

Ключевые слова: диффузная инфильтративная ретинобластома, центральная нервная система, системная химиотерапия, интратекальная химиотерапия, энуклеация, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Родина А.Д., Артеменко Ю.В., Алекперли М.А., Мороз Е.А., Семёнова В.В., Югай О.В., Шацких А.В., Алиев Т.З., Сергеев К.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Киргизов К.И., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Феномен диффузной инфильтративной ретинобластомы с метастатическим поражением головного и спинного мозга. Собственное клиническое наблюдение с обзором литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):128–38.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 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

А.Д. Родина: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения химиотерапии № 3 (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

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей 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

М.А. Алекперли: студентка 5-го курса, Институт материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: maryam-5555@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-9717-2524>

Е.А. Мороз: к.м.н., врач-патологоанатом, старший научный сотрудник клинко-диагностического центра отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

В.В. Семёнова: младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта, врач-генетик поли-клинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

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: yuga1983@mail.ru; SPIN-код: 1038-6756

А.В. Шацких: к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомической лабораторией НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: avsatik07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3437-8162>, SPIN-код: 1751-9815

Т.З. Алиев: врач-детский онколог, научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

К.А. Сергеев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

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;

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая детским отделением рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

К.И. Киргизов: к.м.н., заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, заместитель директора по научной и образовательной 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>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. РАМН 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

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

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, формирование концепции диагностики и лечения пациента, выполнение энуклеации глаза, разработка дизайна статьи, написание текста статьи

А.Д. Родина: самостоятельное ведение пациента в ходе диагностики и лечения, подготовка иллюстративного материала по дизайну лечения

Ю.В. Артеменко: подготовка, подбор и описание иллюстративного материала лучевых методов диагностики

М.А. Алекперли: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме, написание текста статьи

Е.А. Мороз: выполнение гистологического и иммуногистохимического исследований энуклеированного глаза с отрезком зрительного нерва и окружающими тканями; подготовка, подбор и описание иллюстративного материала

В.В. Семёнова, О.В. Югай: обзор публикаций по теме статьи, первичный врачебный прием, офтальмологическое обследование пациента

А.В. Шацких: консультирование гистологических препаратов удаленного глаза при первичной диагностике (второе мнение)

Т.З. Алиев, К.А. Сергеев: формирование концепции лечения пациента (высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток), планирование афереза периферических стволовых клеток с дальнейшей их реинфузией, ведение пациента на этапе высокодозной химиотерапии и выполнение реинфузии гемопоэтических стволовых клеток

В.А. Григоренко: формирование концепции лечения пациента (лучевая терапия), ведение пациента

Е.В. Михайлова: научное и клинично-инструментальное руководство, научное и литературное редактирование, описание иллюстративного материала по лучевым методам диагностики

К.И. Киргизов: формирование концепции лечения пациента (высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток), планирование афереза периферических стволовых клеток с дальнейшей их реинфузией, ведение пациента на этапе высокодозной химиотерапии и выполнение реинфузии гемопоэтических стволовых клеток, научное и клиническое руководство, формирование концепции диагностики и лечения пациента, научное и литературное редактирование статьи

В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева: научное и клиническое руководство, формирование концепции диагностики и лечения пациента, научное и литературное редактирование статьи

The phenomenon of diffuse infiltrative retinoblastoma with metastatic lesions of the brain and spinal cord. Own clinical observation with a review of the literature

T.L. Ushakova^{1,2}, A.D. Rodina¹, Yu.V. Artemenko¹, M.A. Alekperli³, E.A. Moroz¹, V.V. Semenova^{1, 4}, O.V. Yugai¹, A.V. Shatskikh⁵, T.Z. Aliev¹, K.A. Sergeenko¹, V.A. Grigorenko¹, E.V. Mikhailova¹, K.I. Kirgizov¹, V.G. Polyakov¹⁻³, 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; ⁴Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia;

⁵National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia

Diffuse infiltrative retinoblastoma (RB) is a rare form of RB, which is the most malignant, first described by N. Ashton in 1958. Its occurrence among all forms of RB according to previously published articles ranges from 2.0 to 4.6 %. The article presents a unique case of diffuse infiltrative RB with extensive damage to the central nervous system, which resulted in remission in a child with a primary diagnosis of the disease at the age of 11 years.

Key words: diffuse infiltrative retinoblastoma, central nervous system, systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, enucleation, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Ushakova T.L., Rodina A.D., Artemenko Yu.V., Alekperli M.A., Moroz E.A., Semenova V.V., Yugai O.V., Shatskikh A.V., Aliev T.Z., Sergeenko K.A., Grigorenko V.A., Mikhailova E.V., Kirgizov K.I., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. The phenomenon of diffuse infiltrative retinoblastoma with metastatic lesions of the brain and spinal cord. Own clinical observation with a review of the literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):128–38.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods 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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at the 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

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

Yu. V. Artemenko: Radiologist, Children's Department of X-ray Diagnostics, Department of Radiological Methods of Tumor Diagnosis, Clinical and diagnostic center at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul.artko@gmail.com;
https://orcid.org/0000-0002-8827-748X, SPIN-code: 5956-7279

M.A. Alekperli: 5th year student of the Institute of Motherhood and Childhood, of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: maryam-5555@mail.ru; https://orcid.org/0009-0001-9717-2524

E.A. Moroz: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Senior Researcher at the Clinical Diagnostic Center of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-6775-3678

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

O.V. Yugai: Ophthalmologist at the Polyclinic Department at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuga1983@mail.ru, SPIN code: 1038-6756

A.V. Shatskikh: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathoanatomical Laboratory, Pathologist at the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: avsatik07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3437-8162>, SPIN-code: 1751-9815

T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist, Researcher at the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliyev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist at the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric X-ray Diagnostics Department of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis of Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 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

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at the Russian Medical Academy of Postgraduate 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 and treatment of the patient, performing eye enucleation surgery, developing the design of the article, writing the text of the article

A.D. Rodina: independent management of the patient during diagnosis and treatment, preparation of illustrative material on treatment design

Yu.V. Artemenko: preparation, selection and description of illustrative material and radiation diagnostic methods

M.A. Alekperli: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, compilation of summaries, writing the text of the article

E.A. Moroz: performing histological and immunohistochemical examination of an enucleated eye with a segment of the optic nerve and surrounding tissues; preparation, selection and description of illustrative material

A.V. Shatskikh: consulting histological preparations of the removed eye during primary diagnosis (second opinion)

V.V. Semenova, O.V. Yugai: review of publications on the topic of the article, primary medical appointment, independent ophthalmological examination of the patient

T.Z. Aliev, K.A. Sergeenko: formation of the concept of patient treatment (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation), planning of peripheral stem cell apheresis with their further reinfusion, independent management of the patient at the hematopoietic stem cell high-dose chemotherapy and performing the operation reinfusion of hematopoietic stem cell

V.A. Grigorenko: formation of the concept of patient treatment (radiation therapy), independent management of the patient

E.V. Mikhailova: scientific and clinical-instrumental guidance, scientific and literary editing of the description of illustrative material on radiation diagnostic methods

K.I. Kirgizov: formation of the concept of patient treatment (high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation), planning of peripheral stem cell apheresis with their further reinfusion, independent management of the patient at the hematopoietic stem cell high-dose chemotherapy and performing the operation reinfusion of hematopoietic stem cell, scientific and clinical guidance, formation of the concept of diagnosis and treatment of the patient, scientific and literary editing of the article

V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva: scientific and clinical guidance, formation of the concept of diagnosis and treatment of the patient, 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

Диффузная инфильтративная ретинобластома (ДИР) — редкая и наиболее злокачественная форма ретинобластомы (РБ), впервые описанная N. Ashton в 1958 г. Ее встречаемость среди всех форм РБ, согласно ранее опубликованным статьям, составляет 2,0 % [1]. Однако данные современных многоцентровых регистров указывают на более высокую частоту — до 4,6 % [2].

При своевременной диагностике, на этапе интраокулярной формы РБ, 5-летняя выживаемость состав-

ляет до 98 % [3], в то время как при экстраокулярных формах с преимущественным распространением в центральную нервную систему (ЦНС) она приближается к 0 % [4]. Несмотря на то, что метастатические формы РБ встречаются редко (11 %), они остаются основной причиной смерти пациентов от этой опухоли в развитых странах [5], причем ДИР вносит в этот показатель значительный вклад в силу своего агрессивного течения и склонности к диссеминации.

ДИР с метастатическим поражением ЦНС представляет собой особую сложность в лечении,

обусловленную множественной лекарственной устойчивостью опухоли и наличием гематоэнцефалического, гематоретинального барьеров, ограничивающих доступность химиопрепаратов [6]. В связи с этим требуется применение агрессивных мультимодальных методов, включающих системную и интратекальную химиотерапию, энуклеацию, краниоспинальное облучение [7] и в ряде случаев — высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [8].

Клинический случай

Пациент, 10 лет, первые жалобы появились в мае 2023 г. на периодическую рвоту и слабость в утренние часы. Обследован гастроэнтерологом. Лечение гастрита — без положительной динамики. В июне 2023 г. мать обратила внимание на покраснение левого глаза. В ноябре того же года появилось отклонение левого глаза кнаружи, ребенок был осмотрен офтальмологом по месту жительства, диагностирован увеит, получал амбулаторное лечение, без эффекта. В связи с появлением и нарастанием экзофтальма, снижением зрения в декабре 2023 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит, головного мозга, по результатам которой выявлено объемное ретробульбарное новообразование в медиальных отделах левой орбиты, прилежащее к передней и средней третям орбитальной части зрительного нерва. С диагнозом невриномы ребенок направлен в федеральную онкологическую клинику для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В начале января 2024 г. пациент впервые обратился в поликлиническое отделение НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основными жалобами были слепота левого глаза, головная боль и боль в левом глазу. Офтальмологом выявлены отсутствие зрения левого глаза, внутриглазная гипертензия, экзофтальм, ограничение подвижности глаза по всем меридианам. При биомикроскопии переднего отрезка левого глаза отмечены «запотелость» эндотелия роговицы с полупрозрачными преципитатами неправильной формы, немедикаментозный мидриаз, пигментированные преципитаты на передней капсуле хрусталика. Глазное дно за флером, без очаговой патологии. Правый глаз без патологии, VOD = 1,0.

При МРТ орбит, головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием выявлены неравномерное утолщение внутриорбитальной части зрительного нерва, смещение глаза и его деформация по заднему полюсу (рис. 1а), множественные объемные новообразования черепно-мозговых нервов: преддверно-улиткового и лицевого — слева, тройничных — с двух сторон (рис. 2а), очаговые изменения в коре и юстакортикально в левой лобной доле (рис. 3а), множественные очаги на всем

протяжении спинного мозга (рис. 4а), зарегистрировано очаговое поражение по ходу мягкой мозговой оболочки спинного мозга (рис. 5). При цитологическом исследовании спинномозговой жидкости (рис. 6) были найдены опухолевые элементы злокачественного новообразования негемопоэтической природы, расположенные как в скоплениях, так и отдельно. При цитологическом исследовании костного мозга после пункции из 4 точек опухолевых элементов не обнаружено.

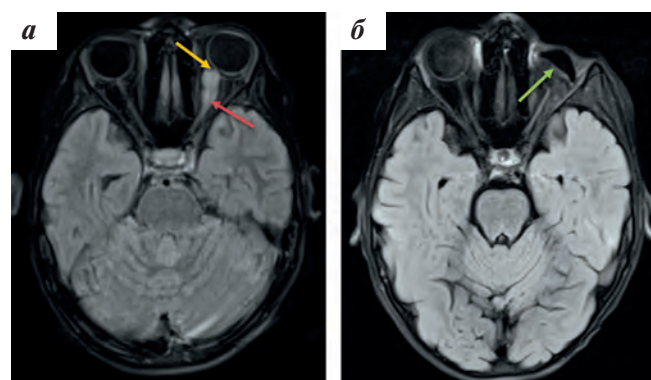


Рис. 1. МРТ в последовательности T2 FLAIR в аксиальной проекции: а — внутриорбитальная часть зрительного нерва неравномерно утолщена до 9 мм (красная стрелка), левое глазное яблоко смещено и деформировано по заднему полюсу (оранжевая стрелка); б — состояние после удаления левого глазного яблока, в орбите определяется протез (зеленая стрелка), через 1 мес после окончания программного лечения опухолевых изменений не выявлено

Fig. 1. MRI in the T2 FLAIR sequence in axial projection: а — the intraorbital part of the optic nerve is unevenly thickened to 9 mm (red arrow), the left eyeball is displaced and deformed at the posterior segment (orange arrow); б — the condition after removal of the left eyeball, a prosthesis is determined in the orbit (green arrow), against this background, no tumor changes were detected 1 month after the end of the program treatment

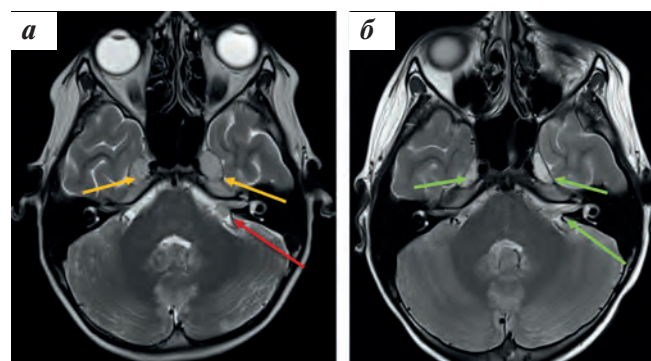


Рис. 2. МРТ в последовательности T2 в аксиальной проекции: а — отмечаются объемные образования черепно-мозговых нервов: преддверно-улиткового и лицевого — слева (красная стрелка), тройничных — с обеих сторон (оранжевые стрелки); б — через 1 мес после окончания программного лечения в области черепно-мозговых нервов объемные образования не определяются (зеленые стрелки)

Fig. 2. MRI in the T2 sequence in axial projection: а — there are three-dimensional formations of cranial nerves: vestibulocochlear on the left and facial on the left (red arrow), trigeminal nerves on both sides (orange arrows); б — in the area of cranial nerves, bulky formations are not detected (green arrows) 1 month after the end of the program treatment

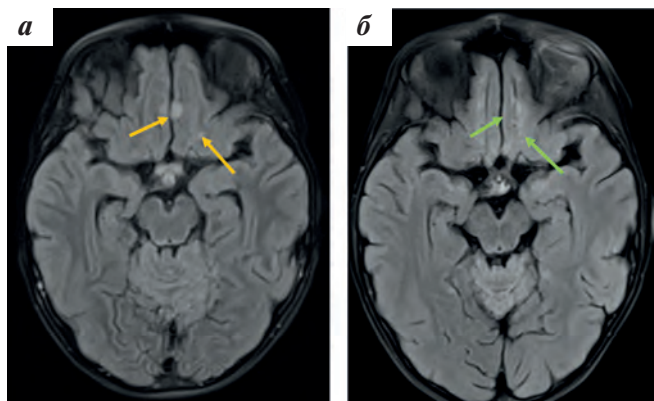


Рис. 3. МРТ в последовательности T2 FLAIR в аксиальной проекции: а — очаговые изменения в коре и юкстакортикально в левой лобной доле (оранжевые стрелки); б — через 1 мес после окончания программного лечения очаговые изменения в коре и юкстакортикально не определяются (зеленые стрелки)

Fig. 3. MRI in the T2 FLAIR sequence in axial projection: a — focal changes in the cortex and juxtacortical in the left frontal lobe (orange arrows); б — focal changes in the cortex and juxtacortical are not detected (green arrows) 1 month after the end of the program treatment



Рис. 4. МРТ в последовательности T1 с внутривенным контрастированием, сагиттальная проекция: а — на всем протяжении спинного мозга определяются множественные очаги, накапливающие контрастный препарат (оранжевые стрелки); б — через 1 мес после окончания программного лечения очаги, накапливающие контрастный препарат, не определяются (зеленые стрелки)

Fig. 4. T1 sequence MRI with intravenous contrast sagittal projection: а — multiple foci accumulating contrast agent are detected throughout the spinal cord (orange arrows); б — foci accumulating the contrast agent are not detected (green arrows) 1 month after the end of the program treatment

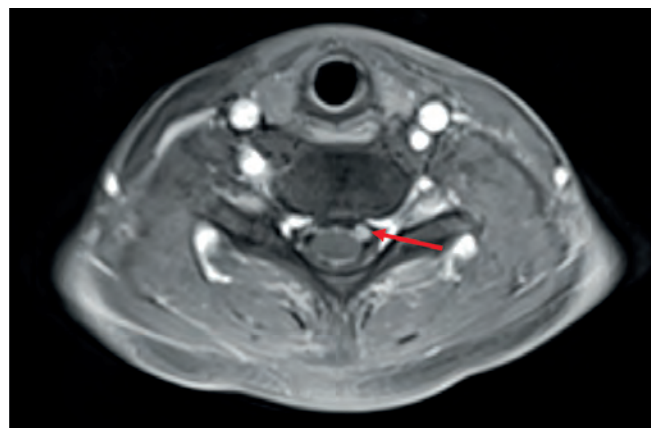


Рис. 5. МРТ в последовательности T1 с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция: по ходу мягкой мозговой оболочки спинного мозга определяется очаг, интенсивно накапливающий контрастный препарат (стрелка)

Fig. 5. MRI in T1 sequence with intravenous contrast axial projection: along the course of the soft meninges of the spinal cord, a focus of intensively accumulating contrast agent is determined (arrow)

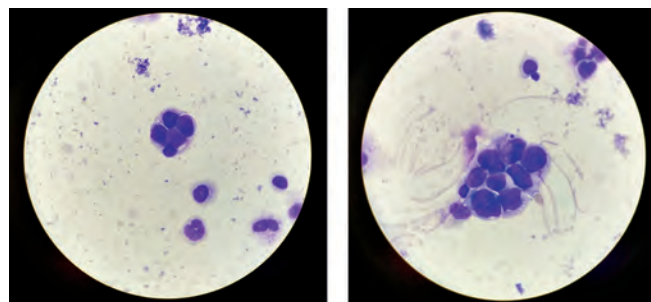


Рис. 6. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости: визуализируются крупные клетки с большими круглыми ядрами и еле различимой эозинофильной цитоплазмой, лежащие как в скоплениях, так и отдельно

Fig. 6. Cytological examination of cerebrospinal fluid: large cells with large round nuclei and barely discernible eosinophil cytoplasm are visible, lying both in clusters and separately

По решению междисциплинарного консилиума выполнены позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела с контрастированием (рис. 7) и энуклеация левого глаза с максимальной резекцией зрительного нерва в целях морфологической верификации опухоли (рис. 8).

До получения окончательных результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, учитывая распространение опухоли и ее быстрый рост, было принято решение начать лечение по саркома-ориентированной программе по жизненным показаниям. В связи с прогнозируемой глубокой миелосупрессией, повышающей риски инфекционных осложнений, увеличивающей длительность межкурсового периода и объем заместительной гемокомпонентной терапии, рекомендован аферез периферических стволовых клеток с их дальнейшей реинфузией.

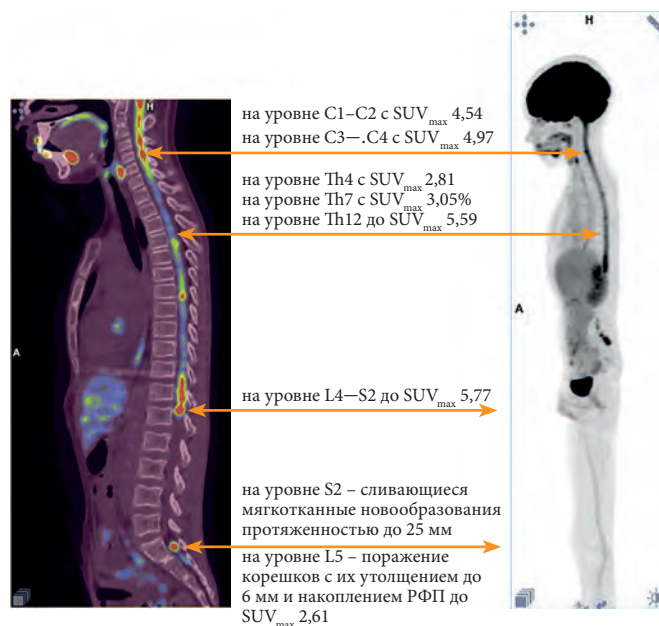


Рис. 7. ПЭТ/КТ: отмечается наличие опухолевой ткани с гиперметаболической активностью ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в оболочках спинного мозга, единичных корешках и волокнах конского хвоста (стрелки). Постоперационные изменения в области левой орбиты без признаков наличия активной опухолевой ткани

Fig. 7. PET/CT: revealed the presence of tumor tissue with hypermetabolic activity of ^{18}F -fluorodeoxyglucoses in the membranes of the spinal cord, single roots and fibers of the horse tail (arrows). Postoperative changes in the area of the left orbit without signs of active tumor tissue

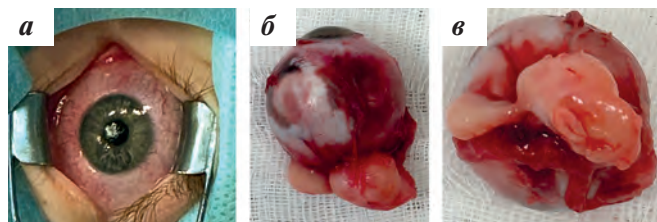


Рис. 8. Вид глаза перед (а) и после (б, в) энуклеации (опухолевые узлы по периферии зрительного нерва)

Fig. 8. View of the eye before (a) and after (б, в) enucleation (tumor nodes on the periphery of the optic nerve)

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования: макроскопически экстраокулярно по периферии зрительного нерва выявлено опухолевое новообразование мягкой консистенции, белесовато-серого цвета, общими размерами $1,5 \times 1,5$ см, состоящее из 2 узелков 7 и 15 мм в диаметре (рис. 9). Микроскопически в срезе глазного яблока (рис. 10) определяются четко отграниченные узелки мелкокруглоклеточной опухоли с крупными круглыми ядрами с хроматином по типу «соль и перец» и еле различимой эозинофильной цитоплазмой. Отмечаются многочисленные фигуры митоза, выявлены 2 розетки Флекснера–Винтерштайна (рис. 11). В опухолевый процесс вовлечены сетчатка от внутреннего до внешнего ядерного слоя (рис. 12), реснитчатое тело (рис. 13). В зрительном нерве и мозговых оболочках (рис. 14) также выявлена диффузная инфильтрация мелкокруглоклеточной опухолью.

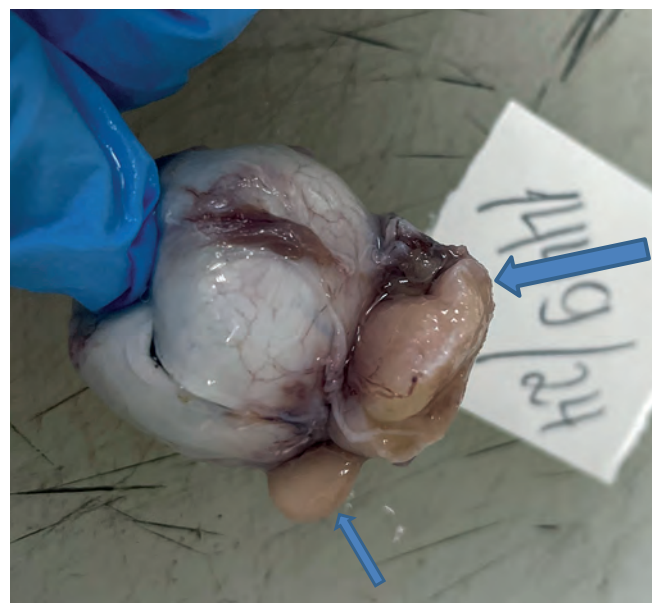


Рис. 9. Энуклеированный глаз после фиксации. Экстраокулярные опухолевые узлы по периферии зрительного нерва (стрелки)

Fig. 9. Enuclated eye after fixation. Extraocular nodules along the optic nerve (arrows)



Рис. 10. Глазное яблоко на разрезе. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 10. A sectioned eye with the tumor. Histological examination, H&E staining, $\times 10$

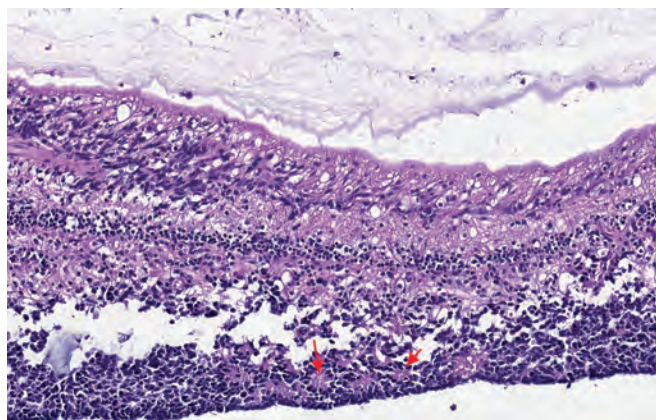


Рис. 11. Единичные розетки Флекснера—Винтерштайна (стрелки). Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
Fig. 11. Few Flexner—Wintersteiner rosettes (arrows). Histological examination, H&E staining, $\times 40$

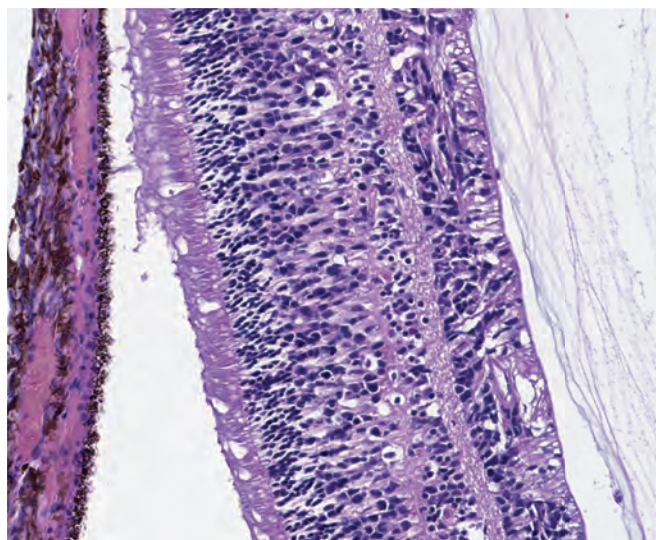


Рис. 12. Инвазия опухолью сетчатки. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
Fig. 12. The tumor involve retina diffusely. Histological examination, H&E staining, $\times 40$

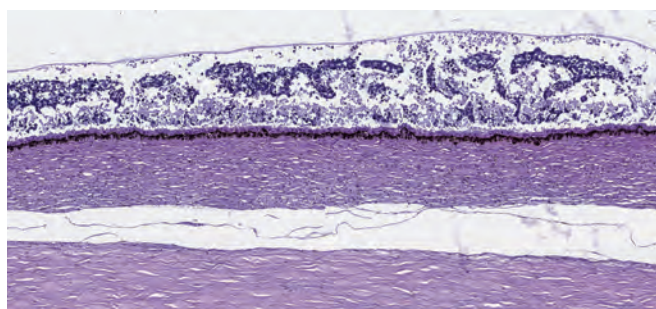


Рис. 13. Инвазия опухолью цилиарного тела. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
Fig. 13. The tumor is seen in ciliary body. Histological examination, H&E staining, $\times 40$

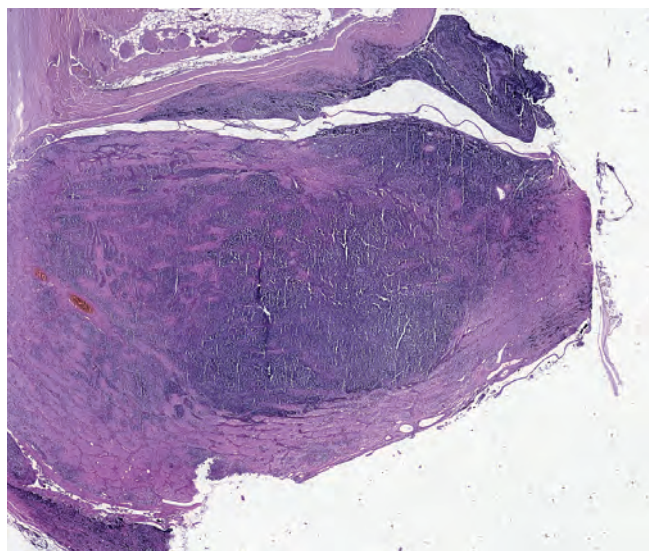


Рис. 14. Инвазия опухолью зрительного нерва и мозговых оболочек. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$
Fig. 14. The posterior portion of the eye including optic nerve. Tumour invasion in the optic nerve. Histological examination, H&E staining, $\times 10$

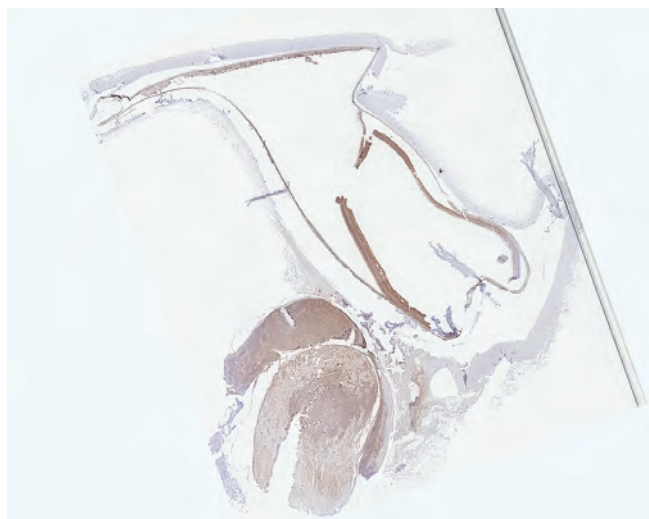


Рис. 15. Иммуногистохимическое исследование с синаптофизин: положительная реакция клеток опухоли, $\times 40$
Fig. 15. Immunohistochemistry: synaptophysin antibody is positive in the tumor, $\times 40$

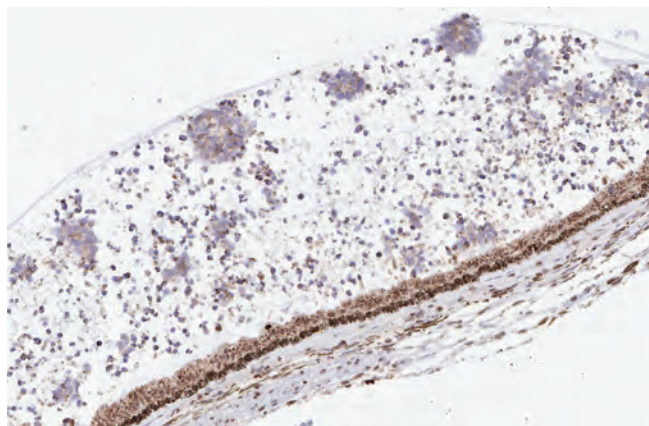


Рис. 16. Иммуногистохимическое исследование с RB1: положительная реакция клеток опухоли. Выпадение ядерной экспрессии, $\times 40$
Fig. 16. Immunohistochemistry: retinoblastoma protein is negative. The RB gene is mutated and not producing the protein, $\times 40$

При иммуногистохимическом исследовании определяются диффузная интенсивная цитоплазматическая экспрессия синаптофизина (рис. 15) и мембранная экспрессия CD56, что говорит о нейроэктодермальном происхождении злокачественной опухоли. Наблюдаются выпадение ядерной экспрессии RB1 (рис. 16) и H3K27me3 и отсутствие экспрессии desmin и myogenin (исключает опухоли мышечного происхождения), SALL4 (исключает герминогенные опухоли), GFAP (исключает опухоли глиального происхождения), PAX8 (исключает опухоли почечного и щитовидного происхождения), TdT (исключает лимфобластные опухоли), CD45 (исключает лимфомы и лейкозы).

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований вынесено заключение: диффузная РБ, grade 3, Нх, RB1-мутантная с поражением зрительного нерва и ретробульбарной клетчатки. Также пациенту был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с известными наследственными формами опухолевых синдромов. Генетический материал — венозная кровь. Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения NextSeq 2000 Illumina методом парно-концевого чтения (2 × 150 пар оснований) со средним покрытием 171,2×. Для пробоподготовки была использована методика гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям 113 генов, ассоциированных с развитием известных наследственных онкологических синдромов, с использованием панели зондов TruSight Hereditary Cancer Panel (Illumina) согласно протоколу производителя. Клинически значимых вариантов в гене RB1, ассоциированных с развитием наследственной формы РБ, не выявлено.

На основании инструментально-диагностического, послеоперационного морфологического и молекулярно-генетического исследований диагностирована РБ левого глаза с экстрабульбарным ростом в орбите, инфильтрацией орбитальной части зрительного нерва, лептоменингеальным поражением головного и спинного мозга, черепно-мозговых нервов и корешков спинного мозга, сT4bN0M1bN0.

После постановки окончательного диагноза было решено продолжить проведение системной химиотерапии в сочетании с интратекальной химиотерапией метотрексатом и преднизолоном в 1-й и 8-й дни каждого курса (рис. 17). По окончании 3 курсов альтернирующей системной химиотерапии (ифосфамид, дактиномицин, винкристин; карбоплатин, доксорубицин, винкристин; ифосфамид, винкристин, этопозид) и 2 курсов интратекальной химиотерапии проведена оценка эффективности лечения. Отмечена положительная динамика в виде отсутствия опухолевых клеток по результатам цитологического исследования ликвора и исчезновения очагового патологического накопления радиофармпрепарата в позвоночном канале на всех уровнях по данным ПЭТ/компьютерной томографии (КТ).

Учитывая выраженную регрессию опухоли, принято решение продолжить лечение и провести 4-й курс

системой химиотерапии (ифосфамид, дактиномицин, винкристин), в последующем, принимая во внимание гистологический тип опухоли, экстраокулярную форму РБ высокого риска, на этапе консолидации было решено провести высокодозную химиотерапию в следующем объеме: этопозид 250 мг/м² (3 дня), карбоплатин 850 мг/м² (3 дня), тиотепа 300 мг/м² (3 дня) с последующей реинфузией периферических стволовых клеток, т. е. ауто-ТГСК. На момент проведения трансплантации функции органов и систем не нарушены, показатели анализов крови в пределах референсных значений, кожные покровы свободны от высыпаний, умеренной влажности. В раннем посттрансплантационном периоде были отмечены осложнения: орофарингеальный мукозит III степени, нейтропенический энтероколит II степени, токсикодермия на фоне высоких доз химиопрепаратов II–III степени. Все осложнения были купированы до +30-х суток от ауто-ТГСК. Приживление трансплантата зафиксировано на +10-е (гранулоцитарный росток) и +12-е (тромбоцитарный росток) сутки. На +40-е сутки у ребенка были отмечены высыпания (сгруппированные герпетиформные папулы) на коже подмышечной впадины, переднебоковой поверхности грудной клетки и паравerteбрально-подлопаточной области. На фоне топической терапии 5 % мазью ацикловира и пероральной формы валацикловира была отмечена положительная динамика на +70-е сутки от ауто-ТГСК и на 28-е сутки противовирусной терапии. На +150-е и 80-е сутки соответственно осложнение было купировано и отмечена нормализация иммунофенотипа.

Проведена оценка эффективности лечения, по результатам МРТ орбит и ЦНС с контрастированием отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров ранее описанных узловых образований в черепно-мозговых нервах, ножке гипофиза, оболочках головного и спинного мозга. Учитывая положительную динамику после завершения этапов индукции и консолидации химиотерапии, стабильный соматический статус, решено закрепить результат системного лечения лучевой терапией в объеме краниоспинального облучения (с захватом зрительного нерва левой орбиты) в разовой очаговой дозе 1,8 Гр, суммарной очаговой дозе 36 Гр с последующим локальным этапом на область левой орбиты и метастазов Th3–4, S1–2 до суммарной очаговой дозы 54,0 Гр.

После окончания активной фазы лечения (11.09.2024) принято решение о динамическом наблюдении. Через 1 мес на МРТ (рис. 16, 26, 36, 46) не выявлены очаги, накапливающие контрастный препарат в левой орбите, черепно-мозговых нервах, ножке гипофиза, оболочках головного и спинного мозга. В ликворе также опухолевые клетки не обнаружены.

Пациент регулярно (1 раз в 3 мес) проходит обследование в объеме МРТ орбит и ЦНС, ПЭТ/КТ, консультации офтальмолога и онколога. В ноябре 2025 г. признаков рецидива заболевания не выявлено. Ремиссия от окончания лечения составила 14 мес.

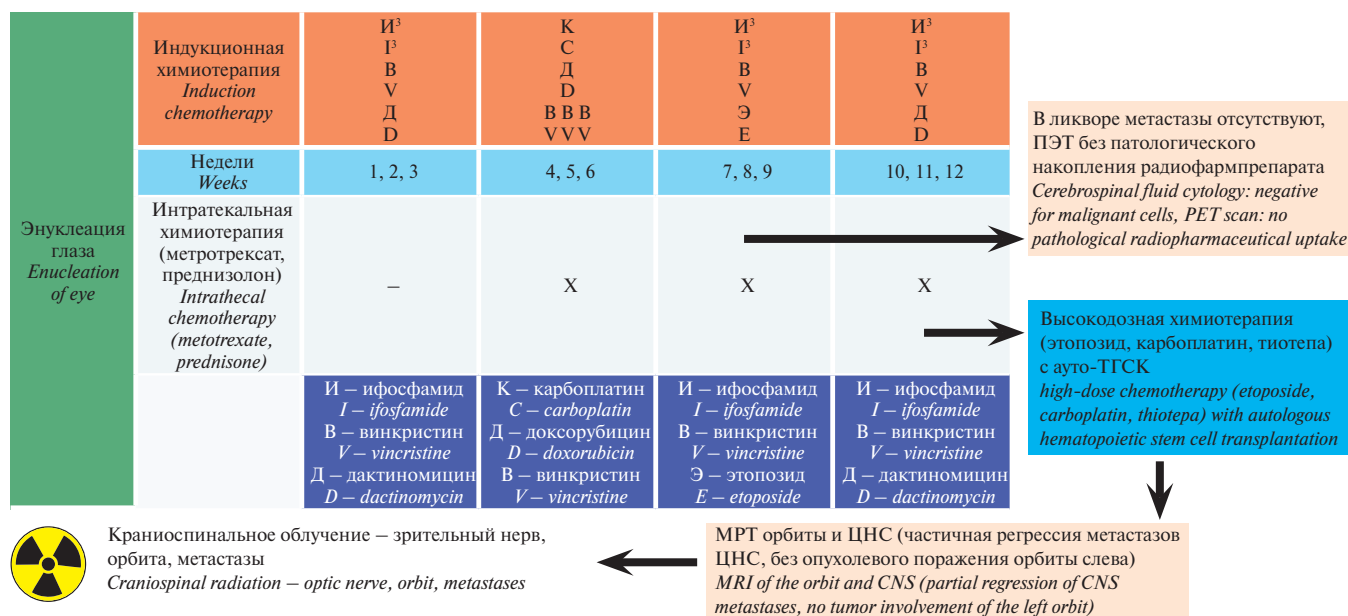


Рис. 17. Схема лечения пациента с ДИР и метастазированием в ЦНС

Fig. 17. Treatment regimen for a patient with DIR and metastasis to the central nervous system (CNS)

Обсуждение

ДИР – крайне редкое заболевание, встречающееся, по современным данным, до 4,6 % среди всех остальных форм РБ [2]. При интраокулярных формах РБ общая выживаемость достигает почти 100 % [9–12]. При распространенной форме, преимущественно с поражением ЦНС, прогноз становится крайне неблагоприятным, средняя продолжительность жизни у таких пациентов составляет 6 мес [8]. Переход от потенциально курабельного состояния к угрожающему жизни при ДИР, как правило, напрямую связан с поздней диагностикой.

ДИР встречается редко [13], не демонстрирует типичных признаков РБ, проявляется поздно и часто создает диагностическую проблему, при этом до 56 % пациентов имеют ошибочный первоначальный диагноз. ДИР характеризуется плоской опухолевой инфильтрацией сетчатки, на поздних стадиях опухолевые клетки могут диффузно распространяться в стекловидное тело, на радужную оболочку, в угол и саму переднюю камеру глаза. В большинстве случаев начало заболевания может быть бессимптомным, так как ДИР демонстрирует более медленную модель роста опухоли [14]. В обзоре, представленном Trainee et al. [15], средний возраст при постановке диагноза ДИР составил 5,7 года, что значительно увеличивает диагностический период, так как средний возраст детей при диагностике РБ составляет 15 мес. Чаще выявляется у мальчиков, при этом положительный семейный анамнез отмечается только в 4 % случаев. Trainee et al. также сообщили, что основным симптом – снижение зрения – встречается чаще лейкокории в 2 раза (48 % против 24 % случаев) [15]. Кальцификация, которая считается отличительной чертой РБ, отсутствует, поэтому визуализация может быть неубедительной. В нашем случае имеет место ДИР, выявленная

у мальчика 11 лет, первично проявившая себя за 7 мес до уточнения диагноза клинической картиной общемозговой симптоматики и заболевания желудочно-кишечного тракта. Глазные симптомы возникли через 1 мес после первых жалоб. В нашем случае увеличение диагностического периода между появлением первых, причем внеглазных, симптомов и постановкой диагноза обусловлено стертой и неспецифической симптоматикой ДИР, что стало ключевым негативным фактором, определившим тяжесть состояния пациента. Данный случай подчеркивает жизненную важность ранней диагностики. Для этого необходимы целенаправленные усилия по повышению онкологической настороженности в отношении ДИР среди педиатров, офтальмологов и врачей других специальностей. Необъяснимый односторонний увеит [16], глаукома или гифема у ребенка должны быть поводами для немедленного исключения РБ, включая ее диффузную форму, в условиях специализированного стационара.

В приведенном клиническом наблюдении энуклеация послужила основной диагностической и важной терапевтической процедурой.

Выводы и заключение

Анализ данного клинического примера указывает на необходимость строгого выполнения алгоритма обследования и в случае потери зрительных функций при отсутствии патологии глазного дна при офтальмоскопии, наличия преципитатов на эндотелии роговицы при торпидном течении увеита – на целесообразность проведения дополнительной диагностики, включающей:

1) оптическую когерентную томографию – неинвазивный диагностический высокоточный метод, позволяющий количественно и качественно оцени-

вать состояние сетчатки, проводить прижизненную оптическую биомикрometriю прилежащих к ней отделов стекловидного тела и хориоидеи, необходимый для возможного выявления внутриретиального расположения РБ, которая не обнаруживается при непрямой офтальмоскопии, а также для понимания механизмов развития РБ [17, 18];

2) жидкостную биопсию водянистой влаги передней камеры глаза, которая может помочь подтвердить или опровергнуть диагноз РБ. В настоящее время уже известно, что наличие биаллельной делеции всего гена *RB1* в водянистой влаге при затяжном увеите и вторичной глаукоме подтверждает диагноз РБ [19]. В образцах водянистой влаги может быть идентифицирована достаточная концентрация нуклеиновых кислот (ДНК, РНК и микроРНК), выявлены точковые мутации и соматические изменения числа копий хромосомных сегментов, которые соответствуют ДНК РБ [20–24]. Отсутствие соматических мутаций

в гене *RB1* при анализе водянистой влаги в сочетании с отсутствием герминальной мутации в крови полностью исключает диагноз РБ [25];

3) энуклеацию с гистопатологическим исследованием, которое остается основным подтверждающим диагноз элементом и определяет дальнейшее лечение.

Онконастороженность, подробное изучение анамнеза заболевания, а также тщательное клиническое обследование важны для всех детских болезней. ДИР остается диагностической и клинической проблемой. Представленное наблюдение описывает уникальный случай экстраорбитальной ДИР с тотальным лептотомингеальным поражением ЦНС, где ремиссия была достигнута назначением крайне агрессивной терапии. Данный пример демонстрирует возможности современных протоколов в критических ситуациях, однако со всей очевидностью доказывает, что их применение является не стандартом лечения, а мерой отчаяния.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shields C.L., Ghassemi F., Tuncer S., Thangappan A., Shields J.A. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008;115:2253–8.
- Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B., Kivela T.T., Mallipatna A., Zhang C., Zhao J., Wilson M.W., Brennan R.C., Burges M., Berry J.L., Jubran R.F., Khetan V., Ganesan S., Yarovsky A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Volodin D.P., Yousef Y.A., Nummi K., Ushakova T., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ramirez-Ortiz M.A., Esparza-Aguilar E., Chantada G.L., Schaiquevich P., Fandiño A., Yam J.C.S., Lau W.W., Lam C.P., Sharwood P., Moorthy S., Boon Long Q., Adobea Essuman V., Renner L., Semenova E.A., Catala-Mora J., Genoveva Correa Llano M., Carreras E. Diffuse infiltrating retinoblastoma: multicentre, international, data-sharing study. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(12):bjo-2024-326778.
- Warda O., Naeem Z., Roelofs K.A., Sagoo M.S., Reddy M.A. Retinoblastoma and vision. *Eye*. 2023;37(5):797–808.
- Hu H., Zhang W., Wang Y., Huang D. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:107. doi: 10.1186/s12886-018-0772-8.
- Gunduz K., Muftuoglu O., Gunalp I., Unal E., Tacyildiz N. Metastatic retinoblastoma: clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1558–66.
- Khetan V. Diffuse Infiltrating retinoblastoma with central nervous system metastasis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):373.
- Malik M., Prabhakar R., Sharma D.N., Rath G.K. Retinoblastoma with cerebrospinal fluid metastasis treated with orbital and craniospinal irradiation using IMRT. *Technol Cancer Res Treat*. 2006;5(5):497–501.
- Hu H., Zhang W., Wang Y., Huang D., Shi J., Li B., Zhou Y. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1):107.
- Малахова А.А., Михайлова С.Н., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):20–30. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-20-30 [Malakhova A.A., Mikhailova S.N., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):20–30. (In Russ.)].
- Саакян С.В., Иванова О.А., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю., Ольхова Л.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(1):47–55. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55. [Saakyan S.V., Ivanova O.A., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Olkhova L.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya* = Russian Ophthalmological Journal. 2021;14(1):47–55. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(3):43–9. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49 [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(3):43–9. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3):48–55. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-48-55 [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M. Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):48–55. (In Russ.)].
- Саакян С.В., Цыганков А.Ю. Клинико-генетические особенности диффузной инфильтративной ретинобластомы: обзор литературы и клинический случай. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(2):107–12. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-2-107-112 [Sahakian S.V., Tsygankov A.Yu. Clinical and genetic features of diffuse infiltrative retinoblastoma: a literature review and a clinical case. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya* = Russian Pediatric Ophthalmology. 2017;12(2):107–12. (In Russ.)].
- Jhaj G., Damarjian T., Kopplin L. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Retina*. 2018;38(10):e82–3. doi: 10.1097/iae.0000000000002344.
- Traine P., Schedler K., Rodrigues E. Clinical presentation and genetic paradigm of diffuse infiltrating retinoblastoma: a review. *Ocul Oncol Pathol*. 2015;2(3):128–32.
- Materin M.A., Shields C.L., Shields J.A. Diffuse infiltrating retinoblastoma simulating uveitis in a 7-year-old boy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:442. doi: 10.1001/archophth.118.3.442.
- Berry J.L., Cobrinik D., Kim J.W. Detection and Intraretinal Localization of an 'Invisible' Retinoblastoma Using Optical Coherence Tomography. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):148–52. doi: 10.1159/000442167
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Денисова Е.В. Оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике малых ретинобластом и псевдоретинобластом у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;4:22–5. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Denisova E.V. The application of optical coherent tomography for differential diagnostics of small retinoblastomas and "pseudoretinoblastomas" in the children. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya* = Russian Pediatric Ophthalmology. 2015;4:22–5. (In Russ.)].
- Kletke S.N., Soliman S., Racher H., Mallipatna A., Shaikh F., Mireskandari K., Gallie B.L. A typical anterior retinoblastoma: diagnosis by aqueous humor cell-free DNA analysis. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(6):862–5. doi: 10.1080/13816810.2022.2141800.
- Gerrish A., Stone E., Clokie S., Ainsworth J.R., Jenkinson H., McCalla M., Hitchcott C., Colmenero I., Allen S., Parulekar M., Cole T. Non-invasive diagnosis of retinoblastoma using cell-free DNA from aqueous humour. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:721. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313005.
- Raval V., Racher H., Wrenn J., Singh A.D. Aqueous humor as a surrogate biomarker for retinoblastoma tumor tissue. *J AAPOS*. 2022;26(3):137.e1–5. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.03.005.
- Schmidt M.J., Prabakar R.K., Pike S., Yellapantula V., Peng C.C., Kuhn P., Hicks J., Xu L., Berry J.L. Simultaneous copy number alteration and single-nucleotide variation analysis in matched aqueous humor and tumor samples in children with retinoblastoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8606. doi: 10.3390/ijms24108606.
- Gerrish A., Mashayamombe-Wolfgarten C., Stone E., Román-Montañana C., Abbott J., Jenkinson H., Millen G., Gurney S., McCalla M., Staveley S.J., Kainth A., Kirk M., Bowen C., Cavanagh S., Bunstone S., Carney M., Mohite A., Clokie S., Reddy M.A., Foster A., Allen S., Parulekar M., Cole T. Genetic diagnosis of retinoblastoma using aqueous humour findings from an extended cohort. *Cancers (Basel)*. 2024;16(8):1565. doi: 10.3390/cancers16081565.

Статья поступила в редакцию: 27.01.2026. Принята в печать: 26.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 27.01.2026. Accepted for publication: 26.04.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-2-139-145>



Клинический случай метастатического поражения печени при папиллярном раке щитовидной железы у подростка 15 лет

Е.В. Бородавина, А.С. Бахмат, М.А. Сигов, В.В. Крылов, Е.И. Куприянова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4

Контактные данные: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

В данной статье представлено редкое клиническое наблюдение агрессивного течения папиллярного рака щитовидной железы у пациентки 15 лет с наличием уникального для детского возраста отдаленного метастазирования в печень. Описаны все этапы диагностики, представлены данные о проведенном комплексном лечении: хирургическом (тиреоидэктомия с двусторонней селективной шейной лимфодиссекцией) и радиоiodотерапии (РИТ) (4 курса, суммарная активность — 15 ГБк). На фоне РИТ достигнута полная регрессия метастазов в легких и лимфатических узлах шеи, отмечена стабилизация процесса в печени со снижением уровня захвата радиофармпрепарата по данным скинтиграфических исследований и уровня тиреоглобулина более чем в 3,5 раза. Сделан вывод о возможности достижения высокой эффективности РИТ при наличии метастазов не только в легких, но и в печени. Подчеркнута важность мультидисциплинарного подхода и онкологической настороженности у пациентов с факторами высокого риска развития рецидива и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков, метастазы в печени, радиоiodтерапия

Для цитирования: Бородавина Е.В., Бахмат А.С., Сигов М.А., Крылов В.В., Куприянова Е.И. Клинический случай метастатического поражения печени при папиллярном раке щитовидной железы у подростка 15 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):139–45.

Информация об авторах

Е.В. Бородавина: к.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии, e-mail: smysymrik2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

А.С. Бахмат: врач-ординатор отделения радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии; <https://orcid.org/0009-0009-1440-9046>

М.А. Сигов: врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии; <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

В.В. Крылов: д.м.н., заведующий отделением радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии; <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Е.И. Куприянова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела онкопатологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии; <https://orcid.org/0000-0001-5856-9759>

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, А.С. Бахмат: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

М.А. Сигов: подготовка визуализации пациента, анализ научного материала

В.В. Крылов: научная редакция текста статьи

Е.И. Куприянова: подготовка визуализации пациента

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

Clinical case of liver metastasis in 15-year-old adolescent with papillary thyroid carcinoma

E.V. Borodavina, A.S. Bakhmat, M.A. Sigov, V.V. Krylov, E.I. Kupriyanova

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249031, Russia

This article presents a rare clinical observation of an aggressive course of papillary thyroid carcinoma in a 15-year-old female patient, featuring distant liver metastasis, which is unique for the pediatric age group. All stages of diagnosis are described. Data on the comprehensive treatment provided are presented: surgical (radical thyroidectomy with bilateral selective neck lymph node dissection) and radioiodine therapy (RAIT) (4 courses with a total activity of 15 GBq). Following RAIT, complete regression of metastases in the lungs and cervical lymph nodes was achieved, and stabilization of the liver lesions was noted, with a decrease in radiopharmaceutical uptake according to scintigraphic studies and a reduction in thyroglobulin levels by more than 3.5 times. The conclusion is made about the possibility of achieving high efficacy of RAIT in the presence of metastases not only to the lungs but also to the liver. The importance of a multidisciplinary approach and oncological vigilance in patients with high-risk factors for disease recurrence and progression is emphasized.

Key words: pediatric papillary thyroid carcinoma, liver metastases, radioiodine therapy

For citation: Borodavina E.V., Bakhmat A.S., Sigov M.A., Krylov V.V., Kupriyanova E.I. Clinical case of liver metastasis in 15-year-old adolescent with papillary thyroid carcinoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):139–45.

Information about the authors

E.V. Borodavina: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiologist, Department of Radionuclide Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, e-mail: smysymrik2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

A.S. Bakhmat: Resident Physician, Department of Radionuclide Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1440-9046>

M.A. Sigov: Radiologist, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0985-1234>

V.V. Krylov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radionuclide Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

E.I. Kupriyanova: Pathologist at the Pathology department of the Department of Oncopathology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5856-9759>

Authors' contributions

E.V. Borodavina, A.S. Bakhmat: data collection, analysis of scientific materials, analysis of the collected data, literature review on the article's topic

M.A. Sigov: patient imaging preparation, analysis of scientific material

V.V. Krylov: scientific editing of the article text

E.I. Kupriyanova: patient imaging preparation

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

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 пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на использование ее 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

Рак щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков встречается гораздо реже, чем у взрослых, однако характеризуется более агрессивным течением и чаще диагностируется на более поздних стадиях [1–3]. У пациентов детского возраста наиболее частой формой РЩЖ является папиллярный рак (ПРЩЖ). Он составляет примерно от 70 до 99 % (в среднем 80 %) всех форм РЩЖ [4–8].

РЩЖ в детском возрасте чаще встречается у девочек, соотношение их с мальчиками, по данным разных источников литературы, составляет от 2:1 до 6:1 [9]. У детей он характеризуется малосимптомным течением. Часто первыми клиническими проявлениями заболевания являются видимые со стороны деформация шеи и увеличение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [3]. Для ПРЩЖ у детей и подростков характерен высокий процент регионарного метастазирования в ЛУ шеи (80–90 %), а отдаленные метастазы развиваются примерно у 30–35 % пациентов [3, 9]. Как правило, в детском возрасте отдаленные метастазы регистрируются в легких и ЛУ средостения, очень редко встречаются костные метастазы, а поражение центральной нервной системы и других органов встречается в единичных случаях [3].

Первые данные о наличии отдаленного метастазирования РЩЖ у детей были описаны в 60-х годах прошлого столетия: B.J. Duffy et al. (1950 г., 14 наблюдений), A. Warren (1953 г., 4 наблюдения), D.E. Ross (1957 г., 5 наблюдений), A.V. Hayles et al. (1963 г., 10 наблюдений), C.T. Klopp et al. (1967 г., 5 наблюдений), Н.П. Маслов и соавт. (1971 г., 87 наблюдений), но во всех этих наблюдениях регионом вторичного поражения является диссеминированный процесс в легочной ткани [10]. Описания случаев метастазирования в печень у детей при ПРЩЖ в доступных источниках литературы найти не удалось. В зарубежной и отечественной литературе описаны лишь единичные случаи метастазирования ПРЩЖ в почки [11], что подчеркивает уникальность нашего клинического наблюдения.

Согласно анализу данных, проведенному А.А. Ильиным и соавт. среди 215 детей, наиболее значимыми факторами риска развития отдаленных метастазов являются возраст пациента младше 12 лет, размер первичной опухоли более 3 см и наличие метастазов в латеральных шейных ЛУ [9]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба за последние 15 лет радиойодтерапии (РЙТ) получили 815 детей, имеющих ПРЩЖ в возрасте от 3 до 18 лет. При этом ни у одного пациента не было обнаружено метастазов в печень. В данной работе мы представляем первое клиническое наблюдение пациентки с ПРЩЖ и метастазами в печень.

Клинический случай

Пациентка, 15 лет, в феврале 2024 г. мама заметила у 14-летней дочери деформацию шеи, в связи с чем обратилась в поликлинику по месту жительства, где было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и путей лимфооттока. В результате исследования выявлены увеличение ЩЖ в основном за счет крупного гипозоногенного узловатого образования в правой доле, гетерогенной структуры со смешанным, усиленным кровотоком, размерами не менее 60 × 28 × 40 мм, а также двусторонняя шейная лимфаденопатия. Выполнена пункционная биопсия, цитологически верифицирован ПРЩЖ, по системе Bethesda (2023) — категория VI. В марте 2024 г. пациентка была прооперирована по месту жительства в объеме тиреоидэктомии с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов, селективной шейной диссекции (уровень VI и уровни II–V справа). Гистологическое заключение подтвердило наличие папиллярного рака солидного, фолликулярного и сосочкового строения с субтотальным замещением правой доли ЩЖ и перешейка. Опухоль прорастала капсулу ЩЖ в окружающую жировую клетчатку. Были выявлены васкулярная инвазия и опухолевые эмболы в просвете сосудов. Перинеуральной инвазии обнаружено не было. В клетчатке шеи справа (уровни II–V) были обнаружены 12 ЛУ с субтотальным замещением лимфоидной ткани опухолью аналогичного строения с наличием опухолевых эмболов в просвете сосудов,

инвазией за пределы капсулы узлов в окружающую жировую клетчатку (рис. 1, 2). В связи с распространенностью процесса пациентка направлена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, где выполнено еще одно хирургическое вмешательство в объеме боковой шейной лимфодиссекции (уровни II–V слева) с реконструктивно-пластическим компонентом. При гистологическом исследовании в 5 из 14 исследованных ЛУ были выявлены метастазы

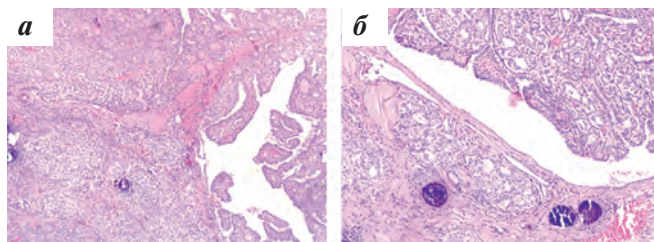


Рис. 1. Микрофотографии гистологических препаратов, окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 10$; б – $\times 20$. В ткани ЩЖ наблюдается рост рака сосочкового и фолликулярного строения из клеток с крупными просветленными, напластованными друг на друга ядрами с наличием продольных борозд и псевдоинклюдий – морфологическая картина ПРЩЖ. В строме опухоли имеются псаммомные тельца

Fig. 1. Microphotographs of histological sections, hematoxylin-eosin staining: а – $\times 10$; б – $\times 20$. In the thyroid tissue, there is growth of carcinoma with papillary and follicular architecture arising from cells with large, clear, overlapping nuclei containing longitudinal grooves and pseudoinclusions – a morphological picture consistent with papillary thyroid carcinoma. Psammoma bodies are present in the tumor stroma

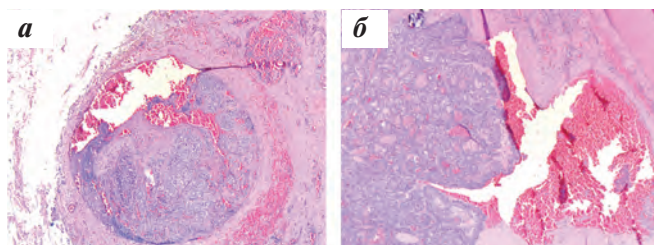


Рис. 2. Микрофотографии гистологического препарата опухоли ЩЖ, окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 5$; б – $\times 10$. В просвете крупного кровеносного сосуда наблюдается опухолевый эмбол, представленный сосочковыми структурами папиллярного рака

Fig. 2. Microphotographs of a histological section of thyroid tumor, hematoxylin-eosin staining: а – $\times 5$; б – $\times 10$. In the lumen of a large blood vessel, a tumor embolus composed of papillary structures of papillary carcinoma is present

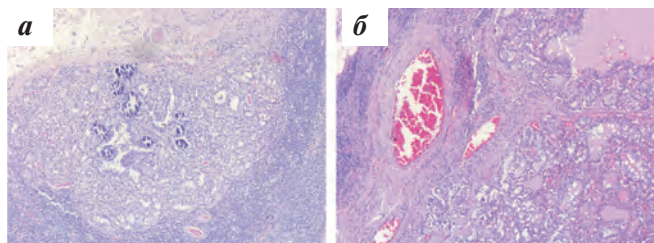


Рис. 3. Микрофотографии гистологического препарата ЛУ с метастазом ПРЩЖ, окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. В ткани ЛУ субкапсулярно наблюдается метастаз преимущественно фолликулярного (с участками папиллярного) строения и наличием псаммомных телец в строме опухоли

Fig. 3. Microphotographs of a histological section of a lymph node with metastasis of papillary thyroid carcinoma, hematoxylin-eosin staining, $\times 10$. In the lymph node tissue, subcapsularly, there is a tumor metastasis with predominantly follicular architecture, areas of papillary structures, and the presence of psammoma bodies in the tumor stroma

опухоли папиллярного и фолликулярного строения, образованной из атипичных клеток с крупными просветленными ядрами. Максимальный размер метастаза в позитивном ЛУ составил 4 см (рис. 3).

В июле 2024 г. пациентке был проведен курс радиойодоблаки активностью 3 ГБк (81 мКи) ^{131}I . На фоне эндогенной стимуляции уровень тиреоглобулина составлял 1999 нг/мл. Были выполнены посттерапевтическая планарная сцинтиграфия в режиме «все тело» (рис. 4а, б) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) зон интереса (рис. 4в–д). Сканирование происходило на гибридной системе ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 (GE HealthCare) со стандартными параметрами сбора данных для ^{131}I . На планарном исследовании выявлено накопление ^{131}I в проекции ложа ЩЖ слева, активность 1,5 % от счета всего тела (СВТ). Данное накопление на ОФЭКТ/КТ соответствовало расположенной паратрахеально остаточной тиреоидной ткани. Также на плоскостном изображении определялось очаговое накопление на границе уровней IА и IА справа, активность 1 % от СВТ, которое было расценено как aberrантно расположенная доля ЩЖ. В нижней трети шеи справа (уровень VВ) локальный очаг накопления с активностью 1 % от СВТ соответствовал ЛУ размером 11 $\times$ 9 мм (рис. 4в). На планарном исследовании визуализируется равномерное диффузно повышенное накопление ^{131}I в проекции легких с незначительным преобладанием в нижнем отделе правого легкого, активность накопления по задней проекции – 17 % от СВТ (рис. 4а, б). На ОФЭКТ/КТ определялось диффузно повышенное распределение ^{131}I в паренхиме легких без наличия явных метастатических очагов. На срезах КТ, выполненных в режиме Low Dose (120 кВ, 80 мА, толщина среза 3,75 мм), метастатическое поражение паренхимы легких не определялось (рис. 4д). Умеренное повышение накопления радиофармпрепарата (РФП) в нижнем отделе правого легкого на планарном исследовании при выполнении ОФЭКТ/КТ было связано с наличием гиподенсного очага с четкими контурами, размерами 32 $\times$ 32 мм на границе S7, S8 печени, расположенного субкапсулярно и прилежащего к диафрагме (рис. 4г).

При подготовке к проведению РЙТ не были выполнены УЗИ и КТ органов брюшной полости, так как согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению РЩЖ у детей, одобренных в 2024 г., эти исследования не входят в базовый диагностический минимум и являются обязательными лишь в случаях, подозрительных по отношению к медулярному РЩЖ [3].

В декабре 2024 г. был проведен второй курс РЙТ активностью 4 ГБк (108 мКи) ^{131}I . На фоне эндогенной стимуляции уровень тиреоглобулина составил 810 нг/мл.

При анализе проведенного посттерапевтического сканирования по данным планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (рис. 5) остаточная ткань ЩЖ не определяется. Сохраняется очаг патологической гиперфиксации РФП на уровне VВ шеи справа, соответствует ЛУ прежних размеров (11 $\times$ 9 мм) – 0,2 % (ранее – 1 %) от СВТ. Метастатический очаг в печени прежних размеров

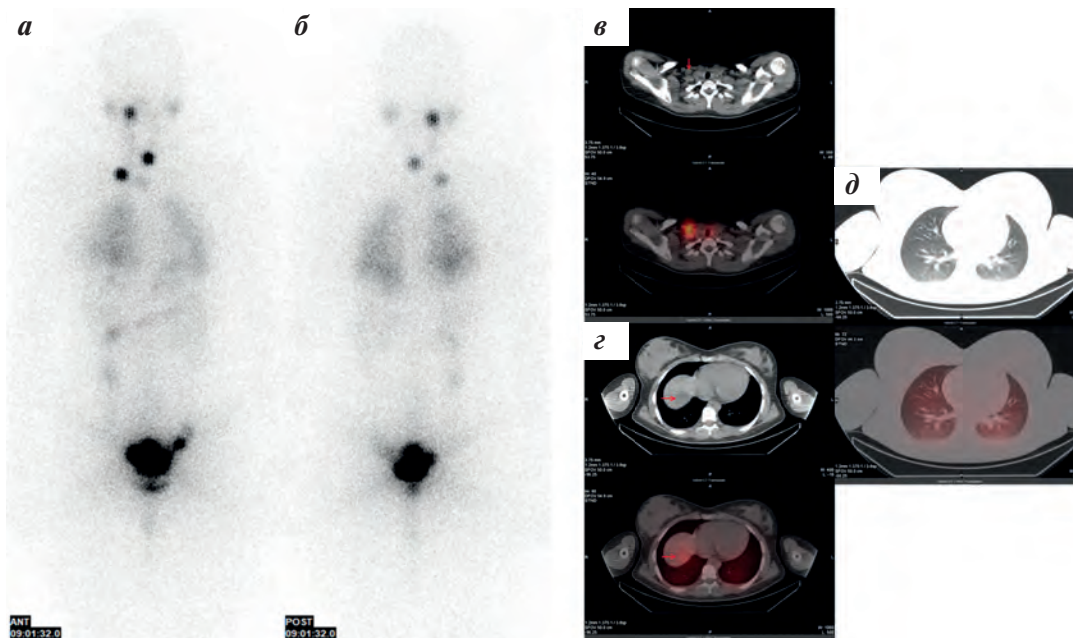


Рис. 4. Планарная сцинтиграфия в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ. Радиоiodабляция. Планарная сцинтиграфия в двух проекциях: а — передняя (anterior); б — задняя (posterior), отмечаются локальные очаги накопления ^{131}I в верхней трети шеи справа, в проекции ложа ЩЖ слева, нижней трети шеи справа и с диффузно повышенным включением в проекции легких с небольшим преобладанием в нижнем отделе правого легкого. Очаговое интенсивное накопление ^{131}I в ЛУ (стрелка) на аксиальных срезах ОФЭКТ/КТ (в). Метастатический очаг (стрелка) в S7, S8 печени с умеренно повышенным накоплением РФП (г). Диффузно повышенное накопление РФП в паренхиме легких без видимого метастатического поражения на срезах КТ (д)

Fig. 4. Whole-body planar scintigraphy and SPECT/CT. Radioiodine ablation. Planar scintigraphy in two projections: a — anterior; б — posterior, shows local foci of ^{131}I uptake in the upper third of the right neck, in the projection of the thyroid bed on the left, and in the lower third of the right neck, as well as diffusely increased inclusion in the lung projection with slight predominance in the lower part of the right lung. Focal intense ^{131}I uptake in a lymph node (arrow) on axial SPECT/CT slices (в). A metastatic focus (arrow) in liver segments S7, S8 with moderately increased radiotracer uptake (г). Diffusely increased radiotracer uptake in the lung parenchyma without visible metastatic involvement on CT slices (д)

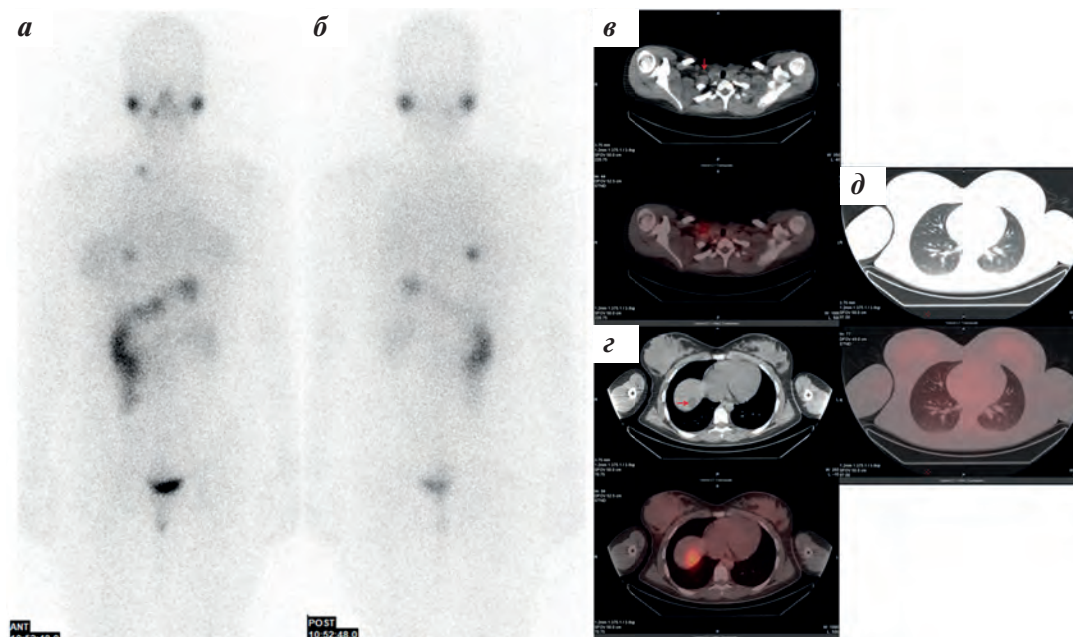


Рис. 5. Планарная сцинтиграфия в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ. Второй курс РИТ. Планарная сцинтиграфия в двух проекциях: а — передняя (anterior); б — задняя (posterior), отмечаются локальный очаг накопления РФП в нижней трети шеи справа и очаг повышенного включения РФП в проекции печени. Очаговое интенсивное накопление РФП в ЛУ (стрелка) на аксиальных срезах ОФЭКТ/КТ (в). Метастатический очаг (стрелка) в S7, S8 печени с умеренно повышенным накоплением РФП (г). Равномерное физиологическое распределение РФП в паренхиме легких без видимого метастатического поражения на срезах КТ (д)

Fig. 5. Whole-body planar scintigraphy and SPECT/CT. Second Course of RAIT. Planar scintigraphy in two projections: a — anterior; б — posterior, shows local foci of radiopharmaceutical uptake in the lower third of the right neck and a focus of increased radiopharmaceutical inclusion in the projection of the liver. Focal intense radiopharmaceutical uptake in a lymph node (arrow) on axial SPECT/CT slices (в). A metastatic focus (arrow) in liver segments S7, S8 with moderately increased radiopharmaceutical uptake (г). Uniform physiological distribution of the radiopharmaceutical in the lung parenchyma without visible metastatic involvement on CT slices (д)

(32 × 32 мм) с уровнем накопления 1 % (ранее — 2 %) от СВТ. Диффузно повышенное накопление в легочной паренхиме не определялось, общий уровень включения препарата над проекцией легких составил 12 % (ранее — 17 %) от СВТ.

В мае 2025 г. пациентке проведен третий курс РИТ активностью 4 ГБк (108 мКи) ^{131}I . На фоне эндогенной стимуляции уровень тиреоглобулина составил 700,40 нг/мл.

При анализе данных планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ сохранялся очаг патологического накопления РФП в печени без значимой динамики в интенсивности накопления (2 % от СВТ), размерами 18 × 16 мм. В легочной паренхиме накопление ^{131}I не определялось. На КТ части очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани выявлено не было.

Во время четвертого курса РИТ активностью 4 ГБк (108 мКи) ^{131}I сохранялся единичный очаг патологической гиперфиксации препарата в S7, S8 печени — 1,7 % от СВТ (рис. 6). Очагового накопления и визуально измененных ЛУ в области шеи не обнаружено. В легочной паренхиме очагов накопления РФП и образований, соответствующих метастатическим очагам, не обнаружено.

Уровень эндогенно стимулированного тиреоглобулина составил 574 нг/мл.

Обсуждение

Данный клинический случай иллюстрирует типичный для детей способ диагностики РЩЖ непосредственно по появлению видимой деформации шеи [12].

Исследователи отмечают важность планового УЗИ ЩЖ в подростковом возрасте для более раннего выявления заболевания [12].

При анализе данных пациентки уже на послеоперационном этапе можно выявить 2 из 3 ключевых прогностических факторов, описанных в литературе, как предикторы развития отдаленного метастазирования: подростковый возраст и обширное поражение латеральных шейных ЛУ [9]. Гистологическая картина заболевания, а именно наличие опухоли ЩЖ папиллярного типа солидного, фолликулярного и сосочкового строения с субтотальным замещением доли ЩЖ, а также с признаками экстраклеточного распространения, васкулярной инвазии, мультифокальности и массивного лимфогенного метастазирования соответствует агрессивному варианту течения ПРЩЖ [2]. РИТ у таких пациентов является стандартным вторым этапом комбинированного лечения и безальтернативным методом для терапии отдаленных метастазов при их выявлении [13]. Проведенная РИТ (суммарной активностью 15 ГБк) позволила добиться значительного клинико-лабораторного ответа: достигнута полная регрессия метастатических очагов в легких и шейных ЛУ, также отмечено уменьшение размеров метастатического очага в печени (рис. 7), что в совокупности по критериям RECIST 1.1 соответствует частичному ответу.

Уровень тиреоглобулина снизился более чем в 3,5 раза (с 1999 до 574 нг/мл), что свидетельствует о значительном уменьшении объема функционирую-

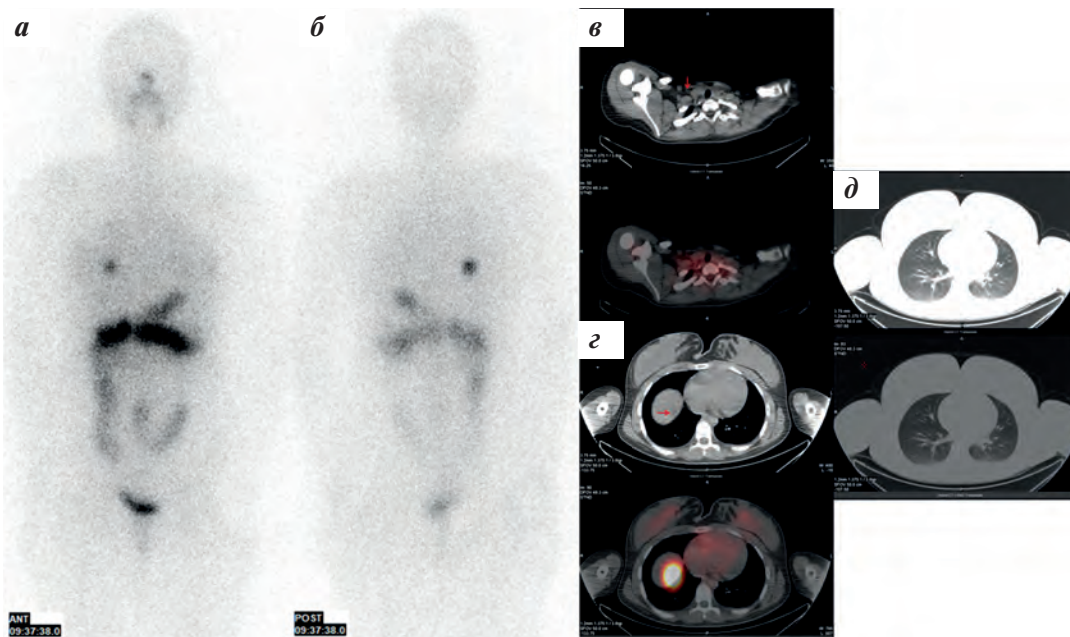


Рис. 6. Планарная сцинтиграфия в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ. Четвертый курс РИТ. Планарная сцинтиграфия в двух проекциях: а — передняя (anterior); б — задняя (posterior), отмечается локальный очаг накопления ^{131}I в проекции печени. Сохранившийся в течение первого и второго курсов увеличенный ЛУ с интенсивным включением РФП уменьшился в размерах (стрелка), без признаков включения ^{131}I (в). Метастатический очаг (стрелка) в S7, S8 печени с умеренно повышенным накоплением ^{131}I (г). Равномерное физиологическое распределение РФП в паренхиме легких без видимого метастатического поражения на срезах КТ (д)

Fig. 6. Whole-body planar scintigraphy and SPECT/CT. Fourth Course of RAIT. Planar scintigraphy in two projections: a — anterior; б — posterior, shows local foci of ^{131}I uptake in the projection of the liver. An enlarged lymph node that persisted throughout the first and second treatment courses, with intense radiopharmaceutical uptake, decreased in size (arrow) and showed no evidence of ^{131}I uptake (в). A metastatic focus (arrow) in liver segments S7, S8 with moderately increased ^{131}I uptake (г). Uniform physiological distribution of the radiopharmaceutical in the lung parenchyma without visible metastatic involvement on CT slices (д)

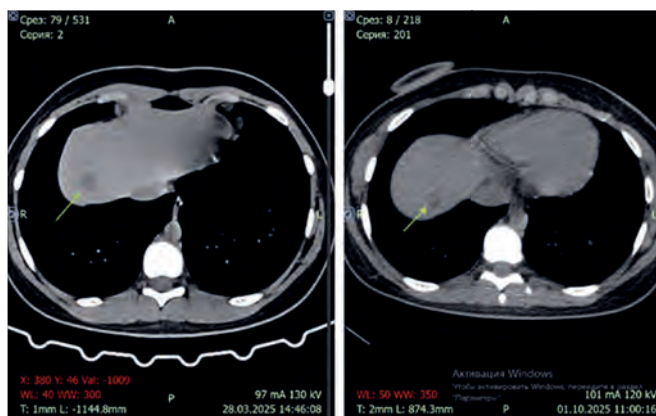


Рис. 7. КТ органов брюшной полости. При сравнении исследований от 28.03.2025 и 01.10.2025 отмечается уменьшение размеров гиподенсного очагового образования в S8 правой доли печени с 15 до 11 мм в диаметре

Fig. 7. CT of the abdominal organs. In the present study performed on 01.10.2025, compared with the findings from the study of 28.03.2025, a decrease in the size of the hypodense focal lesion in S8 of the right lobe of the liver is noted: the dimensions are 11 mm in diameter (01.10.2025), previously up to 15 mm in diameter (28.03.2025)

щей опухолевой ткани. Все это демонстрирует высокую эффективность РЙТ как метода контроля диссеминированных и распространенных процессов, что особенно важно при редких и агрессивных вариантах течения ПРЦЖ [13]. В настоящее время пациентка продолжает получать супрессивную гормональную терапию левотироксином натрия и находится в процессе проведения РЙТ. Однако вероятность полного клинического выздоровления при столь широко распространенных процессах очень низка и, напротив, велика вероятность развития радиойодрезистентности (РЙР). Радиойодрезистентный РЦЖ встречается в педиатрической практике крайне редко. В настоящий момент в мире описаны лишь единичные случаи с коротким периодом наблюдения, что не позволяет выработать доказательные рекомендации по тактике ведения таких пациентов. Продолжительность РЙТ и введенные лечебные опции у данной пациентки будут регламентированы клиническим ответом на лечение и уровнем снижения тиреоглобулина. Для определения тактики дальнейшего ведения пациентки необходим тщательный динамический контроль, так как наличие отдаленных метастазов является значимым фактором риска развития рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания [9].

Таргетная терапия, безусловно, открыла для нас новые возможности в лечении пациентов с прогрес-

сирующим радиойодрезистентным РЦЖ, однако данных, указывающих на ее высокую эффективность у пациентов детской возрастной группы, очень мало. Стандартные таргетные препараты, применяемые у взрослых при прогрессировании процесса и РЙР, такие как сорафениб, ленватиниб или кабозантиниб, не исследовались в отношении эффективности и безопасности при использовании у детей, поэтому они не назначаются в рутинной клинической практике у данной группы пациентов. На сегодняшний день у данной категории пациентов в России разрешены к применению лишь два высокоселективных таргетных препарата — селперкатиниб и ларотректиниб/энтректиниб. Однако выбор этих препаратов регламентирован возрастом пациентов (используется только в группе старше 12 лет), а также выявлением драйверных мутаций: *RET* для селперкатиниба и *NTRK* для ларотректиниба/энтректиниба. Детские онкологи, радиологи и химиотерапевты однозначно пришли к единому выводу о том, что таргетная терапия у детей должна применяться только при развитии жизнеугрожающих состояний, бурном прогрессировании заболевания на стандартных линиях лечения, а также обязательно по решению врачебной комиссии в составе мультидисциплинарной команды.

Заключение

Данный случай является первым в практике МРНЦ им. А.Ф. Цыба при имеющемся опыте наблюдения более 815 детей с ПРЦЖ и подчеркивает:

- 1) необходимость высокой онкологической настороженности, тщательного обследования при первичном выявлении ПРЦЖ, особенно у пациентов с факторами высокого риска развития рецидива и прогрессирования заболевания. К этим факторам относятся: молодой возраст, крупные размеры первичной опухоли, метастазы в латеральных шейных ЛУ [9];
- 2) высокую эффективность РЙТ даже при наличии метастазов в печени в детской возрастной группе, что позволяет добиться стабилизации процесса и регрессии метастатических очагов [13];
- 3) важность мультидисциплинарного подхода. Преобладание у детей более распространенных форм заболевания и высокая угроза более частого развития рецидивов ставят перед междисциплинарной командой задачи быть готовой к неожиданным диагностическим находкам, требующим не всегда стандартных подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Егоров А.А., Михалев С.М. К вопросу о диагностике рака щитовидной железы у детей на амбулаторном этапе. FORCIPE. 2019;2(специальный выпуск):635. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-diagnostike-raka-schitovidnoy-zhelezy-u-detey-na-ambulatornom-etape>. [Egorov A.A., Mikhalev S.M. On the issue of diagnosing thyroid cancer in children at the outpatient stage. FORCIPE. 2019;2(special issue):635. [Electronic resource] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-diagnostike-raka-schitovidnoy-zhelezy-u-detey-na-ambulatornom-etape>. (In Russ.)].
- Климашевич А.В., Юдин М.Ю., Серяков А.П., Швед Н.В. Сложности дифференциальной диагностики агрессивных форм рака щитовидной железы. Актуальные проблемы медицины. 2025;48(1):111–20. doi: 10.52575/2687-0940-2025-48-1-111-120. [Klimashevich A.V., Yudin M.Yu., Seryakov A.P., Shved N.V. Challenges of differential diagnosis of aggressive forms of thyroid cancer. Aktual'nye problemy meditsiny = Topical Issues of Medicine. 2025;48(1):111–20. (In Russ.)].
- Рак щитовидной железы у детей: клинические рекомендации. М.: Российское общество детских онкологов и гематологов, 2024. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/74_2. [Thyroid cancer in children: clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Pediatric Oncology and Hematology, 2024. [Electronic resource] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/74_2. (In Russ.)].
- Bukai L., Zafereo M., Cabanillas M.E. Thyroid cancer: a review. JAMA. 2024;331:425–35. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология: учебник. М., 2002. 607 с. [Durnov L.A., Goldobenko G.V. Pediatric oncology: Textbook. Moscow, 2002. 607 p. (In Russ.)].
- Поляков В.Г. Опухоли головы и шеи у детей. В кн.: Опухоли головы и шеи. Под ред. А.И. Пачеса. 5-е изд., переработанное. М., 2013. С. 454–73.4. [Polyakov V.G. Tumors of the head and neck in children. In: Tumors of the head and neck. Ed by A.I. Paches. 5th ed, revised. Moscow, 2013. Pp. 454–73.4. (In Russ.)].
- Детская онкология: национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. [Pediatric oncology: national guidelines. Ed. by M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Publishing Group RONTs, Practical Medicine, 2012. (In Russ.)].
- Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2009. 447 с. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. Thyroid cancer. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Publishing Group GEOTAR-Media, 2009. 447 p. (In Russ.)].
- Ильин А.А., Семин Д.Ю., Исаев П.А., Северская Н.В., Севрюков Ф.Е., Полькин В.В., Васильков С.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков, результаты анализа лечения 215 больных: факторы прогноза отдаленных метастазов и рецидивов заболевания. Вопросы онкологии. 2018;64(6):689–95. [Ilyin A.A., Semin D.Yu., Isaev P.A., Severskaya N.V., Sevryukov F.E., Polkin V.V., Vasilkov S.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Papillary thyroid cancer in children and adolescents: analysis of treatment outcomes in 215 patients and prognostic factors for distant metastases and disease recurrence. Voprosy onkologii = Problems of Oncology. 2018;64(6):689–95. (In Russ.)].
- Барановский О.А. Терапия радиоактивным йодом в комплексном лечении распространенных форм рака щитовидной железы у детей и подростков. Онкологический журнал. 2015;2(34):103–13. [Baranovsky O.A. Radioactive iodine therapy in the comprehensive treatment of advanced forms of thyroid cancer in children and adolescents. Onkologicheskii zhurnal = Oncology Journal. 2015;2(34):103–13. (In Russ.)].
- Huang W., Hou C., Lin Y., Bai C., Yuan M., Yuan P. Kidney metastasis in papillary thyroid carcinoma: A rare case report. Front Oncol. 2025;15:1597612. doi: 10.3389/fonc.2025.1597612.
- Chen D.W., Lang B.H.H., McLeod D.S.A., Newbold K., Haymart M.R. Thyroid cancer. Lancet. 2023;401:1531–44. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X.
- Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодабляция при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(4):9–19. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19. [Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioiodine ablation in thyroid cancer. Historical and contemporary aspects. Literature review. Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Oncology Journal: Diagnostic Radiology, Radiation Therapy. 2021;4(4):9–19. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 17.02.2026. Принята в печать: 21.04.2026.

Article was received by the editorial staff: 17.02.2026. Accepted for publication: 21.04.2026.

Интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений при опухолях почек

А.Е. Мишвелов^{1,2}, Г.Б. Сагоян³, Г.В. Быкова⁴, А.М. Митрофанова⁵, А.А. Пучков⁴, А.Ю. Сущенко⁴,
М.В. Рубанская³, С.Р. Варфоломеева³

¹ООО «Фениксмед АИ»; Россия, 355035, Ставрополь, просп. Кулакова, 18;

²АО «Краевой клинический диагностический центр»; Россия, 355017, Ставрополь, ул. Ленина, 30;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁵ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1

Контактные данные: Артем Евгеньевич Мишвелов studbyuro.ncfu@gmail.com

Введение. Злокачественные новообразования почек остаются одной из наиболее значимых проблем современной онкоурологии и детской онкологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (2024), ежегодно в мире регистрируется более 430 000 новых случаев злокачественных новообразований почек, из них около 5–7 % приходится на пациентов младше 18 лет.

Цель настоящей работы — продемонстрировать, как интеллектуальные программные решения улучшают диагностику и планирование лечения детей и подростков с новообразованием почек, на материале клинических случаев из реальной практики.

Материалы и методы. В исследование вошли 3 пациента, обследованных и пролеченных на базе ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Использованы программный комплекс Medvision AI (автоматизированная сегментация и 3D-моделирование), стандартные протоколы компьютерной/магнитно-резонансной томографии и гистологическая верификация.

Результаты. Интеллектуальные инструменты обеспечили более точное выделение контура опухоли по сравнению с аналогами (Viewer “Kometa 3Di PACS”, Radiant), уточнение соотношений с сосудистыми структурами и количественную оценку объема поражения. Совпадение предоперационного диагноза с морфологией было полным во всех случаях, без уточнения гистологического подварианта опухоли. В 1 наблюдении 3D-планирование изменило тактику в пользу органосохраняющей резекции. Интраоперационных осложнений не отмечено, визуализация сократила число ошибок во время проведения хирургического вмешательства и повысила согласованность плана с фактическими действиями хирурга.

Выводы. Интеграция Medvision AI в рутинную практику выполнима, безопасна и клинически полезна — помогает в выборе объема хирургического вмешательства и поддерживает персонализированное принятие решений. Требуются проспективные многоцентровые исследования для количественной оценки влияния на исходы и ресурсную эффективность.

Ключевые слова: почечные новообразования, нефробластома, почечно-клеточная карцинома, искусственный интеллект, 3D-моделирование, объемный рендеринг, предоперационное планирование, детская онкология

Для цитирования: Мишвелов А.Е., Сагоян Г.Б., Быкова Г.В., Митрофанова А.М., Пучков А.А., Сущенко А.Ю., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений при опухолях почек. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):146–52.

Информация об авторах

А.Е. Мишвелов: генеральный директор ООО «Фениксмед АИ», специалист по визуальной обработке медицинских данных АО «ККДЦ», ИТ-медик, e-mail: studbyuro.ncfu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5087-2283>

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

Г.В. Быкова: к.м.н., заведующая отделением гематологии и детской онкологии КДКБ г. Ставрополя, e-mail: gal_bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>

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

А.А. Пучков: главный врач КДКБ г. Ставрополя, e-mail: kdkb@skdkb.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5495-183X>

А.Ю. Сущенко: и.о. заведующей отделением лучевой диагностики КДКБ г. Ставрополя, e-mail: arya.xima@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7968-7238>

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

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

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Intelligent decision support systems for physicians in renal tumors

A.E. Mishvelov^{1,2}, G.B. Sagoyan³, G.V. Bykova⁴, A.M. Mitrofanova⁵, A.A. Puchkov⁴, A.Yu. Sushchenko⁴, M.V. Rubanskaya³, S.R. Varfolomeeva³

¹LLC "Phoenixmed AI"; 18 Prosp. Kulakova, Stavropol, 355035, Russia; ²Regional Clinical Diagnostic Center; 30 Lenina St., Stavropol, 355017, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁴Stavropol Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Malignant neoplasms of the kidney remain one of the most significant problems in modern oncology and pediatric oncology. According to the World Health Organization (2024), more than 430,000 new cases of malignant renal neoplasms are registered worldwide annually, of which approximately 5–7% occur in patients under 18 years of age.

The purpose of the study – to demonstrate how intelligent software solutions improve diagnosis and treatment planning in children and adolescents with renal neoplasms, based on clinical cases from real-world practice.

Materials and methods. A series of three cases examined and treated at the Stavropol Regional Children's Clinical Hospital and the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia is presented. Medvision AI (automated segmentation and 3D modeling), standard computer/magnetic resonance imaging protocols, and histological verification were used.

Results. Intelligent tools provided more accurate delineation of tumor contours compared with analogs (Viewer "Kometa 3Di PACS", Radiant), clarified relationships with vascular structures, and enabled quantitative assessment of lesion volume. Preoperative diagnosis fully matched morphological findings in 3 out of 3 cases, without specification of the histological tumor subtype. In one case, 3D planning changed the surgical strategy in favor of organ-sparing resection. No intraoperative complications were observed; visualization reduced the number of intraoperative errors and increased concordance between the surgical plan and the surgeon's actual actions.

Conclusions. Integration of Medvision AI into routine practice is feasible, safe, and clinically beneficial: it assists in determining the extent of surgical intervention and supports personalized decision-making. Prospective multicenter studies are required to quantitatively assess its impact on outcomes and resource efficiency.

Key words: renal neoplasms, nephroblastoma, renal cell carcinoma, artificial intelligence, 3D modeling, volume rendering, preoperative planning, pediatric oncology

For citation: Mishvelov A.E., Sagoyan G.B., Bykova G.V., Mitrofanova A.M., Puchkov A.A., Sushchenko A.Yu., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Intelligent decision support systems for physicians in renal tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):146–52.

Information about the authors

A.E. Mishvelov: Chief Executive Officer, Phoenixmed AI LLC, Specialist in Medical Data Visualization and Processing, Regional Clinical Diagnostic Center, JSC, medical IT specialist, e-mail: studbyuro.ncfu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5087-2283>

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

G.V. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Pediatric Oncology at the Regional Children Clinical Hospital, e-mail: gal_bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>

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

A.A. Puchkov: Chief Medical Officer, Stavropol Krai Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: kdkb@skkdkb.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5495-183X>

A.Yu. Sushchenko: Acting Head of the Department of Radiation Diagnostics at Stavropol Krai Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: arya.xima@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7968-7238>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X1>

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

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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

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

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

Введение

Новообразования почек являются одной из наиболее значимых проблем современной онкоурологии и детской онкологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 2024), ежегодно

в мире регистрируется более 430 000 новых случаев злокачественных новообразований почек, из них около 5–7 % приходится на пациентов младше 18 лет [1, 2]. Среди взрослых наиболее часто выявляется почечно-клеточная карцинома (около 85 % случа-

ев), а у детей доминирует нефробластома (опухоль Вильмса), составляющая более 90 % злокачественных новообразований почек детского возраста [1, 2]. К стандартному обследованию относят ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, которые позволяют выявлять опухоли почек, однако в ряде случаев стандартные методы бывают недостаточны.

Современный этап развития медицины характеризуется появлением интеллектуальных программных решений — систем, использующих методы искусственного интеллекта (artificial intelligence, AI), машинного обучения, виртуальной и дополненной реальности для помощи врачу. В детской онкоурологии такие системы способны не только автоматически анализировать медицинские изображения, но и создавать трехмерные (3D) модели органов и опухолей, выполнять виртуальное планирование операции и даже предлагать варианты тактики лечения. Например, в последние годы в клиниках мира тестируется использование моделей почки и опухоли с применением специальных функций в программах для просмотра, объемного рендеринга (volume rendering, VR) для улучшения предоперационного планирования частичной или радикальной нефрэктомии. Предполагается, что 3D-модели в VR улучшают анатомическое понимание врачом сложных взаимоотношений опухоли с сосудистыми структурами, что может повысить точность и безопасность хирургического вмешательства [3]. Таким образом, на стыке клинической медицины и AI появляются инструменты, потенциально способные вывести диагностику и лечение новообразований почек на новый уровень качества.

Однако внедрение любых новшеств требует критической оценки. В литературе отмечается, что, несмотря на высокие показатели выживаемости при локализованных опухолях (например, у детей 5-летняя выживаемость при нефробластоме сейчас превышает 90 % [4]), ряд проблем остаются нерешенными. У части пациентов диагностируются редкие формы опухолей почек, не требующие проведения химиотерапии на первом этапе. Следовательно, оптимизация помощи пациентам с опухолями почек сегодня включает несколько направлений: совершенствование визуализирующих технологий для раннего обнаружения и точного локального стадирования, применение интеллектуальных систем для планирования операций и прогнозирования результатов.

Цель настоящей работы — обобщить клинический опыт использования интеллектуальных программных решений в диагностике и лечении детей и подростков с новообразованиями почек, а также проанализировать эффективность и ограничения этих технологий.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В работе представлены обзор и анализ клинического опыта, а также серия случаев. Были

проанализированы истории болезни пациентов с опухолями почек, у которых в процессе диагностики и лечения применялись современные программно-аппаратные комплексы на основе технологий AI или 3D-визуализации. Представлены 3 клинических наблюдения из Ставропольской краевой детской клинической больницы и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). Среди пациентов были 2 мальчика и 1 девочка в возрасте от 3 до 16 лет. Два пациента имели гистологически подтвержденную нефробластому, 1 — почечно-клеточную карциному.

Методы диагностики

Всем пациентам проводилось стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям: УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ или МРТ для уточнения характера и распространенности опухоли, КТ легких для исключения метастазов. Гистологическая верификация опухоли осуществлялась после выполненного хирургического вмешательства.

Интеллектуальные программные решения

Ключевым отличием представленного клинического опыта стало использование специальных цифровых технологий для анализа изображений и планирования лечения. Во-первых, применялся программный комплекс Medvision AI — отечественная разработка, предназначенная для постпроцессинговой обработки медицинских снимков с построением интерактивной 3D-модели органов и патологических очагов. Данный комплекс, по сути, совмещает возможности VR: загружая в него результаты КТ/МРТ, можно получить 3D-реконструкцию почки и опухоли, которую удобно рассматривать под любым углом, измерять размеры, оценивать взаимоотношения с сосудами и окружающими структурами. Более того, Medvision AI позволяет моделировать этапы операции, например, виртуально пробовать различные варианты разреза или резекции опухоли, планируя оптимальные доступ и объем вмешательства. Это позволило оперативно получить на этапе диагностики дополнительную информацию: например, оценить объем здоровой почечной ткани, оставшейся вне опухоли (что важно при планировании органосохраняющей операции), и выявить ее возможную инвазию в сосуды или окружающие органы. Комплекс Medvision AI (ребрендинг ранее разработанного ПО HoloDoctor AR/VR) был разработан при участии специалистов из г. Ставрополя.

Анализ данных

Все собранные сведения по каждому клиническому случаю подвергались качественному анализу. Особое внимание уделялось тому, как применение интеллектуальных систем влияло на диагностический и лечебный процесс по сравнению со стандартным подходом. Оценивались следующие аспекты: точность и скорость диагностики, планирование операции, клинические исходы.

Данный анализ носит описательный характер без статистической обработки ввиду малого числа случаев и пилотного статуса внедрения технологий. Тем не

менее полученные наблюдения позволяют сделать ряд выводов об эффективности новых решений и сформулировать гипотезы для дальнейших исследований. В разделе «Результаты» представлено подробное описание 3 показательных клинических случаев с иллюстрациями, демонстрирующими ключевые моменты диагностики и лечения с применением обсуждаемых технологий. Все персональные данные пациентов обезличены.

Результаты

На основе проведенного анализа можно констатировать, что интеллектуальные программные решения существенно дополнили стандартные методы при ведении пациентов с новообразованиями почки. Во всех 3 случаях 3D-визуализация и AI-анализ улучшили понимание анатомии опухоли и помогли в планировании лечения. В 2 из 3 наблюдений (оба — дети с нефробластомой) новые технологии позволили более четко определить границы опухоли и вовлеченность соседних структур еще до операции, что повлияло на выбор оптимального хирургического доступа. В 1 случае (подросток 16 лет с почечно-клеточным раком) использование 3D-моделирования (визуализации) способствовало детальному предоперационному планированию, что позволило изменить объем операции с резекции опухоли почки на радикальную резекцию (нефрэктомия), учитывая вращение образования в чашечно-лоханочную систему, и предоставило хирургической бригаде дополнительную уверенность в безопасности хирургического вмешательства. Во всех случаях хирургическое лечение прошло успешно — достигнуто полное удаление опухоли, послеоперационные осложнения отсутствовали.

Клинический случай № 1

Пациент, 16 лет, поступил со снижением массы тела, болью в животе и явлениями перитонита. При обследовании обнаружена объемная опухоль правой почки, КТ (фрагмент коронарной реконструкции представлен на рис. 1) выявила опухолевый узел, практически полностью замещающий правую почку, с признаками распространения на окружающую клетчатку. Предварительный диагноз (до морфологической верификации): почечно-клеточный рак правой почки. Пациент оперирован на первом этапе: выполнена нефрэктомия с удалением опухоли единым блоком. Применение программного 3D-моделирования (Medvision AI) на этапе подготовки к операции позволило детально изучить взаимоотношения опухоли с нижней полой веной и печенью: было подтверждено, что крупных прорастаний в эти структуры нет, нижняя полая вена смещена, но не инвазирована. Это помогло спланировать оперативный доступ и предвосхитить возможные сложности. Гистологическое заключение впоследствии подтвердило почечно-клеточную карциному. Длительность наблюдения составила 12 мес.

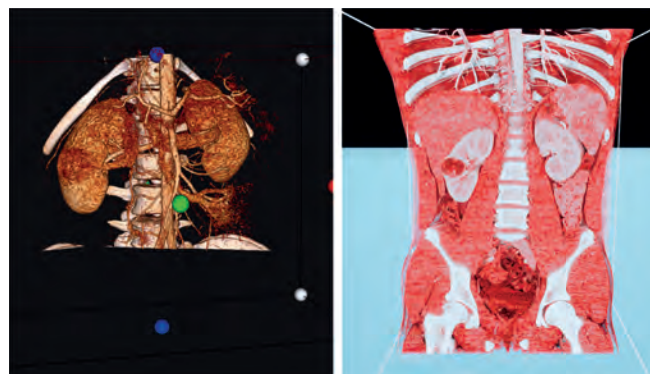


Рис. 1. КТ пациента № 1, коронарная реконструкция, выявлен опухолевый узел, практически полностью замещающий правую почку, с признаками распространения на окружающую клетчатку

Fig. 1. CT scan of patient No. 1, coronary reconstruction, revealed a tumor node that almost completely replaces the right kidney, with signs of spreading to the surrounding tissue

Клинический случай № 2

Мальчик, 6 лет, наблюдался по месту жительства с жалобами на увеличение живота. При УЗИ в брюшной полости выявлено объемное образование, после чего пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. На МРТ (рис. 2) и КТ органов брюшной полости обнаружена опухоль левой почки, смещающая структуры брюшной полости. Диагноз до гистологии: нефробластома левой почки, локализованная стадия. Была начата предоперационная химиотерапия по протоколу UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 по схеме винкристин 1,5 мг/м² и актиномицин 45 мкг/кг в течение 4 нед, позволившая уменьшить размеры опухоли на 30 %. Далее выполнена операция — нефрэктомия слева с лимфаденэктомией. В данном случае применение AI-платформы для анализа КТ сыграло важную роль в планировании: автоматизированная 3D-модель показала, что правая почка не имеет аномалий и полностью берет на себя функцию. Кроме того, 3D-визуализация позволила хирургу виртуально осмотреть ножку левой почки: отмечалось близкое прилегание опухоли к почечной вене, однако без ее инвазии. Учитывая эти данные, операционная бригада заранее подготовилась к возможным сложностям (держали наготове сосудистый зажим, продумали последовательность выделения сосудов). Гистологическое исследование подтвердило нефробластому (смешанный вариант, группа промежуточного риска) без признаков инвазии в сосуды; в 2 из 10 удаленных лимфатических узлов выявлены метастазы, в связи с чем была установлена III локальная стадия. После операции пациент прошел курс адъювантной химиолучевой терапии. Длительность наблюдения составила 26 мес.

Клинический случай № 3

Девочка, 4 года. Заболевание проявилось относительно остро: родители отмечали у ребенка снижение аппетита, бледность, увеличенный живот. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентка поступила уже



Рис. 2. МРТ пациента № 2, корональная проекция, режим T2, выявлена нефробластома (опухоль Вильмса)

Fig. 2. MRI of patient No. 2, coronal projection, T2 mode, nephroblastoma (Wilms tumor) was detected

с установленным по месту жительства подозрением на опухоль правой почки. КТ с контрастным усилением выявила крупное образование размерами $12 \times 10 \times 16$ см в проекции правой почки, с умеренным накоплением контраста и неоднородной структурой, правая доля печени смещена кверху, но без очаговых изменений. Предоперационный диагноз: нефробластома правой почки, локализованная стадия. Применен полный комплекс современных технологий: результаты КТ загружены в Medvision AI, получена интерактивная 3D-модель. При ее анализе особое внимание было обращено на область ворот почки: подозрение на вовлечение сегментарных сосудов. Виртуально развернув модель, хирург детально рассмотрел ход почечной артерии и вены — они оказались оттеснены опухолью, но проходимы. Это наблюдение послужило аргументом в пользу выполнения органосохраняющей операции. После 4 нед предоперационной химиотерапии объем опухоли значительно уменьшился — на 92 %, девочке провели частичную резекцию правой почки (нефронсберегающая операция), удалив остаточную опухоль и сохранив функционирующую часть органа. Окончательное гистологическое заключение: нефробластома, регрессивный вариант, промежуточная группа риска, локальная стадия II. Данный клинический пример демонстрирует, что интеллектуальные технологии могут способствовать индивидуализированному подходу: проанализировав цифровую модель опухоли, мы приняли решение отойти от стандартной радикальной нефрэктомии и смогли успешно выполнить органосохраняющую операцию.

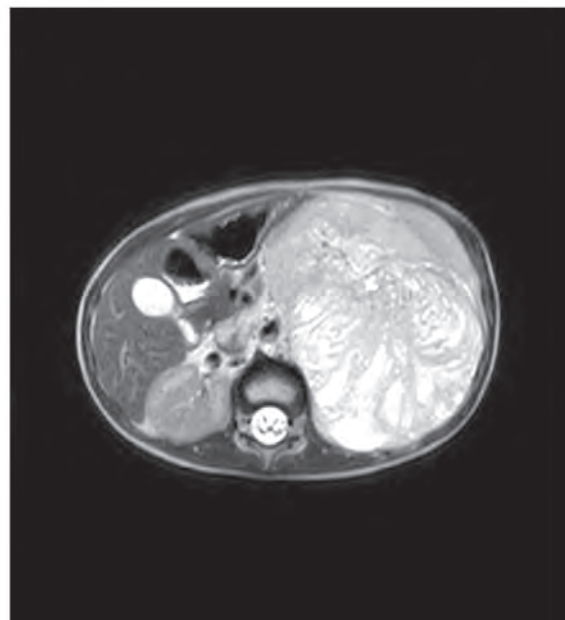


Рис. 3. МРТ пациентки № 3, режим T1, выявлена нефробластома

Fig. 3. MRI of patient No. 3, T1 mode, revealed nephroblastoma

Обсуждение

Во всех описанных случаях новые методы внесли ценную информацию в диагностическую картину и повлияли на тактику. 3D-визуализация с моделированием и планированием операции подтвердила свою пригодность для определения сложных опухолей, особенно при планировании хирургических вмешательств. Автоматизированный анализ изображений с помощью AI показал высокую точность в сегментации опухоли и нормальных структур, хотя требовал контроля со стороны врача (некоторые мелкие детали приходилось дodelывать вручную, например, дорисовывать контуры очень тонких сосудов). Ни в одном случае интеллектуальная система не дала ложнонегативных результатов (т. е. не пропустила опухоль или метастазы). В клиническом случае № 3 (девочка 4 лет) программный анализ даже помог выявить зону потенциального интереса (вовлеченность сосудов), на которую следовало обратить внимание хирургу. В совокупности результаты нашего небольшого исследования демонстрируют выполнимость и безопасность интеграции интеллектуальных технологий в процесс ведения больных с опухолями почек. Даже на ограниченном числе примеров видно, что они способны улучшить визуализацию, помочь в выборе оптимального объема операции и в итоге способствовать успешному исходу лечения.

Настоящее исследование, основанное на анализе 3 клинических случаев, конечно, не претендует на исчерпывающую статистическую доказательность. Однако полученные данные позволяют обсудить ряд важных аспектов применения интеллектуальных программных решений в онкоурологии, сопоставив наш опыт с данными литературы и оценив перспективы дальнейшего развития.

Улучшение анатомической визуализации и планирования операции

Одним из самых очевидных достоинств 3D-моделирования и использования функционала VR является более наглядное представление анатомии опухоли. В представленных случаях врачи отмечали, что возможность покрутить виртуальную почку в руках дает совершенно иное ощущение масштаба и расположения опухолевого узла, чем просмотр обычных плоских срезов КТ, а также послойно посмотреть окружающие ткани и органы. Это субъективное впечатление соответствует и мировому опыту: например, в Нидерландах сейчас проводится рандомизированное исследование, оценивающее влияние визуализации и технологии VR-моделей на планирование нефрэктомий, ожидается, что VR повысит согласованность предоперационного плана с фактическими интраоперационными действиями хирурга [5]. Наш опыт подтверждает эту идею: в случае с нефробластомой у 4-летней девочки 3D-модель позволила подобрать органосохраняющую тактику, тогда как без нее, вероятно, была бы выполнена стандартная нефрэктомия. Важно подчеркнуть, что 3D-визуализация особенно полезна молодым хирургам или специалистам, не имеющим большого опыта подобных операций, — она служит своего рода тренажером. В литературе описаны подобные примеры, когда VR-технологии использовались для обучения и повышения уверенности врачей перед сложными вмешательствами [3]. Более того, платформы типа Medvision AI могут быть ценны в командном обсуждении тактики: собрав хирургов, анестезиологов, радиологов вокруг голограммы почки, легче совместно продумать план и предвидеть риски. С другой стороны, наш опыт выявил и ограничения текущих технологий. Так, разрешающая способность и контрастность виртуальной модели напрямую зависят от исходных данных КТ/МРТ. Если томография выполнена в не самом лучшем качестве, то и 3D-модель будет упрощенной. Например, мелкие метастазы в лимфатических узлах или тонкие перитонеальные наложения могут быть не представлены на модели. Поэтому, полагаясь на VR, нельзя отказываться от тщательного изучения исходных снимков и клинических данных. В представленных случаях мы сочетали оба подхода: сначала подробно анализировали стандартные изображения, затем дополнительно рассматривали виртуальную модель. Такой комплексный подход оказался наиболее информативным.

Роль искусственного интеллекта в диагностике

Автоматизированный анализ медицинских изображений с помощью алгоритмов глубокого обучения — еще одно перспективное направление. В наших примерах AI-модуль выполнял в основном дифференцировку, подсвечивание — отделение опухоли от нормальных структур с пояснением по диагнозу. Наши наблюдения подтверждают, что AI-алгоритмы могут

выделять опухоль не хуже эксперта-рентгенолога, по крайней мере, в типичных случаях. Однако мы столкнулись и с типичными проблемами: алгоритм иногда ошибался на краях изображения, «прихватывал» лишние области (например, густо расположенные лимфатические узлы мог ошибочно окрасить как единый конгломерат опухоли). Таким образом, текущее состояние AI в радиологии — это режим ассистента, а не самостоятельного диагноста. Наш подход согласуется с этим: мы рассматривали AI как полезное дополнение, но окончательные решения принимались консилиумом специалистов, опираясь на весь комплекс данных.

Важно отметить, что ни одна из примененных нами технологий не противоречит действующим клиническим рекомендациям, напротив, они вписываются в них, уточняя отдельные этапы. Например, международные руководства по лечению нефробластомы (SIOP, COG) требуют тщательной визуализации почки и опухоли перед лечением, включая КТ/МРТ брюшной полости и КТ грудной клетки. Наш опыт показывает, что 3D-постобработка этих изображений не только не мешает, но и способствует лучшей интерпретации. В будущем можно ожидать, что в рекомендации будут внесены пункты о возможности применения дополненной реальности при планировании сложных операций, — соответствующие прецеденты уже появляются в литературе. Также вероятно включение AI в стандарты диагностики, но здесь потребуются большие исследования. Тем не менее первые шаги сделаны: в 2021–2022 гг. вышли работы, демонстрирующие успешное использование AI для распознавания злокачественных образований почки на КТ, предсказания подтипов рака по гистологии (например, определение агрессивности опухоли по радиомике) и т. д.

Выводы

Интеграция интеллектуальных технологий улучшает качество диагностики почечных новообразований. Применение 3D-моделирования, виртуальной и дополненной реальности позволяет более четко визуализировать анатомию опухоли и ее отношение к окружающим структурам, что повышает точность стадирования и помогает планировать лечение. В представленных клинических случаях VR-модели и постпроцессинг КТ дали дополнительную информацию, не полученную стандартными методами, особенно в сложных ситуациях (большие опухоли, неоднозначное распространение процесса).

Программные решения на основе AI способны повысить эффективность лечения за счет персонализации подхода. Автоматический анализ медицинских изображений (сегментация опухоли, построение 3D-реконструкций) ускоряет работу врачей и способствует более точному планированию операции. Клинический опыт свидетельствует

ет о безопасности и целесообразности внедрения новых технологий в практику онкоурологов. Все вмешательства, выполненные с поддержкой программного комплекса и AI, прошли успешно, без увеличения длительности операций и дополнительных осложнений. В 1 случае использование VR помогло принять решение в пользу органосохраняющей операции, что улучшило исход для пациента. Таким образом, интеллектуальные системы могут дополнять существующие стандарты, повышая их эффективность. Важное условие — сохранение лидирующей роли врача: решения должны приниматься специалистом, а программы играют вспомогательную роль.

Необходимы дальнейшие исследования и обучение персонала. Для окончательного доказательства преимуществ новых технологий требуются более масштабные сравнительные исследования, сбор статистики по отдаленным результатам (выживаемость, рецидивы, качество жизни). Также следует учитывать экономическую составляющую — оценить окупаемость внедрения таких систем. Параллельно крайне важно обучать врачей работе с новым инструментарием.

Перспективы развития

Оптимизация диагностики и лечения почечных новообразований — динамично развивающаяся область, где медицина тесно переплетается с высокими технологиями. В ближайшие годы можно ожидать появления все более продвинутых AI-алгоритмов, способных предсказывать эффективность химиотерапии, риск рецидива и т. д. на основе объединения больших данных. 3D-модели могут стать интерактивными учебными пособиями и стандартным элементом предоперационных консилиумов. Возможно, будут созданы экосистемы поддержки решений, где каждый случай пациента прогоняется через комплекс моделей (радиологической, патологической, геномной) для выдачи рекомендации по оптимальному лечению. Задача врачебного сообщества — участвовать в этом процессе, направляя развитие технологий в русло реальных потребностей клиники. В центре всех инноваций должен оставаться пациент — конечными целями оптимизации являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных с опухолями почек. Объединив накопленный клинический опыт с мощью интеллектуальных программ, мы сможем достичь этой цели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D.Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9. PMID: 28276433; PMCID: PMC5936048.
2. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A.; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 Apr 11. Erratum in: Lancet Oncol. 2017;18(6):e301. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30369-8. PMID: 28410997; PMCID: PMC5461370.
3. Buser M.A.D., de Groot N.T., Simons D.C., Littooi A.S., Wijnen M.H.W.A., van de Ven C.P., van den Heuvel-Eibrink M.M., Fitski M., van der Steeg A.F.W. Deep learning-based Wilms tumor segmentation to create 3D models for surgical planning: Implementation in the clinical workflow. J Pediatr Surg. 2026;61(7):163151. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2026.163151. Epub 2026 Apr 25. PMID: 42044738.
4. van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., Vujanic G.M., Leuschner I., Brok J., Rübe C., Smets A.M., Janssens G.O., Godzinski J., Ramírez-Villar G.L., de Camargo B., Segers H., Collini P., Gessler M., Bergeron C., Spreafico F., Graf N.; International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev Urol. 2017;14(12):743–52. doi: 10.1038/nrurol.2017.163. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29089605.
5. Tapiero S., Karani R., Limfueco L., Xie L., Jefferson F.A., Reinwart C., Okhunov Z., Clayman R.V., Landman J. Evaluation of interactive virtual reality as a preoperative aid in localizing renal tumors. J Endourol. 2020;34(11):1180–7. doi: 10.1089/end.2020.0234. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32597217.

Статья поступила в редакцию: 16.03.2026. Принята в печать: 23.06.2026.

Article was received by the editorial staff: 16.03.2026. Accepted for publication: 23.06.2026.

Резолюция Совета экспертов «Новая классика – новые горизонты. Динутуксимаб бета в терапии GD2-позитивных злокачественных новообразований: итоги и перспективы»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Новая классика – новые горизонты. Динутуксимаб бета в терапии GD2-позитивных злокачественных новообразований: итоги и перспективы». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(2):153–5.

Resolution of the Council of experts “New classics – new horizons. Dinutuximab beta in the treatment of GD2-positive malignancies: results and prospects”

For citation: Resolution of the council of experts “New classics – new horizons. Dinutuximab beta in the treatment of GD2-positive malignancies: results and prospects”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(2):153–5.

27 мая 2026 г. в Москве состоялось заседание Совета экспертов, посвященное обсуждению промежуточных результатов клинического исследования FollowTheDIN и основных аспектов применения химиоиммунотерапии у пациентов с GD2-позитивными опухолями.

Председатели Совета экспертов:

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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург;

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ), Москва.

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник, заместитель главного врача по медицинской части НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Ефимова Мария Михайловна, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Гумбатова Эльвира Джангировна, к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Инюшкина Евгения Васильевна, к.м.н., заведующая онкологическим (детским) отделением ГБУЗ МО «Московский областной онкологический клинический центр», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава Московской области, Балашиха;

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

Кубиров Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва;

Кумирова Элла Вячеславовна, д.м.н., заведующая кафедрой паллиативной педиатрии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

Михайлова Елена Андреевна, к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Просекина Елизавета Андреевна, научный сотрудник лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Романцова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва.

Совет экспертов открыл доклад Светланы Александровны Кулевой, в котором были представлены промежуточные результаты проспективного клинического исследования по применению динутуксимаба бета в комбинации с химиотерапией у детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими GD2-позитивными саркома костей и мягких тканей. В исследовании принимает участие 6 медицинских центров: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург), клиника СПбГПМУ, Морозовская ДГКБ (Москва), МОСКЦ (Балашиха).

Всего на данный момент в исследование включены 92 пациента, 52 из которых вошли в анализ, 28 — находятся на этапе терапии, 12 — ожидают начала лечения. Объективный ответ составил 59 %, при этом диагностировано 52 % полных ремиссий, в 86 % случаев удалось достичь контроля над заболеванием. Общая выживаемость и выживаемость до прогрессирования составили 81 % и 60 % соответственно. Наилучшие результаты получены при добавлении динутуксимаба бета к химиотерапевтическим режимам у пациентов с первым или вторым рецидивами. Профиль токсичности признан контролируемым: болевой синдром (24 %), синдром высвобождения цитокинов (12 %), синдром капиллярной утечки (11 %).

Ольга Михайловна Романцова в своем докладе представила результаты химиоиммунотерапии, полученные в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, подчеркнув высокую эффективность и приемлемую переносимость схемы лечения. Также она поделилась первыми результатами инициальной терапии диссеминированных форм GD2-позитивных сарком костей и мягких тканей.

Елизавета Андреевна Просекина в своем сообщении представила данные о биологии мишени GD2, методах количественного определения экспрессии, проблемах гетерогенности опухоли, декальцинации остеогенных сарком, отсутствии унифицированного порога позитивности. Также были подчеркнуты необходимость валидации метода и целесообразность использования GD2 не столько как строгого критерия включения, сколько как дополнительного предиктивного биомаркера.

В рамках совещания также прошло обсуждение перспектив basketного исследования для GD2-позитивных опухолей других локализаций (образования центральной нервной системы, ретинобластома, меланома и другие редкие нозологии).

Были затронуты вопросы преодоления токсичности, дифференциальной диагностики инфекционных и иммуноопосредованных осложнений на фоне комбинированной химиоиммунотерапии.

В рамках дискуссии было отмечено, что:

- динутуксимаб бета демонстрирует выраженную противоопухолевую активность в терапии рефрактерных и рецидивирующих GD2-позитивных сарком даже у глубоко предлеченных пациентов, наиболее высокая эффективность отмечена при первом или втором рецидивах заболевания;

- профиль токсичности комбинированной химиоиммунотерапии предсказуем, управляем, однако необходимо разработать унифицированный подход к диагностике и лечению инфекционных осложнений на фоне цитопении;

- определение экспрессии GD2 методом проточной цитофлуориметрии является информативным, предпочтительна оценка операционного материала перед началом терапии. Гетерогенность экспрессии GD2 делает любой порог условным. Очаговая экспрессия может быть клинически значимой, даже если общий уровень составляет менее 5 %;

- включение пациентов с диссеминированными формами сарком в первую линию терапии с добавлением динутуксимаба бета является научно обоснованным и требует разработки отдельного протокола с четкими критериями локального контроля;

- целесообразна разработка basketного клинического исследования по применению динутуксимаба бета при всех GD2-позитивных злокачественных новообразованиях у детей (опухоли центральной нервной системы, ретинобластома, меланома и др.).

Экспертами обсуждена необходимость внесения динутуксимаба бета в действующие клинические рекомендации по лечению рефрактерных и рецидивирующих сарком у детей (раздел «Иммунотерапия») в целях повышения доступности инновационного лечения.

На основании представленных данных и по итогам обсуждения участники Совета экспертов постановили:

1. Продолжить набор пациентов в текущее клиническое исследование по применению динутуксимаба бета при рефрактерных/рецидивирующих GD2-позитивных саркомах с ведением единой базы данных всеми центрами-участниками. Учитывая опыт достижения длительных ремиссий и отсутствие убедительных данных о необходимости строго ограниченного числа курсов, рекомендовать его применение в индивидуальном порядке после завершения 6 курсов химиоиммунотерапии, рассматривать возможность продолжения иммунотерапии динутуксимабом бета в монорежиме в виде 10-дневной инфузии 100 мг/м² у пациентов с высоким риском рецидива (например, при саркоме Юинга IV стадии, опухолях с низким патоморфозом и сохранением минимальной остаточной болезни). При разработке протокола для инициально диссеминированных форм сарком четко регламентировать, что проведение локального контроля (радикальная операция и/или лучевая терапия в дозе не менее 50–60 Гр на зоны остаточной опухоли)

является обязательным условием. Пациенты, не получившие локального контроля по каким-либо причинам, не подлежат включению в протокол, так как это дискредитирует метод иммунотерапии.

2. Создать рабочую группу для разработки протокола basketного клинического исследования динутуксимаба бета при GD2-позитивных опухолях у детей (включая образования центральной нервной системы, ретинобластому, меланому и др.).

3. Разработать предложение по внесению изменений в клинические рекомендации по лечению сарком у детей, включив раздел об иммунотерапии динутуксимабом бета для пациентов с рефрактерными/рецидивирующими GD2-позитивными формами. Рабочей группе в составе С.А. Кулевой, К.И. Киргизова, Т.В. Горбуновой, О.М. Романцовой, И.В. Казанцева подготовить пакет документов (анализ данных российских центров, обзор литературы, проекты изменений) до 1 сентября 2026 г. в целях последующего согласования на научно-практическом совете Минздрава России.

4. Инициировать направление предложения о включении динутуксимаба бета в перечень препаратов для лечения любых GD2-позитивных рефрактерных/рецидивирующих злокачественных новообразований у детей на основании данных, предоставляемых экспертным советом, в фонд «Круг добра».

5. Создать рабочую группу по унификации подходов к диагностике и лечению осложнений комбинированной химиоиммунотерапии с включением

динутуксимаба бета при саркомах с разработкой практического руководства (методических рекомендаций). Запланировать секцию по переносимости и менеджменту нежелательных явлений в рамках конференции Педиатрические аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 2026.

6. Рекомендовать в рамках дальнейших исследований рассмотреть возможность применения динутуксимаба бета совместно с донорскими НК-клетками (при условии развития производства клеточных продуктов), а также использования альтернативных режимов введения (в том числе введения динутуксимаба бета в виде 10-дневной инфузии) у пациентов с высокой гематологической токсичностью.

7. Подготовить мультицентровый обзор по переносимости и менеджменту нежелательных явлений (срок — 3-й квартал 2026 г., журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» или аналогичный), а также коллективную статью по оценке эффективности динутуксимаба бета при рефрактерных саркомах (ответственный — д.м.н. С.А. Кулева). Запланировать публикацию клинических случаев (в том числе об опыте применения химиоиммунотерапии у первичных пациентов) в международных журналах с открытым доступом.

8. Провести серию образовательных мероприятий для региональных центров по вопросам включения пациентов в исследование, сопроводительной терапии и мониторинга в случае внесения изменений в клинические рекомендации.

Детскому онкологическому отделению в Санкт-Петербурге – 35 лет

*«Лицом к лицу лица не увидать.
Большое видится на расстоянии»*

Сергей Есенин

*«Через сто лет не будет иметь никакого значения,
какой автомобиль вы водите, в каком доме живете,
сколько у вас на банковском счете или как выглядит ваша одежда.*

*Но мир может стать чуточку лучше,
если вы сыграли важную роль в жизни какого-нибудь ребенка»*

Маргарет Фишбэк Пауэрс

История создания детского онкологического отделения

В одном из красивейших уголков Ленинграда (ныне – Санкт-Петербург), в его курортной зоне, на Крестовском острове, в 70-е годы прошлого века по индивидуальному финскому проекту была построена многопрофильная больница с современным оборудованием и комфортабельными условиями. В ней лечилась номенклатура того времени: руководство Ленинграда и Ленинградской области, а также ведущие артисты, ученые и другие выдающиеся жители города. Больница носила имя революционера Я.М. Свердлова, поэтому в обиходе ее называли «Свердловкой». В тот период это была лучшая больница Ленинграда с отличными специалистами. В числе прочих отделений там располагалось и педиатрическое отделение соматического профиля.

В 1990 г. на волне перестройки больницу открыли для всех жителей города и преобразовали в Центр передовых медицинских технологий. На его базе были открыты центры кардиологии (руководитель – академик РАМН, профессор В.А. Алмазов), нефрологии и трансплантации почек (руководитель – член-корреспондент РАМН, профессор Л.В. Поташов), гематологии и трансплантации костного мозга (руководитель – профессор Б.В. Афанасьев). В штат вошли профессор А.Ю. Зарицкий (химиотерапия взрослых гематологических больных), Б.А. Колыгин (детская онкология), В.Б. Окулов (иммунология), П.Г. Князев (молекулярная биология).

В составе Центра гематологии и трансплантации костного мозга, в который вошли отделения гематологии для взрослых, трансплантации костного мозга для детей и взрослых, переливания крови, лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, на месте бывшего педиатрического отделения старой «Свердловки» 4 ноября 1990 г. было открыто отделение детской онкологии, гематологии и генетических болезней на 35 коек. Целью организации идеологически абсолютно нового детского отделения в структуре многопрофильной взрослой больницы было внедрение

в практику отечественного здравоохранения современных методов диагностики и лечения детей со злокачественными опухолями, поскольку результаты терапии таких пациентов были крайне неудовлетворительными – излечивать тогда удавалось только треть заболевших. Впервые в отечественной медицине в одном отделении были объединены дети со всеми злокачественными новообразованиями – лейкозами и солидными опухолями.

Первый штатный состав врачей состоял из детских гематологов, которые перешли из Ленинградского института переливания крови и Детской городской больницы № 1 (Д.О. Никитин, Н.И. Клубовская), и детских онкологов – учеников профессора Б.А. Колыгина из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (М.Б. Белогурова, Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторovich). Гематологи никогда не лечили детей с солидными опухолями, а онкологи – пациентов с лейкозами. Также в отделение пришли педиатры, которые вообще никогда не имели дела ни с гематологией, ни с онкологией (Г.Н. Горощко, Э.Д. Чавпецова). Чуть позже в штате отделения появились детский хирург В.Б. Силков и молодой детский онколог Л.И. Шац.

Еще одной важнейшей инновационной идеей стало интегрирование поста реанимации на 6 коек в структуру детского онкологического отделения, такого комбинирования служб не было ни в одном стационаре России. В состав реанимационной службы вошли анестезиологи-реаниматологи М.М. Кириченко, В.Я. Кубит, А.А. Фигурский, Д.В. Алексеев, М.А. Уваров, позднее к ним присоединились О.В. Голощапов и Т.И. Аргунова. Таким образом, были созданы условия для проведения химиотерапевтического лечения любой степени сложности, а возникновение неизбежных, а иногда жизнеугрожающих осложнений не было препятствием для программного лечения.

Поддержка Гамбурга и опыт немецких коллег

Становлению онкогематологического центра очень помогла поддержка Гамбурга – города-побра-

тима Ленинграда — при активном сотрудничестве бургомистра Гамбурга Х. Фошерау и мэра Ленинграда А.А. Собчака. Благодаря методологическому и гуманитарному участию многих немецких организаций были оснащены отделения гематологии для взрослых и переливания крови, лаборатории иммунологии и молекулярной биологии. Особым покровительством немецких гуманитарных организаций пользовалось детское онкологическое отделение: помогали не только оборудованием и медикаментами, но и продуктами питания, игрушками и одеждой. Профессиональная программа по детской онкологии и гематологии развивалась под руководством и при непосредственном участии профессоров Университета Гамбурга Э.К. Винклера и Г. Янки-Шауб. Благодаря образовательной программе, которой руководил главный детский онколог Германии профессор Г. Шеллонг, десятки детских врачей разных специальностей прошли длительные стажировки в клиниках Германии, в том числе детские онкологи и гематологи вновь образованного отделения.

Это сразу дало свои плоды — в лечении злокачественных опухолей у детей произошел прорыв. За несколько первых лет освоения новых программ терапии детских опухолей выживаемость пациентов стремительно увеличивалась. К началу XXI века результаты лечения детей с лейкозами, лимфомами, опухолями костей и мягких тканей стали вполне сопоставимы с данными европейских клиник.

Командная работа больничных служб

Значимый прорыв в диагностике и лечении детей был бы невозможен без тесного сотрудничества со всеми службами больницы, в том числе с вновь образованными подразделениями, открытыми специально для лечения детей и взрослых онкологического и гематологического профилей, в их числе лаборатории иммунологии (заведующие — И.А. Балдуева, Г.И. Улейская), цито- и молекулярной генетики (заведующие — Г.С. Плужникова, А.А. Лыщев), отделение переливания крови (заведующая — С.А. Трофимова). С новыми задачами пришлось столкнуться ряду подразделений больницы: радиоизотопной лаборатории (заведующие — Е.И. Кареткина, В.А. Поспелов), отделению патоморфологии (заведующие — Н.С. Скрипкина, Д.Р. Смирнов), рентгенологическому отделению (заведующий — В.Т. Парафило), общеклинической лаборатории (заведующая — Н.В. Скоробогатова) с уникальным бактериологическим отделом (врач-бактериолог — И.Б. Коноваленко), аптеке (заведующая — О.Н. Лукина).

Работа отделения всецело поддерживалась администрацией больницы (главный врач — А.Ю. Рывкин, заместитель главного врача — Н.В. Медведева).

Лучевую терапию пациенты получали на базе Городского онкологического диспансера, который находился на Каменном острове, в 20 минутах ходьбы от больницы (врач-радиолог — С.И. Чикризов).

Прорыв в детской онкологии Санкт-Петербурга и России

Особой страницей в истории отделения явилось начало программной терапии опухолей центральной нервной системы у детей. Детские онкологи в нашей стране никогда не занимались лечением опухолей центральной нервной системы, это была прерогатива нейрохирургов и изредка — лучевых терапевтов. Детские онкологи больницы на Крестовском острове стали пионерами и в этой сложнейшей области онкопедиатрии. Наши немецкие учителя и коллеги поделились протоколами лечения опухолей центральной нервной системы у детей.

Дети со злокачественными опухолями стали выздоравливать, и детский рак перестал быть фатальным заболеванием (таблица).

Выживаемость пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге в историческом аспекте

Заболевание	Выживаемость до 1990 г., %	Выживаемость с 2000 г., %
Острый лимфобластный лейкоз	10	85
Острый нелимфобластный лейкоз	0	50
Неходжкинские лимфомы	30	91
Лимфома Ходжкина	80	97
Опухоль Вильмса	80	95
Нейробластома:		
стадии 1–3	50	85
стадия 4	5	20
Саркома Юинга	30	60
Медуллобластома	3	60

Отделение детской онкологии стало одним из ведущих в Российской Федерации.

В отделении впервые в Российской Федерации:

— совместно с отделением радиоизотопной диагностики начато использование метайодбензилгуанидина, меченного радиоактивным йодом 127, для диагностики, стадирования и мониторинга нейробластомы у детей;

— организована специализированная реанимационная служба для детей онкологического и гематологического профилей. Опыт работы этой службы показал необходимость участия специализированной реанимации в лечении детей с опухолями, в том числе поэтому в Приказ Минздрава России, регламентирующий Порядок оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями, от 31.10.2012 № 560н был внесен блок реанимации и интенсивной терапии;

— сотрудниками отделения представлен первый постерный доклад по лечению В-клеточных лимфом на Международном симпозиуме по лейкозам (Мюнстер, Германия, 1996 г.);

— начата заместительная ферментная терапия пациентов с болезнью Гоше;

— проведена успешная аллогенная родственная трансплантация костного мозга ребенку с рецидивом Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза (в отделении трансплантации костного мозга) в 1991 г.

Впервые в Санкт-Петербурге:

- начато применение программной интенсивной полихимиотерапии у детей со всеми видами злокачественных новообразований, включая опухоли центральной нервной системы;
- с появлением аппарата, измеряющего уровень метотрексата в сыворотке, начато его использование в высоких дозах (12 г/м² при остеогенных саркомах и 5 г/м² при неходжкинских лимфомах) с мониторингом уровня цитостатика в сыворотке;
- начато удаление множественных метастазов в легких при солидных опухолях;
- начата установка эндопротезов детям с опухолью костей;
- у детей с болезнью Ходжкина снижена интенсивность лучевой нагрузки без потери эффективности лечения;
- начато применение таргетной терапии (ритуксимаб) при В-клеточных лимфомах у детей;
- начата программа органосохраняющего лечения при ретинобластоме с исключением дистанционного облучения;
- организованы имплантация и использование центральных венозных катетеров с периферическим доступом;
- начаты установка и использование гастростом у детей;
- начата программа по сохранению фертильности у детей и подростков: криоконсервирование ткани яичников у девочек и спермы у мальчиков, а также применение агонистов релизинг-гормона на фоне химиотерапии у девушек;
- начато использование позитронно-эмиссионной томографии для диагностики опухолей у детей (Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт и Институт мозга);
- начато применение метронормальной терапии при рецидивах и рефрактерных опухолях у детей.

Образовательная роль отделения

Отделение является клинической базой кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Педиатрической медицинской академии (ныне – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), образованной в 2007 г. Первой заведующей кафедрой была М.Б. Белогурова. Сотрудниками кафедры были практически все врачи отделения. В отделении ежегодно проходили обучение 2–3 клинических ординатора. В настоящее время выпускники кафедры активно работают в отделениях детской онкологии различных медицинских центров: НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Медицинского института им. Березина Сергея

(МИБС). Кроме того, отделение является базой для обучения курсантов кафедры педиатрии Федерального научно-образовательного центра медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта. Врачам-экспертам мы рассказываем о возможных поздних осложнениях противоопухолевого лечения, возможностях их профилактики и коррекции. Основным научным направлением при этом является изучение ототоксичности при применении препаратов платины, возможностей профилактики и коррекции.

Настоящее детского онкологического отделения

В 2018 г. детское онкологическое отделение переведено в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», которое с 2023 г. носит имя Н.П. Напалкова (директор – член-корреспондент РАН, профессор В.М. Моисеенко).

Центр им. Н.П. Напалкова – самый молодой онкологический центр страны: он открылся 6 апреля 2011 г., а с августа 2012 г. работает на полную мощность. Сегодня учреждение обслуживает более половины населения Санкт-Петербурга в рамках программы обязательного медицинского страхования и высокотехнологичной медицинской помощи, принимая также пациентов из других регионов России и иностранных граждан. Кочная мощность учреждения составляет 647 койко-мест. Ежемесячно специализированную помощь здесь получают более 4000 пациентов стационара, а поликлиническое отделение ежедневно посещают до 1200 человек. В 2025 г. в Центре провели более 58,7 тыс. госпитализаций и более 13,5 тыс. операций. Центр зарекомендовал себя как одно из самых современных онкологических учреждений с мощной инструментальной базой: на его балансе более 7500 единиц оборудования, соответствующего международным стандартам. Здесь внедрены высокотехнологичные методы лечения, включая микрохирургические вмешательства с применением роботизированной системы da Vinci, операционного микроскопа, стереотаксической биопсии и интраоперационной навигации. Проводятся реконструктивно-пластические операции с использованием эндопротезов и 3D-печати, хирургические вмешательства по удалению опухолей головного мозга с интраоперационным пробуждением и fast surgery. Центр располагает собственным отделением переливания крови.

Административно кабинет детского онколога, детское онкологическое отделение (36 коек, включая 4 койки дневного стационара), отделение реанимации и интенсивной терапии (6 коек) являются самостоятельными структурными единицами Центра им. Н.П. Напалкова, но функционально эти подразделения работают в единой системе диагностики и лечения детей с различными опухолевыми заболеваниями.



Структура детской онкологической службы в Центре им. Н.П. Напалкова. ОАРИТ — отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ЦВК — центральный венозный катетер

Направления работы и коллектив отделения

Коллектив детского онкологического отделения состоит из опытных докторов, перешедших из Городской клинической больницы № 31 (Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторович, Л.И. Шац), и молодых мотивированных специалистов, которые прошли клиническую ординатуру на базе отделения (И.В. Безъязычная, В.А. Шумакова, Н.С. Дехтярева, В.С. Федоров). Реабилитацией в отделении занимаются врачи Е.С. Чижова и И.Е. Лавров. Руководит отделением доктор медицинских наук, профессор М.Б. Белогурова. Коллектив отделения реанимации и интенсивной терапии также состоит из опытных анестезиологов-реаниматологов, пришедших из Городской клинической больницы № 31 (В.Я. Кубит, Т.И. Аргунова, М.Н. Рудницкая), и молодых грамотных специалистов (В.А. Атаманов, В.Н. Рудницкий, Е.И. Евсютина). Руководит отделением реанимации и интенсивной терапии врач-анестезиолог-реаниматолог Я.Э. Столбовская, начинавшая свой профессиональный путь медсестрой в детском отделении Городской клинической больницы № 31.

Амбулаторно-консультативный прием детей, направляемых в Центр с подозрением на опухолевые заболевания, проводят 3 детских онколога: В.В. Орлов, Ю.А. Конусова, Ю.Е. Зуева. При необходимости пациент сразу может быть госпитализирован в стационар.

В отделении химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей в диагностических целях оказывают консультативную помощь пациентам, направленным в Центр с подозрением на опухолевый процесс, проводят лабораторное обследование, дерматоскопию, функциональное и эндоскопическое исследования, применяют визуализирующие методы (ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы, включая позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию), выполняют биопсию новообразований.

Лечение онкологических пациентов включает:

- лекарственную терапию (химио-, таргетная, иммунотерапия);

- сопроводительную терапию (интенсивная терапия осложнений противоопухолевого лечения, заместительная терапия гемоконпонентами, реанимация);
- хирургическое лечение (нейрохирургия, абдоминальная и торакальная хирургия, ортопедические операции с установкой эндопротезов, в том числе «растущих»);

- лучевую терапию, при необходимости под наркозом проводится в радиотерапевтическом отделении Онкоцентра и в Центре протонной терапии МИБС;

- реабилитацию на всех этапах лечения;

- психологическое сопровождение.

Активно используются койки дневного стационара.

Уникальным направлением является инициация лечения бета-блокатором у детей с инфантильными гемангиомами в возрасте до 1 года.

В отделении реанимации и интенсивной терапии есть малая операционная, в которой проводятся малоинвазивные операции (биопсии), диагностические манипуляции (люмбальные пункции, трепанобиопсии костного мозга), а также обеспечение центрального венозного доступа (установка центральных венозных катетеров с периферическим доступом и port-систем).

В отделении созданы комфортные условия пребывания для детей и одного из родителей: одноместные палаты со спальным местом для взрослого сопровождающего и отдельным санузелом. Имеется специально выделенное помещение — комната отдыха для родителей, которая включает кухню.

Отделение тесно сотрудничает с коллегами из других профильных учреждений Санкт-Петербурга и Москвы: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ им. В.А. Алмазова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, МИБ.

Психологическая поддержка детей и родителей

Важной составляющей работы отделения является психологическое сопровождение ребенка и его семьи во время тяжелого длительного лечения. Началом этому было положено в Городской клинической больнице № 31: впервые в Санкт-Петербурге мы организовали «Сундук храбрости» — это ежедневно пополняемая коробка с игрушками, которая стоит на выходе из процедурного кабинета. Каждый ребенок может выбрать себе подарок в качестве приза за мужественное поведение во время медицинских манипуляций. В настоящее время практически каждый детский стационар имеет что-то подобное нашему «Сундуку храбрости».

Игровая — абсолютно необходимая площадка отделения, где ежедневно проходят различные раз-

влекательные мероприятия. Замечательный воспитатель Л.П. Субботина творчески подходит к своим задачам: практически ежедневно у детей проходят мастер-классы, выступления артистов и различные творческие конкурсы, по результатам которых ребята получают заслуженные награды. Это важная составляющая психологической поддержки детей, получающих терапию.

Научная деятельность

За время существования отделения сотрудниками опубликовано более 250 научных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, были успешно защищены 4 кандидатские (М.Б. Белогурова, В.Б. Силков, М.Д. Владовская, Ю.В. Диникина) и 1 докторская (М.Б. Белогурова) диссертации. Был создан первый учебник на русском языке «Руководство по детской онкологии» под редакцией М.Б. Белогуровой (2002).

Сотрудничество с благотворительными фондами

Значимое место в работе отделения занимает сотрудничество с благотворительным фондом «Круг добра», который обеспечивает дорогостоящими медикаментами пациентов с нейробластомой высокого риска, плеksiформными нейрофибромами и опухолями головного мозга.

Силами благотворительного фонда «СВЕТДЕТИ» в отделении организована психологическая служба в составе 5 психологов и 1 врача-психиатра. Эта

команда оказывает эффективную профессиональную помощь пациентам и родителям.

Трудно представить работу детской онкологической службы без участия благотворительных фондов «Шаг навстречу», «Умка», «Надежда — детям», «АдВита», «Счастливый мир», «Благотворительный Фонд Константина Хабенского». Они оказывают помощь семьям, попавшим в трудную жизненную ситуацию, а также участвуют в приобретении необходимых медикаментов. Фонды заботятся о своевременном пополнении игрушками наших «Сундуков храбрости» и расходного материала для мастер-классов, организуют праздники для детей и родителей.



Коллектив детской онкологической службы в Центре им. Н.П. Напалкова

VII Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2026»

23–25 апреля 2026 г. состоялся VII Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2026», который позволил нам укрепить дружеские и научные связи. Конгресс проводился в гибридном формате и собрал более 2000 деле-

гатов практически из всех субъектов Российской Федерации и стран Евразии. В работе мероприятия в качестве лекторов принимали участие представители Всемирной организации здравоохранения (Европейский офис, Копенгаген, Дания).

Победители премии «За верность профессии – 2026»

Уважаемые коллеги! В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Президиум РОДОГ единогласно принял решение вручить премию следующим врачам-детским онкологам и гематологам:

- Эльвире Венеровне Якуповой (Уфа);
- Ирине Викторовне Гончаровой (Калининград);
- Марине Викторовне Бурнацевой (Владикавказ).



Эльвира Венеровна Якупова (Уфа)



Ирина Викторовна Гончарова (Калининград)



Марина Викторовна Бурнацева (Владикавказ)

VII конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»

15–16 мая 2026 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой прошла VII конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей», которая собрала ведущих специалистов в области детской онкологии.



Участники конференции

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

10–11 июня 2026 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Нижегородской области. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе БУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница». В рамках семинара ведущие специалисты НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН

Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

18-й конгресс Азиатского отделения Международного общества детской онкологии – SIOP Asia 2026

25–27 июня 2026 г. в Улан-Баторе (Монголия) состоялся ежегодный конгресс Азиатского подразделения Международного общества детских онкологов – SIOP Asia 2026. Главным событием Конгресса стал визит в Монголию заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Евгении Котовой, которая на церемонии открытия форума поприветствовала делегатов и рассказала об успехах России в области детской онкологии-гематологии. Слушатели доклада выразили восхищение успехами детской онкологии-гематологии в нашей стране и отметили ключевую роль Правительства и Министерства здравоохранения в развитии нашей отрасли. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения признала высокую потребность в переносе передового опыта нашей страны в другие страны в рамках обмена опытом на международных площадках.

Сопредседатель научного комитета Конгресса SIOP Asia 2026 исполнительный директор РОДОГ Кирилл Киргизов подвел первые научные итоги форума на церемонии закрытия, по данным кото-

рых наша страна оказалась абсолютным лидером по числу устных и постерных докладов, качеству научного материала и численности делегации. От России прозвучало 33 устных доклада – это сообщения как от приглашенных докладчиков, так и по результатам отбора по присланным тезисам. Это самое большое число в рейтинге стран (на втором месте – КНР с 24 докладами). Всего же на Конгрессе прозвучало 243 сообщения от 145 докладчиков в 60 сессиях. Кроме того, 12 сессий прошли под председательством ученых из России. Наши устные доклады были высоко оценены жюри, и 3 из них отмечены как лучшие.

Всего на Конгресс был подан 351 тезис из 37 стран мира. Из Российской Федерации было подано 70 тезисов – это второе место после КНР (93 тезиса), но с большим отрывом от Индии (третье место, 34 тезиса). Постерные доклады оценивались международным жюри под председательством профессора Акиры Накагавары (Япония). Членами жюри стали авторитетные ученые – академик РАН Владимир Поляков (Россия), Годфри Чан (КНР), Скотт Говард

(США), Гузаль Мамедова (Узбекистан), Йожоу Жанг (КНР), Акихиро Йонеда (Япония) и Шалине Монсеринусорн (Таиланд). Среди 14 победителей постерной сессии 3 являются представителями нашей страны.

На Конгрессе состоялись специальные сессии St. Jude Global, APNOG, а также организованные по инициативе президента РОДОГ профессора Светланы Варфоломеевой заседания «Детская онкология и гема-

тология в России» и симпозиум Евразийской школы детского онколога и гематолога. Данные сессии привлекли огромный интерес, а доклады представили ведущие специалисты нашей страны и стран-членов Евразийской школы детского онколога и гематолога.

Делегация Российской Федерации стала также самой большой по числу участников Конгресса – 35 человек.



Участники SIOP Asia 2026

Рабочая встреча SIOP RTSG 2026

22–24 июня 2026 г. в г. Лилль (Франция) состоялась рабочая встреча SIOP RTSG 2026. На встрече были рассмотрены запланированные изменения

в протокол терапии опухолей почек у детей Umbrella SIOP RTSG 2016. Российскую Федерацию представлял Гарик Сагоян.

Памяти Надежды Евгеньевны Дунаевой

3 апреля 2026 г. в Вологодской области ушла из жизни Надежда Евгеньевна Дунаева — Заслуженный врач Российской Федерации, детский хирург-онколог. Она более четырех десятилетий работала в медицине, ее вклад в помощь детям с онкологическими заболеваниями в регионе трудно переоценить.

Надежда Евгеньевна родилась 8 сентября 1953 г. в д. Антропово Костромской области в семье любящих и трудолюбивых родителей. Свою трудовую деятельность она начала в 1970 г. в качестве санитарки хирургического отделения Антроповской центральной районной больницы. После окончания Ярославского медицинского института в 1977 г. по специальности «педиатрия» и прохождения интернатуры по специальности «детская хирургия» работала врачом-детским хирургом в Вологодской областной детской клинической больнице. В 1984 г. успешно окончила ординатуру по специальности «детская хирургия» в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, а спустя несколько лет получила сертификат по специальности «детская онкология» и продолжила работать в хирургическом отделении Вологодской областной детской клинической больницы.

Почти 40 лет своей профессиональной жизни Надежда Евгеньевна посвятила лечению детей с онкологическими заболеваниями. В 1980 г. она организовала первый амбулаторный прием детского онколога в регионе, а с 1986 г. кабинет детского онколога работает в штатном режиме на базе консультативно-диагностического центра Вологодской областной детской клинической больницы.

В 1995 г. по инициативе Н.Е. Дунаевой выделены первые пять коек для лечения детей с онкологической патологией на базе хирургического отделения, что стало важным шагом в развитии профильной медицины.

Надежда Евгеньевна много лет была главным внештатным детским онкологом Вологодской области, благодаря ее настойчивости, трудолюбию и глубокой преданности своему делу в регионе начала формироваться система специализированной онкологической помощи маленьким пациентам.

Результатом многолетней кропотливой работы Н.Е. Дунаевой и созданной ею команды стало открытие отделения детской онкологии, гематологии и химиотерапии на 15 коек на базе Вологодской областной детской клинической больницы в январе 2013 г.



Под ее пристальным руководством и с неумолимым стремлением помочь каждому ребенку отделение работало под девизом: «выполнить все возможное, а порою и невозможное, профессионально и быстро». Строгая, справедливая и требовательная прежде всего к себе, она не могла допустить иного отношения и к коллегам.

За заслуги в деле охраны здоровья детей, многолетний добросовестный труд Надежда Евгеньевна Дунаева награждена почетными грамотами Вологодской областной детской клинической больницы, Департамента здравоохранения Вологодской области, ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», вручена награда «Почетный знак Губернатора области», она является лауреатом конкурса «Лучший врач года».

Особенно хочется отметить награду, полученную от Национального общества детских онкологов и гематологов «За верность профессии», которая отражает весь жизненный путь Надежды Евгеньевны как служение.

Коллеги вспоминают ее как хирурга высокого уровня, внимательного наставника, готового прийти на помощь в любую минуту. Она активно внедряла современные подходы и делилась опытом с молодыми специалистами.

Для пациентов и их семей Надежда Евгеньевна была не только врачом, но и человеком, который поддерживал в самые сложные моменты. Ее профессионализм, а главное — жизнелюбие, оптимизм и вера помогли многим детям и их родителям научиться заново жить и победить болезнь.

Отношение Н.Е. Дунаевой к делу спасения жизни детей Вологодчины оставило заметный след в регионе.

Есть какая-то несправедливая неотвратимость в том, что причиной ухода из жизни Надежды Евгеньевны стал тот же недуг, из лап которого она сумела вырвать многих детей. Человек, который не утратил внимательности к пациентам, способности к сопереживанию даже в период своей болезни, продолжая лечить маленьких пациентов, скрывая правду о своем здоровье. Она до конца своей жизни была уверена в победе, призывая пациентов сражаться и не опускать руки.

Дело Вашей жизни продолжается в работе отделения, в бьющихся сердцах детей и их родителей.

Низкий поклон Вам, Надежда Евгеньевна!

Коллектив Вологодской областной детской клинической больницы



Коселуго® (селуметиниб) – первый и единственный зарегистрированный в России таргетный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе у пациентов старше 3 лет с 5-летним доказанным опытом применения в России¹⁻⁴

5 лет в России!⁵

НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОСЕЛУГО®:

66%

ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА
ОПУХОЛИ НА ЛЕЧЕНИЕ
НА 20% И БОЛЕЕ⁶

84%

ВБП ЧЕРЕЗ 3 ГОДА
С НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ⁶

15%

ВБП ЧЕРЕЗ 3 ГОДА
ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ
ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ*^{6,7}



ВБП – выживаемость без прогрессирования.

* В открытом исследовании SPRINT II фазы по оценке безопасности и эффективности применения селуметиниба для лечения симптоматических неоперабельных ПН у детей не было группы сравнения. Для оценки влияния селуметиниба на рост плексиформных нейрофибром, по сравнению с естественным течением заболевания, использованы данные когорты пациентов из исследования по естественному течению НФ 1 типа. Для моделирования кривых выживаемости без прогрессирования исходы пациентов в исследовании по естественному течению заболевания сопоставлены с исходами соответствующих по возрасту пациентов, получавших селуметиниб в рамках исследования SPRINT, при эквивалентном периоде наблюдения. 1. Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго® (Капсулы, 10 мг, 25 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005053)-(ПР-РУ) от 31.07.2025. <https://azcollaboration.sharepoint.com/sites/MSS34/Projects/Medical/Shared%20documents/Актуальные%20инструкции/Коселуго%2031.07.2025%20%2010.09.2025/Коселуго%2031.07.2025.pdf> (дата обращения 08.06.2026). 2. Anderson MK, Johnson M, Thornburg L, Halford Z. A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(6):716-726. doi:10.1177/10600280211046298. 3. Электронный ресурс <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> дата обращения 28.04.2026 года. 4. Пивоварова А.М., Дорофеева М.О., Забродина А.Р. и др. Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция. *Русский журнал детской неврологии* 2024;19(2):8-19. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>. 5. Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(2):144-52. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152. 6. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Richardson A, Paul SM, Thernien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoA1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1290. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659. 7. Электронный ресурс <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00924196> дата обращения 2.06.2026 года.

КОСЕЛУГО® КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-№(005053)-(ПР-РУ) от 31.07.2025. Наименование лекарственного препарата: Коселуго®, 10 мг, 25 мг, капсулы. Качественный и количественный состав: Действующее вещество: селуметиниб, Коселуго®, 10 мг, капсулы: каждая капсула содержит 10 мг селуметиниба (в виде гидросульфата), Коселуго®, 25 мг, капсулы: каждая капсула содержит 25 мг селуметиниба (в виде гидросульфата). Лекарственная форма: капсулы. Показания к применению: Препарат Коселуго® в качестве монотерапии для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1). Режим дозирования и способ применения: Терапию следует назначать под контролем врача, имеющего опыт в диагностике и лечении пациентов НФ1 с симптоматическими, неоперабельными ПН. Рекомендуемая доза препарата Коселуго® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь. Дозу подбирают индивидуально на основе ППТ (мг/м²) и округляют до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Препарат предназначен для приема внутрь. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не разжевывать, не растворять и не открывать. Терапию следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза или до прогрессирования ПН, или развития непереносимой токсичности. Пропуск приема дозы препарата: При пропуске приема препарата Коселуго® дозу следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч. Коррекция дозы: В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии с последующим возобновлением в прежней или сниженной дозе, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Нежелательные реакции» полного варианта ОХЛП). Противопоказания: Гиперчувствительность к селуметинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Перечень вспомогательных веществ» полного варианта ОХЛП. Нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы «Режим дозирования и способ применения» и «Фармакокинетические свойства» полного варианта ОХЛП). Беременность. Детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены). Фертильность, беременность и лактация: Препарат Коселуго® не рекомендуется женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация» полного варианта ОХЛП). Неизвестно, выделяется ли селуметиниб или его метаболиты в грудное молоко. Данные о влиянии препарата Коселуго® на фертильность человека отсутствуют. Нежелательные реакции: Режим приема безопасности: Профиль безопасности монотерапии селуметинибом был установлен при оценке обобщенной популяции для анализа безопасности, представившей пухом пациентов детского возраста (N=126, доза селуметиниба в капсулах 20–30 мг/м² два раза в сутки) и пухом взрослых пациентов (N=153, доза селуметиниба в капсулах 25 мг/м² два раза в сутки) с НФ1 и ПН. В пухе пациентов детского возраста с НФ1 и ПН наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 40 %) были рвота (61,9 %), акнеформная сыпь (57,9 %), диарея (56,3 %), повышение активности КФК в крови (54 %), тошнота (52,4 %), паронихия (50 %), сухость кожи (44,4 %), лихорадка (43,7 %) и стоматит (40,5 %). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были отмечены у 61,9 % и 27,8 % пациентов соответственно. У 47,6 % пациентов возникали нежелательные реакции, приводившие к изменению дозы селуметиниба. Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота ≥ 5 %), приводившими к изменению дозы селуметиниба, были рвота (19,8 %), паронихия (15,9 %), тошнота (11,1 %), диарея (8,7 %), лихорадка (6,3 %), акнеформная сыпь (5,6 %) и не акнеформные кожные высыпания (5,6 %). У 4,8 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. В пухе взрослых пациентов с НФ1 и ПН наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 20 %) были акнеформная сыпь (56,2 %), повышение активности КФК в крови (36,6 %), диарея (28,1 %) и не акнеформные кожные высыпания (24,2 %). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были отмечены у 32,7 % и 11,8 % пациентов соответственно. У 23,5 % пациентов возникали нежелательные реакции, приводившие к изменению дозы селуметиниба. Наиболее частой нежелательной реакцией (частота ≥ 5 %), приводившей к изменению дозы селуметиниба, было повышение активности КФК в крови (5,2 %). У 1,3 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений. Передозировка: Специфическое лечение передозировки отсутствует. В случае передозировки следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию с соответствующим наблюдением. При передозировке диализ неэффективен. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протектиныазы ингибитор. Код АТХ: L01EE04. Срок годности: 3 года. Особые меры предосторожности при хранении: при температуре не выше 30 °C, в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света, дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО АстраЗенека Фармасынтиялз Российской Федерации, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30. Тел.: +7 (495) 799-56-98. Номер одобрения: RU-25641. Дата одобрения: 12.08.2025. Дата истечения: 12.08.2027.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с ОХЛП. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

ООО «АстраЗенека Фармасынтиялз»,
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: KOS_RU-29960, дата одобрения: 10.07.2026, дата истечения: 09.07.2028.

AstraZeneca

Ранняя постановка диагноза и своевременное начало терапии играет решающую роль при первичном ГЛГ¹



МОЖЕТ ДЕБЮТИРОВАТЬ В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ

Первичный ГЛГ чаще всего дебютирует на первом году жизни, но также может развиваться у подростков и взрослых^{1,2}



IFN γ ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО ГЛГ

IFN γ – центральное звено цитокинового «шторма», при котором неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к гиперактивации моноцитов / макрофагов³



Первичный ГЛГ быстро прогрессирует и без лечения приводит к летальному исходу¹



ПЕРВИЧНЫЙ ГЛГ ТРЕБУЕТ НЕЗАМЕДЛИТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ

Без своевременного диагноза и терапии **медиана выживаемости** пациентов с первичным ГЛГ не превышает **2 месяцев**¹



МНОГООБРАЗИЕ СИМПТОМОВ ПЕРВИЧНОГО ГЛГ ЗАТРУДНЯЕТ ПОСТАНОВКУ ДИАГНОЗА^{1,4}

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА, HISTIOCYTE SOCIETY 2004

ВЫПОЛНЕНИЕ 5 ИЗ 8 КРИТЕРИЕВ ГЛГ НЕОБХОДИМО ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА^{5,6}

- ☒ Лихорадка $\geq 38,5^{\circ} > 7$ дней
- ☒ Спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги
- ☒ Цитопения с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения
 - гемоглобин < 90 г/л
 - тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л
 - нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л
- ☒ Гипертриглицеридемия (≥ 2 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия ($\leq 1,5$ г/л)
- ☒ Гемофагоцитоз (костный мозг, ликвор, лимфатические узлы)
- ☒ Активность НК-клеток снижена или не определяется
- ☒ Повышение уровня ферритина ≥ 500 мкг/л
- ☒ Повышение уровня sCD25 ≥ 2500 Ед/л (sCD25 = растворимая форма рецептора IL-2)

ГЛГ = гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

1. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011;118(15):4041-4052. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127. 2. Lehmsberg K, Nichols KE, Henter JL, et al. Henter JL, et al; Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica. 2015;100(8):997-1004. doi: 10.3324/haematol.2015.123562. 3. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2018;182(2):185-199. doi: 10.1111/bjh.15274. 4. Sepulveda F, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. Curr Opin Immunol. 2017;49:20-26. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.004. 5. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):124-131. 6. Масчан М., Полтавец Н. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (2): 15-21.

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

Юридический адрес: 119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5

Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483

Тел. +7 (495) 785 37 79; Факс: +7 (495) 788 11 30.

http://sobirussia.ru

Номер материала: NP-46890

Дата подготовки: 27.02.2026

Материал предназначен для специалистов здравоохранения