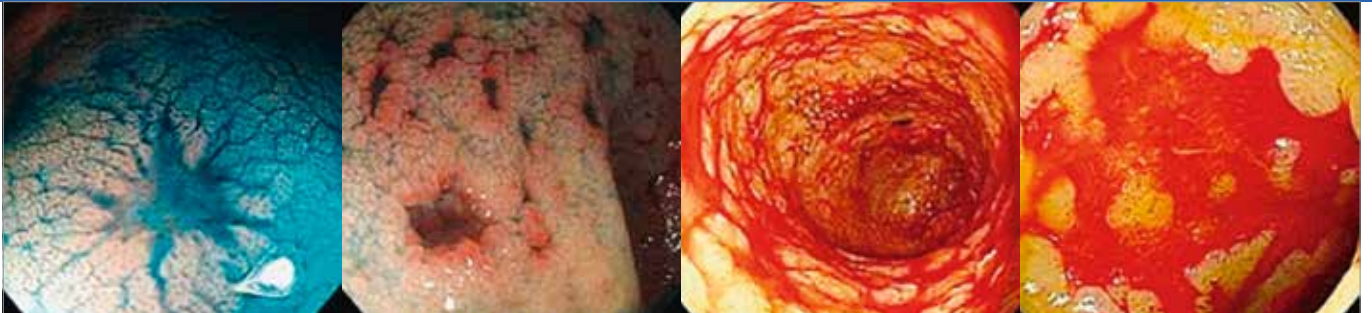


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 2 | 21 | 2022

научно-практический журнал



Характерные эндоскопические признаки РТПХ слизистой оболочки: поверхностный участок дефекта различной формы с четкими границами и крупные язвы неправильной или географической формы. Из статьи Т.С. Шубиной и соавт., с. 48

13

Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

54

Исследование гуморального и Т-клеточного иммунных ответов в динамике после вакцинации от SARS-CoV-2

Humoral and T cell immune responses over time following SARS-CoV-2 vaccination

112

Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

The use of adoptive cell therapy for the treatment of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation



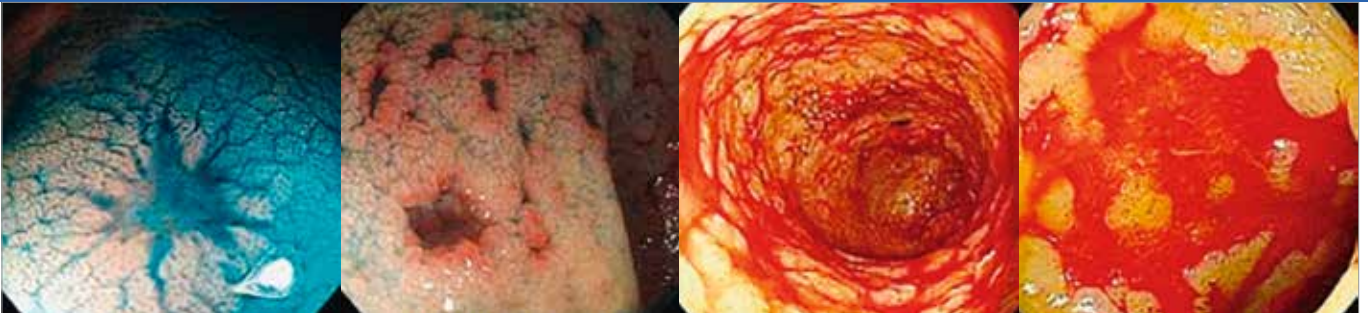
НАУКА –
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 2 | 21 | 2022

scientific and practical journal



Endoscopic features characteristic of GVHD: small superficial areas of mucosal sloughing of various shapes with a clear border and large ulcers of irregular or geographic shape. From the article by T.S. Shubina et al., p. 48

13

**Autologous hematopoietic stem cell transplantation
in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma**

54

**Humoral and T cell immune responses over time
following SARS-CoV-2 vaccination**

112

**The use of adoptive cell therapy for the treatment
of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic
stem cell transplantation**



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children Benefit» and «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology». Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

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

Manuscript Submissions

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

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2022 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPHO»), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: Samory Mashela St., 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год Фондом «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

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

Подача рукописей

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

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

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

Авторское право

© 2022 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

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

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

Founders

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

Publisher

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

The address of the editorial office

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

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77–69056
The journal was founded in 2002.

Printing office

LLC «PRINT-M».

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

Учредители

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

Издатель

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

Редакция журнала

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

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

Типография

ООО «ПРИНТ-М».

Тираж 3000 экз. Цена свободная. 6+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 2 | том 21 | 2022



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

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

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

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

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чиба, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

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



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Atullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, DSc, Moscow, Russia

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

Kryzhanovsky O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

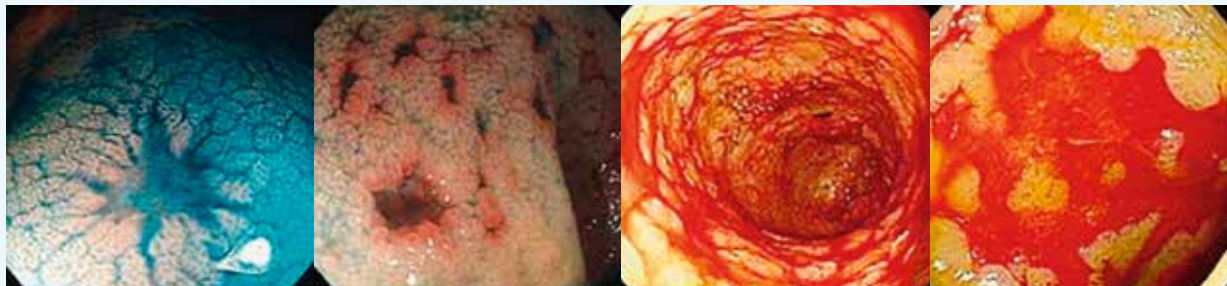
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2022, 21 (2)

Оформление обложки:



Характерные эндоскопические признаки РТПХ слизистой оболочки: поверхностный участок дефекта различной формы с четкими границами и крупные язвы неправильной или географической формы.

Из статьи Т.С. Шубиной и соавт., с. 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- | | |
|--|----|
| <p>Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток</p> <p>А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Е.В. Морозова, Т.В. Юхта, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, А.Н. Швецов, А.А. Потанин, Л.В. Федорова, А.В. Ботина, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская</p> | 13 |
| <p>Анализ результатов 10-летнего опыта проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в Российской детской клинической больнице</p> <p>Н.В. Сидорова, С.А. Румянцев, Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанскова, Н.И. Пономарева, О.В. Малкова, А.Е. Буря, Ю.А. Николаева, О.Л. Благоднравова, А.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, Е.В. Скоробогатова</p> | 22 |
| <p>Опыт применения терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции $\alpha\beta$-Т-лимфоцитов</p> <p>М.А. Илюшина, Л.Н. Шелихова, Д.А. Шашелева, Р.Д. Хисматуллина, С.Л. Благов, А.А. Масчан, М.А. Масчан</p> | 32 |
| <p>Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток</p> <p>Т.В. Кудинова, Ю.В. Скворцова, Д.Е. Бостанов</p> | 42 |

- Роль эндоскопии в диагностике интестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 48
Т.С. Шубина, И.В. Захаров, С.Г. Подлипаева, Д.С. Абрамов, Д.Н. Балашов
- Исследование гуморального и Т-клеточного иммунных ответов в динамике после вакцинации от SARS-CoV-2** 54
Г.Г. Солопова, Е.Ю. Осипова, М.В. Ефименко, Р.В. Николаев, С.В. Бегунова, Е.А. Твердышева
- Исследование ТРОМБ-ГЕМ: первые результаты и перспективы** 61
П.А. Жарков, К.А. Воронин, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова
- Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные** 66
Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева
- Первые результаты проведения генетического скрининга и изучения генотип-фенотипических корреляций у пациентов с ретинобластомой из Беларуси** 78
И.Е. Гурьянова, А.В. Любушкин, О.О. Макаревич, Д.Ю. Литвинова, В.Р. Вертёлко, Е.В. Волочник, Е.А. Полякова, А.А. Мигас, Н.Е. Конопля
- Применение метода водоструйной диссекции при операциях по поводу опухолей почек у детей** 89
М.А. Рохоев, Т.А. Шароев
- Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results** 95
A. Popov, G. Henze, Yu. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Myakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy
- Онтогенетически обусловленная вертикализация детей и подростков с лейкозами в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как метод профилактики развития ортостатической гипотензии** 105
М.Ю. Жуков, Н.Н. Митраков, О.А. Лайшева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 112
М.Е. Леонтьева, Э.Р. Султанова, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, Я.О. Музалевский, Е.Е. Курникова, Д.Е. Першин, М.А. Масчан, Д.Н. Балашов

- Solitary cutaneous mastocytoma on the scalp of a child;
a case report and review of literature** 118
M. Bahadoram, Y. Joonaki, R. Yaghoobi, M.-R. Mahmoudian-Sani, S. Hassanzadeh,
S. Bahadoram

- Опыт проведения индукции иммунной толерантности
плазматическим концентратом фактора свертывания VIII
с высоким содержанием фактора Виллебранда у ребенка
с ингибиторной формой гемофилии А** 122
П.А. Жарков, Д.В. Федорова, Е.П. Ерега, А.В. Полетаев, Е.А. Серегина, А.В. Пшонкин

- Случай лечения эмицизумабом тяжелой формы
гемофилии А без ингибитора** 128
Н.Н. Андреева, Д.Н. Королева, Е.Н. Богатырева, А.А. Сергеева, Н.И. Пенкина

ШКОЛА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ И КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток:
показания, виды трансплантаций, выбор донора** 132
Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Синдром Луи–Бар: семейный клинический случай** 136
Т.В. Асекретова, А.В. Синеокова, В.В. Лебедев, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии
у пациентов с нейробластомой группы высокого риска
на бессобытийную и общую выживаемость:
систематический обзор и метаанализ** 141
Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров

- Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза** 157
Н.С. Иванов, Р.В. Холоденко, Д.Ю. Качанов, С.С. Ларин, М.Д. Моллаев, Т.В. Шаманская

- Формирование единой профилактической среды
в детской онкологии-гематологии: что можно сделать?** 167
Ф.Н. Костин

Content

© 2022 «D. Rogachev NMRCPhO», 2022, 21 (2)

Cover design:



Endoscopic features characteristic of GVHD: small superficial areas of mucosal sloughing of various shapes with a clear border and large ulcers of irregular or geographic shape.

From the article by T.S. Shubina et al., p. 48

ORIGINAL ARTICLE

- | | |
|---|----|
| <p>Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma
A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, E.V. Morozova, T.V. Yukhta, I.Yu. Nikolayev, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, A.N. Shvetsov, A.A. Potanin, L.V. Fedorova, A.V. Botina, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya</p> | 13 |
| <p>The results of ten years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital
N.V. Sidorova, S.A. Rummyantsev, E.B. Machneva, E.A. Pristanskova, N.I. Ponomaryova, O.V. Malkova, A.E. Burya, Yu.A. Nikolayeva, O.L. Blagonravova, A.V. Olkhoa, A.V. Mezentseva, E.V. Skorobogatova</p> | 22 |
| <p>Experience in the use of 5-azacytidine, bortezomib and valproic acid for the prevention of leukemia relapses in children after $\alpha\beta$-T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation
M.A. Ilyushina, L.N. Shelikhova, D.A. Shasheleva, R.D. Khismatullina, S.L. Blagov, A.A. Maschan, M.A. Maschan</p> | 32 |
| <p>The potential of impulse oscillometry in lung function assessment in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
T.V. Kudinova, Yu.V. Skvortsova, D.E. Bostanov</p> | 42 |
| <p>The role of endoscopy in the diagnosis of acute intestinal "graft-versus-host" disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
T.S. Shubina, I.V. Zakharov, S.G. Podlipaeva, D.S. Abramov, D.N. Balashov</p> | 48 |
| <p>Humoral and T cell immune responses over time following SARS-CoV-2 vaccination
G.G. Solopova, E.Yu. Osipova, M.V. Efimenko, R.V. Nikolaev, S.V. Begunova, E.A. Tverdysheva</p> | 54 |
| <p>The THROMB-HEM study: first results and future prospects
P.A. Zharkov, K.A. Voronin, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.G. Rummyantsev, G.A. Novichkova</p> | 61 |
| <p>Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a literature review and our own data
N.V. Zhukov, L.L. Rabaeva</p> | 66 |

- The first results of genetic screening and exploration of genotype-phenotype correlations in retinoblastoma patients from Belarus** 78
I.E. Guryanova, A.V. Liubushkin, O.O. Makarevich, D.Yu. Litvinova, V.R. Vertelko, E.V. Valochnik, E.A. Polyakova, A.A. Migas, N.E. Konoplya
- The use of water jet dissection in surgery for renal tumors in children** 89
M.A. Rokhovev, T.A. Sharoev
- Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results** 95
A. Popov, G. Henze, Yu. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsauro, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Myakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Strenева, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy
- The practice of ontogenetically determined movements of standing up among children and adolescents at the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation as a preventive measure for orthostatic hypotension** 105
M.Yu. Zhukov, N.N. Mittrakov, O.A. Laysheva

CLINICAL OBSERVATION

- The use of adoptive cell therapy for the treatment of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** 112
M.E. Leontyeva, E.R. Sultanova, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, Ya.O. Muzalevskiy, E.E. Kurnikova, D.E. Pershin, M.A. Maschan, D.N. Balashov
- Solitary cutaneous mastocytoma on the scalp of a child; a case report and review of literature** 118
M. Bahadoram, Y. Joonaki, R. Yaghoobi, M.-R. Mahmoudian-Sani, S. Hassanzadeh, S. Bahadoram
- Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor containing plasma-derived factor VIII concentrate in a child with hemophilia A with inhibitors** 122
P.A. Zharkov, D.V. Fedorova, E.P. Erega, A.V. Poletaev, E.A. Seregina, A.V. Pshonkin
- Treatment of severe hemophilia A without an inhibitor with emicizumab: a case report** 128
N.N. Andreyeva, D.N. Korolyova, E.N. Bogatyryova, A.A. Sergeyeva, N.I. Penkina

SCHOOL ON TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY

- Hematopoietic stem cell transplantation: indications, types of transplantations, donor selection** 132
D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

- A familial case of Louis-Bar syndrome** 136
T.V. Asekretova, A.V. Sineokova, V.V. Lebedev, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa

LITERATURE REVIEW

- The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis** 141
T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov
- The role of gangliosides in the modulation of carcinogenesis** 157
N.S. Ivanov, R.V. Kholodenko, D.Yu. Kachanov, S.S. Larin, M.D. Mollaev, T.V. Shamanskaya
- Formation of a single preventive environment in children's oncology-hematology: what can be done?** 167
F.N. Kostin

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Е.В. Морозова, Т.В. Юхта, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, А.Н. Швецов, А.А. Потанин, Л.В. Федорова, А.В. Ботина, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

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

Большая часть пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина (ЛХ), излечиваются, что является одним из лучших показателей в онкологии. Однако в случае рецидивирующего или рефрактерного течения (Р-Р) прогноз не такой благоприятный. Использование аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – это эффективный способ консолидации ремиссии в случае Р-Р ЛХ. Несмотря на уже многолетнее применение и наличие рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность высокодозной полихимиотерапии у взрослых, роль ауто-ТГСК у детей с ЛХ изучена в меньшей степени и количество публикаций, посвященных этому вопросу, невелико. Р-Р ЛХ, как и большинство других детских опухолей, относится к редкой патологии, что и объясняет сложности в исследовании этой проблемы. В статье представлен опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по проведению ауто-ТГСК у детей и подростков с ЛХ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В работу включены 54 пациента с Р-Р ЛХ, которым была проведена ауто-ТГСК за период 2007–2021 гг. Рефрактерность ($n = 29$; 54%) устанавливалась в случае прогрессии ЛХ на терапии первой линии или в течение первых 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение было диагностировано у 25 (46%) детей. Ранний рецидив ЛХ (< 12 мес от начала терапии) отмечался у 18 (72%) человек и поздний рецидив (≥ 12 мес от начала терапии) – у 7 (28%). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК составила 3 (1–6). В качестве первой линии терапии использовались протоколы GPOH-HD ($n = 27$; 50%), BEACOPP ($n = 19$; 35%), другие схемы ($n = 8$; 15%); вторая линия включала IEP/ABVD ($n = 14$; 27%), DHAP ($n = 12$; 23%), ICE ($n = 13$; 25%), другие схемы ($n = 13$; 25%); третья линия состояла из DHAP ($n = 9$; 29%), комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина ($n = 8$; 26%), ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) ($n = 7$; 22,5%) и других протоколов ($n = 7$; 22,5%). ИКТ использовались для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК у 14 (26%) пациентов. Ответ на лечение оценивался по критериям Лугано. Статус перед трансплантацией: полная ремиссия (ПР) – 21 (39%) человек, частичная ремиссия (ЧР) – 30 (56%), стабилизация – 2 (3,5%), прогрессия – 1 (1,5%). Режим кондиционирования BEAM применялся в 17 (31%) случаях и BeEAM – в 32 (59%). Трех-, 5- и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 88% (95% доверительный интервал (ДИ) 74–95), 80% (95% ДИ 62–90) и 63% (95% ДИ 34–81) соответственно. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 46% (95% ДИ 24–65). Медиана наблюдения за пациентами была 3,3 (0,1–12,3) года. Долгосрочная ВБП у пациентов в ПР и ЧР составила 72% (95% ДИ 41–89) и 33% (95% ДИ 8–61) соответственно ($p = 0,067$). Всего за время наблюдения умерли 9 (16,7%) человек. Прогрессирующая ЛХ была основной причиной смерти ($n = 6$), и меньшая часть пациентов погибла в раннем посттрансплантационном периоде из-за инфекционных осложнений ($n = 3$; 5,6%). Медиана до развития рецидива или прогрессирования после ауто-ТГСК составила 6 (1–77) мес. Из 17 (31%) человек с рецидивом или прогрессией ЛХ после ауто-ТГСК остаются живыми 9 (53%) при медиане наблюдения 2,3 (0,7–9) года. С учетом того, что в нашей работе были более предлеченные пациенты (медиана линий терапии – 3), нежели в большинстве других исследований (медиана линий терапии – 2), то можно предположить, что полученные результаты превосходят исторические данные. Причины улучшения результатов трансплантации с течением времени связаны с совершенствованием сопроводительной терапии и, возможно, с использованием иммунотерапии. По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR), критически важно отслеживать долгосрочную выживаемость у детей с Р-Р ЛХ, так как она может значительно отличаться от результатов, полученных в первые годы наблюдения, за счет поздних рецидивов заболевания и осложнений проведенной терапии. Если анализировать 10-летнюю выживаемость, то не будет преувеличением сказать, что проблема Р-Р ЛХ пока еще остается нерешенной. При использовании ауто-ТГСК удается излечить примерно половину детей и подростков, страдающих Р-Р ЛХ. Одним из наиболее важных факторов благоприятного прогноза у этих пациентов является достижение ПР перед трансплантацией. Перспективным подходом является применение иммунотерапии для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, рефрактерность, высокодозная полихимиотерапия

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 13–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.02.2022
Принята к печати 21.03.2022

Контактная информация:

Козлов Андрей Вадимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhO1»

Received 18.02.2022

Accepted 21.03.2022

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma

A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, E.V. Morozova, T.V. Yukhta, I.Yu. Nikolayev, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, A.N. Shvetsov, A.A. Potanin, L.V. Fedorova, A.V. Botina, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

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

Correspondence:

Andrey V. Kozlov,

Cand. Med. Sci., a senior researcher at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor at the Department of Hematology, Transfusion and Transplantation at the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

The majority of patients with Hodgkin lymphoma (HL) are cured, which represents one of the best cure rates in oncology. However, the prognosis is not as favorable in case of relapsed or refractory (RR) disease. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective way to consolidate remission in patients with RR HL. Despite the many years of experience and the availability of results of randomized trials confirming the efficacy of high-dose chemotherapy in adults, the role of auto-HSCT in children with HL has not been studied as extensively, and there are only a limited number of publications on the subject. As is the case with the majority of other pediatric tumors, RR HL is a rare entity, which is why it is so difficult to study it. Here we share the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in auto-HSCT in children and adolescents with HL. The study was approved by an Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. We included 54 patients with RR HL who had undergone auto-HSCT during the period from 2007 to 2021. Refractory disease ($n = 29$; 54%) was diagnosed in case of HL progression either during first-line therapy or in the first 3 months after the completion of the treatment. Relapsed disease was diagnosed in 25 (46%) children. Early HL relapse (< 12 months since the start of therapy) was evident in 18 (72%) patients, while late HL relapse (≥ 12 months since the start of therapy) occurred in 7 (28%) children. The median number of lines of therapy before auto-HSCT was 3 (1–6). The first line of treatment was chemotherapy in accordance with the GPOH-HD ($n = 27$; 50%), BEACOPP ($n = 19$; 35%), or other protocols ($n = 8$; 15%); the second line involved the use of IEP/ABVD ($n = 14$; 27%), DHAP ($n = 12$; 23%), ICE ($n = 13$; 25%), or other combinations ($n = 13$; 25%); and third-line treatment consisted of DHAP ($n = 9$; 29%), a combination of brentuximab vedotin and bendamustine ($n = 8$; 26%), immune checkpoint inhibitors (ICIs) ($n = 7$; 22.5%) or other regimens ($n = 7$; 22.5%). ICIs were used for remission induction prior to auto-HSCT in 14 (26%) patients. Response was assessed using the Lugano classification. Status before transplantation: complete remission (CR) – 21 (39%) patients, partial remission (PR) – 30 (56%), disease stabilization – 2 (3.5%), disease progression – 1 (1.5%). The BEAM conditioning regimen was used in 17 (31%) patients, and the BeEAM regimen – in 32 (59%) patients. The 3-, 5- and 10-year overall survival (OS) was 88% (95% confidence interval (CI) 74–95), 80% (95% CI 62–90) and 63% (95% CI 34–81) respectively. The 10-year progression-free survival (PFS) was 46% (95% CI 24–65). The median follow-up was 3.3 (0.1–12.3) years. The long-term PFS in children with CR and PR was 72% (95% CI 41–89) and 33% (95% CI 8–61) respectively ($p = 0.067$). A total of 9 (16.7%) patients died during follow-up. The main cause of death was progressive HL ($n = 6$), while some patients died in the early post-transplant period due to infections ($n = 3$; 5.6%). The median time to relapse or progression after auto-HSCT was 6 (1–77) months. Out of 17 (31%) patients with relapsed or progressive HL after auto-HSCT, 9 (53%) children are alive at a median follow-up of 2.3 (0.7–9) years. Considering that our study included patients who had been more extensively pre-treated (the median number of lines of therapy – 3) than patients in the majority of other studies (the median number of lines of therapy – 2), it can be assumed that our results are superior to historical data. The improvement of transplantation outcomes observed over time can be attributed to better supportive treatment and probably, to the use of immunotherapy. According to the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), it is crucially important that long-term survival in children with RR HL be monitored closely since it can be drastically different from results obtained during the first years of follow-up – due to late relapses and complications of the received treatment. The 10-year survival rates show that the RR HL problem is yet to be resolved. With the help of auto-HSCT, approximately half of children and adolescents with RR HL can be cured. One of the most important favorable prognostic factors in these patients is the achievement of CR before transplantation. The use of immunotherapy for remission induction before auto-HSCT is also promising.

Key words: Hodgkin lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, relapse, refractory disease, high-dose chemotherapy

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 13–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21

Большая часть пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина (ЛХ), излечиваются после первой линии терапии, а результаты являются одними из лучших в детской онкологии. В случае рецидивирующего или рефрактерного течения (Р-Р) ЛХ прогноз не такой благоприятный. Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) считается эффективным способом консолидации ремиссии в случае Р-Р ЛХ, являясь «золотым стандартом» у взрослых. Ранее было показано, что попытки лечения детей с ранним рецидивом ЛХ без ауто-ТГСК неэффективны [1]. В то же время у детей с поздними рецидивами ЛХ отмечается более благоприятное течение заболевания и трансплантация обычно не проводится [2]. Иными словами, у детей с Р-Р ЛХ важен дифференцированный, риск-адаптированный подход к использованию ВДПХТ с ауто-ТГСК [3]. Этот подход связан со стремлением

повысить долгосрочные результаты за счет снижения частоты отдаленных осложнений [4]. Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) и брентуксимаба ведотина (БВ) улучшило прогноз в этой группе, но не решило проблему, и использование ауто-ТГСК остается важным методом лечения [5, 6]. Несмотря на многолетнее применение и наличие рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность ВДПХТ у взрослых, роль ауто-ТГСК у детей с ЛХ изучена в меньшей степени и количество публикаций, посвященных этому вопросу, невелико [1]. Р-Р ЛХ, как и большинство других детских опухолей, относится к редкой патологии, что создает сложности в исследовании этой проблемы. Более того, необходимо переосмыслить место ауто-ТГСК в детской онкологии с учетом появления новых методов терапии. В статье представлен опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова по проведению ауто-ТГСК у детей и подростков с Р-Р ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является ретроспективным и основывается на анализе архивной медицинской документации. В работу включены данные о 54 пациентах с Р-Р ЛХ, которым была проведена ВДПХТ с ауто-ТГСК за период 2007–2021 гг. Работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. У большинства больных диагностирован вариант с нодулярным склерозом ($n = 49$; 91%), у остальных – смешанно-клеточный вариант ($n = 5$; 9%). Рефрактерность ($n = 29$; 54%) устанавливали в случае прогрессии ЛХ во время терапии первой линии или в течение первых 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение диагностировано у 25 (46%) детей. Ранний рецидив ЛХ (< 12 мес от начала терапии) отмечен у 18 (72%) человек, поздний (≥ 12 мес от начала терапии) – у 7 (28%). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК составила 3 (1–6). ИКТ использовали для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК у 14 (26%) пациентов, БВ – у 11 (20%). Ответ на лечение оценивали по критериям Lugano [7]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), применялась для оценки статуса по заболеванию перед ауто-ТГСК в 35 (65%) случаях, только КТ – в 19 (35%). Отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ зарегистрировано у 17 (49%) человек и наличие накопления – у 18 (51%). Подтверждение Р-Р ЛХ у большей части пациентов проводили гистологически ($n = 32$; 59%), однако при очевидных признаках заболевания по данным визуализации повторную биопсию не выполняли. Большинство пациентов имели химиочувствительное течение Р-Р ЛХ (таблица 1). Источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови ($n = 39$; 72%) и костный мозг ($n = 15$; 28%). Медиана $CD34^+$ /кг составила $3,85 \times 10^6$ ($1,2$ – 12×10^6). После ВДПХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии лучевая терапия (ЛТ) применялась у 9 (16,7%) человек в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Easy R. Главными целями исследования были оценка общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), которые рассчитывали от момента проведения трансплантации до последней даты контакта или даты события. Применяли метод Каплана–Майера, разницу в параметрах анализировали на основании log-rank-критерия. Анализ факторов риска проводили с помощью регрессии Кокса.

Таблица 1
Характеристика пациентов с Р-Р ЛХ и методов лечения

Table 1
Characteristics of patients with RR HL and treatment methods

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	35 (65) 19 (35)
Медиана возраста (минимум–максимум), годы Median age (min-max), years	16 (4–19)
Стадия ЛХ в дебюте, n (%): HL stage at onset, n (%): I II III IV	1 (2) 20 (37) 9 (17) 22 (44)
В-симптомы, n (%) B symptoms, n (%)	39 (72)
Массивное опухолевое образование, n (%)* Bulky disease, n (%)*	20 (37)
Первая линия терапии, n (%): First line of treatment, n (%): ГРОН-НД BEACOPP другая схема other regimen	27 (50) 19 (35) 8 (15)
Вторая линия терапии, n (%): Second line of treatment, n (%): IEP/ABVD DHAP ICE другая схема other regimen	14 (27) 12 (23) 13 (25) 13 (25)
Третья линия терапии, n (%): Third line of treatment, n (%): DHAP BB ИКТ ICIs другая схема other regimen	9 (29) 8 (26) 7 (22,5) 7 (22,5)
Статус заболевания на момент ауто-ТГСК (ответ на терапию), n (%): Status before auto-HSCT (response to treatment), n (%): полная ремиссия (ПР) complete remission (CR) частичная ремиссия (ЧР) partial remission (PR) стабилизация stabilization прогрессия progression	21 (39) 30 (56) 2 (3,5) 1 (1,5)
Режимы кондиционирования, n (%): Conditioning regimens, n (%): ВЕАМ ВеЕАМ другая схема other regimen	17 (31) 32 (59) 5 (10)
Год проведения трансплантации n (%): Year of transplantation, n (%): ≤ 2013 > 2013	16 (30) 38 (70)

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: * – размер опухолевого конгломерата > 7 см; ГРОН-НД – Немецкое общество детских онкологов и гематологов (группа по изучению ЛХ); BEACOPP – блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон; IEP/ABVD – ифосфамид, этопозид, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; DHAP – дексаметазон, цитарабин, цисплатин; ICE – ифосфамид, этопозид, карбоплатин; BB – БВ и бендамустин; VEAM – кармустилин 300 мг/м² (D–6), цитарабин 400 мг/м² (D–5, D–4, D–3, D–2), этопозид 200 мг/м² (D–5, D–4, D–3, D–2), мелфалан 140 мг/м² (D–1); ВеЕАМ – бендамустин 160 мг/м² (D–7, D–6), цитарабин 400 мг/м² (D–5, D–4, D–3, D–2), этопозид 200 мг/м² (D–5, D–4, D–3, D–2), мелфалан 140 мг/м² (D–1)

Notes. In this table and in tables 2 and 3: HL – Hodgkin lymphoma. RR – relapsed or refractory disease; * – the tumor measures > 7 cm; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; ГРОН-НД – The German Society of Pediatric Oncology and Hematology–Hodgkin's Disease; BEACOPP – bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone; IEP/ABVD – ifosfamide, etoposide, prednisolone/doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; DHAP – dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ICE – ifosfamide, etoposide, carboplatin; BB – brentuximab vedotin (BV) and bendamustine; VEAM – carmustine 300 mg/m² (D–6), cytarabine 400 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), etoposide 200 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), melphalan 140 mg/m² (D–1); ВеЕАМ – bendamustine 160 mg/m² (D–7, D–6), cytarabine 400 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), etoposide 200 mg/m² (D–5, D–4, D–3, D–2), melphalan 140 mg/m² (D–1)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трех-, 5- и 10-летняя ОВ составила 88% (95% доверительный интервал (ДИ) 74–95), 80% (95% ДИ 62–90) и 63% (95% ДИ 34–81) соответственно. Десятилетняя ВБП составила 46% (95% ДИ 24–65) (рисунки 1, 2). Медиана наблюдения за пациентами составила 3,3 (0,1–12,3) года. Долгосрочная ВБП у пациентов в ПР и ЧР составила 72% (95% ДИ 41–89) и 33% (95% ДИ 8–61) соответственно ($p = 0,067$). ОВ после ВЕАМ и ВеЕАМ была 62% (95% ДИ 17–88) и 84% (95% ДИ 65–94) соответственно ($p = 0,8$). Всего за время наблюдения умерли 9 (16,7%) человек. Прогрессирование ЛХ после ауто-ТГСК было основной причиной смерти ($n = 6$; 11%), и меньшая часть пациентов умерли в раннем посттрансплантационном периоде из-за инфекционных осложнений ($n = 3$; 5,6%). Медиана до развития рецидива или прогрессирования после ауто-ТГСК – 6 (1–77) мес. Из 17 (31%) пациентов с рецидивом или прогрессией ЛХ после ауто-ТГСК остаются живыми 9 (53%) при медиане наблюдения 2,3 (0,7–9) года. При этом ПР длительно сохраняется у 2 человек после алло-ТГСК, 6 получают иммунотерапию в связи с рецидивом/прогрессией после ауто-ТГСК и 1 находится на этапе паллиативной помощи.

Из 14 пациентов, у которых для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК использовали ИКТ, живы 13 человек при медиане наблюдения 431 (57–1944) день, при этом у 10 сохраняется ПР. После bridge-терапии с использованием БВ живы 9 из 11 пациентов и у 6 сохраняется ПР (медиана наблюдения 730 (105–1886) дней).

Анализировалось влияние на прогноз заболевания таких факторов, как пол, наличие В-симптомов, стадия ЛХ, течение ЛХ (рефрактерное или рецидивирующее), наличие гистологического подтверждения Р-Р ЛХ (“second look”), большая опухолевая масса (“bulky-disease”, размер одного из очагов > 7 см), экстранодальные поражения, число линий терапии до ауто-ТГСК, статус Ланского, год проведения трансплантации (до или после 2013 г.), терапия первой линии, терапия второй линии, тип иммунотерапии (ИКТ vs БВ), ПЭТ-КТ-статус перед ауто-ТГСК и ЛТ после трансплантации. Ни один из этих показателей не оказывал влияние на ОВ ($p > 0,1$). В то же время при оценке возможной взаимосвязи вышеперечисленных переменных с ВБП была получена статистически достоверная корреляция между использованием протоколов GPOH-HD в первой линии терапии и лучшим прогнозом по сравнению со схемой ВЕАСОРР (таблица 2, рисунок 3). Наличие иммунотерапии перед ауто-ТГСК не оказывало влияния на прогноз пациентов, несмотря на тенденцию к более высокой ОВ в этой группе (рисунок 4).

Рисунок 1
ОВ у детей с Р-Р ЛХ ($n = 54$)

Figure 1
Overall survival (OS) in children with RR HL ($n = 54$)

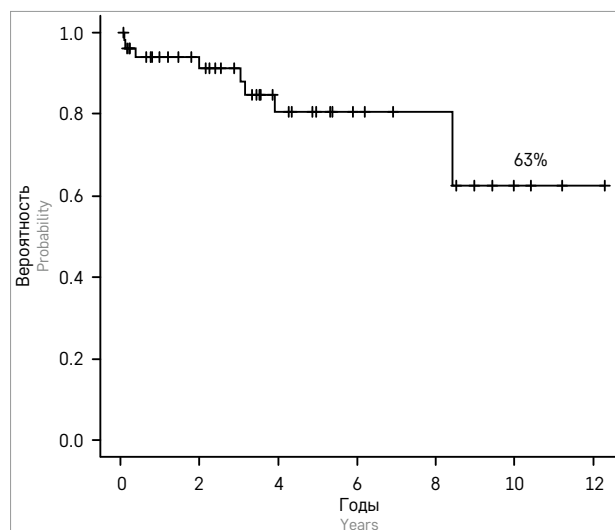
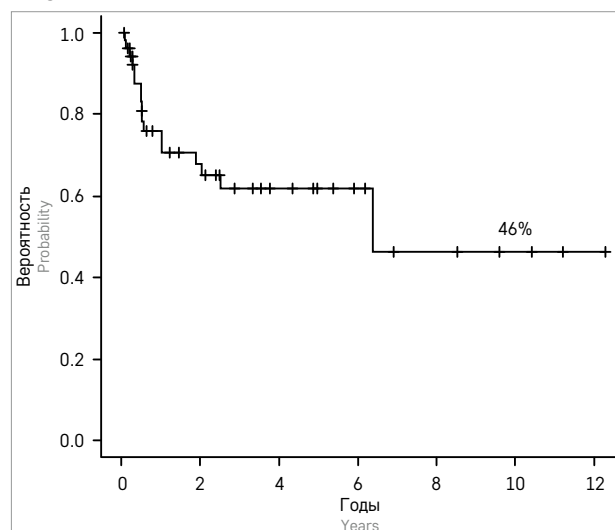


Рисунок 2
ВБП у детей с Р-Р ЛХ ($n = 54$)

Figure 2
Progression-free survival (PFS) in children with RR HL ($n = 54$)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛХ является относительно редким заболеванием (0,9 на 100 000 детского населения) [8]. В то же время это одна из наиболее распространенных опухолей у подростков и молодых взрослых. Еще совсем недавно возможности для терапии детей с Р-Р ЛХ были значительно ограничены и считалось, что если в течение года от начала второй линии не удалось принципиально изменить течение болезни, то прогноз становился неблагоприятным [1]. Развитие иммунотерапии, бесспорно, улучшило шансы на излечение этих пациентов, но ауто-ТГСК до сих пор остается очень важным компонентом терапии [9, 10]. В таблице 3 отражены основные публикации, посвя-

Рисунок 3
ВБП в зависимости от статуса болезни на момент ауто-ТГСК

Figure 3
PFS according to disease status before auto-HSCT

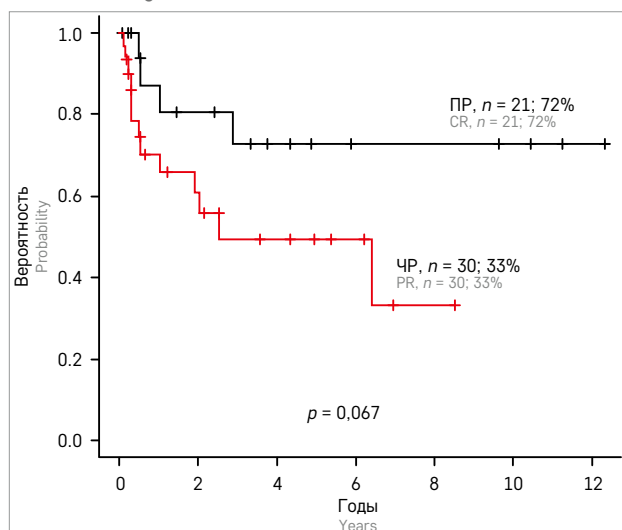
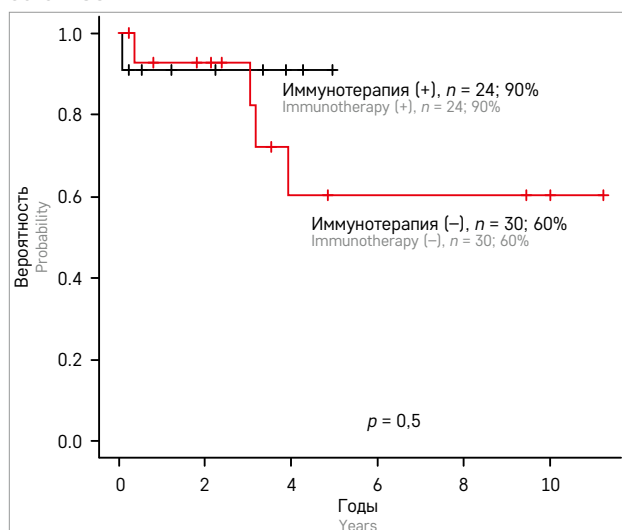


Рисунок 4
ОВ в зависимости от наличия иммунотерапии перед ауто-ТГСК

Figure 4
OS in patients with/without immunotherapy before auto-HSCT



щенные ауто-ТГСК у детей с ЛХ. Сравнение исследований между собой не всегда возможно в связи с различным дизайном, отличиями в возрасте пациентов, методах лечения, режимах кондиционирования и конечных точках.

Для оценки отдаленных результатов ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с Р-Р ЛХ в качестве основной конечной точки исследования чаще используют БСВ, чем ВБП. Это связано с возможным развитием таких осложнений, как вторичные опухоли или иные проявления отсроченной токсичности. Отдаленные результаты в представленной работе соответствуют опубликованному ранее историческим данным (10-летняя ОВ и ВБП 63% и 46% соответственно)

Таблица 2
Влияние различных факторов на ВБП у детей с Р-Р ЛХ (однофакторный анализ)

Table 2
The influence of various factors on PFS in children with RR HL (univariable analysis)

Фактор Factor	HR	Нижний 95% ДИ Lower limit of the 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper limit of the 95% CI	p
Пол Gender	2,1	0,8	5,4	0,1
В-симптомы B symptoms	0,8	0,3	2,3	0,7
Стадия ЛХ (I и II vs III и IV) HL stage (I and II vs III and IV)	0,9	0,3	2,5	0,8
Массивное опухолевое образование Bulky disease	0,4	0,1	1,1	0,1
Экстранодальные поражения Extranodal involvement	1,2	0,3	2,6	0,9
Первая линия терапии (BEACOPP vs GPOH-HD) First line of therapy (BEACOPP vs GPOH-HD)	4,1	1,1	15,7	0,036
Вторая линия терапии (IEP/ABVD vs DHAP/ICE) Second line of therapy (IEP/ABVD vs DHAP/ICE)	3,9	0,8	18	0,07
Повторная биопсия Repeat biopsy	0,8	0,2	2,5	0,7
Количество линий терапии до ауто-ТГСК (≤ 2 vs > 2) The number of lines of therapy before auto-HSCT (≤ 2 vs > 2)	0,6	0,2	1,5	0,3
ИКТ vs БВ перед ауто-ТГСК ICIs vs BV before auto-HSCT	0,6	0,06	7,5	0,75
ПЭТ-КТ-статус PET-CT status	2,4	0,4	12,1	0,2
Статус Карновского Karnofsky index	1,3	0,4	4,5	0,5
Рефрактерность vs рецидив Refractory vs relapsed disease	0,8	0,3	2,1	0,6
Год ауто-ТГСК (≤ 2013 vs > 2013) Year of auto-HSCT (≤ 2013 vs > 2013)	0,6	0,2	1,8	0,4
ЛТ после ауто-ТГСК RT after auto-HSCT	0,6	0,1	2,4	0,5

Notes. CI – confidence interval; RT – radiotherapy, PET-CT status – disease status according to findings of positron emission tomography combined with computed tomography

[12, 15]. Однако в связи с тем, что в нашей работе были более предлеченные пациенты (медиана линий терапии составила 3), нежели в других исследованиях (медиана линий терапии – 2), можно констатировать, что полученные нами результаты превосходят исторические данные [11, 13]. Причины улучшения результатов трансплантации с течением времени могут быть обусловлены как совершенствованием сопроводительной терапии, так и, возможно, использованием ИКТ и БВ. Не исключено, что отсутствие в нашей работе статистически достоверной разницы в выживаемости у получавших и не получавших иммунотерапию до ауто-ТГСК обусловлено ограниченным числом пациентов. Применение ВДПХТ после ИКТ, вероятно, сопровождается более высокой эффективностью за счет повышения чувствительности опухоли к химиотерапии [18]. Полученные в пред-

Таблица 3

Публикации, посвященные ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей и молодых взрослых, страдающих ЛХ

Table 3

Publications on high-dose chemotherapy with auto-HSCT in children and young adults with HL

Автор, год Author, year	Число пациентов, n Number of patients, n	Возраст, годы Age, years	Число линий терапии до трансплантации, медиана The median number of lines of therapy before transplantation	Режим кондиционирования Conditioning regimen	ОВ, % OS, %	БСВ или ВБП, % EFS or PFS, %	NRM, %
A. Abdalla, 2019 [11]	46	< 21	2	CMV	85 (3-летняя) 85 (3-year OS)	71 (3-летняя БСВ) 71 (3-year EFS)	0
R.E. Harris, 2011 [12]	28	< 20	2	CBV	64 (3-летняя) 64 (3-year OS)	45 (3-летняя БСВ) 45 (3-year EFS)	N/a
G. Schellong, 2005 [1]	53	< 25	N/a	N/a	51 (10-летняя) 51 (10-year OS)	N/a	N/a
L. Giulino-Roth, 2017 [13]	36	< 21	2	TLI, CBV, BEAM	74 (10-летняя) 74 (10-year OS)	67 (10-летняя БСВ) 67 (10-year EFS)	0
P. Satwani, 2015 [14]	208	< 30	2	BEAM, CBV и др. BEAM, CBV and others	58 (10-летняя) 58 (10-year OS)	47 (10-летняя ВБП) 47 (10-year PFS)	9
V. Hazar, 2015 [15]	50	< 20	N/a	BEAM (83%)	63,1 (5-летняя) 63.1 (5-year OS)	54,3 (5-летняя БСВ) 54.3 (5-year EFS)	9,1
P.M. Garfin, 2015 [16]	86	< 21	N/a	CBV	71 (5-летняя) 71 (5-year OS)	65 (5-летняя БСВ) 65 (5-year EFS)	6
R. Wali, 2019 [17]	25	< 18	2	BEAM	92 (4-летняя) 92 (4-year OS)	80 (4-летняя БСВ) 80 (4-year EFS)	0
Данная работа This publication	54	< 19	3	BEAM и BeEAM BEAM and BeEAM	63 (10-летняя) 63 (10-year OS)	46 (10-летняя ВБП) 46 (10-year PFS)	5,6

Примечание. БСВ – бессобытийная выживаемость; NRM – летальность, не связанная с рецидивом/прогрессией ЛХ; N/a – не применимо; CBV – циклофосфан, кармустин, этопозид; CMV – циклофосфан, мелфалан, этопозид; TLI – тотальное лимфоидное облучение

Notes. EFS – event-free survival; NRM – non-relapse mortality; death not associated with recurrent or progressive HL; N/a – not applicable; CBV – cyclophosphane, carmustine, etoposide; CMV – cyclophosphane, melphalan, etoposide; TLI – total lymphoid irradiation

ставленной работе данные в группе из 14 пациентов, которым была проведена трансплантация после ИКТ, не противоречат этой гипотезе (10 из них сохраняют ПР), однако короткий период наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы.

По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR), критически важно отслеживать долгосрочную выживаемость у детей с Р-Р ЛХ, так как она может значительно отличаться от результатов, полученных в первые годы наблюдения, за счет поздних рецидивов заболевания и осложнений проведенной терапии [14]. При анализе 10-летней выживаемости становится ясно, что проблема Р-Р ЛХ пока не решена, так как только половина пациентов при таком длительном наблюдении остаются в ремиссии и не имеют серьезных отдаленных побочных эффектов лечения (таблица 3). По данным ряда авторов значительная часть рецидивов (38%) у пациентов с Р-Р ЛХ происходит на поздних сроках после ауто-ТГСК [19]. В нашей работе также у 2 (12%) пациентов отмечалось развитие рецидива через 6 лет после ауто-ТГСК. Вообще относительно медленное течение ЛХ можно считать характерной чертой этой патологии.

Как известно, лучшие показатели выживаемости наблюдаются у детей, которые находились в ПР перед ауто-ТГСК [20]. Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о благоприятном прогнозе (10-летняя ВБП составила 72%) этих пациентов, что подчеркивает критическую важность

достижения ПР перед трансплантацией с использованием в том числе возможностей современной иммунной терапии.

В крупном исследовании, включавшем 176 детей и молодых взрослых, показано, что при поздних рецидивах ЛХ пациенты могут быть излечены после назначения полихимиотерапии второй линии без проведения ауто-ТГСК [1]. Мы считаем допустимым использование ауто-ТГСК у детей с поздним рецидивом ЛХ, так как, по данным рандомизированных исследований, у взрослых эта опция не вызывает сомнений [21, 22]. Особенно это актуально у детей, которым проводилась первая линия терапии по взрослым протоколам (BEACOPP и др.). Дополнительным аргументом в пользу применения ауто-ТГСК у 2 из 7 пациентов с поздним рецидивом в нашем исследовании было наличие множественных линий терапии в анамнезе.

Общепризнанным показанием для проведения ауто-ТГСК является химиочувствительность опухоли у пациентов с Р-Р ЛХ [23]. Проведение ауто-ТГСК в случае химиорезистентности нецелесообразно [24, 25]. Так, по результатам исследователей из США, ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов химиорезистентным течением ($n = 64$) сопровождается 5-летней ОВ, равной 31%, и ВБП, равной 17% [26]. Таким образом, только очень незначительная часть этих больных может быть излечена. В нашей работе большая часть пациентов находилась в ремиссии перед ауто-ТГСК ($n = 51$; 94%).

Несмотря на снижение эффективности трансплантации после каждой дополнительной линии терапии у взрослых, считается что у детей наличие > 2 линий терапии в анамнезе следует рассматривать не как противопоказание, а, скорее, наоборот, как показание для ауто-ТГСК, так как эти пациенты относятся к группе высокого риска [1, 16]. Мы придерживались аналогичной точки зрения в нашей работе (медиана линий терапии – 3). Такая предпочтительность пациентов перед ауто-ТГСК объясняется как неблагоприятным течением Р-Р ЛХ (сложность достижения ремиссии), отсутствием возможности проведения ВДПХТ по месту жительства, так и в ряде случаев поздним обращением в трансплантационный центр.

В настоящее время самыми популярными режимами кондиционирования при ЛХ являются ВЕАМ и ВеЕАМ. Они отличаются только заменой используемого в ВЕАМ кармустина на бендамустин, применяемый в ВеЕАМ. Схема ВЕАМ успешно используется с 90-х годов XX века, в то время как ВеЕАМ вошла в клиническую практику в 2011 г. [22, 27]. В рамках описываемой работы удалось сравнить у пациентов детского возраста эти режимы кондиционирования, которые продемонстрировали одинаковую эффективность (ОВ составила 62% после ВЕАМ и 84% после ВеЕАМ; $p = 0,8$). Тотальное облучение тела не рекомендовано для использования у пациентов с лимфомами, так как не имеет преимуществ перед цитостатиками, а также в связи с высоким риском отдаленных осложнений [28, 29].

В нашей работе 3 (5,6%) пациента умерли из-за инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Этот показатель сопоставим с результатами других исследователей (0–9%) [13, 14, 16]. Назначение ИКТ сопровождается высокой краткосрочной ОВ у взрослых с Р-Р ЛХ (96%). В то же время ВБП без трансплантации сохраняется на низком уровне (40,6%) [30]. Этот результат является впечатляющим, но явно недостаточным. Консолидация ремиссии с помощью трансплантации представляется особенно необходимой у молодых пациентов с ожидаемой высокой продолжительностью жизни. В нашей работе не было отмечено разницы в эффективности терапии в зависимости от варианта применяемой иммунотерапии (ИКТ vs БВ) перед ауто-ТГСК (HR = 0,6; 95% ДИ 0,06–7,5; $p = 0,75$). Вопрос о ЛТ после ауто-ТГСК в группе не облученных ранее пациентов остается нерешенным. Как было показано у взрослых, эта опция может быть очень перспективной у пациентов с ЧР перед ауто-ТГСК [31]. Однако эффективность такого подхода у детей до настоящего времени не изучена.

Существуют исследования, в которых не удалось выявить факторы неблагоприятного риска у детей с Р-Р ЛХ [16]. Другие авторы, наоборот, выделили такие параметры [14]. Это может быть связано с отличием в дизайне работ. К наиболее часто отмечаемым факторам неблагоприятного прогноза у детей с Р-Р ЛХ относят отсутствие ремиссии, патологическое накопление радиофармпрепарата при ПЭТ-КТ, интенсивную терапию первой линии, низкий статус Ланского, использование в качестве режима кондиционирования схемы СВV, экстранодальные поражения, рефрактерное течение и ранний рецидив. В нашей работе удалось продемонстрировать лучший прогноз у детей с Р-Р ЛХ, которым в первой линии проводилось лечение по протоколам GPOH-HD [32]. Этот факт соответствует классическим представлениям о том, что лечение Р-Р ЛХ более эффективно у пациентов, получивших в дебюте менее интенсивную терапию [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании ВДПХТ с ауто-ТГСК возможно излечить примерно половину детей и подростков, страдающих Р-Р ЛХ. Одним из наиболее важных факторов благоприятного прогноза у этих пациентов является достижение ПР перед трансплантацией. Перспективным подходом является применение иммунотерапии для индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Kazantsev I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

Morozova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

Yukhta T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

Nikolayev I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

Tolkunova P.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Gevorgyan A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Shvetsov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

Potantin A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-5586>

Fedorova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3275-219X>

Botina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5991-0066>

Baykov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Punarov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

Mikhaylova N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-047X>

Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., Halpern J.D., Horning S.J. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89 (3): 814–22.
2. Schellong G., Dorffel W., Claviez A., Körholz D., Mann G., Scheel-Walter H.G., et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6181–9.
3. Daw S., Hasenclever D., Mascarin M., Fernández-Teijeiro A., Balwiercz W., Beishuizen A., et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere* 2020; 4 (1): e329. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000329
4. Minn A.Y., Riedel E., Halpern J., Johnston L.J., Horning S.J., Hoppe R.T., et al. Long-term outcomes after high dose therapy and autologous haematopoietic cell rescue for refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159: 329–39.
5. Корсантия М.Н., Романова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб в дозах в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 47–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52
6. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 121–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0
7. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L., Gordon L.I., Advani R., Jacene H.A., et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128 (21): 2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
8. Зайцева Т.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом у детей и подростков Приморского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2006. 21 с.
9. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба в дозах у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11 (1): 8–13. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13
10. Kozlov A.V., Kazantzev I.V., Lukhta T.V., Tolkunova P.S., Gevorgian A.G., Malorodov A.V., et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2019; 8 (4): 41–8.
11. Abdalla A., Hammad M., Hafez H., Zaghloul M.S., Taha H., El-Hennawy G. Outcome predictors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Single-center experience in a lower-middle-income country. *Pediatr Transplant* 2019; 23 (6): e13531. DOI: 10.1111/petr.13531
12. Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M., Lynch J., Henry M.M., Perkins S.L., et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (2): 249–58. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002
13. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Trippett T.M., Klein E., Kernan N.A., et al. Outcome of children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (8): 1861–70.
14. Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Aziz H., Cairo M.S., Cashen A., et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (11): 1416–23. DOI: 10.1038/bmt.2015.177. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26237164; PMCID: PMC4633349.
15. Hazar V., Kesik V., Aksoylar S., Karakukcu M., Ozturk G., Kupeşizet A., et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 745–52.
16. Garfin P.M., Link M.P., Donaldson S.S., Advani R.H., Luna-Fineman S., Kharbanda S., et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 326–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.020
17. Wali R., Saeed H., Patrus N., Javed S., Khan S.J. Outcomes of Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma with Autologous Stem-Cell Transplantation: A Single Institution Experience. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1–6. DOI: 10.1200/JGO.19.00051
18. Merryman R.W., Redd R.A., Nishihori T., Chavez J., Nieto Y., Darrah J.M., et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2021; 5 (6): 1648–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003556
19. Lieskovsky Y.E., Donaldson S.S., Torres M.A., Wong R.M., Amlyon M.D., Link M.P., et al.

- High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4532–40. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.121
20. Kondakova E.V., Mikhailova N.B., Borsenkova E.S., Kalashnikova O.B., Medvedeva N.V., Ryabchikova V.V., et al. Effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with relapsed and refractory course of Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2015; 5 (1): 49–50.
21. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M., et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–71.
22. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H., Moir D., Hancock B., McMillan A., et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341 (8852): 1051–4.
23. Metzger M.L., Hudson M.M., Krasin M.J., Wu J., Kaste S.C., Kun L.E., et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer* 2010; 116 (18): 4376–84. DOI: 10.1002/cncr.25225
24. Moskowitz C. An update on the management of relapsed and primary refractory Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2004; 31 (2 Suppl 4): 54–9.
25. Sureda A., Constans M., Iriundo A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16 (4): 625–33.
26. Gopal A.K., Metcalfe T.L., Gooley T.A., Pagel J.M., Petersdorf S.H., Bensinger W.I., et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer* 2008; 113 (6): 1344–50.
27. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., Capria S., Galieni P., Gaudio F., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118 (12): 3419–25.
28. Gustavsson A., Osterman B., Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003; 42: 605–19.
29. Linsenmeier C., Thoennesen D., Negretti L., Bourquin J.P., Strelter T., Lütolf U.M., et al. Total body irradiation (TBI) in pediatric patients. A single-center experience after 30 years of low-dose rate irradiation. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (11): 614–20.
30. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Цветкова Л.А., Залялов Ю.П., Борзенкова Е.С. и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология* 2018; 13 (4): 17–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26
31. Wilke C., Cao Q., Dusenbery K.E., Bachanova V., Lazaryan A., Lee C.K., et al. Role of Consolidative Radiation Therapy After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (1): 94–102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.007
32. Евстратов Д.А., Мякова Н.В., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А. и др. Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу ГРОН-HD-2002. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18 (1): 49–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54
33. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203–12.

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 08.04.2022
Принята к печати 05.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

Анализ результатов 10-летнего опыта проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в Российской детской клинической больнице

Н.В. Сидорова¹, С.А. Румянцев¹, Е.Б. Мачнева², Е.А. Пристанскова², Н.И. Пономарева², О.В. Малкова², А.Е. Буря², Ю.А. Николаева², О.Л. Благоданова², А.В. Ольхова², А.В. Мезенцева², Е.В. Скоробогатова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сидорова Наталья Валерьевна, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова 1
E-mail: valerevna25@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является общепринятым методом лечения большого числа заболеваний у детей. Планирование терапии основано на тщательном подборе пациентов и доноров с учетом факторов, способствующих успешному результату. Цель исследования – провести анализ результатов 10-летнего опыта проведения алло-ТГСК в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Проведен ретроспективный анализ 506 первых алло-ТГСК в период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В анализ были включены 243 пациента до декабря 2015 г. и 263 – с января 2016 г. Распределение по полу было следующим: мальчики составили 60,1% ($n = 304$), девочки – 39,9% ($n = 202$). Медиана возраста 7,13 года. Выделено 2 нозологические группы: с незлокачественными новообразованиями было 236 пациентов, со злокачественными новообразованиями – 270 детей. В первой полной ремиссии (CR1) находились 89 пациентов, во второй полной ремиссии (CR2) – 92, в третьей полной ремиссии (CR3) и последующих – 20; 63 ребенка получили лечение вне ремиссии, 6 детей со злокачественным новообразованием терапию не получали. Проведено: 220 алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора (MFD), 172 – от совместимого неродственного донора (MUD), 33 – от не полностью совместимого неродственного донора (MMUD) и 81 – от гаплоидентичного родственного донора (MMFD). У 288 пациентов источником был костный мозг, у 208 – периферические стволовые клетки крови, у 10 – стволовые клетки пуповинной крови. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) всей когорты составила 71,34%. Пятилетняя ОВ с алло-ТГСК в период 2016–2020 гг. была выше ($p = 0,0014$). После 2015 г. статистически значимо реже регистрировались первичное неприживление, острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени, рецидивы. Различий в частоте острой РТПХ III–IV степени ($p = 0,494$), уровне ОВ ($p = 0,138$) при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) при сравнении источника гемопоэтических стволовых клеток не обнаружили. Хроническая РТПХ статистически значимо зависела от степени острой РТПХ, а также типа донора, любого, отличного от MFD. Уровень 3-летней ОВ при CR1 – 84,4%, при CR2 – 60,5%, при CR3 и последующей – 56,8%, у пациентов вне ремиссии данный показатель составлял 46% ($p = 0,0034$). Частота рецидивов в любой ремиссии была ниже, чем у пациентов вне ремиссии ($p = 0,015$). Трансплантат-ассоциированная смертность в первые 100 дней после алло-ТГСК составила 6,92% ($n = 35$). Было показано снижение частоты первичного неприживления, тяжелых форм РТПХ, повышение уровня ОВ, безрецидивной выживаемости у пациентов, которым ТГСК проведена после 2015 г. Частота регистрации острой РТПХ III–IV степени имеет сильную корреляцию с HLA-совместимостью. Хроническая РТПХ реже всего регистрировалась при проведении алло-ТГСК от MFD. Риск развития хронической РТПХ увеличивается по мере усиления тяжести острой РТПХ. HLA-несоответствие между донором и реципиентом ассоциировалось со снижением уровня ОВ. С каждой последующей ремиссией регистрируется снижение ОВ, риск рецидивов выше у пациентов, трансплантированных вне ремиссии. Выводы настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике для планирования терапии, подбора оптимального донора, стратегии профилактики и лечения осложнений.

Ключевые слова: неродственный донор, онкогематологические заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, реакция «трансплантат против хозяина»

Сидорова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 22–31. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

The results of ten years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 08.04.2022

Accepted 05.05.2022

N.V. Sidorova¹, S.A. Romyantsev¹, E.B. Machneva², E.A. Pristanskova², N.I. Ponomaryova², O.V. Malkova², A.E. Burya², Yu.A. Nikolayeva², O.L. Blagonravova², A.V. Olkhova², A.V. Mezentsseva², E.V. Skorobogatova²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a common treatment for a large number of pediatric diseases. Treatment planning is based on a careful selection of patients and donors, taking into account factors contributing to a successful outcome. The aim of our study was to analyze the results of 10 years' experience in allo-HSCT gained at the Department of Bone Marrow Transplantation of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. We retrospectively analyzed 506 patients who had undergone their first allo-HSCTs between January 2010 and December 2020. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We included 243 patients who had received allo-HSCT before December 2015 and 263 patients who had received allo-HSCT after January 2016. The gender distribution was 60.1% male ($n = 304$) and 39.9% female ($n = 202$). The median age was 7.13 years. Allo-HSCT recipients were divided into two groups: 236 children with non-malignant disease, 270 children with malignant disease. In the malignant group, 89 patients were in first complete remission (CR1), 92 were in second complete remission (CR2), and 20 were in third complete remission (CR3) and beyond; 63 patients had active disease (AD); 6 patients received no prior treatment. Two hundred and twenty patients underwent allo-HSCT from a fully matched family donor (MFD), 172 from a matched unrelated donor (MUD), 33 from a mismatched unrelated donor (MMUD) and 81 from a haploidentical (mismatched) family donor (MMFD). Two hundred and eighty-eight patients received bone marrow as a stem cell source, 208 received peripheral blood stem cells; 10 transplants were performed using umbilical cord blood stem cells. The 5-year overall survival (OS) in the entire cohort was 71.34%. The 5-year OS in the patients who had undergone allo-HSCT between 2016 and 2020 was higher ($p = 0.0014$). After 2015, the rates of primary graft failure, the incidence of grade III–IV acute "graft-versus-host" disease (GVHD), and recurrence rates were significantly lower. No difference in the incidence of grade III–IV acute GVHD ($p = 0.494$) and OS rates ($p = 0.138$) was seen between different sources of hematopoietic stem cells in the patients who received an HLA-compatible transplant (MFD, MUD). Chronic GVHD was significantly dependent on the severity of acute GVHD and donor type. The 3-year OS rate for the patients in CR1, CR2, \geq CR3, and AD was 84.4%, 60.5%, 56.8%, and 46% ($p = 0.0034$), respectively. The relapse rate of the patients in any remission was lower than of those in active disease ($p = 0.015$). The transplantation-related mortality in the first 100 days after allo-HSCT was 6.92% ($n = 35$). The patients who had undergone allo-HSCT after 2015 had lower rates of primary graft failure, a decreased incidence of severe GVHD, improved OS and relapse-free survival rates. The frequency of grade III–IV acute GVHD strongly correlated with HLA compatibility. Chronic GVHD was less frequent in MFD recipients. The risk of chronic GVHD increased with the severity of acute GVHD. The HLA mismatch between a donor and a recipient was associated with a decrease in OS. With each subsequent remission, the OS rate decreased. The risk of recurrence was higher in the patients transplanted in active disease. The results of this study can be used in clinical practice to plan therapy, choose an optimal donor, and develop strategies for the prevention and treatment of complications.

Key words: *unrelated donor, oncohematological diseases, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiencies, "graft-versus-host" disease*

Sidorova N.V. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 22–31.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является общепринятым методом лечения большого числа заболеваний у детей: от рефрактерных и рецидивных форм лейкозов до злокачественной патологии кроветворной и иммунной систем, а также нейрометаболических заболеваний [1, 2]. С развитием технологий трансплантации и методов сопроводительной терапии трансплантация кроветворных клеток стала безопаснее, а выживаемость пациентов со временем продолжает улучшаться. Показания к данной процедуре расширяются по мере того, как исследования уточняют ее роль в установленных протоколах лечения [3, 4].

Пересаженные стволовые клетки могут поступать как от родственного, так и от неродственного донора, причем предпочтительным вариантом является трансплантация от полностью совместимого родственного донора (MFD). Донорами часто бывают брат, сестра или другой родственник [5, 6]. Однако, учитывая тот факт, что вероятность найти MFD составляет лишь 25% [7], непрерывно идет изучение опыта по использованию альтернативных доноров: совместимых неродственных доноров (MUD), не полностью совместимых неродственных доноров (MMUD), гапло-

идентичных родственных доноров (MMFD), а также трансплантации неродственной пуповинной крови [8–10].

Помимо HLA-соответствия в паре донор–реципиент при алло-ТГСК проводится учет других характеристик как донора, так и реципиента для осуществления подбора оптимального трансплантата [11]. Учитываются такие критерии, как серостатус цитомегаловируса, пол, масса тела, возраст донора, возможности по донации костного мозга либо периферических гемопоэтических стволовых клеток, количество беременностей в анамнезе у женщин и различия по системе ABO в паре донор–реципиент [12, 13].

Несмотря на внедрение в лечение методов иммунотерапии, генной терапии, CAR-T-технологий и др., ожидается, что алло-ТГСК еще долгое время будет единственным вариантом радикальной терапии большого спектра нозологий, встречающихся в педиатрической практике [2, 14, 15]. Тщательный подбор оптимальных доноров, выбор времени для трансплантации на ранней стадии заболевания, а не как «последнее средство», и выбор наиболее подходящей схемы кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) для каждого отдельного пациента являются основ-

Correspondence:

Natalya V. Sidorova,
Assistant Lecturer at the Department of
Oncology, Hematology and Radiotherapy
at the N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Ostrovityanova St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: valerevna25@mail.ru

ными факторами, способствующими успешному результату.

Целью данной работы является анализ результатов 10-летнего опыта проведения алло-ТГСК в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 506 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. на базе отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Пациенты мужского пола составили 60,1% ($n = 304$), женского пола – 39,9% ($n = 202$). Возраст на момент алло-ТГСК составлял от 1,4 месяца до 17,8 года (медиана 7,13 года). Были проанализированы данные пациентов со следующими заболеваниями: острый лимфобластный лейкоз и лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) ($n = 96$), острый миелобластный лейкоз и миелолипролиферативные заболевания (МПЗ) ($n = 174$), врожденные и приобретенные депрессии кроветворения ($n = 109$), первичные иммунодефициты ($n = 71$), врожденные нейродегенеративные синдромы ($n = 30$), другие редкие заболевания ($n = 26$). Всего пациентов с незлокачественными новообразованиями (неЗНО) было 236, со злокачественными новообразованиями (ЗНО) крови – 270. Из них на момент алло-ТГСК первую полную ремиссию (CR1) имели 89 пациентов, вторую полную ремиссию (CR2) – 92, третью полную ремиссию (CR3) и более – 20, 63 пациента получили лечение вне ремиссии (AD), 6 пациентов до алло-ТГСК терапию по онкологическому заболеванию не получали в силу отсутствия показаний. Для оценки влияния периода проведения алло-ТГСК нами было выделено 2 группы: 243 пациента, которым проведено лечение в период с января 2010 г. по декабрь 2015 г., и 263 пациента, которые получили терапию с января 2016 г. по декабрь 2020 г. Режимы кондиционирования и профилактики РТПХ соответствовали протоколу, который применялся в отделении на момент проведения лечения пациента. Всего было выполнено 220 алло-ТГСК от MFD, 172 от MUD, 33 от MMUD и 81 от MMFD. У 288 пациентов источником гемопоэтических стволовых клеток был костный мозг, у 208 – периферические стволовые

клетки крови, у 10 – стволовые клетки пуповинной крови. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. Для оценки стадии и степени острой формы РТПХ (oРТПХ) применялись критерии Glucksberg grading systems [16, 17], для регистрации хронической РТПХ (хРТПХ) использовались данные, рекомендованные группой EBMT (M.H. Jagasia и соавт., 2015) [17, 18]. За день восстановления гранулоцитопозеза принимался первый из трех последовательных дней с абсолютным числом нейтрофилов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Общая выживаемость (ОВ) определяется как время от алло-ТГСК до даты смерти от любой причины. Безрецидивная выживаемость (БРВ) – время от даты алло-ТГСК до даты рецидива или прогрессирования у коргорты пациентов с основным ЗНО. Отторжение/

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of the study subjects

Характеристика Parameter	Значение Value
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	304 202
Возраст Age	7,13 года (1,4 месяца – 17,8 года) 7.13 years (1.4 months – 17.8 years)
Диагноз: Diagnosis:	
ЛПЗ lymphoproliferative disorder	96
МПЗ myeloproliferative disorder	174
врожденные и приобретенные депрессии кроветворения (апластическая анемия) congenital or acquired bone marrow depression (aplastic anemia)	109
первичные иммунодефициты primary immunodeficiencies	71
врожденные нейродегенеративные синдромы (мукополисахаридоз) inherited neurodegenerative syndromes (mucopolysaccharidosis)	30
другие редкие заболевания other rare diseases	26
Период терапии, годы: Time frame of treatment, years:	
2010–2015	243
2016–2020	263
Статус ремиссии при ЗНО: Remission status in patients with malignant disease:	
CR1	89
CR2	92
≥ CR3	20
AD	63
Донор: Donor:	
MFD	220
MUD	172
MMUD	33
MMFD	81
Источник гемопоэтических стволовых клеток: Source of hematopoietic stem cells:	
костный мозг bone marrow	288
периферические стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	208
стволовые клетки пуповинной крови umbilical cord blood stem cells	10

неприживление трансплантата регистрируется в группе пациентов, проживших более 28 дней после алло-ТГСК при абсолютном количестве нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (не связанное с рецидивом, инфекцией, токсичностью терапии) либо при полном иммунном замещении донорского гемопоэза клетками реципиента.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась в программе Jamovi version 1.6.23. При оценке групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Оценка корреляции вышеуказанных количественных показателей проводилась с использованием критерия Спирмена. Оценка ОВ и БРВ осуществлялась с помощью метода Каплана–Майера. Многофакторный анализ выживаемости выполнялся с применением модели регрессии Кокса. Достоверность различия выживаемости оценивалась с использованием лог-ранк-теста. Критерием статистической значимости считался уровень p менее 0,05. Окончанием наблюдения был день смерти пациента от любой причины либо день последнего контакта, когда пациент был жив.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление гемопоэза

Лейкоцитарное приживление зафиксировано у 486 пациентов в среднем на +18,4-й день (разброс от 7 до 51 дня). Частота первичного неприживления трансплантата составила 3,95% ($n = 10$), при этом не было определено влияние таких факторов, как пол, диагноз или тип донора и источника гемопоэтических стволовых клеток крови. Статистически значимым лишь было определено влияние времени проведения алло-ТГСК, первичное неприживление у пациентов в период с 2016 по 2020 г. регистрировалось реже (отношение шансов (ОШ) 0,382; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,144–0,91; $p = 0,045$) (таблица 2).

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

Клиническая оценка регистрации оРТПХ проводилась при наблюдении за пациентом более 100 дней после алло-ТГСК. Доступными для оценки частоты развития оРТПХ были данные 488 пациентов. Всего у 322 (65,98%) детей были клинические проявления оРТПХ I–IV степени, из них III–IV степени – у 64 (13,11%) пациентов. Не имели признаков оРТПХ 166 (34,02%) детей. Результаты показали уменьшение частоты оРТПХ III–IV степени после 2015 г. При анализе влияния источника гемопоэтических стволовых клеток определено увеличение частоты регистрации оРТПХ III–IV степени у пациентов, у которых использовали костный мозг, этот анализ был проведен без учета HLA-соответствия в паре

донор–реципиент. Различий в частоте осложнения при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток мы не обнаружили (ОШ 0,789; 95% ДИ 0,400–1,56; $p = 0,494$). Влияние пола, онкологического диагноза пациента на частоту оРТПХ III–IV степени статистически значимого влияния не оказало. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3. Тип донора показал статистически значимое негативное влияние MMUD и MMFD на частоту осложнения (рисунок 1).

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Доступными для анализа частоты развития хРТПХ были данные 459 пациентов. Из-под наблюдения после 100-го дня после алло-ТГСК по различным причинам выбыли 47 человек. Всего осложнение было зарегистрировано в 112 (24,4%)

Таблица 2
Влияние факторов на частоту первичного неприживления трансплантата

Table 2
The impact of various factors on the rate of primary graft failure

Фактор Factor	Первичное неприживление Primary graft failure		
	ОШ Odds ratio (OR)	95% ДИ 95% confidence interval (CI)	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	0,804	0,315–2,05	0,647
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,477	0,180–1,26	0,128
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,382	0,144–0,91	0,045
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	0,683	0,252–1,85	0,451

Таблица 3
Влияние факторов на частоту оРТПХ III–IV степени

Table 3
The impact of various factors on the incidence of grade III–IV acute “graft-versus-host” disease (aGVHD)

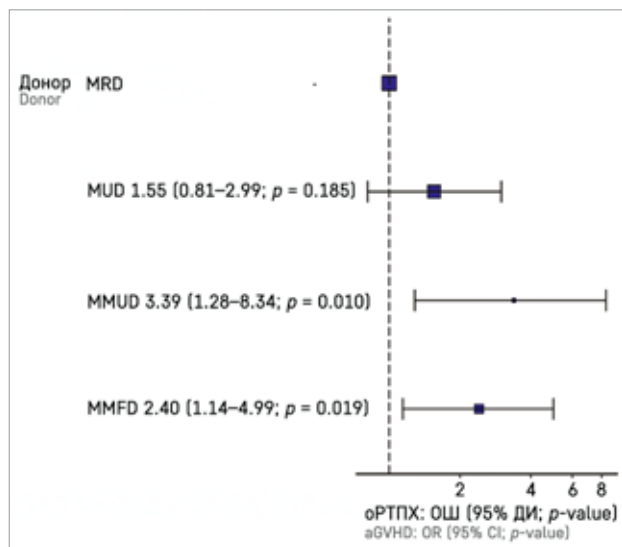
Фактор Factor	оРТПХ III–IV степени grade III–IV aGVHD		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,11	0,654–1,89	0,692
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,756	0,444–1,29	0,302
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,510	0,297–0,874	0,013
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	0,564	0,389–0,817	0,002

Рисунок 1

Влияние типа донора на риск развития оРТПХ III–IV степени

Figure 1

The impact of donor type on the risk of grade III–IV aGVHD



случаях. При анализе влияния таких факторов, как пол, диагноз, время проведения алло-ТГСК, а также источник гемопоэтических стволовых клеток было показано статистически значимое негативное влияние на развитие осложнения применения костного мозга при трансплантации ($p = 0,008$). Этот анализ был проведен без учета HLA-соответствия в паре донор–реципиент. Различий в частоте осложнения при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток мы не обнаружили (ОШ 0,667; 95% ДИ 0,395–1,13; $p = 0,130$). Влияние остальных исследуемых факторов на частоту хрРТПХ не было определено (таблица 4). При этом было показано статистически значимое негативное влияние степени оРТПХ, предшествующей развитию осложнения, а также типа донора, любого, отличного от MFD (рисунки 2, 3).

Общая выживаемость

Пятилетняя ОВ всей когорты пациентов составила 71,34% (рисунки 4). Уровень 5-летней ОВ пациентов, которым алло-ТГСК была проведена в периоды 2010–2015 гг. и 2016–2020 гг., показал 68,3% и 80,4% соответственно ($p = 0,0014$), эти данные отражены на рисунке 5.

Анализ данных в зависимости от диагноза показал значительно более высокую ОВ у пациентов с неЗНО. Так, 5-летняя ОВ пациентов без ЗНО составила 86,6%, с ЗНО – 62,5% ($p < 0,0001$). При этом внутригрупповой анализ 5-летней ОВ среди всех неЗНО, а также анализ разницы внутри группы с ЗНО между пациентами с МПЗ и ЛПЗ не показал статистически значимого различия: $p = 0,53$ и $p = 0,1$ соответственно (рисунки 6, 7). Нами было установлено, что у паци-

Таблица 4

Влияние факторов на частоту хрРТПХ

Table 4

The impact of various factors on the incidence of chronic “graft-versus-host” disease (cGVHD)

Фактор (Factor)	хрРТПХ cGVHD		
	ОШ (OR)	95% ДИ (95% CI)	P
Пол (мужской/женский) (Gender (male/female))	1,3	0,844–2,01	0,232
Диагноз (ЗНО/неЗНО) (Diagnosis (malignant/non-malignant disease))	1,05	0,681–1,61	0,839
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) (Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020))	0,948	0,617–1,46	0,809
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) (Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells))	0,536	0,337–0,854	0,008

Рисунок 2

Влияние типа донора на риск развития хрРТПХ

Figure 2

The impact of donor type on the risk of cGVHD

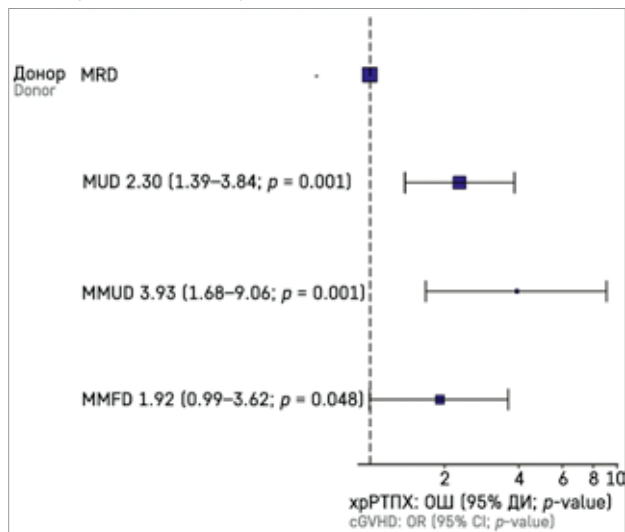
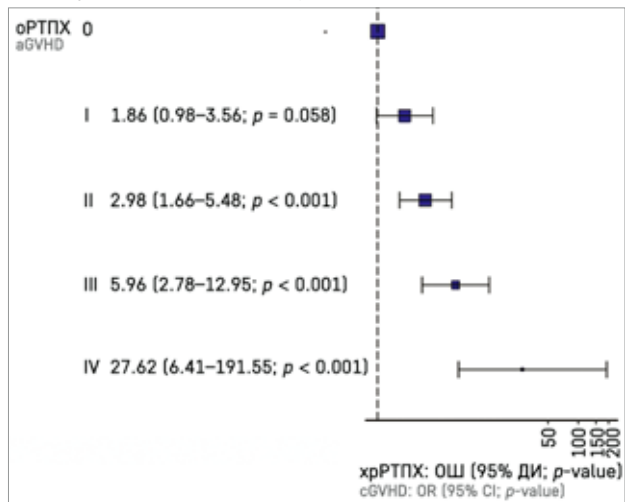


Рисунок 3

Влияние степени тяжести оРТПХ на риск развития хрРТПХ

Figure 3

The impact of aGVHD severity on the risk of cGVHD



ентов с ЗНО кроветворной системы уровень 3-летней ОВ снижался с каждой последующей ремиссией: при CR1 она составила 84,4% (95% ДИ 77,0–92,6), при CR2 – 60,5% (95% ДИ 50,7–72,3), при CR3 и последующей – 56,8% (95% ДИ 34,2–94,5), у пациентов при проведении трансплантации в AD данный показатель составил 46% (95% ДИ 34,7–61,1); $p = 0,0034$.

Негативное влияние на уровень ОВ зафиксировано при проведении трансплантации от любого несовместимого донора (MMUD, MMFD), при этом результаты ОВ при алло-ТГСК от MFD и MUD не отличаются (HR 1,4; 95% ДИ 0,9–2,1; $p = 0,138$) (рисунок 8).

Такие факторы, как пол и источник гемопоэтических стволовых клеток не оказывали влияние на уровень ОВ в нашем анализе: $p = 0,052$ и $p = 0,912$ соответственно. Данные представлены в таблице 5.

Безрецидивная выживаемость

Уровень БРВ у пациентов в нашем анализе не отличался в группах с МПЗ и ЛПЗ: 3-летняя БРВ составила 63,5% (95% ДИ 56,5–71,5) и 56,3% (95%

Рисунок 4
ОВ пациентов всех групп

Figure 4
Overall survival (OS) of the patients in all groups

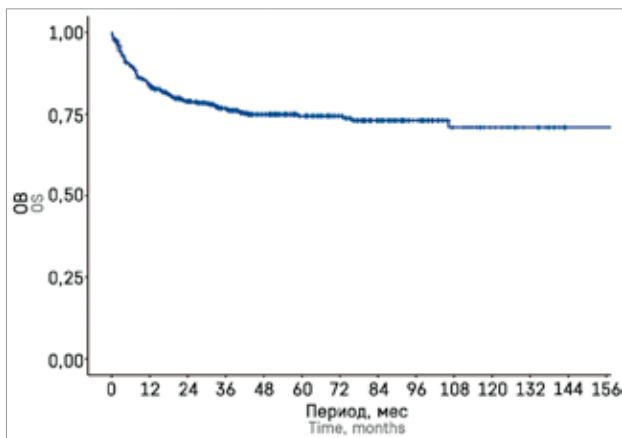
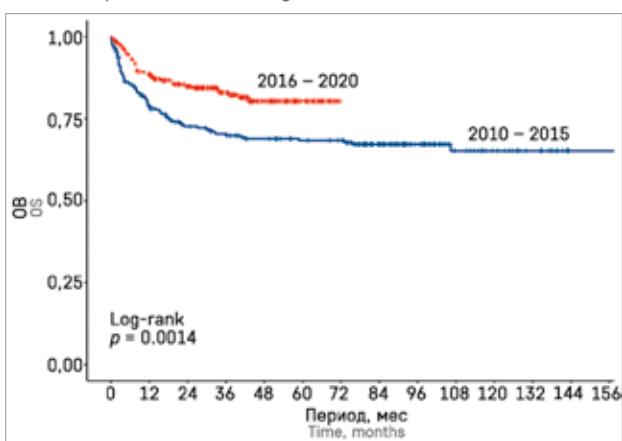


Рисунок 5
ОВ пациентов в зависимости от периода проведения ТГСК

Figure 5
OS of the patients according to the time frame of HSCT



ДИ 46,44–68,5) соответственно ($p = 0,18$) (рисунок 9). Оценку факторов, влияющих на уровень БРВ, проводили без учета диагностической группы. Статистически значимым оказалось только влияние времени

Рисунок 6
ОВ пациентов с неЗНО

Figure 6
OS of the patients with non-malignant disease

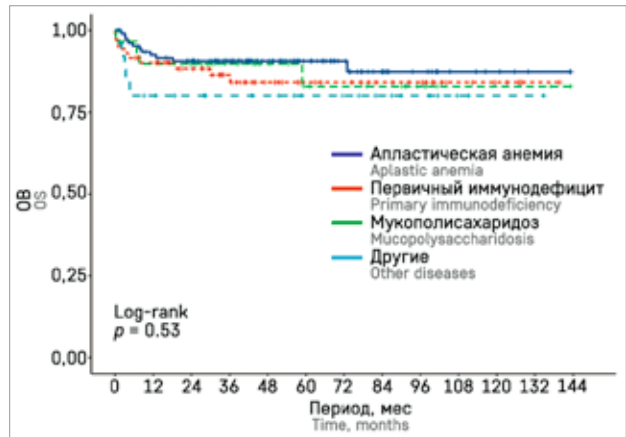


Рисунок 7
ОВ пациентов с ЗНО

Figure 7
OS of the patients with malignant disease

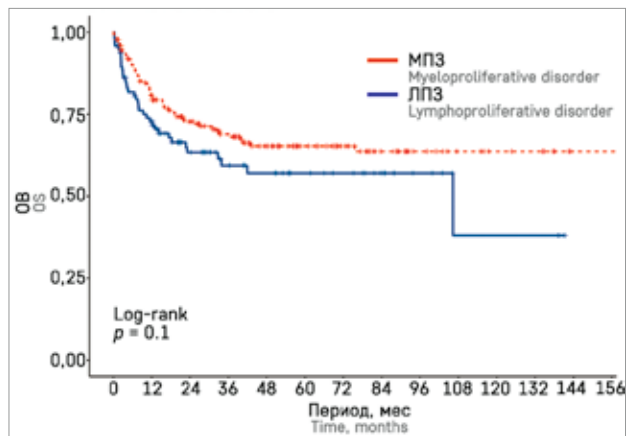
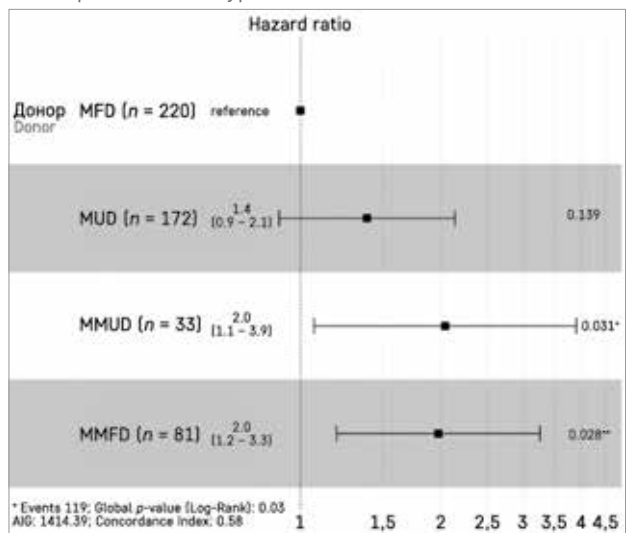


Рисунок 8
Влияние типа донора на ОВ

Figure 8
The impact of donor type on OS



проведения трансплантации ($p = 0,014$). При этом уровень БРВ не зависел от пола пациента и источника гемопоэтических стволовых клеток, а также от регистрации хрРТПХ. Данные представлены в *таблице 6*. Мы проанализировали результаты БРВ у пациентов в зависимости от типа донора, статистически значимых различий не обнаружено (*рисунок 10*).

Статус ремиссии до алло-ТГСК в нашем анализе показал статистически значимое влияние на частоту рецидивов ЗНО. Так, частота рецидивов у пациентов, которые получали терапию в любой ремиссии (CR1, CR2, CR3 и более), была ниже, чем у детей AD (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,20–5,12; $p = 0,015$) (*рисунок 11*).

Причины летальных исходов

Данные о причинах летальных исходов (ЛИ) представлены в *таблице 7*. Всего было зарегистрировано 118 ЛИ, из них 88 у пациентов с ЗНО при медиане времени 13,33 (0,3–106,3) мес в сравнении с 30 ЛИ в группе с неЗНО при медиане времени 11,33 (0,1–58,87) мес. Трансплантат-ассоциированная смертность, зарегистрированная в первые

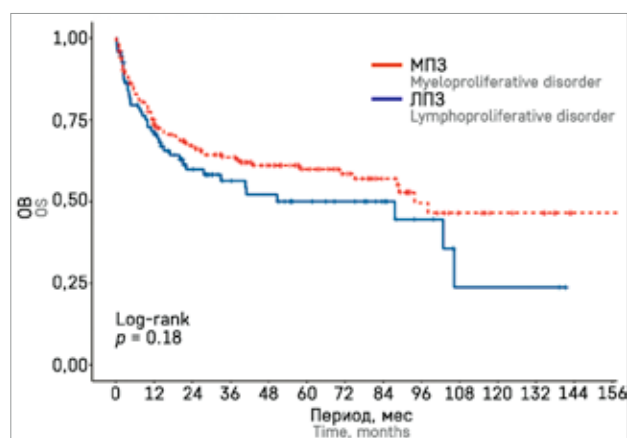
Таблица 5
Влияние факторов на ОВ

Table 5
The impact of various factors on OS

Фактор Factor	ОВ OS		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,5	0,995 – 2,27	0,052
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,291	0,184–0,461	0,001
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,437	0,286–0,666	0,001
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	1,02	0,672–1,56	0,912

Рисунок 9
БРВ в группах пациентов с ЛПЗ и МПЗ

Figure 9
Relapse-free survival (RFS) in the patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders



100 дней после алло-ТГСК, составила 6,92% ($n = 35$). Среди причин трансплантат-ассоциированной смертности: инфекционные осложнения – 62,86% ($n = 22$), прогрессия основного онкологического заболевания – 20% ($n = 7$), оРТПХ – 8,57% ($n = 3$), кровотечение – 2,85% ($n = 1$), другие причины, вызванные токсичностью терапии, – 5,71% ($n = 2$). Самыми частыми причинами ЛИ у пациентов за весь период наблюдения в группе ЗНО были рецидивы заболевания – 51,14% ($n = 45$) и инфекционные осложнения – 37,5% ($n = 33$). В группе пациентов с неЗНО доля смертей от инфекции составила 53,33% ($n = 16$), так же часто регистрировались ЛИ от РТПХ – 30% ($n = 9$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 10 лет во всем мире неуклонно идет улучшение результатов алло-ТГСК у пациентов всех категорий и нозологических групп, это было

Таблица 6
Влияние факторов на БРВ у пациентов с ЗНО

Table 6
The impact of various factors on RFS in patients with malignant disease

Фактор Factor	БРВ RFS		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,57	0,954–2,57	0,075
хрРТПХ (нет/есть) cGVHD (no/yes)	0,68	0,39–1,16	0,158
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,542	0,331–0,886	0,014
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	1,15	0,7–1,89	0,582

Рисунок 10
Влияние типа донора на БРВ у пациентов с ЗНО

Figure 10
The impact of donor type on RFS in the patients with malignant disease

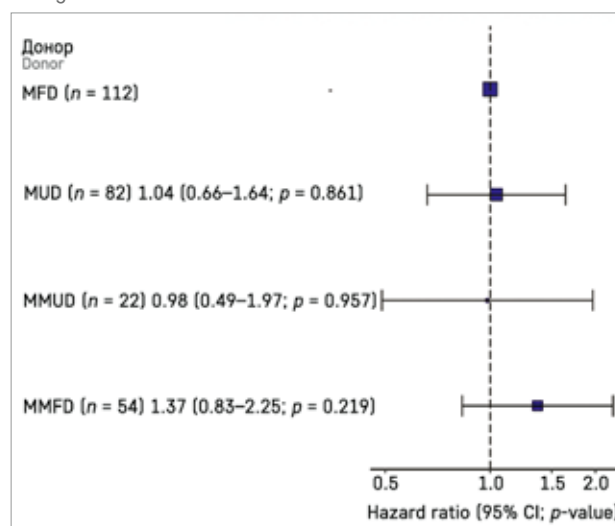


Рисунок 11
Влияние статуса ремиссии до алло-ТГСК на частоту рецидивов

Figure 11
The impact of the remission status before allo-HSCT on the relapse rate

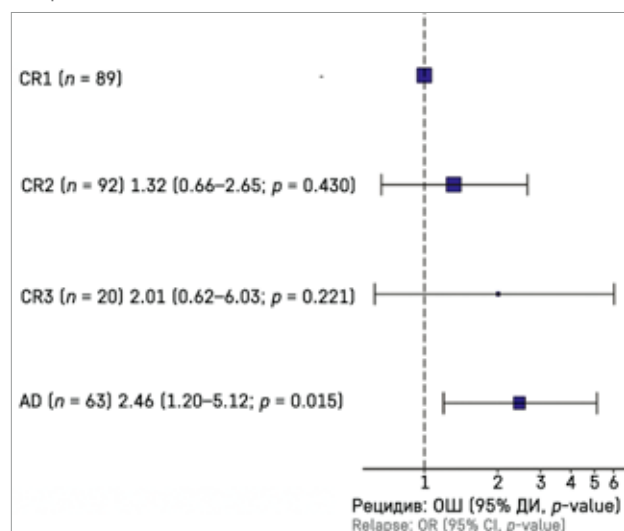


Таблица 7
Причины ЛИ

Table 7
Causes of death (COD)

Причины ЛИ Cause of death	ЗНО Malignant disease	неЗНО Non-malignant disease
Рецидив заболевания, n (%) Relapse, n (%)	45 (51,14)	
РТПХ, n (%) GVHD, n (%)	6 (6,82)	9 (30)
Кровотечение, n (%) Bleeding, n (%)	1 (1,14)	1 (3,33)
Инфекции, n (%) Infection, n (%)	33 (37,5)	16 (53,33)
Другие причины либо причина неизвестна, n (%) Other causes of death or unknown COD, n (%)	3 (3,41)	4 (13,33)
Всего, n Total, n	88	30

подтверждено и в нашем анализе [19]. Нами было показано уменьшение частоты первичного неприживления, тяжелых форм РТПХ, повышение уровня как ОБ, так и БРВ у пациентов, которым трансплантация была проведена, начиная с 2016 г., в сравнении с теми, кто лечился в более ранний период. Основными причинами улучшения результатов исследователи называют более тщательный подбор идеального донора, улучшение режимов кондиционирования, методов профилактики РТПХ, оптимизацию сопроводительной терапии [20]. С развитием технологий трансплантации и методов сопроводительной терапии алло-ТГСК стала безопаснее, и выживаемость пациентов со временем продолжает улучшаться [19, 21]. В результате нашего исследования кроме времени проведения лечения из независимых предиктивных факторов было показано влияние на исход терапии нозологической группы. Так, пациенты с ЗНО показали худшую ОБ в сравнении с пациентами с неЗНО.

Лишь такой независимый предиктивный фактор, как пол пациента, среди прочих в нашем анализе не оказывал влияния на результаты лечения. До настоящего времени многими исследователями продолжают публиковаться противоречивые данные о влиянии на результаты алло-ТГСК источника гемопоэтических стволовых клеток, типа донора, HLA-соответствия [22–24]. Эти факторы представляют большой интерес ввиду того, что при планировании терапии в большинстве случаев возможен выбор наиболее подходящего варианта. В подтверждение данным, опубликованным R. Devillier и соавт. и Y. Lu и соавт. [25, 26], в нашем анализе не было определено статистически значимого влияния источника гемопоэтических стволовых клеток на частоту оРТПХ III–IV степени и хрРТПХ в группе с HLA-совместимыми донорами. Данную корректировку мы провели для исключения негативного вклада исходов при HLA-несовместимых трансплантациях, что было показано на рисунках 1, 2. Частота регистрации оРТПХ III–IV степени в нашем анализе имеет сильную корреляцию с HLA-совместимостью. Что касается развития хрРТПХ, то это осложнение реже всего регистрировалось при MFD в сравнении с любым другим типом донора. На основании аналогичных выводов А.М. Raiola и соавт. при сравнении результатов от MFD и MUD считают MFD наиболее предпочтительным, так как он связан с наименьшей частотой тяжелых осложнений, хотя на уровень ОБ статистически значимого влияния не оказывает [27]. Следующий вывод из нашего анализа показал увеличение риска развития хрРТПХ по мере усиления тяжести оРТПХ (рисунок 3), что говорит о возможности профилактики осложнения за счет оптимизации подходов к терапии оРТПХ на ранних стадиях, это имеет особое значение в группе пациентов с неЗНО. Любое HLA-несоответствие между донором и реципиентом ассоциировалось со снижением уровня ОБ, аналогичные выводы были ранее опубликованы в работах нескольких исследовательских групп [22, 28]. Статус основного онкологического заболевания также имеет значение, и с каждой последующей ремиссией мы регистрируем снижение ОБ, при этом многие рекомендации международных групп по лечению пациентов с ЗНО не рассматривают применение трансплантации в CR1, оставляя ей место в CR2 и последующих ремиссиях [29–33]. Сравнительный анализ совместного исследования группы COG и CIBMTR, опубликованном в 2014 г., определил отсутствие у пациентов с острым миелоидным лейкозом преимуществ алло-ТГСК (MSD и MUD) перед стандартной химиотерапией в CR1 [34]. Позже в исследовании AML SCT-BFM 2007 было показано существенное преимущество алло-ТГСК (MSD и MUD) в CR1 у пациентов младше 12 лет, у которых ОБ составила 94%, в сравнении с 56% при CR2 [32].

Следует подчеркнуть, что частота рецидивов в нашем исследовании значительно увеличивалась лишь у пациентов, трансплантированных в AD, из чего можно сделать вывод, что причины событий, которые влияют на исход у пациентов в CR2 и CR3, не связаны с рецидивом ЗНО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты и сравнивая данные с международными исследованиями, можно сделать вывод о соответствии нашего опыта современным достижениям в технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Выводы настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике для совершенство-

вания планирования терапии, подбора оптимального донора, стратегии профилактики и терапии осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sidorova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Machneva E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Pristanskova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Burya A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Blagonravova O.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1587-3256>

Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Литература

1. Алянский А.П., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–74.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42.
3. Буря А.Е., Киргизов К.И., Кондрашова З.А., Пристанкова Е.А., Михайлова С.В., Скоробогатова Е.В. Генерализованный остеопетроз: показания, эффективность и особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (собственный опыт). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (1): 44–54.
4. Majhail N.S., Farnia S.H., Carpenter P.A., Champlin R.E., Crawford S., Marks D.I., et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1863–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032
5. Волчков С.Е., Тюмина О.В., Ключников Д.Ю. Автоматизация в работе регистров доноров кроветворных клеток/костного мозга в Российской Федерации. *Вестник гематологии* 2016; 12 (2): 18–9.
6. Макаренко О.А., Кузьмич Е.В. Потенциальный донор костного мозга: определение, критерии включения в регистр неродственных доноров костного мозга. *Здравоохранение Российской Федерации* 2019; 61 (4): 221–4.
7. Besse K., Maiers M., Confer D., Albrecht M. On modeling human leukocyte antigen-identical sibling match probability for allogeneic hematopoietic cell transplantation: estimating the need for an unrelated donor source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): 410–7.
8. Shouval R., Fein J.A., Labopin M., Kröger N., Duarte R.F., Bader P., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019; 6 (11): e573–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30158-9
9. Ciurea S. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55 (1): 12–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z
10. Picardi A., Arcese W., Pollichieni S., Di Piazza F., Mangione I., Gallina A.M. et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion* 2017; 57 (7): 1734–43.
11. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., Shaw B.E., Barker J.N., Burns L.J., et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019; 134 (12): 924–34. DOI: 10.1182/blood.2019001212
12. Kalra A., Williamson T., Daly A., Savoie M.L., Stewart D.A., Khan F., et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (9): 1654–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.020
13. Shaw B.E., Logan B.R., Spellman S.R., Marsh S.G.E., Robinson J., Pidala J., et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (5): 1049–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.006
14. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В. и др. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (2): 84–95.
15. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (6): 744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55
16. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18 (4): 295–304.

- DOI: 10.1097/00007890-197410000-00001
17. Schoemans H.M., Goris K., Van Durm R., Vanbrabant K., De Geest S., Maertens J., et al. Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. Accuracy and usability of the eGVHD app in assessing the severity of graft-versus-host disease at the 2017 EBMT annual congress. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (4): 490–4. DOI: 10.1038/s41409-017-0017-0
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
 19. Sharma A., Badawy S.M., Suelzer E.M., Murthy H.S., Prasad P., Eissa H., et al. Systematic reviews in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: considerations and guidance from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research late effects and quality of life working committee. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (4): 786–97. DOI: 10.1038/s41409-020-01199-1
 20. Kanda Y., Kanda J., Atsuta Y., Fuji S., Maeda Y., Ichinohe T., et al. HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (4): 526–35. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.003
 21. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (3): 30–6.
 22. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Витрищак А.А., Владовская М.Д., Морозова Е.В. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология* 2014; 9 (3): 25–31.
 23. Gratwohl A., Sureda A., Cornelissen J., Apperley J., Dreger P., Duarte R., et al. Alloreactivity: the Janus-face of hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017; 31 (8): 1752–9. DOI: 10.1038/leu.2017.79
 24. Nakasone H., Remberger M., Tian L., Brodin P., Sahaf B., Wu F., et al. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. *Haematologica* 2015; 100 (11): 1477–85. DOI: 10.3324/haematol.2015.125294
 25. Devillier R., Dalle J.H., Kulasekhararaj A., D'aveni M., Clément L., Chybicka A., et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016; 101 (7): 884–90. DOI: 10.3324/haematol.2015.138727
 26. Lu Y., Zhao Y.L., Zhang J.P., Xiong M., Cao X.Y., Liu D.Y., et al. Comparable outcomes among unmanipulated haploidentical, matched unrelated, and matched sibling donors in BU-based myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for intermediate and adverse risk acute myeloid leukemia in complete remission: a single-center study. *Ann Hematol* 2021; 100 (6): 1579–91. DOI: 10.1007/s00277-020-04355-1
 27. Raiola A.M., Dominiotto A., di Grazia C., Lamparelli T., Gualandi F., Ibbatici A., et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (10): 1573–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029
 28. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., Confer D.L., Devine S.M., Horowitz M.M., et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Transplant* 2015; 21 (1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017
 29. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—the ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (11): 1265–74.
 30. Loke J., Buka R., Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol* 2021; 12: 659595. DOI: 10.3389/fimmu.2021.659595
 31. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J., Barnard D.R., Dinndorf P., Feig S., et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008; 111 (3): 1044–53. DOI: 10.1182/blood-2007-04-084293
 32. Sauer M.G., Lang P.J., Albert M.H., Bader P., Creutzig U., Eyrich M., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia—results of the AML SCT-BFM 2007 trial. *Leukemia* 2020; 34 (2): 613–24. DOI: 10.1038/s41375-019-0584-8
 33. O'Connor D., Enshaei A., Bartaram J., Hancock J., Harrison C.J., Hough R., et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (1): 34–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0449
 34. Kelly M.J., Horan J.T., Alonzo T.A., Eapen M., Gerbing R.B., He W., et al. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (2): 269–75. DOI: 10.1002/pbc.24739

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-32-41

Опыт применения терапии 5-азацитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов

М.А. Илюшина, Л.Н. Шелихова, Д.А. Шашелева, Р.Д. Хисматуллина, С.Л. Благов, А.А. Масчан, М.А. Масчан

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

Контактная информация:
Илюшина Мария Александровна,
врач-гематолог отделения
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток №1
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: maria.ilushina@gmail.com

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного донора – стандартный метод терапии лейкозов высокой группы риска, позволяющий излечивать пациентов с лейкозами, резистентными к программной химиотерапии. Ключевой биологической и клинической проблемой ТГСК остается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. в качестве платформы для профилактики РТПХ при ТГСК использовалась *ex vivo* деплеция $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Успешное применение данного подхода к профилактике РТПХ позволило снизить риск клинически значимой острой и хронической РТПХ до 15–20%, а трансплантационную смертность до 5–10%. Риск рецидива гемобластоза составляет 20–30%, а при выполнении ТГСК вне ремиссии достигает 50%. В лейкогенезе установлена роль эпигенетических механизмов в формировании опухолевого фенотипа и предложены фармакологические подходы. К новым классам препаратов относятся ингибиторы протеасомы, такие как бортезомиб. Относительно небольшая токсичность эпигенетической терапии и ингибитора протеасомы делает их использование в посттрансплантационном периоде привлекательным подходом в профилактике рецидивов. Применение профилактической терапии после ТГСК рассматривалось нами как один из возможных подходов, направленных на снижение частоты рецидивов. В настоящей работе исследуется комбинация гипометилирующей терапии (азацитидин), HDAC-ингибитора (вальпроевая кислота) и ингибитора протеасомы (бортезомиб). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Циклы комбинированной терапии выполнялись после приживления трансплантата и у части пациентов сопровождалась инфузией модифицированных донорских лимфоцитов, обогащенных NK-клетками либо Т-лимфоцитами памяти. В исследуемую группу включены 35 пациентов детского возраста с гемобластозами, получивших ТГСК в период с марта 2013 г. по ноябрь 2016 г. Медиана возраста 6,9 года. У 23 пациентов выявлен острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), у 11 – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), в 1 случае – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ). У 21 пациента на момент ТГСК сохранялась полная клиничко-гематологическая ремиссия, у 14 больных (ОМЛ – 12, ОЛЛ – 1, ЮММЛ – 1) трансплантация выполнена вне ремиссии. Кондиционирование выполнялось на основе треосульфана и мелфалана ($n = 26$), тиотепы ($n = 8$) или этопозида ($n = 1$). Посттрансплантационная химиотерапия включала азацитидин в дозе 30 мг/м² внутривенно в течение 5 дней, бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² подкожно (№2), вальпроевую кислоту по 250 мг 3 раза в сутки *per os* (№6). Было запланировано проведение 3 курсов с перерывом 30 дней. Инфузия донорских лимфоцитов проводилась на 7-й день от начала блока. Проведено 92 курса после ТГСК. Основным побочным явлением терапии была гематологическая токсичность. Транзиторная висцеральная токсичность зарегистрирована после 46 (50%) курсов. Ни одного случая развития острой РТПХ после инфузии донорских лимфоцитов зафиксировано не было. На момент анализа медиана наблюдения составила 6,5 года. Кумулятивный риск развития острой РТПХ II–IV стадии составил 19% (95% доверительный интервал (ДИ) 12–32). Рецидив основного заболевания развился у 19 пациентов с медианой 6 мес от ТГСК. Шестнадцать пациентов умерли от прогрессии основного заболевания или последующей терапии, медиана 11,76 мес. Кумулятивная вероятность развития рецидива составила 54% (95% ДИ 40–73). Для группы трансплантированных в статусе клиничко-гематологической ремиссии – 48% (95% ДИ 30–75), для трансплантированных вне ремиссии – 64% (95% ДИ 43–95). Бессобытийная выживаемость во всей группе составила 46% (95% ДИ 29–62), 52% (95% ДИ 31–73) у пациентов, трансплантированных в ремиссии, и 36% (95% ДИ 10–60) при ТГСК вне ремиссии. Случаев смерти от осложнений ТГСК, не связанных с рецидивом заболевания, в исследуемой группе зарегистрировано не было. В группе пациентов с ОМЛ кумулятивный риск рецидива составил 45% (95% ДИ 40–74) в группе клиничко-гематологической ремиссии, тогда как для продвинутой стадии болезни на момент проведения ТГСК – 58% (95% ДИ 36–94). Общая выживаемость составила 53% (95% ДИ 31–73), 63% (95% ДИ 35–92) для пациентов, трансплантированных в ремиссии, и 41%

(95% ДИ 14–70) для получивших ТГСК вне ремиссии. Бессобытийная выживаемость составила 54% (95% ДИ 30–62) для группы ремиссии и 41% (95% ДИ 14–69) для группы рецидива. При ОЛП кумулятивный риск рецидива составил 54% (95% ДИ 31–93), общая выживаемость – 72% (95% ДИ 46–91), бессобытийная выживаемость – 45% (95% ДИ 16–75). Оценивая в целом опыт проведения профилактической терапии на основе децитина и азациитидина после ТГСК с деплецией $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, полагаем, что данный подход следует рассматривать как сугубо экспериментальный и допустимый к использованию в рамках проспективных клинических исследований в четко очерченных когортах пациентов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, $\alpha\beta$ -деплеция, превентивная посттрансплантационная терапия рецидива, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз

Илюшина М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 32–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-32-41

Experience in the use of 5-azacytidine, bortezomib and valproic acid for the prevention of leukemia relapses in children after $\alpha\beta$ -T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation

M.A. Ilyushina, L.N. Shelikhova, D.A. Shasheleva, R.D. Khismatullina, S.L. Blagov, A.A. Maschan, M.A. Maschan

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

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from an allogeneic donor is a standard treatment for high-risk leukemia that makes it possible to cure patients with chemotherapy-resistant leukemia. "Graft-versus-host" disease (GVHD) is the key biological and clinical problem associated with HSCT. *Ex vivo* depletion of $\alpha\beta$ -T cells has been used at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology since 2012 as a means to prevent GVHD after HSCT. The successful application of this approach to GVHD prevention has reduced the risk of clinically significant acute GVHD and chronic GVHD to 15–20%, and transplant-related mortality – to 5–10%. The risk of relapse is 20–30%, but when HSCT is performed in active disease, it increases to 50%. The role of epigenetic mechanisms in the formation of the tumor phenotype has been established, and pharmacological approaches have been proposed. New drug classes include proteasome inhibitors such as bortezomib. The relatively low toxicity of epigenetic therapy and proteasome inhibitors makes their use in the post-transplant period an attractive approach to relapse prevention. We regarded prophylaxis after HSCT as one of the possible approaches that could help reduce relapse rate. Here we explore the effects of hypomethylation therapy (azacitidine) combined with an HDAC inhibitor (valproic acid) and a proteasome inhibitor (bortezomib). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Combination therapy cycles were carried out after engraftment and in some patients, were accompanied by infusions of modified donor lymphocytes enriched in NK cells or memory T cells. The experimental group included 35 pediatric patients with hemoblastoses who had received HSCT from March 2013 to November 2016. The median age was 6.9 years. Twenty-three children had acute myeloid leukemia (AML), 11 patients – acute lymphoblastic leukemia (ALL), and one patient was diagnosed with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Twenty-one patients were in complete clinical and hematologic remission at the time of HSCT while 14 patients (AML – 12, ALL – 1, JMML – 1) underwent HSCT in active disease. The patients were conditioned with treosulfan and melphalan ($n = 26$), thiotepa ($n = 8$), or etoposide ($n = 1$). Post-transplantation chemotherapy included azacitidine at a dose of 30 mg/m² IV for 5 days, bortezomib at a dose of 1.3 mg/m² s.c. (No. 2), and valproic acid at a dose of 250 mg 3 times a day *p.o.* (No. 6). The patients were planned to receive 3 cycles of post-transplantation chemotherapy with a break of 30 days between each treatment. Donor lymphocyte infusions were given on Day 7 of each cycle. A total of 92 cycles were conducted after HSCT. The most common side effect of treatment was hematologic toxicity. Transient visceral toxicity was registered after 46 (50%) chemotherapy cycles. There were no cases of acute GVHD after donor lymphocyte infusions. At the time of the analysis, the median follow-up was 6.5 years. The cumulative risk of grade II–IV acute GVHD was 19% (95% confidence interval (CI) 12–32). Nineteen patients relapsed at a median of 6 months after HSCT. Sixteen patients died of disease progression or complications related to subsequent treatment at a median of 11.76 months. The cumulative probability of relapse was 54% (95% CI 40–73). The cumulative probability of relapse in the patients transplanted in clinical and hematologic remission and those in active disease was 48% (95% CI 30–75) and 64% (95% CI 43–95), respectively. The event-free survival in the entire group of patients was 46% (95% CI 29–62). The event-free survival rates in the patients transplanted in remission and in active disease were 52% (95% CI 31–73) and 36% (95% CI 10–60), respectively. There were no deaths of complications of HSCT that were not associated with the recurrence of the disease in the experimental group. The cumulative risk of relapse among the AML patients in clinical and hematologic remission at the time of HSCT and those with advanced stage of the disease was 45% (95% CI 40–74) and 58% (95% CI 36–94), respectively. The overall survival was 53% (95% CI 31–73); the overall survival for the patients transplanted in remission and those who received HSCT in active disease was 63% (95% CI 35–92) and 41% (95% CI 14–70), respectively. The event-free survival was 54% (95% CI 30–62) in the remission group and 41% (95% CI 14–69) in the relapse group. In the ALL patients, the cumulative risk of relapse was 54% (95% CI 31–93); the overall and event-free survival rates were 72% (95% CI 46–91) and 45% (95% CI 16–75), respectively. Our analysis of the overall experience of prophylactic treatment with decitabine and azacitidine after $\alpha\beta$ -T cell-depleted HSCT suggests that this approach should be considered purely experimental and acceptable for prospective clinical studies in clearly defined cohorts of patients.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, $\alpha\beta$ depletion, prevention of relapse after transplantation, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia

Ilyushina M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 32–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-32-41

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного донора – стандартный метод терапии лейкозов высокой группы риска, позволяющий излечивать пациентов с лейкозами, резистентными к программной химиотерапии. Терапевтический эффект аллогенной ТГСК складывается из прямого цитотоксического действия высокодозной химиотерапии и/или лучевой терапии,

а также из комплексного иммуноопосредованного эффекта, обозначаемого как реакция «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ). Несмотря на полувековую историю развития технологии ТГСК и существенный прогресс во всех ее сегментах, определенная доля пациентов сталкивается с серьезными осложнениями и неудачей ТГСК. Ключевой биологической и клинической проблемой ТГСК остается реакция

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

Correspondence:

Maria A. Ilyushina, a hematologist at Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia E-mail: maria.ilushina@gmail.com

«трансплантат против хозяина» (РТПХ) – феномен, обусловленный распознаванием несовместимых антигенов реципиента иммунокомпетентными клетками трансплантата. Запускаемый этим распознаванием каскад иммунологических реакций приводит к воспалительному повреждению органов реципиента и в отсутствие контроля может стать прямой или опосредованной причиной тяжелых осложнений и смерти. Исторически аллогенная ТГСК от неродственных и гаплоидентичных (частично совместимых родственных) доноров была сопряжена с высоким риском тяжелых иммунологических осложнений, в первую очередь РТПХ и отторжения трансплантата. По мере совершенствования технологии ТГСК были разработаны фармакологические и нефармакологические подходы к профилактике РТПХ, которые позволили довести эффективность и безопасность трансплантации от неродственных и гаплоидентичных доноров до аналогичных показателей стандартной ТГСК от родственных совместимых доноров. В НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. в качестве платформы для профилактики РТПХ при ТГСК используется *ex vivo* деплеция $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Данная технология обработки трансплантата позволяет с высокой эффективностью удалять $\alpha\beta$ -Т-лимфоциты из трансплантата и предотвращать развитие тяжелой РТПХ, сохраняя высокий потенциал приживления [1]. Сохраненные в трансплантате популяции эффекторов врожденного иммунитета, NK-клетки и $\gamma\delta$ -Т-клетки предположительно обеспечивают иммунологический контроль лейкемии. Успешное применение данного подхода к профилактике РТПХ позволило снизить риск клинически значимой острой и хронической РТПХ до 15–20%, а трансплантационную смертность до 5–10%. Риск рецидива гемобластоза составляет 20–30%, а при выполнении ТГСК вне ремиссии достигает 50% [2]. Таким образом, рецидив лейкемии стал ключевой причиной неудачи ТГСК.

В течение последних десятилетий интенсивно изучались механизмы лейкемогенеза. Была установлена роль эпигенетических механизмов в формировании опухолевого фенотипа и предложены фармакологические подходы, направленные на модуляцию ключевых эпигенетических процессов: метилирование ДНК и ацетилирование гистонов. Препараты из группы гипометилаторов, децитабин и азацитидин, одобрены к применению при миелодиспластических синдромах и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у взрослых. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC-ингибиторы), такие как вориностат, используются в терапии периферических Т-клеточных лимфом. Помимо эпигенетических регуляторов к новым классам препаратов относятся ингибиторы протеасомы, такие как бортезомиб, составляющие

фундамент терапии множественной миеломы. Препараты новых классов активно изучались при гемобластозах у детей, и в ранних исследованиях были получены оптимистичные данные по их потенциальной эффективности, а в ряде случаев – синергии с компонентами стандартных режимов химиотерапии [3]. Особое внимание привлек потенциал эпигенетической терапии и ингибиторов протеасом как лекарств, способных сенсibilизировать опухолевые клетки к цитотоксическим механизмам иммунных эффекторных клеток. Так, были показаны сенсibilизация лейкемических клеток к NK-цитотоксичности при инкубации с бортезомибом [4] и повышение экспрессии эмбриональных антигенов при инкубации с азацитидином [5]. Относительно небольшая токсичность эпигенетической терапии и ингибитора протеасомы делает их применение в посттрансплантационном периоде привлекательным подходом в профилактике рецидивов. Принимая во внимание потенциально негативное влияние деплеции Т-лимфоцитов на контроль лейкемии, применение профилактической терапии после ТГСК рассматривалось нами как один из возможных подходов, направленных на снижение частоты рецидивов и повышение общей терапевтической эффективности трансплантации у детей с гемобластозами высокого риска. После внедрения методики $\alpha\beta$ -Т-деплеции и получения принципиальных доказательств ее выполнимости, безопасности и эффективности было выполнено пилотное исследование эпигенетической терапии препаратом децитабин как метода профилактики рецидива гемобластоза. Показана безопасность терапии, однако сигналов, четко указывающих на потенциальный дополнительный противолейкемический эффект препарата, получено не было [6]. В настоящей работе исследуется аналогичный подход, в основе которого лежит использование комбинации гипометилирующей терапии (азациитидин), HDAC-ингибитора (вальпроевая кислота) и ингибитора протеасомы (бортезомиб). Циклы комбинированной терапии выполнялись после приживления трансплантата и у части пациентов сопровождалась инфузией модифицированных донорских лимфоцитов, обогащенных NK-клетками либо Т-лимфоцитами памяти. Результаты исследования представлены ниже.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу включены 35 пациентов детского возраста с гемобластозами, получивших ТГСК в период с марта 2013 г. по ноябрь 2016 г. Медиана возраста на момент ТГСК составила 6,9 года. У 23 пациентов показанием к ТГСК был ОМЛ, у 11 – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), в 1 случае – ювенильный миеломоноци-

тарный лейкоз (ЮММЛ). У 21 пациента на момент ТГСК сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия, у 14 больных (ОМЛ – 12, ОЛЛ – 1, ЮММЛ – 1) трансплантация выполнена при сохранении лейкоемического поражения костного мозга или оболочек головного мозга, т. е. вне ремиссии. Донорами являлись родственные частично совместимые (гаплоидентичные) родители ($n = 18$), совместимые неродственные ($n = 14$) или совместимые родственные ($n = 3$) доноры. Детекция и мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) не выполнялись. Детальная характеристика группы представлена в таблице 1.

Кондиционирование включало треосульфан в курсовой дозе 42 мг/м², флударабин 150 мг/м², ритуксимаб 100 мг/м². Вторым миелосупрессивным препаратом был мелфалан 140 мг/м² ($n = 26$) или тиотепа 10 мг/кг ($n = 8$), или этопозид 60 мг/кг ($n = 1$). Серотерапия перед ТГСК антитимоцитарным глобулином (АТГ) проводилась 22 пациентам: кроличьим АТГ (тимоглобулин) в курсовой дозе 5 мг/кг ($n = 12$) или лошадиным АТГ (АТГАМ) в курсовой дозе 50 мг/кг ($n = 10$). Семь пациентов получили тоцилизумаб (актемра) в дозе 10 мг/кг в день –1, 6 больных – тоцилизумаб в комбинации с абатацептом (оренсия) в дозе 8 мг/кг в дни –1, +7, +14, +28. Профилактика РТПХ после ТГСК включала програф и короткий курс метотрексата ($n = 11$). Бортезомиб был использован для профилактики РТПХ в дозе 1,3 мг/м² в дни –5, –2, +2, +5 у 24 пациентов (таблица 2).

Источником трансплантата во всех случаях являлись стволовые клетки периферической крови, полученные после стимуляции доноров гранулоцитарным колониестимулирующим фактором методом аппаратного афереза мононуклеаров на аппарате Coba Spectra или Spectra Optia. Деплецию $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов выполняли с помощью иммуномагнитной технологии на аппарате ClinMACS с использованием моноклональных антител к $\alpha\beta$ -Т-клеточному рецептору и антигену CD19 (Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Трансплантат содержал $9,6 (6,6–13,3) \times 10^6$ CD34⁺-клеток и $23 (0,84–116) \times 10^3$ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов на 1 кг массы тела реципиента.

Посттрансплантационная химиотерапия включала азациитидин в дозе 30 мг/м² внутривенно (дни 1–5), бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно №2 (дни 2 и 5), вальпроевую кислоту по 250 мг 3 раза в сутки *per os* №6. Было запланировано проведение 3 курсов с перерывом 30 дней. Инфузия донорских лимфоцитов проводилась на 7-й день от начала блока (таблица 3). Для инфузии донорских лимфоцитов использовали фракцию трансплантата после деплеции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, содержащую НК-клетки (медианная доза

Таблица 1
Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1
Patient characteristics

Параметр Parameter	Исследуемая группа ($n = 35$) Experimental group ($n = 35$)	Группа контроля ($n = 31$) Control group ($n = 31$)
Возраст, годы (min–max) Age, years (min–max)	6,9 (0,96–22)	10,1 (0,66–23)
Пол (мужской/женский) Sex (male/female)	21/14	21/10
ОМЛ: CR1/CR ≥ 2 /AD Acute myeloid leukemia (AML): CR1/ CR ≥ 2 /AD	9/2/12	7/3/2
ОЛЛ: CR1/CR ≥ 2 /AD Acute lymphoblastic leukemia (ALL): CR1/CR ≥ 2 /AD	4/6/1	5/12/1
ЮММЛ (AD) Juvenile myelomonocytic leukemia (AD)	1	2
Тип донора (MUD/Нaplo/MSD) Type of donor (MUD/Haplo/MSD)	14/18/3	17/6/8
TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплегция TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion	35	23

Таблица 2
Кондиционирование и профилактика РТПХ

Table 2
Conditioning and “graft-versus-host” disease (GVHD) prevention

Препарат Agent	Доза Dose	Дни введения Days of administration
Флударабин Fludarabine	150 мг/м ² 150 mg/m ²	–6, –5, –4, –3, –2
Треосульфан Treoosulfan	42 г/м ² 42 g/m ²	–5, –4, –3
Мелфалан ($n = 26$) Тиотепа ($n = 8$) Этопозид ($n = 1$) Melphalan ($n = 26$) Thiotepa ($n = 8$) Etoposide ($n = 1$)	140 мг/м ² 10 мг/кг 60 мг/кг 140 mg/m ² 10 mg/kg 60 mg/kg	–2
АТГ: лошадиный кроличий АТГАМ: horse rabbit	50 мг/кг 5 мг/кг 50 mg/kg 5 mg/kg	–10, –9
Тоцилизумаб ($n = 7$) Tocilizumab ($n = 7$)	10 мг/кг 10 mg/kg	–1
Тоцилизумаб + абатацепт ($n = 6$) Tocilizumab + abatacept ($n = 6$)	10 мг/кг 8 мг/кг 10 mg/kg 8 mg/kg	–1 +1, +7, +14, +28
Програф + метотрексат ($n = 6$) Prograf + methotrexate ($n = 6$)	0,02 мг/кг 5 мг/м ² 0.02 mg/kg 5 mg/m ²	+1, +3, +6
Бортезомиб ($n = 24$) Bortezomib ($n = 24$)	1,3 мг/м ² 1.3 mg/m ²	–5, –2, +2, +5

Таблица 3
Терапия после ТГСК

Table 3
Therapy after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Препарат Agent	Дни введения Days of administration					
Азациитидин 35 мг/м ² Azacitidine 35 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Бортезомиб 1,3 мг/м ² Bortezomib 1.3 mg/m ²		↓				↓
Вальпроат натрия 30 мг/кг Sodium valproate 30 mg/kg	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Инфузия донорских лимфоцитов Donor lymphocyte infusion						↓

13 × 10⁶/кг) и γδ-T-лимфоциты (*n* = 18) либо продукт CD45RA-деплеции, содержащий донорские T-лимфоциты памяти (*n* = 16) (медианная доза CD3⁺ 0,05 × 10⁶/кг). У 1 пациента вводили нативные донорские лимфоциты. Медиана количества инфузий составила 3 (0–7). Для старта терапии были соблюдены следующие критерии: > 30 дней после ТГСК, удовлетворительная функция трансплантата (лейкоциты > 1 × 10⁹/л, нейтрофилы > 0,5 × 10⁹/л, тромбоциты > 30,0 × 10⁹/л, гемоглобин > 95 г/л), отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции, отсутствие проявлений острой или хронической РТПХ > I стадии.

Сопроводительная терапия и общий уход проводились в соответствии с принятыми в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева алгоритмами и практиками, как описано ранее [7].

Диагностику и стадирование острой и хронической РТПХ проводили в соответствии со стандартными критериями [8, 9].

Контрольная группа включала пациентов из опубликованного ранее исследования применения децитабина для профилактики рецидивов гемобластозов после ТГСК (таблица 1) [6].

Статистический анализ

Сбор и анализ данных проводили с помощью клинической базы данных ТГСК, программ Excel и XLSTAT (Addinsoft, Париж, Франция). Классический анализ выживаемости выполнен с помощью метода Каплана–Майера. При расчете бессобытийной выживаемости событием считали смерть от любой причины или рецидив основного заболевания.

Для оценки рисков рецидива основного заболевания, развития РТПХ, трансплантационной смертности строили кривые кумулятивной вероятности, при этом для каждого основного события было принято конкурирующее событие: для рецидива основного заболевания – смерть от любой причины в ремиссии, для острой РТПХ – рецидив заболевания или смерть. Анализ выживаемости выполняли отдельно для групп пациентов с ОЛЛ и ОМЛ, пациентов с ЮММЛ не учитывали при анализе выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безопасность и выполнимость посттрансплантационной химиотерапии с инфузией донорских лимфоцитов

С марта 2013 г. по ноябрь 2016 г. 35 больных получили 92 курса посттрансплантационной химиотерапии, в среднем 3 (1–3) курса, 34 пациента – инфузии донорских лимфоцитов в количестве от 1 до 3 инфузий. Терапию проводили на базе стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рогачева. Основным побочным явлением терапии была гематологическая токсичность. Медиана продолжительности нейтропении составила 4 (0–25) дня, тромбоцитопении – 4 (0–15) дня, анемии – 3 (0–20) дня. Тяжелая (III степень) нейтропения зафиксирована после 18% циклов. Тяжесть гематологической токсичности отображена на рисунке 1. Двадцать четыре курса терапии (26%) у 16 пациентов осложнились инфекционными эпизодами. Фебрильная нейтропения зарегистрирована у 12 больных, из них в 4 случаях документирована виремия цитомегаловируса. У 1 пациента зафиксирован микробиологически подтвержденный септический эпизод. Локальный инфекционный эпизод в виде гастроэнтероколита зарегистрирован у 12 пациентов, в виде инфекции верхних дыхательных путей – у 5 больных.

Транзиторная висцеральная токсичность зарегистрирована после 46 (50%) курсов: изолированная печеночная токсичность – после 38 (41%) курсов в форме повышения трансаминаз до 1,5–3 норм, транзиторная нефротоксичность – после 8 (8,7%) курсов в форме азотемии, осложнения не требовали терапии, купировались самостоятельно. Ни одного случая развития острой РТПХ после инфузии донорских лимфоцитов зафиксировано не было (рисунком 2).

Рисунок 1
Гематологическая токсичность (92 курса у 35 пациентов)

Figure 1
Hematologic toxicity (92 cycles in 35 patients)

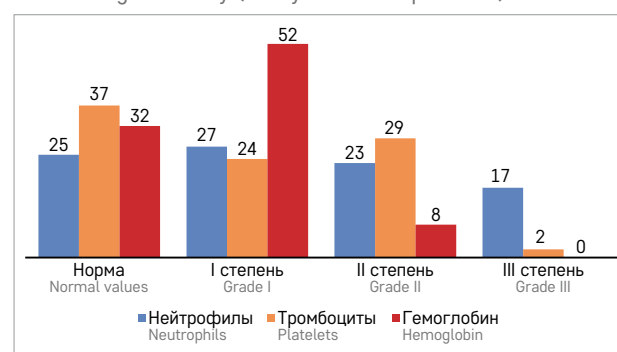
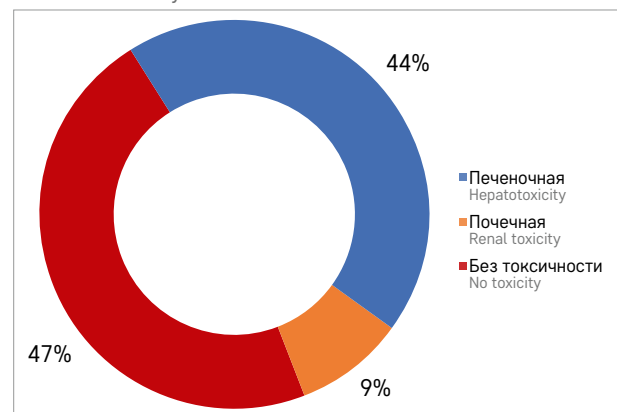


Рисунок 2
Висцеральная токсичность

Figure 2
Visceral toxicity



Общие результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

На момент анализа медиана наблюдения составила 6,5 года. Кумулятивный риск развития острой РТПХ II–IV стадии составил 19% (95% доверительный интервал (ДИ) 12–32) (рисунок 3), III стадия острой РТПХ осложнила посттрансплантационный период у 3 пациентов. Хроническая РТПХ развилась в последствии у 5 больных, из них в 2 случаях зафиксирована экстенсивная форма.

Рецидив основного заболевания развился у 19 пациентов с медианой 6 мес от ТГСК. Шестнадцать пациентов умерли от прогрессии основного заболевания или последующей терапии, медиана 11,76 мес.

Кумулятивная вероятность развития рецидива в исследуемой группе составила 54% (95% ДИ 40–73). Для группы трансплантированных в статусе клинико-гематологической ремиссии – 48% (95% ДИ 30–75), для трансплантированных вне ремиссии – 64% (95% ДИ 43–95) (рисунок 4).

Общая выживаемость во всей группе составила 53% (95% ДИ 36–70). В подгруппе пациентов, трансплантированных в клинико-гематологической ремиссии, – 61% (95% ДИ 40–82), для больных, трансплантированных вне ремиссии, – 40% (95% ДИ 13–67) (рисунок 5). Бессобытийная выживаемость во всей группе составила 46% (95% ДИ 29–62), 52% (95% ДИ 31–73) у пациентов, трансплантированных в ремиссии, и 36% (95% ДИ 10–60) при ТГСК вне ремиссии (рисунок 6).

Случаев смерти от осложнений ТГСК, не связанных с рецидивом заболевания, в исследуемой группе зарегистрировано не было.

В группе пациентов с ОМЛ кумулятивный риск рецидива составил 45% (95% ДИ 40–74) в группе клинико-гематологической ремиссии, тогда как для продвинутой стадии болезни на момент проведения ТГСК – 58% (95% ДИ 36–94). Общая выживаемость составила 53% (95% ДИ 31–73), 63% (95% ДИ 35–92) для пациентов, трансплантированных в ремиссии, и 41% (95% ДИ 14–70) для получивших ТГСК вне ремиссии. Бессобытийная выживаемость составила 54% (95% ДИ 30–62) для группы ремиссии и 41% (95% ДИ 14–69) для группы рецидива (рисунок 7).

При ОЛЛ кумулятивный риск рецидива составил 54% (95% ДИ 31–93), общая выживаемость – 72% (95% ДИ 46–91), бессобытийная выживаемость – 45% (95% ДИ 16–75) (рисунок 8).

Сравнительный анализ

Мы провели сравнительный анализ выживаемости между группами пациентов, трансплантированных в клинико-гематологической ремиссии, из 2 пилотных проектов нашего Центра. Сравнили группу больных, кто получил терапию малыми дозами

децитабина [6], настоящую исследовательскую группу и группу пациентов, не получавших поддерживающую терапию после ТГСК, проведенной в тот же временной интервал. Общая выживаемость для пациентов, получавших азациитидин, составила 61% (95% ДИ 40–82), для группы, получавшей децитабин, – 57% (95% ДИ 38–76), для группы без терапии – 56% (95% ДИ 37–75). Бессобытийная выживаемость составила 52% (95% ДИ 31–73), 54% (95% ДИ 36–73) и 53% (95% ДИ 34–73) соответственно. Кумулятивный риск реци-

Рисунок 3
Острая РТПХ

Figure 3
Acute GVHD

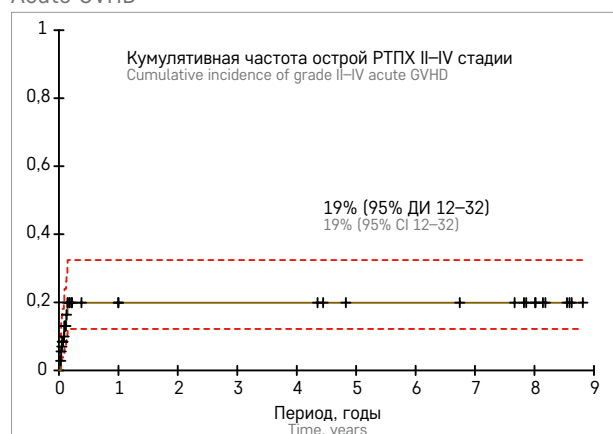


Рисунок 4

А – кумулятивная вероятность рецидива исследуемой группы пациентов; Б – кумулятивная вероятность рецидива в зависимости от статуса перед ТГСК (CR vs AD)

Figure 4
А – cumulative probability of relapse in the experimental group; Б – cumulative probability of relapse according to pretransplant disease status (CR vs AD)

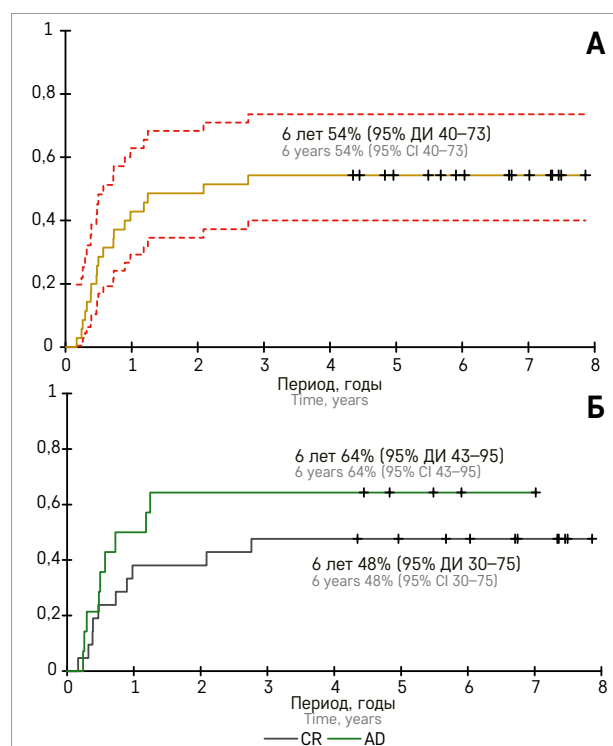


Рисунок 5

А – общая выживаемость пациентов исследуемой группы; Б – общая выживаемость в зависимости от статуса перед ТГСК (CR vs AD)

Figure 5

А – overall survival of the experimental group patients; Б – overall survival according to pretransplant disease status (CR vs AD)

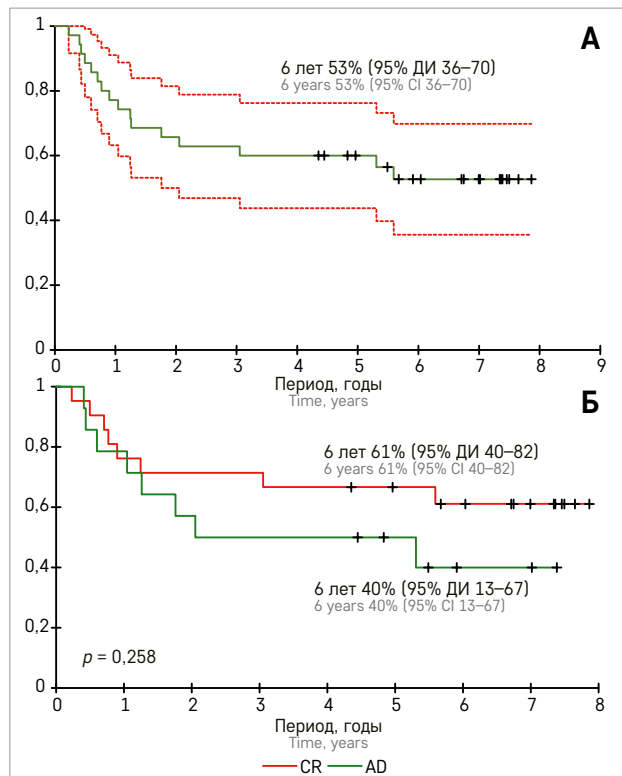


Рисунок 6

А – бессобытийная выживаемость пациентов исследуемой группы; Б – бессобытийная выживаемость в зависимости от статуса перед ТГСК (CR vs AD)

Figure 6

А – event-free survival of the experimental group patients; Б – event-free survival according to pretransplant disease status (CR vs AD)

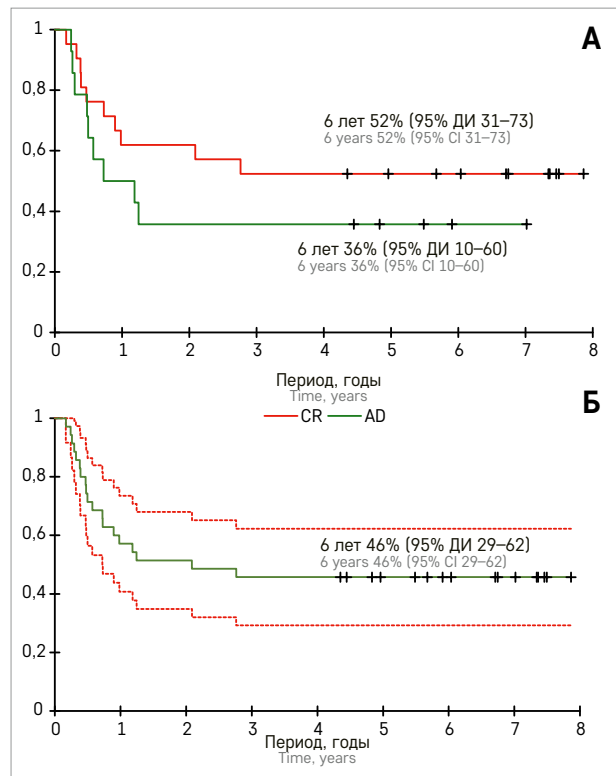


Рисунок 7

Показатели пациентов исследуемой группы с ОМЛ: А – кумулятивная вероятность рецидива в зависимости от статуса перед ТГСК (AD vs CR); Б – общая выживаемость; В – бессобытийная выживаемость; Г – общая выживаемость, статус перед ТГСК (CR vs AD)

Figure 7

Outcomes of the AML patients from the experimental group: А – cumulative probability of relapse according to pretransplant disease status (CR vs AD); Б – overall survival; В – event-free survival; Г – overall survival according to pretransplant disease status (CR vs AD)

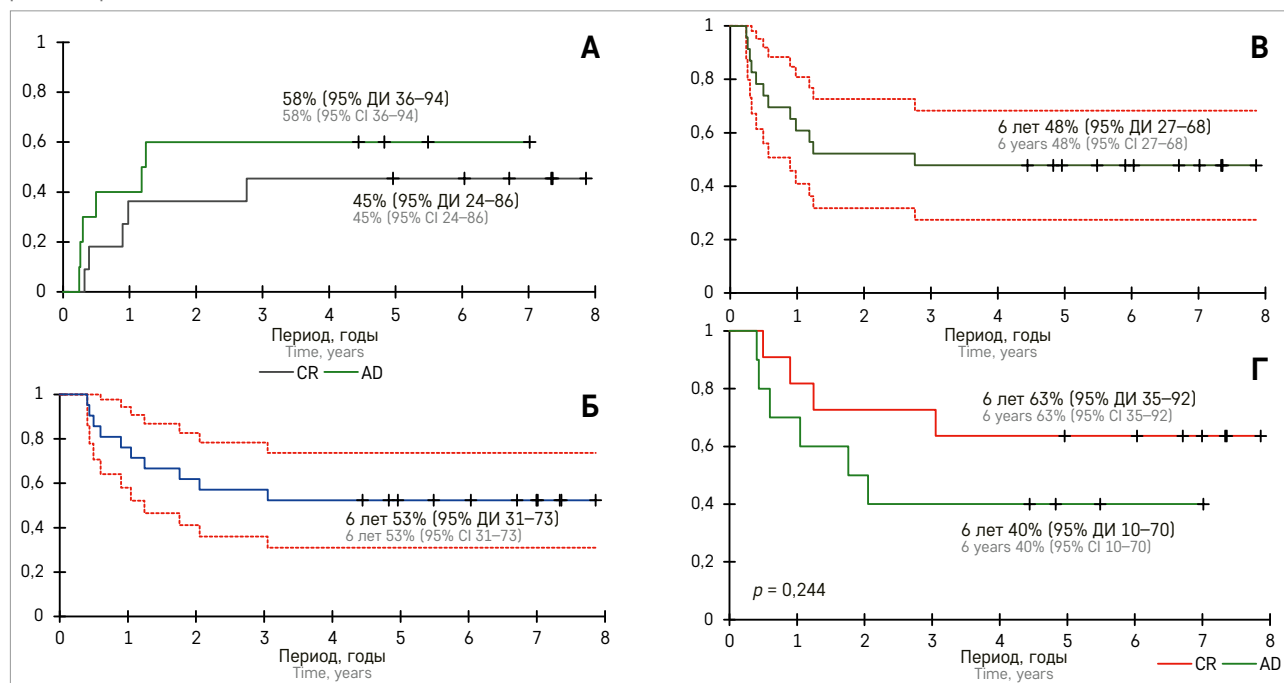
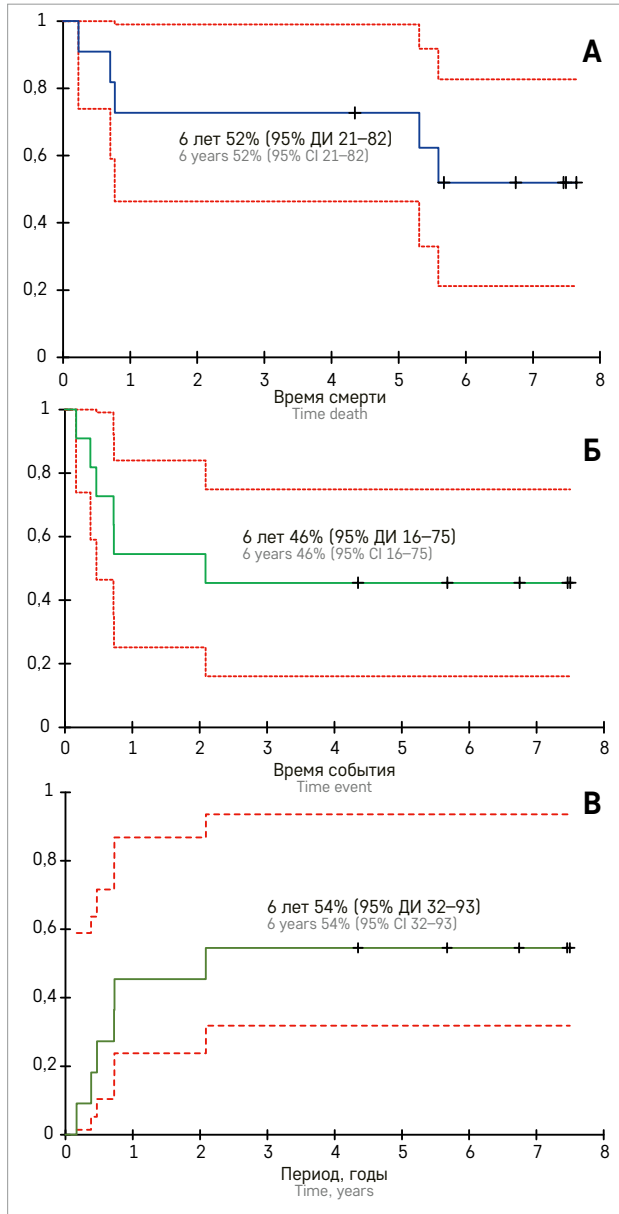


Рисунок 8

Пациенты исследуемой группы с ОЛЛ: А – общая выживаемость; Б – бессобытийная выживаемость; В – кумулятивная вероятность рецидива

Figure 8

The ALL patients from the experimental group: A – overall survival; Б – event-free survival; В – cumulative probability of relapse



дива составил 47% (95% ДИ 30–74), 34% (95% ДИ 20–58) и 27% (95% ДИ 14–50) соответственно (рисунки 9). Трансплантационная смертность для группы пациентов, получавших азацитидин, не зарегистрирована, в группе, получавшей децитабин, она составила 10%, в группе без терапии – 19%, эту разницу мы можем связать с тем, что в группе без посттрансплантационной терапии было заведомо большее число пациентов с РТПХ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

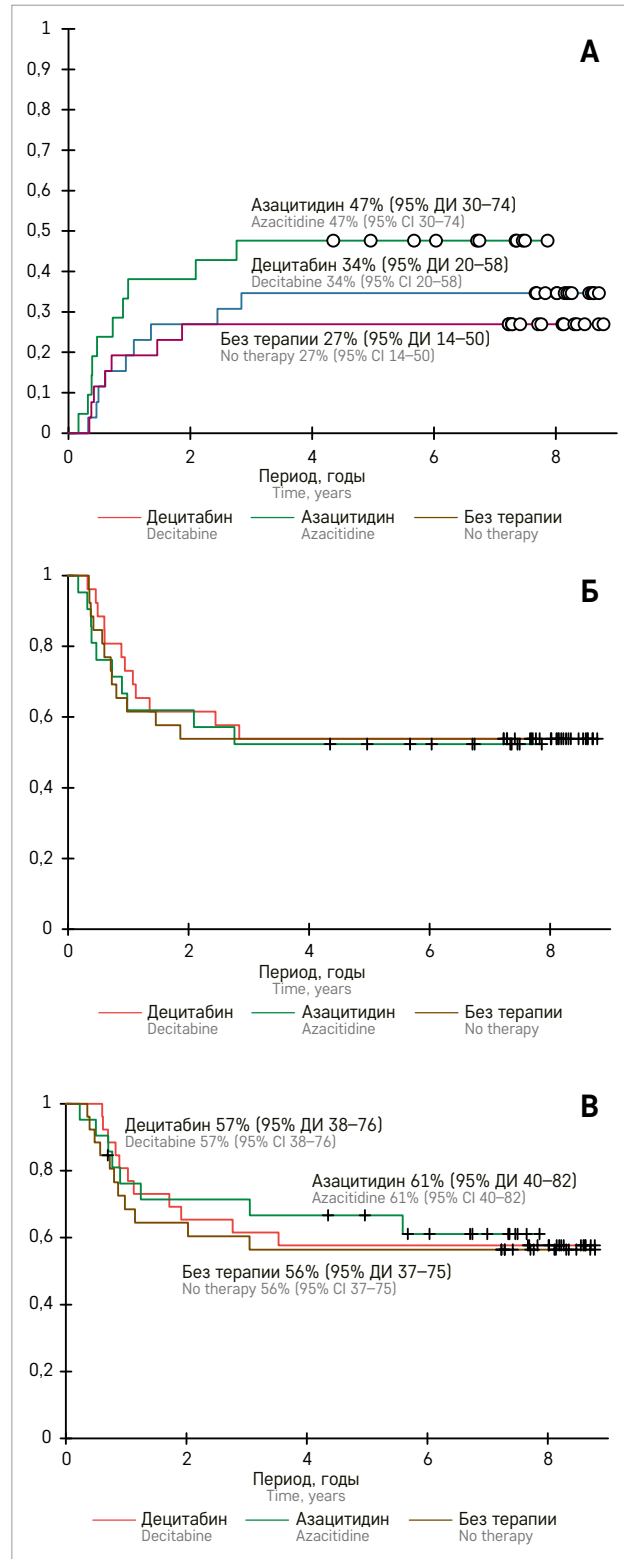
Предотвращение РТПХ и рецидивов лейкоза – 2 ключевые проблемы ТГСК у детей с гемобласто-

Рисунок 9

Сравнение децитабина/азацитидина/отсутствия терапии в группе пациентов, получивших ТГСК в полной ремиссии: А – кумулятивная вероятность рецидива; Б – бессобытийная выживаемость; В – общая выживаемость

Figure 9

Decitabine therapy/azacitidine therapy/no therapy in the patients who underwent HSCT in complete remission: A – cumulative probability of relapse; Б – event-free survival; В – overall survival



зами. Удаление $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов из трансплантата – один из наиболее перспективных методов его процессинга, направленный на профилактику РТПХ [10–12]. Данный метод позволяет радикально уменьшить риск РТПХ и трансплантационную смертность, однако теоретически селективная деплеция $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов может снизить противоопухолевую активность трансплантата, опосредованную Т-лимфоцитами. В целях сохранения противоопухолевого эффекта ТГСК было предложено использование посттрансплантационной терапии, направленной на повышение эффекта РТПЛ. В мире исследуются различные подходы к проведению поддерживающей терапии после трансплантации. Ключевым общим принципом является использование препаратов с минимальной токсичностью, не требующих интенсивной сопроводительной терапии. Гипометилирующие препараты привлекли значительное внимание в качестве поддерживающей терапии, поскольку они обладают прямым противолейкемическим действием и хорошо изученным профилем токсичности, что должно обеспечивать их безопасное введение после ТГСК.

Кроме того, было показано, что гипометилирующие агенты способны повышать экспрессию опухолевых антигенов и таким образом формировать условия для усиления эффекта РТПЛ [13]. В ряде публикаций была показана эффективность гипометилирующих препаратов в терапии рецидивов лейкоза после ТГСК, как правило, в небольших группах наблюдения [14]. Так, в исследовании RELAZA2 пациенты в возрасте 18 лет и старше с миелодиспластическим синдромом или ОМЛ, достигшие полной ремиссии после обычной химиотерапии или аллогенной ТГСК, были проспективно обследованы на МОБ в течение 24 мес с помощью количественной полимеразной цепной реакции или исследования донорского химеризма в CD34⁺-клетках. МОБ-положительные пациенты с подтвержденной полной ремиссией получали азациитидин в дозе 75 мг/м²/сут подкожно в дни 1–7 ежемесячно в течение 24 циклов. После 6 циклов статус МОБ был повторно оценен, и пациентам с хорошим ответом редуцировали терапию. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рецидивов и которые были живы через 6 мес после начала превентивного лечения. В заключении авторы отмечают, что упреждающая терапия азациитидином может предотвратить или существенно отсрочить гематологический рецидив у МОБ-положительных пациентов с миелодиспластическим синдромом или ОМЛ, которые имеют высокий риск рецидива [15]. В другом исследовании из MD Anderson Cancer Center (США) сообщалось о результатах проспективного рандомизированного исследования III фазы 5-азациитидина для поддержи-

вающей терапии ОМЛ после аллогенной ТГСК. В этом исследовании 187 пациентов после трансплантации были рандомизированы в группу азациитидина ($n = 93$) или контрольную группу ($n = 94$). Азациитидин вводили в дозе 32 мг/м²/день подкожно в течение 5 дней каждый месяц с планом проведения 12 циклов. Была показана хорошая переносимость терапии азациитидином, однако различий в безрецидивной и общей выживаемости продемонстрировать не удалось [16].

Результаты нашего анализа показали, что проведение курсов терапии в составе азациитидин + вальпроевая кислота + бортезомиб в сочетании с инфузией модифицированных донорских лимфоцитов безопасно и может быть реализовано в условиях дневного стационара. Убедительных сигналов, указывающих на улучшение противолейкемического эффекта ТГСК, в настоящем исследовании не зарегистрировано. Кумулятивный риск рецидивов превышает 40%, что не может считаться успешным результатом. Частичным объяснением неблагоприятных исходов является включение в группу пациентов вне клинико-гематологической ремиссии, а также субоптимальные режимы кондиционирования. Можно предположить также, что одной из биологических причин, обуславливающих недостаточный противолейкемический эффект профилактической терапии, является отсутствие в трансплантате и в составе донорских лимфоцитов $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, с которыми частично связывают противолейкемический эффект гипометилирующей терапии после аллогенной ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая в целом опыт проведения профилактической терапии на основе децитабина и азациитидина после ТГСК с деплецией $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, полагаем, что данный подход следует рассматривать как сугубо экспериментальный и допустимый к использованию в рамках проспективных клинических исследований в четко очерченных когортах пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ilyushina M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-7704>

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

Shasheleva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5641-8567>

Khismatullina R.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-7159>

Blagov S.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-1376>

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

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

Литература

1. Масчан М.А. Деплеция альфа-/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2 (3): 34–8.
2. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2016; 51 (5): 668–74. DOI: 10.1038/bmt.2015.343
3. Fredly H, Gjertsen BT, Bruserud O. Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: the effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other antileukemic agents. Clinical Epigenetics 2013; 5 (1): 12. DOI: 10.1186/1868-7083-5-12
4. Story J.Y., Zoine J.T., Burnham R.E., Hamilton J.A.G., Spencer H.T., Doering C.B., et al. Bortezomib enhances cytotoxicity of *ex vivo*-expanded gamma delta T cells against acute myeloid leukemia and T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cytotherapy 2021; 23 (1): 12–24. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.09.010
5. Jardine L., Hambleton S., Bigley V., Pagan S., Wang X.N., Collin M. Sensitizing primary acute lymphoblastic leukemia to natural killer cell recognition by induction of NKG2D ligands. Leuk Lymphoma 2013; 54 (1): 167–73. DOI: 10.3109/10428194.2012.708026
6. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д., Шипицина И.П., Гutowская Е.И. и др. Применение малых доз децитабина с целью профилактики рецидива гемобластозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 59–68. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-59-68
7. Масчан А.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В. Протокол трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (единица).
8. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
9. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., Pidala J., Chai X., Martin P.J., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (3): 449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018
10. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. Semin Oncol 2012; 39 (6): 664–73. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.09.007
11. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. Bone Marrow Transplant 2015; 50 Suppl 2: S6–10. DOI: 10.1038/bmt.2015.87
12. Booth C., Lawson S., Veys P. The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. Br J Haematol 2013; 162 (2): 177–90. DOI: 10.1111/bjh.12400
13. Almstedt M., Blagitko-Dorfs N., Duque-Afonso J., Karbach J., Pfeifer D., Jäger E., et al. The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine induces expression of NY-ESO-1 and other cancer/testis antigens in myeloid leukemia cells. Leuk Res 2010; 34 (7): 899–905.
14. Tamura A., Ishida T., Saito A., Yamamoto N., Yokoi T., Uemura S., et al. Low-dose azacitidine maintenance therapy after allogeneic stem cell transplantation for high-risk pediatric acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer 2018; 65 (10): e27284. DOI: 10.1002/pbc.27284
15. Platzbecker U., Middeke J.M., Sockel K., Herbst R., Wolf D., Baldus C.D., et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018; 19 (12): 1668–79.
16. Oran B., de Lima M., Garcia-Manero G., Thall P.F., Lin R., Popat U., et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. Blood Adv 2020; 4 (21): 5580–8.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47

Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.В. Кудинова¹, Ю.В. Скворцова¹, Д.Е. Бостанов^{1, 2}

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Кудинова Татьяна Владимировна, заведующая отделением функциональной диагностики и визуализации ЛРНЦ «Русское поле», врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

В статье проанализированы возможности использования импульсной осциллометрии в диагностике респираторных нарушений у детей с онкогематологическими заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведен сравнительный анализ показателей импульсной осциллометрии и спирометрии до ТГСК и на 30-е, 90-е, 180-е, 360-е сутки после нее. Выявлено, что нарушения вентиляционной функции легких у данной группы пациентов встречаются достаточно часто, достоверно увеличиваясь к 3 мес динамического контроля. При этом увеличение показателя реактанса при частоте 5 Гц является одним из наиболее ранних признаков нарушения функции внешнего дыхания, что может быть использовано для своевременной диагностики легочных осложнений после аллогенной ТГСК.
Ключевые слова: импульсная осциллометрия, спирометрия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети

Кудинова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 42–47. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.04.2022
Accepted 13.05.2022

The potential of impulse oscillometry in lung function assessment in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

T.V. Kudinova¹, Yu.V. Skvortsova¹, D.E. Bostanov^{1, 2}

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

²National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The article analyzes the potential of using impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory disorders in children with oncological and hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. A comparative analysis of parameters of impulse oscillometry and spirometry before and on Days 30, 90, 180 and 360 after HSCT was carried out. It was revealed that pulmonary ventilation function impairments are quite common in this group of patients, worsening significantly by month 3 of follow-up. An increase in reactance at a frequency of 5 Hz is one of the earliest signs of impaired respiratory function, which can be used for timely diagnosis of pulmonary complications after allogeneic HSCT.
Key words: impulse oscillometry, spirometry, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children

Kudinova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 42–47.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47

Correspondence:
Tatiana V. Kudinova,
Head of the Department of Functional Diagnosis and Imaging of the Russoke Pole Treatment and Rehabilitation Center, a medical doctor at the Department of Functional Diagnosis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

Импульсная осциллометрия (ИОМ) – это неинвазивный метод исследования функции легких, не требующий от пациента высокой степени кооперации, он может применяться у детей раннего возраста и обследуемых, которые по тяжести состояния не могут адекватно выполнить форсированный выдох. Принцип методики заключается в оценке реакции бронхов на генерируемые аппаратом и превышающие физиологическую частоту дыха-

тельных движений внешние осцилляции (порции воздуха, подаваемые в дыхательные пути с определенной периодичностью). К настоящему времени частота этих колебаний стандартизирована и составляет от 5 до 35 Гц [1]. Каждая осцилляция в ротовой полости создает давление и имеет свою амплитуду потока, что и анализируется в дальнейшем. Для корректной регистрации получаемых данных пациенту необходимо выполнить минимум 3 спокойных

дыхательных цикла. Далее путем математической обработки с использованием спектрального анализа Фурье рассчитывается общее сопротивление дыхательных путей (Zrs), представленное эластической, инерционной и фрикционной составляющими.

Фрикционный компонент, образованный сопротивлением при трении воздушного потока и стенки дыхательных путей, называется резистансом (Rrs). Другая составляющая общего бронхиального сопротивления – реактанс (Xrs) – формируется в результате 2 разнонаправленных воздействий эластического и инерционного компонентов, возникающих вследствие подвижности органов грудной клетки, легочной ткани и бронхов в процессе дыхания. При определенной частоте происходит нивелирование показателей Xrs , когда общее дыхательное сопротивление представлено лишь фрикционным компонентом. Указанную частоту называют резонансной ($Fres$) [2–4]. Таким образом, по изменению параметров ИОМ при различных колебаниях можно делать выводы об уровне поражения дыхательных путей. Так, повышение резистанса при частоте осцилляций 20 Гц ($Rrs20$) речь идет о вовлечении в патологический процесс крупных бронхов, а об увеличенном сопротивлении на уровне периферических дыхательных путей судят по величине Xrs при частоте 5 Гц ($Xrs5$) [5]. По данным авторов, повышение $Xrs5$ наряду с $Fres$ является одним из наиболее чувствительных маркеров, отражающих наличие обструкции у пациентов детского возраста [6].

Из-за простоты проведения подобный метод исследования в настоящее время имеет широкое применение в педиатрической практике. Однако, как в мировой, так и в отечественной литературе данные ИОМ у пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями представлены крайне недостаточно.

По данным статистики, у детей в структуре всех злокачественных новообразований первое место занимают острые лейкозы, достигая показателя 38–40%, среди них на долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится до 78–80%, на долю острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) – 17–20%, чем обусловлена высокая летальность от этих состояний [7]. Приобретенная идиопатическая апластическая анемия (ПИАА), напротив, является редким заболеванием с частотой 2–6 на 1 млн детей в год [8], но так же, как и гемобластозы, требует современных протоколов лечения.

Одним из высокоэффективных методов лечения при острых лейкозах высокого риска и рефрактерных формах, а также при ПИАА и других незлокачественных заболеваниях является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для этого реципиенту в целях частич-

ного или полного замещения кроветворения вводят гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) родственного (полностью или частично совместимого (гаплоидентичного)) или неродственного совместимого донора, предварительно назначая цитостатические препараты и/или лучевую терапию, обеспечивающие миелосупрессию, иммуносупрессию и приживление трансплантата [9]. Общая 10-летняя выживаемость при таком лечении составляет 80–90% [10], но сопровождается появлением ранних (возникающих в период до 100 сут после ТГСК) и поздних (более 100 дней после трансплантации) последствий токсического воздействия на различные органы и системы, в том числе легкие.

Целью данного исследования явилась оценка возможностей ИОМ в диагностике дыхательных нарушений у детей после аллогенной ТГСК и сопоставление полученных результатов с данными спирометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с февраля 2013 г. по февраль 2022 г. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В работу включен 91 ребенок с острыми лейкозами и ПИАА в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст 11,9 года): 51 мальчик и 40 девочек (таблица 1).

В группу обследованных не включали пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе и другими хроническими заболеваниями легких.

Таблица 1

Распределение пациентов по диагнозам и в зависимости от вида ТГСК (донора)

Table 1
Distribution of patients by diagnosis and the type of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (donor)

Диагноз Diagnosis	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT		
	от родственного совместимого донора from a matched related donor	от неродственного совместимого донора from a matched unrelated donor	от гаплоидентичного родственного донора from a haplo-identical related donor
ПИАА (n = 28) AIAA (n = 28)	11	11	6
ОЛЛ (n = 33) ALL (n = 33)	7	3	23
ОМЛ (n = 29) AML (n = 29)	5	4	20
Острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (n = 1) Mixed phenotype acute leukemia (n = 1)	1	–	–

Note. AIAA – acquired idiopathic aplastic anemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) было выполнено на аппарате MasterScreen IOS (Viasys Healthcare, Германия) пациентам до аллогенной ТГСК, а также в динамике на 30-е, 90-е, 180-е сутки и через год после нее.

В работе использованы результаты одних из самых доступных легочных тестов у детей – спирометрии и ИОМ.

По результатам спирометрии, выполненной в соответствии со стандартами качества исследований Американского торакального общества (American Thoracic Society), Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), Российского респираторного общества [11–13], проанализированы следующие показатели [14]:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$);
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера);
- пиковая скорость выдоха (ПСВ);
- максимальная объемная скорость (МОС) на участке кривой поток–объем форсированного выдоха 25% ($МОС_{25}$);
- МОС на участке кривой поток–объем форсированного выдоха 50% ($МОС_{50}$);
- МОС на участке кривой поток–объем форсированного выдоха 75% ($МОС_{75}$);
- средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25% и 75% ($СОС_{25-75}$).

При проведении ИОМ, выполненной по рекомендациям Н. Smith и соавт. [1], проанализированы следующие параметры:

- дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц ($Zrs5$);
- резистивный (фрикционный компонент) дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц ($Rrs5$ и $Rrs20$ соответственно);
- реактивный компонент дыхательного импеданса при $Xrs5$, величину которого оценивали в процентах относительно должных значений и по абсолютной разнице между его должным и измеренным показателями ($\Delta Xrs5 = Xrs_{\text{долж}} - Xrs$);
- $Fres$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что до проведения аллогенной ТГСК у 9% ($n = 6$) пациентов в группе гемобластозов выявлены нарушения вентиляционной функции легких с преобладанием изменений по обструктивному типу ($n = 5$). В этой же группе

больных по данным ОИМ обнаружены изменения у 10% ($n = 7$) детей с острыми лейкозами, из них в 2 (3%) случаях зарегистрировано повышение общего дыхательного сопротивления, у 5 обследованных были увеличены показатели Xrs и $Fres$. Вероятно, указанные нарушения могут являться результатом проведенной ранее химио- и лучевой терапии [15–17], что косвенно подтверждают данные ФВД у пациентов с ПИИАА, у которых исходно изменения выявлены не были (таблицы 2–5).

На 30-е сутки посттрансплантационного исследования у четверти больных с гемобластомами (25,5%) зарегистрированы признаки повышения бронхиального сопротивления преимущественно в малых дыхательных путях, что отражалось в повышении реактивного компонента на ИОМ. В то же время данные спирометрии демонстрируют снижение различных показателей у 17% пациентов, следует отметить, что в 1 случае появились признаки генерализованного нарушения бронхиальной проходимости со снижением всех скоростных показателей и возникновением кашля в клинической картине. У пациентов с ПИИАА к 30-м суткам после ТГСК доля нарушений достигала 23% по результатам обоих методов исследования (таблицы 2–5).

К 3 мес после ТГСК количество выявленных изменений у детей с острыми лейкозами, по данным ИОМ, значимо не изменилось (27%), при этом выявлено снижение спирометрических данных (до 34%) с нарастанием степени этих изменений. В группе детей с ПИИАА, напротив, нарушение функции легких более наглядно демонстрировали параметры ИОМ, которые регистрировались у трети обследованных (35%). Доля детей с нарушением спирометрии снизилась до 15% (таблицы 2–5).

Через 6 мес наблюдения в группе гемобластозов отмечено снижение количества спирометрических изменений (до 21%), при этом у трети (31%) обследованных сохранялись нарушения осциллометрических данных. У детей с ПИИАА через полгода после ТГСК доля нарушений спирометрии и ИОМ значимо снизилась и составила 10% и 6% соответственно (таблицы 2–5).

При исследовании ФВД через год после аллогенной ТГСК в группе детей с гемобластомами у каждого пятого ребенка отмечалось снижение спирометрических показателей со снижением показателя ФЖЕЛ и у трети обследованных (29%) сохранялись признаки повышения бронхиального сопротивления по данным ИОМ. При этом у детей с ПИИАА через год динамического контроля нарушения спирометрии и ИОМ составили 7% и 10% соответственно (таблицы 2–5).

Таким образом, во время посттрансплантационного наблюдения за детьми с острыми лейко-

зами изменения функциональных показателей легких были обнаружены при каждом контрольном обследовании. При этом доля пациентов с выявленными нарушениями была наибольшей на сроке 3 мес после ТГСК, тогда как выраженность этих

изменений нарастала к 1 году динамического контроля.

Динамика изменений ФВД у детей с ПИАА выглядела иначе. Не имея предтрансплантационных нарушений со стороны легочной функции, данная группа

Таблица 2

Средние результаты основных показателей ИОМ у детей с гемобластомами до и в различные сроки после ТГСК

Table 2

Mean values of the main impulse oscillometry (IO) parameters in children with hemoblastoses before and after HSCT

Показатели ИОМ, % от должного значения IO parameters, % of the predicted values	До ТГСК (n = 65) Before HSCT (n = 65)	30 сут после ТКСГ (n = 47) 30 days after HSCT (n = 47)	90 сут после ТГСК (n = 44) 90 days after HSCT (n = 44)	6 мес после ТГСК (n = 34) 6 months after HSCT (n = 34)	1 год после ТГСК (n = 26) 1 year after HSCT (n = 26)
Zrs5	104,1 ± 20,3	94,9 ± 21,9	91,8 ± 16,7	99,1 ± 19,1	97,7 ± 19,3
Rrs5	103,3 ± 19,9	93,1 ± 20,3	90 ± 15,4	96,6 ± 19,3	95,9 ± 18,5
Rrs20	104,7 ± 20,4	99,3 ± 21,6	97,4 ± 17,8	103,1 ± 23,1	107,3 ± 21,2
Xrs5	123,9 ± 54,8	138,2 ± 85,8*	144,9 ± 79,4**	162,1 ± 95,8**	191,5 ± 146,3**
DeltaXrs5	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,04 ± 0,03
Fres, Гц Fres, Hz	14,8 ± 4,6	13,4 ± 4,5	13,5 ± 4,4	13,1 ± 3,8	11,3 ± 3,6

Примечание. Здесь и в таблицах 3–5: снижение по сравнению с исследованием до ТГСК: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.
Note. Here and in tables 3–5: a decrease compared to the test results obtained prior to HSCT: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3

Средние результаты основных показателей ИОМ у детей с ПИАА до и в различные сроки после ТГСК

Table 3

Mean values of the main impulse oscillometry parameters in children with acquired idiopathic aplastic anemia before and after HSCT

Показатели ИОМ, % от должного значения IO parameters, % of the predicted values	До ТГСК (n = 24) Before HSCT (n = 24)	30 сут после ТКСГ (n = 13) 30 days after HSCT (n = 13)	90 сут после ТГСК (n = 17) 90 days after HSCT (n = 17)	6 мес после ТГСК (n = 15) 6 months after HSCT (n = 15)	1 год после ТГСК (n = 13) 1 year after HSCT (n = 13)
Zrs5	100,8 ± 18	87,9 ± 20,1	104,9 ± 31,7	85,9 ± 12,9	105,7 ± 31,9
Rrs5	100,4 ± 18,2	86,9 ± 19,8	101,5 ± 29,3	84,9 ± 12,7	105 ± 32,2
Rrs20	102,5 ± 18,2	95,5 ± 16,5	107,4 ± 22,2	99,5 ± 15,4	106,6 ± 24
Xrs5	99,1 ± 24,1	99,8 ± 33,8	144,5 ± 65,2**	95,8 ± 24,2	112,9 ± 29,5*
DeltaXrs5	0,04 ± 0,03	0,06 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,02 ± 0,01
Fres, Гц Fres, Hz	15,5 ± 5,4	14,5 ± 3,9	12,9 ± 4,4	12,2 ± 3,4	14,3 ± 3,9

Таблица 4

Средние результаты основных показателей спирометрии у детей с гемобластомами до и в различные сроки после ТГСК

Table 4

Mean values of the main spirometry parameters in children with hemoblastoses before and after HSCT

Показатели спирометрии, % от должного значения Spirometry parameters, % of the predicted values	До ТГСК (n = 65) Before HSCT (n = 65)	30 сут после ТКСГ (n = 47) 30 days after HSCT (n = 47)	90 сут после ТГСК (n = 44) 90 days after HSCT (n = 44)	6 мес после ТГСК (n = 35) 6 months after HSCT (n = 35)	1 год после ТГСК (n = 25) 1 year after HSCT (n = 25)
ФЖЕЛ FVC	108 ± 10,4	103,2 ± 11,4	102,8 ± 13,1	101,1 ± 13,9*	106,5 ± 15,6
ОФВ ₁ FEV ₁	108,6 ± 12,7	107,4 ± 11,4	104,3 ± 14,8	103,4 ± 14,4	106,9 ± 14,6
Индекс Генслера Gaensler index	89,4 ± 6,8	89,7 ± 6,1	87,6 ± 6,9	89,3 ± 7,6	87,6 ± 8,9
ПСВ PEF	99,4 ± 12,6	97,6 ± 15,3	94,1 ± 19,8	96,9 ± 15,8	107,4 ± 14,9
МОС ₂₅ MEF ₂₅	105,7 ± 14,9	103,7 ± 18,2	101,7 ± 19,9	131,7 ± 62,1	110,9 ± 17,9
МОС ₅₀ MEF ₅₀	104,2 ± 19,8	104,1 ± 20,9	97,4 ± 24,2	98,9 ± 21,5	102,4 ± 17,7
МОС ₇₅ MEF ₇₅	95,9 ± 24,5	94,4 ± 28,5	88,6 ± 29,9*	87,9 ± 28,03*	94,5 ± 25,2
СОС ₂₅₋₇₅ MFEF ₂₅₋₇₅	101,2 ± 19,3	102,3 ± 21,7	95,5 ± 25,1	96,1 ± 23,1	100 ± 18,6

Notes. Here and in table 5: FVC – expiratory forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in first second; PEF – peak expiratory flow; MEF₂₅ – maximal expiratory flow at 25% of the FVC on the forced expiratory flow-volume curve; MEF₅₀ – maximal expiratory flow at 50% of the FVC on the forced expiratory flow-volume curve; MEF₇₅ – maximal expiratory flow at 75% of the FVC on the forced expiratory flow-volume curve; MFEF₂₅₋₇₅ – mean forced expiratory flow between the 25% and 75% of the FVC on the forced expiratory flow-volume curve.

Таблица 5

Средние результаты основных показателей спирометрии у детей с ПИАА до и в различные сроки после ТГСК

Table 5

Mean values of the main spirometry parameters in children with acquired idiopathic aplastic anemia before and after HSCT

Показатели спирометрии, % от должного значения Spirometry parameters, % of the predicted values	До ТГСК (n = 28) Before HSCT (n = 28)	30 сут после ТГСК (n = 19) 30 days after HSCT (n = 19)	90 сут после ТГСК (n = 20) 90 days after HSCT (n = 20)	6 мес после ТГСК (n = 18) 6 months after HSCT (n = 18)	1 год после ТГСК (n = 13) 1 year after HSCT (n = 13)
ФЖЕЛ FVC	111,7 ± 8,2	107,6 ± 15,9	99,1 ± 10,2*	103,6 ± 12,8*	109,9 ± 13,7
ОФВ ₁ FEV ₁	113,7 ± 8,2	111 ± 14,4	102 ± 10,6*	105,5 ± 14*	111,1 ± 11,9
Индекс Генслера Gaensler index	87,3 ± 4,3	87,6 ± 5,2	87,6 ± 4,8	86,6 ± 3,9	86,7 ± 3,3
ПСВ PEF	99,8 ± 12,3	100,2 ± 12,2	101,5 ± 11,3	93,5 ± 16,8	105,9 ± 13,6
МОС ₂₅ MEF ₂₅	106,7 ± 13,7	106,8 ± 12,3	106,1 ± 11,6	100,7 ± 18,1	110,5 ± 13,8
МОС ₅₀ MEF ₅₀	107,4 ± 14,1	105,4 ± 20,9	96,4 ± 14,1*	101,5 ± 13,5	101,4 ± 12,5
МОС ₇₅ MEF ₇₅	91,9 ± 17,6	95 ± 29,4	87,4 ± 22,9	88 ± 19,6	83,7 ± 13,4
СОС ₂₅₋₇₅ MEF ₂₅₋₇₅	100,9 ± 15	103,4 ± 22,1	93,5 ± 15,3*	96,9 ± 14,4	96,7 ± 11,2

обследованных через 3 мес наблюдения демонстрировала наибольшие изменения, которые носили преимущественно обратимый характер, не превышая к 1 году 10%.

Несмотря на то, что средние по группе скоростные и объемные показатели спирометрии находились в границах нормальных значений в обеих группах пациентов на всех этапах обследования, было установлено их достоверное снижение к 90-м суткам по сравнению с исходными данными и возвращением к исходному уровню через 1 год динамического контроля.

По результатам ИОМ наиболее показательным было изменение величины Xrs5, характеризующей сопротивление на уровне периферических дыхательных путей. У детей с гемобластозами достоверное повышение среднего по группе показателя Xrs5 выявлялось уже на 30-е сутки после ТГСК, достигая максимума к 1 году наблюдения, что может быть объяснено субклиническим прогрессированием респираторных нарушений. При этом, по данным авторов, при наличии фиброзных изменений в легких показатель Fres не изменяется, а резистивный компонент теряет частотную зависимость, что согласуется с полученными результатами [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИОМ у детей с онкогематологическими заболеваниями в комплексной диагностике дыхательной системы оправдано, так как позволяет выявлять респираторные нарушения уже на ранних сроках после аллогенной ТГСК, когда клинические признаки поражения легких часто отсутствуют. При этом даже изолированное повышение Xrs5 может являться одним из предикторов ухудшения дыхательной функции.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения на большой выборке пациентов в целях оценки необходимости более раннего назначения терапии, в частности при иммунном поражении респираторной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kudinova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5608-8097>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Bostanov D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-8717>

Литература

1. Smith H.J., Peinhold P., Goldman V.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Monogr* 2005; 10 (31): 72–105.
2. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения. *Архив внутренней медицины* 2019; 3: 213–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221
3. Rundell K.W., Evans T.M., Baumann J.M., Kertesz M.F. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. *Can Respir J* 2005; 12 (5): 257–63.
4. Marrota A., Klinnert M.D., Price M.R., Larsen G.L., Liu A.H. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (2): 317–22.
5. Лукина О.Ф., Фастовская А.М., Хан М.А., Середа Е.В., Симонина О.И., Тарасова О.В. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких. *Функциональная диагностика в педиатрии* 2010; 2 (3): 24–8.
6. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry – Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe GmbH; 1994.
7. Маякова С.А., Немировченко В.С., Попа А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами. М.; 2014.
8. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенной апластической анемии у детей. М.; 2015.
9. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
10. Michelson P.H., Goyal R., Kuriand G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantations in children. *Pediatr Respir Rev* 2007; 8: 46–61.
11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26 (3): 319–38.
12. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26 (3): 511–22.
13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология* 2014; 6: 11–23.
14. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001. 232 с.
15. Скворцова Ю.В., Руднева А.Е., Делягин В.М., Лерхендорф Ю.А., Терещенко Г.В., Балашов Д.Н. и др. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2010; 1 (10): 29–36.
16. Oh A., Patel P., Sweiss K., Chowdhery R., Dudek S., Rondelli D. Decreased pulmonary function in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in long-term periods. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 283–5.
17. Fridh M.K., Simonen C., Schmidt-Andersen P., Nissen A., Christensen J.F., Larsen A., et al. Cardiorespiratory fitness and physical performance after childhood hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 2063–78.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

Роль эндоскопии в диагностике интестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.С. Шубина, И.В. Захаров, С.Г. Подлипаева, Д.С. Абрамов, Д.Н. Балашов

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

Контактная информация:

Шубина Татьяна Сергеевна,
врач-эндоскопист отделения онкологии
и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: taty25@bk.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это эффективный метод терапии, который широко применяется для лечения большой группы заболеваний у детей. Одним из тяжелых осложнений после ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота развития РТПХ, по данным ряда авторов, колеблется от 40 до 60%. Основные органы-мишени при развитии острой РТПХ – кожа, печень и желудочно-кишечный тракт. Ранняя диагностика имеет решающее значение при выборе тактики лечения. При развитии кишечной формы РТПХ клиническая картина неспецифична. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является морфологическая оценка биоптатов. Однако режим кондиционирования, цитомегаловирусная инфекция и/или лечение иммуносупрессивными препаратами также могут индуцировать апоптоз и привести к тем же микроскопическим изменениям, что выявляются при РТПХ. Основной задачей эндоскопического исследования является визуальная оценка слизистой оболочки и выполнение биопсии. В ряде публикаций описаны характерные для РТПХ макроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки, которые могут являться диагностическим критерием при постановке диагноза. В данной статье представлены анализ литературы и клинический случай тяжелого течения острой РТПХ, а также проведена оценка клинических проявлений и эндоскопической картины. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: эндоскопия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», диагностика, гистология

Шубина Т.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»
Received 18.04.2022
Accepted 13.05.2022

The role of endoscopy in the diagnosis of acute intestinal “graft-versus-host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

T.S. Shubina, I.V. Zakharov, S.G. Podlipaeva, D.S. Abramov, D.N. Balashov

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

Correspondence:
Tatyana S. Shubina,
an endoscopist at the Department
of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: taty25@bk.ru

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective method of therapy which is widely used for the treatment of a number of diseases in children. “Graft-versus-host” disease (GVHD) is a severe complication that can develop after HSCT. The incidence of GVHD, according to some authors, ranges from 40 to 60%. The main target organs of acute GVHD are skin, liver, and gastrointestinal tract. Early diagnosis is critical in choosing the optimal treatment. The clinical manifestations of intestinal GVHD are non-specific. Currently, the “gold standard” of GVHD diagnosis is the histopathological assessment of biopsy samples. However, a conditioning regimen, cytomegalovirus infection, and/or treatment with immunosuppressive drugs can also induce apoptosis and lead to the same microscopic changes as the ones seen in GVHD. The main goals of an endoscopic examination are the visual assessment of the mucosa and a biopsy. Several articles describe macroscopic changes in the colonic mucosa characteristic of GVHD which can be used as a diagnostic criterion. Here, we review related literature and report a case of severe acute GVHD as well as evaluate the patient’s clinical manifestations and endoscopic findings. The patient’s parents gave consent to the use of their child’s data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: endoscopy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, “graft-versus-host” disease, diagnosis, histology

Shubina T.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 48–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-48-53

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом клеточной терапии, используемым для лечения широкого спектра гематологических, онкологических и

врожденных заболеваний иммунной системы. Алгоритм технологии включает в себя подготовительную химиотерапию, иногда в сочетании с радиотерапией (кондиционирование), с последующим введением

трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, полученных из костного мозга, периферической или пуповинной крови [1–3].

В детской практике основными показаниями к ТГСК являются гемоглобинопатии, гематологические злокачественные новообразования, иммунологические заболевания и солидные опухоли [2, 4–6].

Одним из наиболее значимых осложнений аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В основе патогенеза острой РТПХ находится аллореактивность донорских Т-клеток, атакующих здоровые ткани реципиента [7–9]. При развитии острой РТПХ чаще всего поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Частота острой РТПХ после алло-ТГСК варьирует, по данным различных исследовательских центров. Несмотря на профилактическую иммуносупрессивную терапию, частота острой РТПХ может достигать 30–50% [9, 10]. Точная и своевременная оценка тяжести течения РТПХ имеет решающее значение при выборе лечения. Диагностика РТПХ ЖКТ основывается на комплексной оценке клинических проявлений, результатах эндоскопического исследования с биопсией и проведением гистологического исследования полученного материала. Клиническая картина течения кишечной формы РТПХ неспецифична, а имеющиеся клинические проблемы могут быть обусловлены токсичностью кондиционирования и/или инфекционными осложнениями. Основными симптомами РТПХ нижних отделов ЖКТ могут быть боль в животе, диарейный синдром, примесь крови в стуле. «Золотым стандартом» диагностики РТПХ является гистологическое исследование биопсийного материала. В норме слизистая оболочка толстой кишки представлена однослойным цилиндрическим эпителием. Он состоит из 3 основных видов клеток: столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и желудочно-кишечных эндокриноцитов. Кроме того, имеются недифференцированные эпителиоциты. Столбчатые эпителиоциты составляют основную массу эпителия крипт. В норме отверстия крипт узкие и равномерно расположенные. Крипты Либеркюна имеют трубчатую форму и погружаются в мышечную оболочку слизистой, создавая вид «стойки пробирок», когда при эндоскопии мы видим нормальный рисунок ямок. Нарушение формы крипт, их расположения, очаги апаптоза оцениваются при гистологическом исследовании и являются характерными признаками РТПХ, однако режим кондиционирования, цитомегаловирус (ЦМВ) и/или лечение иммуносупрессивными препаратами, такими как микрофенолата мофетил, также могут индуцировать апоптоз и привести к тем же микроскопическим изменениям, что выявляются при РТПХ [11, 12]. В связи с этим патогномичных гистологических признаков при РТПХ нижних отделов ЖКТ нет.

Эпителиальные клетки в области основания крипты, откуда пролиферирует кишечный эпителий, по-видимому, являются мишенью РТПХ. Происходит развитие абсцесса крипт из-за нейтрофильной инфильтрации, потеря крипт и в конечном итоге отслоение слизистой оболочки. Увеличение собственной пластинки за счет отека приводит к разрежению плотности расположения крипт в толстой кишке, подчеркивает безымянные борозды и расширение крипт, что приводит к изменению слизистой оболочки – она становится похожей на панцирь черепахи [12]. Основной задачей эндоскопического исследования является визуальная оценка слизистой оболочки и выполнение биопсии. В ряде публикаций описаны характерные для РТПХ изменения слизистой оболочки толстой кишки, такие как появление «апельсиновой корки» или напоминающие панцирь черепахи «красные пятна», единичные дефекты слизистой и сливные язвенные дефекты (рисунки 1).

В настоящее время существует несколько оптических технологий для улучшения визуализации эндоскопического изображения. К ним относятся хромоэндоскопия, эндоскопия высокого разрешения в белом спектре света, режимы *i-scan*, автофлуоресцентная и узкоспектральная визуализация. Хромоэндоскопия основана на распылении специального красителя на область предполагаемых патологических изменений. При использовании индигокармина происходит контрастирование рельефа слизистой оболочки. Технология визуализации *i-scan* основана на последующей обработке отраженного света, что приводит к улучшению качества изображения структуры слизистой, оттенка цветности изображения и контрастности. При эндоскопическом осмотре в белом свете здоровая слизистая оболочка толстой кишки имеет правильную гексагональную или сотовую субэпителиальную капиллярную сеть за исключением прямой кишки, а при хромоэндоскопии – правильную круглую структуру ямок. В режимах *i-scan* поверхностный эпителий крипт накладывается на архитектуру сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, создавая ямочный и сосудистый рисунок. У пациентов после алло-ТГСК и с клиническим течением колита можно выявить неспецифические признаки воспаления, такие как отек и эритема слизистой оболочки [12]. К. Endo и соавт. [13] подробно описали характерные эндоскопические признаки РТПХ. В исследование были включены 70 пациентов с гистологически подтвержденной гастроинтестинальной формой РТПХ без ЦМВ-инфекции. В результате исследования доля апоптоза крипт в биопсийном материале, взятом из измененной слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки», пятнистого покраснения, эрозий и

Рисунок 1

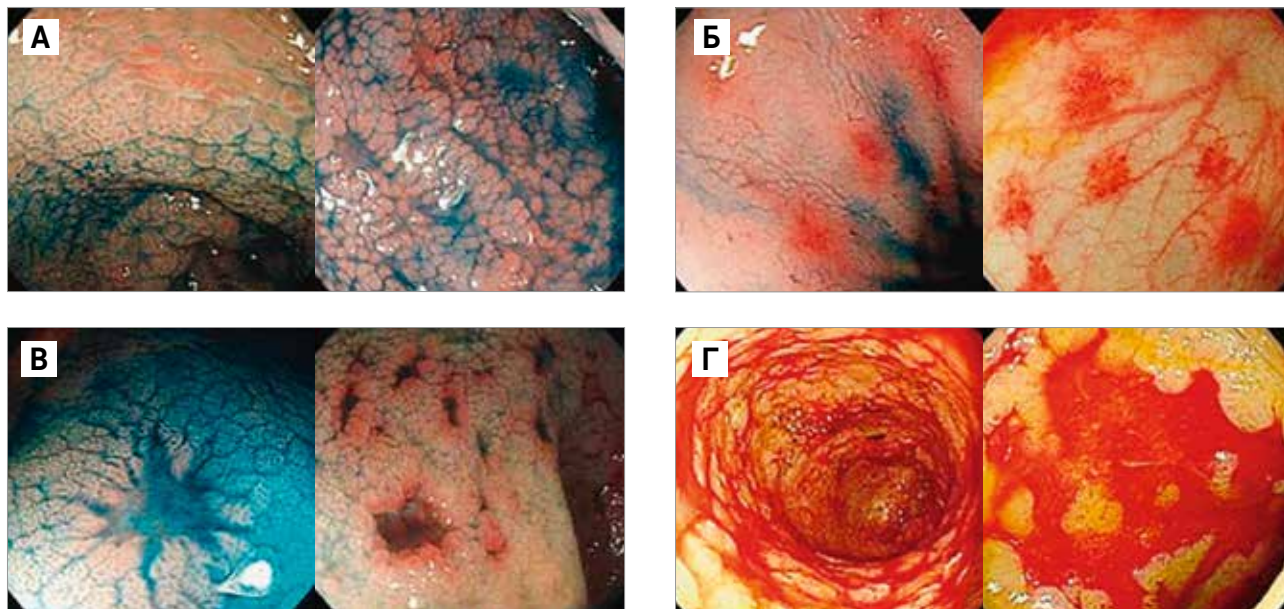
Характерные эндоскопические признаки РТПХ [13]

А – изменение слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки»; Б – «красные пятна»: покраснение диаметром от 1 до 2 см с нечеткой границей; В – небольшой дефект слизистой оболочки: поверхностный участок дефекта различной формы с четкими границами; Г – диффузные дефекты слизистой оболочки: крупные язвы неправильной или географической формы

Figure 1

Endoscopic features characteristic of “graft-versus-host” disease (GVHD) [13]

А – “orange peel” appearance ; Б – spotty redness: “red spots” with a diameter of 1 to 2 cm with an indistinct border; В – small mucosal defects: small superficial areas of mucosal sloughing of various shapes with a clear border; Г – diffuse mucosal defects: large ulcers of irregular or geographic shape



диффузного дефекта слизистой оболочки, составила 87,5%, 83,3%, 87,2% и 88,9% соответственно.

Эндоскопия с выполнением биопсии является важным методом диагностики, однако нет единого мнения относительно выбора и объема эндоскопического исследования у детей. В литературе есть несколько работ, в которых сравнивались результаты биопсии при ректороманоскопии и илеоколоноскопии. M. Slae и соавт. [14] провели исследование, в котором сравнили результаты биопсии левой половины толстой кишки с результатами биопсии ее правой половины и терминального отдела подвздошной кишки. В работу были включены 16 детей, которым была выполнена 21 илеоколоноскопия. В данном исследовании в 37% случаев клинически значимые изменения были выявлены только в правой половине толстой кишки и терминальном отделе подвздошной кишки. Таким образом, выполнение илеоколоноскопии более предпочтительно. Однако биопсия ректосигмоидного отдела толстой кишки имеет преимущество, так как является менее инвазивной по сравнению с тотальной колоноскопией с интубацией подвздошной кишки. В нескольких исследованиях было доказано, что биопсии ректосигмоидного отдела толстой кишки обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики кишечной формы РТПХ [15–17].

A. Kreft и соавт. [18] ретроспективно проанализировали 157 пациентов после алло-ТГСК.

Биопсии оценивались индивидуально с использованием 3 установленных гистологических систем оценки (Lerner, Sale и Melson). Для каждого пациента рассчитывали максимальную, минимальную, медиану и среднюю гистологическую оценку РТПХ, а результаты коррелировали со степенью клинических проявлений РТПХ по Глюксбергу, статусом стероидной терапии и исходом. Авторы пришли к выводу, что множественные биопсии толстой кишки повышают диагностическую чувствительность.

A.V. Rajan и соавт. [19] проанализировали 195 эндоскопий, выполненных пациентам, перенесшим алло-ТГСК менее 100 дней назад. Комбинация эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии с выполнением биопсии дает наибольшую диагностическую ценность для большинства пациентов, направленных на оценку острой РТПХ, независимо от симптомов. Биопсия нормально выглядящей слизистой оболочки является оправданной, а эндоскопические признаки тяжелого воспаления специфичны для более гистологически тяжелой РТПХ.

E. Shabbir и соавт. [20] проанализировали данные пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2012 по 2016 г. Среди 318 пациентов 24 проведена эндоскопия ЖКТ не менее 2 раз в связи с подозрением на РТПХ. В результате исследования было выявлено, что повторная эндоскопия может помочь в выборе лечения у отдельных пациентов. Общая

частота изменений в лечении составила 87,5% после второй эндоскопии.

Проведено несколько исследований, целью которых было определение диагностической ценности изменений слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке. К. Matsuda и соавт. [21] провели ретроспективное исследование и выявили, что атрофия ворсинок, определенная гистологически, коррелирует с выраженностью клинических проявлений, гистологическими и эндоскопическими данными, следовательно, обнаружение при эндоскопическом осмотре атрофии ворсинок двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишки указывает на наличие РТПХ. Y. Sugihara и соавт. [10] провели исследование, направленное на изучение частоты атрофии ворсинок в терминальном отделе подвздошной кишки для диагностики острой кишечной РТПХ. Три опытных эндоскописта (более 10 лет работы) из нескольких учреждений (Университет Окаяма, Центральная больница префектуры Кагава и Гражданская больница Хиросимы) выступали в качестве экспертов (А, В и С) и исследовали изображения на наличие атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки. Чувствительность (определяющая, может ли атрофия ворсинок предсказать РТПХ) составила 86,4%, 77,3% и 79,2% соответственно, а специфичность – 62,5%, 62,5% и 86,7% соответственно для 3 наблюдателей (А, В и С).

R.H.L. Yip и соавт. [22] провели исследование небольшой группы пациентов ($n = 19$), в результате которого было установлено, что терминальный отдел подвздошной кишки является наиболее чувствительным участком для гистологического диагноза РТПХ IV степени в нижних отделах ЖКТ и предвестником неблагоприятного исхода.

Как показал анализ литературы, РТПХ является тяжелым осложнением с высокой частотой встречаемости и одной из основных причин смертности после ТГСК, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и разработки эффективных методов ранней диагностики для оптимизации терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок А., 14 лет, диагноз: острый лимфобластный лейкоз, В2-иммуновариант, вторая клинико-гематологическая ремиссия. Была выполнена алло-ТГСК от гаплотидентичного донора (отца) с использованием технологии TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеции. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Режим кондиционирования включал в себя тотальное облучение тела в дозе 12 Гр, флударабин – 150 мг/м², вепезид – 60 мг/кг, ритуксимаб 100 – мг/м².

Профилактика РТПХ: бортезомиб, абатацепт, тоцилизумаб.

На +23-й день после ТГСК у ребенка появились признаки энтероколита, сопровождающиеся диареей в объеме 1,1 л/сут, а также рвотой общим объемом 300 мл/сут. Учитывая вероятность развития интестинальной формы острой РТПХ, был назначен метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. Однако улучшение состояния не достигнуто. В связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики между стероид-рефрактерной РТПХ и поражением ЖКТ иного генеза принято решение о выполнении эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии в целях визуализации имеющихся нарушений и получения биоптатов слизистой, необходимых для гистологической верификации и микробиологического исследования.

В процессе исследования в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке выявлены признаки выраженного воспаления – яркая гиперемия, отек, множественные сливные дефекты слизистой оболочки, также обращало на себя внимание, что ворсинки тонкой кишки были утолщены и укорочены. Рельеф слизистой оболочки толстой кишки изменен – с зернистой поверхностью на фоне отека, напоминающей «апельсиновую корку», в правых отделах определяются множественные дефекты слизистой оболочки. Наличие воспаления осмотренных отделов тонкой кишки (*рисунок 2*), характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» и дефекты слизистой оболочки (*рисунок 3*) стали основанием для предположения о связи имеющихся нарушений со стероид-рефрактерной РТПХ, требующей конверсии на вторую линию иммуносупрессивной терапии с добавлением циклофосфамида в дозе 400 мг/м² еженедельно.

Позднее в результате гистологического исследования слизистой оболочки кишечника и желудка также получены дополнительные данные, характерные для острой РТПХ III морфологической стадии. В то же время данные микробиологической диагностики методом полимеразной цепной реакции гомогенизированных биоптатов подтвердили отсутствие у пациента вирусных инфекций, в том числе норовируса, ротавируса, астровируса, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр.

Данный клинический случай является демонстрацией диагностической ценности эндоскопического исследования у пациента с подозрением на РТПХ после ТГСК. Несомненно, характерные и правильно интерпретированные изменения слизистой оболочки в сочетании с клинической симптоматикой могут влиять на решение клинициста о своевременной смене иммуносупрессивной терапии или ее эскалации. Тем не менее корреляция с инфекционными

Рисунок 2

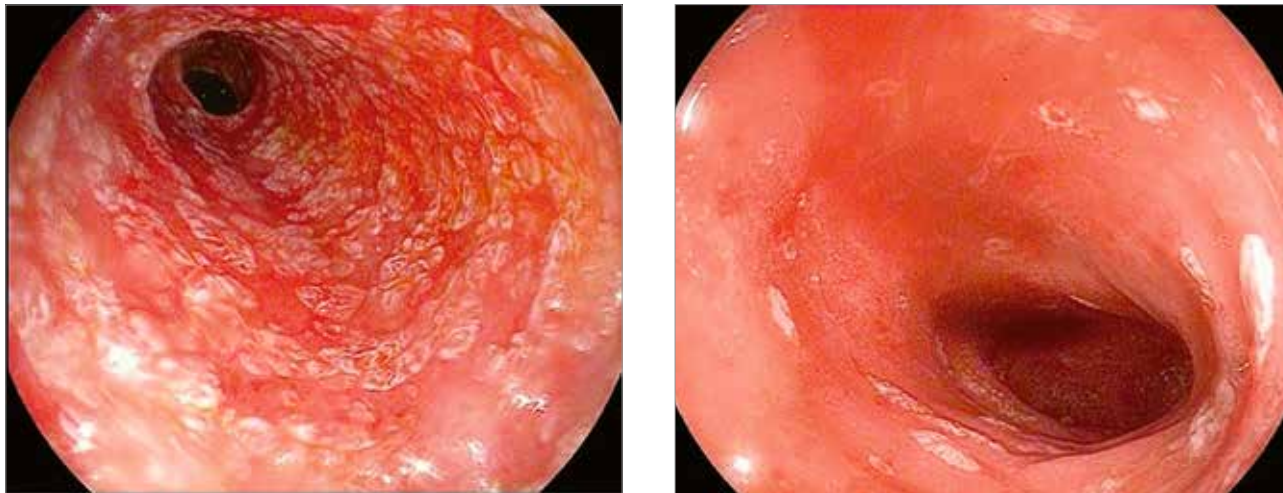
Эндоскопическое исследование у пациента с подозрением на острую РТПХ с поражением интестинального тракта

А – эзофагогастродуоденоскопия – воспалительные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; Б – илеоскопия – диффузный дефект слизистой оболочки подвздошной кишки

Figure 2

Endoscopic findings in the patient with suspected intestinal acute GVHD

A – esophagogastroduodenoscopy: inflammatory changes in the duodenal mucosa; Б – ileoscopy: diffuse defects in the ileal mucosa

**Рисунок 3**

Колоноскопия у пациента с подозрением на РТПХ с поражением кишечника. Изменение слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» и множественные дефекты слизистой оболочки

Figure 3

Colonoscopy findings in the patient with suspected intestinal GVHD. Orange peel appearance of the colonic mucosa, multiple mucosal defects



проблемами и подтверждение характерного для РТПХ патоморфоза все же необходимо для окончательного диагноза или верификации фонового заболевания, что в результате может отразиться на переоценке и смене терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на актуальность проблемы, в настоящее время отсутствует единый алгоритм для определения показаний, сроков и объема эндоскопического исследования, а также рекомендаций по количеству биопсийного материала, необходимого для адекватной диагностики РТПХ.

Тем не менее пополняющийся объем знаний в области инструментальных методов дифференциальной диагностики РТПХ, обновляющиеся данные крупных исследовательских центров, а также

появление и интеграция в клинику новых ультрасовременных методов диагностики или модификации ранее используемых технологий служат веским аргументом для дальнейших исследований в данном направлении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shubina T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3203-9730>

Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>

Podlipaeva S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-7293>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

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

Литература

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
2. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., Cámara R., Corbacioglu S., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (7): 1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
3. Copelana E.A., Chojeckia A., Lazarusb H.M., Avalosa B.R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. *Blood Rev* 2019; 34: 34–44. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.001
4. Kanate A.S., Majhai N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S., et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (7): 1247–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002
5. Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благонравова О.Л., Долгополов И.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 22–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29
6. Faulkner L., Verna M., Rovelli A., Agarwal R.K., Dhanya R., Parmar L., et al. Setting up and sustaining blood and marrow transplant services for children in middle-income economies: an experience-driven position paper on behalf of the EBMT PDWP. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (3): 536–43. DOI: 10.1038/s41409-020-0983-5
7. Jingbo Y., Shreekant P., Shah A., Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin* 2018; 35 (6): 983–8. DOI: 10.1080/03007995.2018.1551193
8. Nassereddine S., Rafei H., Elbahesh E., Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017; 37 (4): 1547–55. DOI: 10.21873/anticancer.11483
9. Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts. *Transplant Cell Ther* 2020; 27 (2): 115–24. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033
10. Yuusaku S., Hiraoka S., Yasutomi E., Oka S., Yamasaki Y., Inokuchi T., et al. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum. *Exp Ther Med* 2020; 19 (4): 3076–80. DOI: 10.3892/etm.2020.8538
11. Sauvestre F., Belleannée G., Bréal C., Mohr C., Fong H.I., Cossinet S., et al. Histologic analysis has a prognostical value in colorectal biopsies assessed for suspicion of graft-versus-host disease. *Virchows Arch* 2018; 472 (2): 213–20. DOI: 10.1007/s00428-017-2272-2
12. Nomura K., Iizuka T., Kaji D., Yamamoto H., Kuribayashi Y., Tanakaet M., et al. Utility of Endoscopic Examination in the Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 2145986. DOI: 10.1155/2017/2145986
13. Endo K., Fujishima F., Kuroha M., Moroi R., Onodera M., Naitoet T., et al. Effective and less invasive diagnostic strategy for gastrointestinal GVHD. *Endoscopy International Open* 2018; 6 (03): 281–91. DOI: 10.1055/s-0043-122226
14. Slae M., Pinhasov D., Averbuch D., Davidovics Z., Or E.E., Reif S., et al. Evaluation of gastrointestinal symptoms in pediatric patients post hematopoietic stem cell transplantation: ileo-colonoscopy versus sigmoidoscopy. A single-center experience and review of literature. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (11): 1–7. DOI: 10.1002/pbc.29235
15. Koh P., Cole N., Evans H.M., McFarlane J., Roberts A.J. Diagnostic utility of upper and lower gastrointestinal endoscopy for the diagnosis of acute graft-versus-host disease in children following stem cell transplantation: A 12-year experience. *Pediatr Transplant* 2021; 25 (7): e14046. DOI: 10.1111/petr.14046
16. Daniel F., Hassoun L., Husnia M., Shararaa A., Soweida A., Barada K., et al. Site specific diagnostic yield of endoscopic biopsies in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease: A tertiary care Center experience. *Curr Res Transl Med* 2019; 67 (1): 16–9. DOI: 10.1016/j.retram.2018.08.001
17. Thomas M., Attila S., Karin M., Jacek T., Johan A., Thomas C., Gustafsson H. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66 (5): 744–50. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001776
18. Kreft A., Hippe K., Wagner-Drouet E.M., Ries I., Kandulski A., Büttner-Herold M., et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. *PLoS One* 2021; 16 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0256543
19. Rajan A.V., Trieu H., Chu P., Lin J., Kidambi T.D. Assessing the yield and safety of endoscopy in acute graft-vs-host disease after hematopoietic stem cell transplant. *World J Gastroenterol Endosc* 2020; 12 (10): 341–54. DOI: 10.4253/wjge.v12.i10.341
20. Shabbir E., Farooq U., Yanes B., Magalhaes-Silverman M. Repeat Endoscopy Affects Patient Management in Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease. *Clin Hematol Int* 2020; 2 (2): 69–73. DOI: 10.2991/chi.d.200220.001
21. Matsuda K., Ono S., Tanaka I., Inoue M., Kinowaki S., Ishikawa M., et al. Histological and magnified endoscopic evaluation of villous atrophy in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 2020; 99 (5): 1121–8. DOI: 10.1007/s00277-020-03966-y
22. Yip R.H.L., Naso J.R., Yang H.M. Terminal ileum is the most sensitive site for the histologic diagnosis of grade 4 graft-versus-host disease (GvHD) in the lower GI tract and is a harbinger of poor outcome. *Virchows Arch* 2021; 479 (5): 919–925. DOI: 10.1007/s00428-021-03136-z

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.12.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-54-60

Исследование гуморального и Т-клеточного иммунных ответов в динамике после вакцинации от SARS-CoV-2

Г.Г. Солопова, Е.Ю. Осипова, М.В. Ефименко, Р.В. Николаев, С.В. Бегунова, Е.А. Твердышева

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

Контактная информация:

Осипова Елена Юрьевна,
заведующая лабораторией физиологии
и патологии стволовых клеток
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: e_ossipova@mail.ru

В работе исследованы динамика формирования и продолжительность гуморального и Т-клеточного иммунных ответов к SARS-CoV-2 у сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после вакцинации препаратом Спутник V в период интенсивного распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Через 3 нед после первой дозы вакцины антитела к spike-белку вируса выработались у 78,0% испытуемых. Через 3 нед после второй дозы этот показатель увеличился до 98,4% и снизился через 3 мес до 82,7%. Медиана количества антител возрастала с 198,0 BAU/мл (перед второй вакцинацией) до 1050,0 BAU/мл (через 3 нед после второй дозы вакцины), а затем снижалась до 710,7 BAU/мл к 3-му месяцу после завершения вакцинации. Через 6 мес доля позитивных по антителам образцов составила 82,5%, медиана количества антител значительно снизилась – до 253,0 BAU/мл. У большинства участников исследования было выявлено наличие специфических Т-лимфоцитов против SARS-CoV-2: у 71,9%, 73,9% и 67,4% при сроках 3 нед, 3 мес и 6 мес после завершения вакцинации соответственно. Количество S-специфичных Т-лимфоцитов было максимальным через 3 нед после вакцинации и снижалось к последующим срокам исследования. Таким образом, через 6 мес после вакцинации Спутником V наблюдается снижение как гуморального, так и Т-клеточного ответа, что должно учитываться в плане противоэпидемических мероприятий среди сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: ELISPOT, SARS-Cov-2, Т-лимфоциты, антитела, вакцинация, иммунитет

Солопова Г.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-54-60

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 07.12.2021
Accepted 17.01.2022

Humoral and T cell immune responses over time following SARS-CoV-2 vaccination

G.G. Solopova, E.Yu. Osipova, M.V. Efimenko, R.V. Nikolaev, S.V. Begunova, E.A. Tverdysheva

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

Correspondence:

Elena Yu. Osipova,
Head of the Laboratory of Physiology
and Pathology of Stem Cells, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: e_ossipova@mail.ru

In this study, we explored the development and durability of humoral and T cell immune responses among the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology staff members after vaccination with Sputnik V vaccine during the rapid spread of the novel coronavirus disease (COVID-19). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Three weeks after the first dose of Sputnik V vaccine, anti-spike antibodies were detected in 78.0% of the study subjects. Three weeks after the second dose, anti-spike antibodies were found in 98.4% of the subjects. Three months later, the percentage of the study subjects with anti-spike antibodies fell to 82.7%. At first, the median antibody level increased from 198.0 BAU/mL (prior to the second vaccination) to 1050.0 BAU/mL (3 weeks after the second dose of the vaccine) but then decreased to 710.7 BAU/mL by 3 months after the full vaccination. Six months after the full vaccination, spike-specific antibodies were detectable in 82.5% of the studied samples; the median antibody level dropped significantly (to 253.0 BAU/mL). The majority of the study subjects had SARS-CoV-2-specific T cells. They were detected in 71.9%, 73.9% and 67.4% of the subjects at 3 weeks, 3 months and 6 months after the completion of the vaccination course, respectively. The level of S-specific T cells reached a peak at 3 weeks after the vaccination and was found to decline at later time points. Thus, 6 months after the vaccination with Sputnik V, we observed a reduction in both humoral and T cell-mediated immune responses, and this should be taken into consideration when implementing COVID-19 infection prevention and control measures among the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology staff members.

Key words: ELISPOT, SARS-Cov-2, T cells, antibodies, vaccination, immunity

Solopova G.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 54–60.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-54-60

В конце 2019 г. – начале 2020 г. появились сообщения о вспышке инфекции, вызванной новым штаммом бета-коронавируса SARS-CoV-2, а заболевание Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила как coronavirus disease 2019 (COVID-19). В настоящее время эта

инфекция выявляется повсеместно, в мире зарегистрировано более 200 млн заразившихся, из которых более 5 млн составили летальные исходы. В Российской Федерации показатель заболеваемости составляет 6400 на 100 тыс. населения [1, 2].

Выявление наличия иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 необходимо для диагностики заболевания у пациентов с наличием симптомов, для определения общего числа людей, перенесших COVID-19, в том числе бессимптомно, а также для оценки иммунного ответа после проведения вакцинации и напряженности специфического иммунитета в группах риска и у ранее переболевших [3]. Механизмы специфического иммунного ответа подразделяются на гуморальный (опосредованный присутствующими в плазме крови антителами, вырабатываемыми В-лимфоцитами) и клеточный (осуществляемый клетками иммунной системы без участия антител). Для оценки гуморального иммунного ответа используют серологические методы, и, прежде всего, иммуноферментный анализ (ИФА). «Золотым стандартом» является количественный тест на циркулирующие нейтрализующие антитела, специфичные к вирусу [4, 5]. Клеточное звено иммунной системы, прежде всего Т-лимфоциты, играет важную роль в элиминации патогенов и последующей долговременной защите организма от инфекции [6]. У части людей в силу особенностей иммунитета, а также при инфицировании низкой дозой возбудителя Т-клетки элиминируют вирус из организма без значимой активации В-клеточного звена, т. е. с низким уровнем антителообразования, нередко не детектируемым лабораторными методами [7]. Известно, что успешная защита от многих опасных вирусов, к которым может быть отнесен и SARS-CoV-2, требует как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [8].

Среди методов оценки Т-клеточного иммунного ответа наиболее распространенным является тест ELISPOT (Enzyme-Linked ImmunoSPOT) на выработку интерферона- γ (IFN- γ) под действием специфических антигенов [9]. Применяемая в лаборатории методика постановки Т-клеточного ELISPOT-теста с использованием реагентов и оборудования компании Cellular Technology Limited (CTL) хорошо стандартизирована и легко адаптируется под конкретный вид патогена.

Недавние исследования выявили образование Т-клеточного ответа на SARS-CoV-2 у пациентов, встречавшихся с данным вирусом [3]. При этом у части пациентов, не болевших SARS-CoV-2, имеются Т-лимфоциты, специфичные к данному вирусу. До конца этот феномен пока не объяснен, вероятно, Т-лимфоциты таких пациентов перекрестно активированы циркулирующими в популяции «сезонными» коронавирусами. Среди лиц из высокой группы риска (врачи, социальные работники и др.) показано, что заболеваемость коронавирусной инфекцией меньше при наличии большого количества Т-лимфоцитов, специфичных к SARS-CoV-2 [10, 11].

Учитывая огромную социальную значимость новой коронавирусной инфекции, крайне важно

комплексное исследование иммунитета к COVID-19 для мониторинга иммунологического статуса пациентов и выбора тактики лечения, проведения оценки эффективности вакцинных препаратов на этапах разработки, клинических исследований и внедрения в практику.

Целью проведенного исследования явилось исследование динамики формирования и продолжительности гуморального и Т-клеточного иммунных ответов к SARS-CoV-2 у сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после вакцинации препаратом Спутник V в период интенсивного распространения COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В исследование были включены 122 человека, прошедших полный курс вакцинации препаратом Спутник V в период с ноября 2020 г. по январь 2021 г.

Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов Quant для анализа сыворотки крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) к spike-протеину вируса SARS-CoV-2 производства Abbott согласно инструкции производителя на иммуноферментном анализаторе Architect i2000 производства Abbott. Результат исследования считали положительным при значениях более 100,0 единиц связывающих антител (BAU). Определение вирус-специфичных Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2 проводили методом ELISPOT с использованием реагентов для выявления IFN- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов производства CTL в соответствии с инструкцией производителя. Образцы периферической крови забирали в пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетат не ранее чем за 8 ч до проведения исследования и выделяли мононуклеарные клетки стандартным методом.

Специфическую стимуляцию Т-лимфоцитов проводили пулами пептидов белков мембраны (M), нуклеокапсида (N) и спайка (S) SARS-CoV-2 производства Miltenyi Biotec в конечной концентрации 0,6 нм. Для контроля способности Т-лимфоцитов активироваться и секретировать IFN- γ (положительный контроль) к мононуклеарным клеткам периферической крови добавляли неспецифический стимулятор фитогемагглютинин в конечной концентрации 5 мкл/мл. Для контроля спонтанной активации Т-лимфоцитов (отрицательный контроль) к мононуклеарным клеткам периферической крови вместо фитогемагглютинина добавляли аналогичный объем среды для культивирования клеток. После

инкубации в течение 18–20 ч при 37°C в CO₂-инкубаторе осуществляли детекцию IFN-γ-продуцирующих клеток иммуноферментным методом.

В результате в тех местах, где в лунке планшета располагались секретирующие IFN-γ клетки, проявляются четкие и различимые точки фиолетового цвета. Количество точек, характеризующих число Т-лимфоцитов, специфичных к SARS-CoV-2, которые содержались в анализируемом образце, считали на анализаторе S6 Universal M2 производства компании CTL.

Результат считался валидным, если в контроле спонтанной активации выявлялось менее 10 точек, а в положительном контроле – не менее 100 точек на 300 000 моноклеарных клеток. Результат расценивали как положительный, если количество специфичных к пептидам SARS-CoV-2 Т-лимфоцитов за вычетом значений отрицательного контроля превышало 10 на 300 000 моноклеарных клеток. Значения от 10 до 20 расценивались как слабая реакция, от 20 до 50 – как средняя, от 50 до 100 – как сильная и более 100 – как сверхсильная реакция.

Исследования гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 проводили в динамике: через 3 нед после вакцинации I ($n = 122$), через 3 нед после завершения курса вакцинации ($n = 122$), через 3 мес после вакцинации II ($n = 80$), через 6 мес после вакцинации II ($n = 90$). Исследования методом ELISPOT проводили через 3 нед ($n = 110$), 3 мес ($n = 74$) и 6 мес ($n = 64$) после завершения курса вакцинации. Долю негативных и позитивных результатов исследований ИФА и ELISPOT рассчитывали от количества участников в каждой точке исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием программы XLStat 7.0. Данные представлены в виде медианных значений, оценка достоверности различий проведена с использованием непараметрических методов (критерий Манна–Уитни), уровень достоверности (p) менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У невакцинированных и не болевших COVID-19 до начала исследования специфические антитела и Т-лимфоциты к SARS-CoV-2 не были обнаружены (значения IgG к S-протеину – менее 10,0; количество специфичных Т-лимфоцитов к S-белку – менее 4,0). Исследование гуморального иммунитета показало, что через 3 нед после первой дозы вакцины антитела к S-белку вируса выработались у 78,0% испытуемых. Через 3 нед после второй дозы вакцины этот показатель увеличился до 98,4% и снизился через 3 мес после вакцинации до 82,7%. При этом медиана количества антител возрастала с 198,0 BAU/мл (перед второй вакцинацией) до 1050,0 BAU/мл (через 3 нед после второй дозы вакцины), а затем снижалась

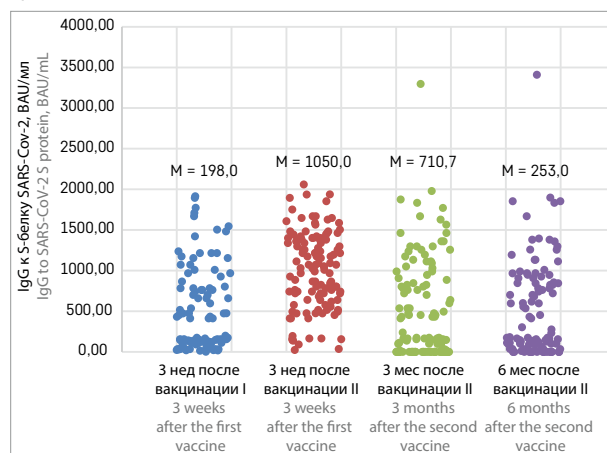
до 710,7 BAU/мл к 3-му месяцу после завершения вакцинации. После 6 мес доля позитивных по антителам образцов составила 82,5%, при этом медиана количества антител значительно снизилась – до 253,0 BAU/мл ($p = 0,0032$). Данные представлены на рисунке 1.

У большинства участников исследования было выявлено наличие специфических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2: у 71,9%, 73,9% и 67,4% при сроках 3 нед, 3 мес и 6 мес после завершения вакцинации соответственно. Т-клеточный иммунитет в результате вакцинации не образовался у 12,9% испытуемых. Число SARS-CoV-2-специфичных Т-лимфоцитов составляло менее 10 на всех сроках исследования. При этом количество антител у этих испытуемых, достигнув максимальных значений через 3 нед после завершения вакцинации, снижалось через 3 мес, оставаясь выше порогового уровня во всех точках наблюдения.

Поскольку вакцина Спутник V содержит фрагмент генетического материала SARS-CoV-2, кодирующий только S-белок вируса, после вакцинации образуются антитела и Т-лимфоциты, специфичные только к этому белку. Образование специфичных Т-лимфоцитов к другим белкам коронавируса (M и N) может произойти в результате перенесенной инфекции (в том числе бессимптомно) либо после вакцинации другими препаратами, например целновирионными. Использование в панели ELISPOT пулов пептидов других белков SARS-CoV-2 (M и N) позволяет разделить испытуемых на вакцинированных Спутником V и переболевших, исходя из результатов теста. Лица, у которых выявляется положительный ответ к антигенам в данных вариациях: M + N + S, M + S, N + S, могут быть отнесены к группе людей, которые сталкивались с SARS-CoV-2 ранее и поэтому оцени-

Рисунок 1
Уровень антител к SARS-Cov-2 в сыворотке крови в динамике после вакцинации препаратом Спутник V

Figure 1
The levels of SARS-CoV-2 antibodies in serum samples drawn at different time points after the vaccination with Sputnik V vaccine



вать эффективность вакцины по этим результатам не представляется возможным. На *рисунке 2* представлены примеры ответа на стимуляцию пептидами SARS-CoV-2.

У 12,7% участников исследования, не болевших ранее COVID-19, через 3 нед после вакцинации выявлялись специфические Т-лимфоциты не только к S-белку, но и к другим белкам коронавируса. У этих испытуемых профиль Т-клеточного ответа сохранялся и в других точках наблюдения, что позволяет отнести этих участников исследования к бессимптомно перенесшим заболевание до введения вакцины.

Часть участников исследования (6,1%) заболели COVID-19 в период до 6 мес после проведения курса вакцинации. Уровни специфических антител в этой группе испытуемых значительно выросли после перенесенной инфекции, при этом значения уровней антител и до заболевания (через 3 мес после вакцинации) были значительно выше порогового уровня. У переболевших участников исследования появлялся Т-клеточный ответ не только к S-пептиду, но и к M- и N-пептидам SARS-CoV-2. Данные представлены в *таблице*.

Помимо участников исследования с подтвержденной инфекцией COVID-19 специфические Т-лимфоциты против M- и N-пептидов появлялись в динамике наблюдения у, вероятно, бессимптомно

переболевших. На *рисунке 3* представлено распределение имеющих клеточный иммунитет против SARS-CoV-2 участников исследования в зависимости от специфичности Т-лимфоцитов в динамике после вакцинации. Доля образцов, имеющих специфические Т-лимфоциты только к S-белку достоверно снижается через 6 мес после вакцинации ($p = 0,03$), тогда как суммарная доля позитивных к M- и/или N-белкам (как отдельно, так и в сочетании с S-белком) возрастает, что свидетельствует о возникновении Т-клеточного ответа против SARS-CoV-2 естественным путем в результате встречи с вирусом.







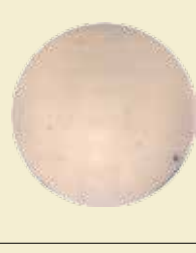




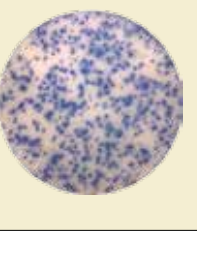
Чтобы оценить роль вакцинации Спутником V в формировании Т-клеточного иммунитета против SARS-CoV-2, была проанализирована динамика количества Т-лимфоцитов, специфичных к S-белку в различные сроки после вакцинации в группе участников исследования, не болевших COVID-19 и не имеющих специфических клеток к M- и N-белкам вируса во всех точках наблюдения. Предварительные исследования, проведенные в лаборатории в мае-июле 2020 г. на 148 образцах крови здоровых доноров, не имевших эпизодов заболевания COVID-19 и не проходивших вакцинацию, показали отсутствие S-специфичных Т-лимфоцитов в подавляющем большинстве случаев (98,5%).

После проведенной вакцинации специфичные к S-белку коронавируса Т-лимфоциты были выяв-

Рисунок 2

Различные варианты Т-клеточного ответа на стимуляцию пептидами SARS-CoV-2

Figure 2
Different T cell responses to stimulation with SARS-CoV-2 peptides

	Негативный контроль Negative control	M-белок M protein	N-белок N protein	S-белок S protein
Отсутствие ответа No response				
Ответ на Спутник V Response to Sputnik V vaccine				
Ответ после встречи с SARS-CoV-2 Response after exposure to SARS-CoV-2				

Таблица

Гуморальный и Т-клеточный иммунные ответы на SARS-CoV-2 в группе переболевших COVID-19 после курса вакцинации

Table

Humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 in the group of subjects infected with COVID-19 after the vaccination course

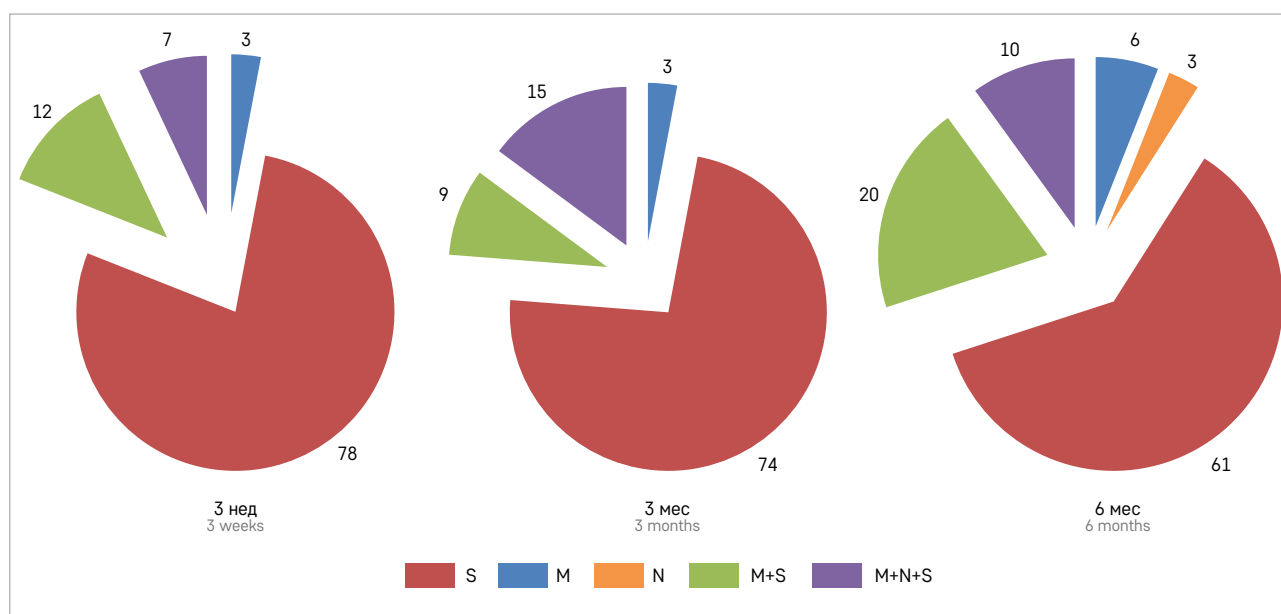
№ п/п No.	Уровень антител до заболевания, BAU The level of antibodies prior to infection, BAU	Уровень антител после заболевания, BAU The level of antibodies post infection, BAU	Уровень специфических Т-лимфоцитов к М-/N-/S-пептидам до заболевания The level of T cells specific to M/N/S peptides prior to infection	Уровень специфических Т-лимфоцитов к М-/N-/S-пептидам после заболевания The level of T cells specific to M/N/S peptides post infection
1	238	854	3/0/47	32/39/32
2	535	1854	0/2/33	417/98/52
3	432	3410	7/0/11	20/104/40
4	146	1854	0/0/18	11/21/41
5	412	1668	–	–

Рисунок 3

Распределение по специфичности Т-клеток памяти среди позитивных образцов в динамике после вакцинации Спутником V (%)

Figure 3

The distribution of memory T cells based on their specificity in positive samples at 3 weeks, 3 months, and 6 months after the vaccination with Sputnik V vaccine, %



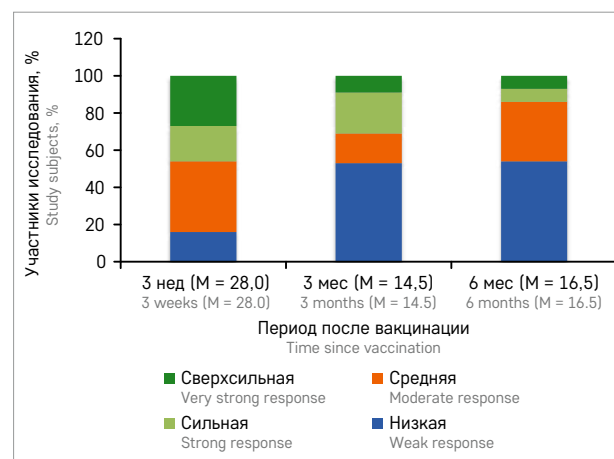
лены у 63,0% участников исследования через 3 нед после вакцинации, у 66,7% и 58,1% на сроках 3 мес и 6 мес после вакцинации соответственно. При этом 3 участника исследования, имевшие Т-клеточный ответ только к S-белку после курса вакцинации, через 3 мес имели профиль ответа к S-, M-, N-белкам, характерный для переболевших. Еще 2 участника исследования приобрели Т-клеточный ответ к M- и/или N-белкам после второй вакцинации. Количество S-специфичных Т-лимфоцитов среди ответивших на вакцинацию было максимальным через 3 нед ($M = 28,0$) после вакцинации и снижалось к последующим срокам исследования ($M = 14,5$ и $M = 16,5$ соответственно). Доля участников исследования с сильной и сверхсильной реакциями также снижалась в динамике проведения исследования. Через 6 мес после вакцинации в исследуемой группе преобладали образцы с низкой и средней степенью реакции –

Рисунок 4

Распределение участников исследования по степени реакции на вакцинацию Спутником V

Figure 4

The distribution of the study subjects by the degree of their response to the vaccination with Sputnik V vaccine



53% и 32% соответственно. Данные представлены на рисунке 4.

Участники исследования со сверхсильной реакцией через 3 нед после вакцинации показывали значительное снижение иммунного ответа к S-белку уже через 3 мес (рисунки 4 и 5). Медиана количества специфических Т-клеток в этой группе составляла 230,5 через 3 нед после вакцинации и снижалась до 40,0 и 23,5 через 3 мес и 6 мес после вакцинации ($p = 0,016$ и $p = 0,019$) соответственно (рисунки 4 и 5).

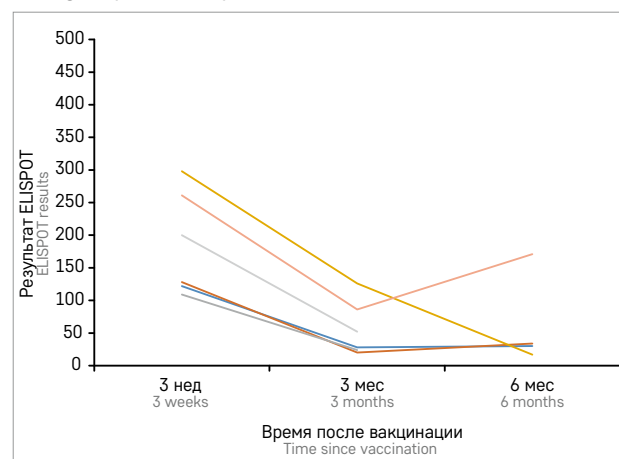
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

До настоящего времени нет ясности, почему COVID-19 протекает так различно: от бессимптомной формы до неблагоприятного исхода, приводящего к смерти пациента. Остается актуальным вопрос: почему даже при близком контакте с больным человеком некоторые люди не заболевают, другие же заболевают даже при соблюдении протоколов вакцинации [12]? За легкое и бессимптомное течение, а особенно за резистентность к инфекции ответственна иммунная система пациента. Проведение вакцинопрофилактики среди сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева позволяет контролировать распространение инфекции и избегать тяжелых случаев заболевания. Эффективность вакцинации препаратом Спутник V в нашем исследовании составила более 98% по выработке гуморального ответа. Многими авторами описано снижение гуморального ответа в динамике после перенесенного заболевания [4, 13]. Отмеченное нами снижение титров защитных антител к S-белку SARS-CoV-2 в течение 3 мес после проведения вакцинации может являться показателем к выполнению ревакцинации в группе риска,

Рисунок 5

Количество S-специфических Т-лимфоцитов в образцах со сверхсильным ответом на вакцинацию Спутником V

Figure 5
The level of S-specific T cells in the samples showing very strong response to Sputnik V vaccine



к которой относятся сотрудники НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При изучении вирусных инфекций традиционно внимание уделяется гуморальному иммунитету, изучение же клеточного иммунитета находится на начальном этапе [14]. Однако Т-клеточный иммунный ответ играет не менее важную роль в борьбе с вирусными инфекциями. Так, для SARS-CoV-2002/03 наличие ответа CD4⁺-Т-клеток на S-белок коронавируса было ассоциировано с положительными исходами болезни [15]. Многие авторы указывают, что для эффективной борьбы с инфекцией необходимы как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ [12, 16, 17]. По данным нашего исследования, эффективность вакцины Спутник V по выработке Т-клеточного иммунитета составила более 66,0%. При этом у части людей, вошедших в исследование, наблюдался иммунный ответ не только к S-белку, но и к другим белкам SARS-CoV-2. Возможно, эти участники исследования переболели бессимптомно до начала протокола вакцинации либо такой эффект может быть обусловлен наличием кросс-реактивного иммунитета на другие, в том числе широко распространенные «сезонные» коронавирусы [10, 11]. Учитывая серьезность продолжающейся пандемии COVID-19, можно предположить, что наличие перекрестного иммунитета к коронавирусу может иметь влияние на эпидемиологическую обстановку в течение многих следующих лет [18].

Уменьшение доли участников исследования, имеющих специфические Т-лимфоциты к S-белку с 66,0% до 58,0% через 6 мес после вакцинации, а также доли участников с сильным ответом необязательно указывает на снижение защитных функций клеточного иммунитета. Так, было показано, что в крови выздоровевших от COVID-19 Т-клетки не сохраняются в больших количествах, переходя в состояние покоя. Образовавшиеся при этом Т-клетки памяти способны к быстрой реактивации и образованию цитотоксических Т-киллеров в случае повторного контакта с инфекцией [12, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что вакцинация препаратом Спутник V эффективна для образования гуморального иммунитета и специфических Т-клеток в отношении SARS-CoV-2, невозможно прогнозировать насколько долго будет сохраняться иммунный ответ и насколько он будет протективным. Недавно была высказана гипотеза о том, что SARS-CoV-2 способен снижать активность В-клеток [19, 20], в этом случае анализ вирус-специфических Т-лимфоцитов становится особенно важным для изучения эффективности действия вакцин и планирования своевременной

ревакцинации, особенно в группах риска. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что через 6 мес после завершения вакцинации Спутником V наблюдается снижение как гуморального, так и Т-клеточного иммунного ответа, что должно учитываться в плане противоэпидемических мероприятий среди сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Solopova G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>

Begunova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9736-1712>

Литература

- Hui D.S.I., Azhar E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., et al. The Continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 14: 264–6.
- Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al. Immunology review, immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020; 52: 910–41.
- Потеряев Д.А., Хамитов Р.А., Ефимов Г.А., Шустер А.М. Перспективы использования технологической платформы ELISPOT в системе противоэпидемических мероприятий против новой коронавирусной инфекции COVID-19. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2020; 20 (3): 146–58.
- Saletti G., Cuburu N., Yang J.S., Dey A., Czerkinsky C. Enzyme-linked immunospot assays for direct ex vivo measurement of vaccine-induced human humoral immune responses in blood. *Nat Protoc* 2013; 8 (6): 1073–87.
- Kozłowski P.A., Cu-Uvin S., Neutra M.R., Flanigan T.P. Comparison of the oral, rectal, and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women. *Infect Immun* 1997; 65 (4): 1387–94.
- Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202 (3): 415–24.
- Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P., Grifoni A., Okba N.M.A., Endeman H., et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020; 5 (48): 2062–71.
- Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020; 181 (7): 1489–501.
- Lehmann P.V., Zhang W. Unique strengths of ELISPOT for T cell diagnostics. *Methods Mol Biol* 2012; 792: 3–23.
- Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. *Nature* 2020; 587: 270–4.
- Shomuradova A.S., Vagida M.S., Sheetikov S.A., Zornikova K.V., Kiryukhin D., Titov A., et al. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertoire of human T-cell receptors. *Immunity* 2020; 53 (6): 1245–57.
- Dong C., Ni L., Ye F., Chen M.L., Feng Y., Deng Y.Q., et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. [Электронный ресурс] URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036640v1>
- Sundling C., Rennberg C., Yman V., Asghar M., Jahnmatz P., Lakshminanth T., et al. B cell profiling in malaria reveals expansion and remodelling of CD11c+ B cell subsets. *JCI Insight* 2019; 4 (9): 1–16.
- Byazrova M., Yusubaliev G., Spiridonova A., Efimov G., Mazurov D., Baranov K., et al. Pattern of circulating SARS-CoV-2-specific antibody-secreting and memory B-cell generation in patients with acute COVID-19. *Clin Transl Immunology* 2021; 10 (2): 1245–61.
- Wang Y.D., Fion Sin W., Xu G.B., Yang H.H., Wong T.Y., Pang X.W., et al. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *J Virol* 2004; 78 (11): 5612–8.
- Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Stralin K, Gorin J.B., Olsson A., et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020; 183 (1): 158–68.
- Pia L. SARS-CoV-2-reactive T cells in patients and healthy donors. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (6): 353–9.
- Kissler S.M., Tedijanto C., Goldstein E., Grad Y.H., Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the post-pandemic period. *Science* 2020; 368 (6493): 860–8.
- Melgaco J.G., Azamor T., Ano Bom A.P.D. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: what can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? *Cell Immunol* 2020; 353: 104–14.
- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций* 2020; 3: 124–30.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

Исследование ТРОМБ-ГЕМ: первые результаты и перспективы

П.А. Жарков, К.А. Воронин, Д.А. Евстратов, Д.В. Федорова, А.В. Пшонкин, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова

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

С 2012 по 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было проведено наблюдательное исследование, посвященное факторам риска, особенностям распространенности, течения и терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения (исследование ТРОМБ-ГЕМ). Цель – провести оценку выявляемости ТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения на основании результатов исследования ТРОМБ-ГЕМ. В работе оценивали кумулятивную вероятность развития/выявления (КВР) объективно подтвержденных ТГВ – симптоматических (сТГВ) и асимптоматических (аТГВ) – у детей, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017 в целях верификации и лечения различных гемобластозов или аплазий кроветворения. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В анализ КВР ТГВ были включены данные 1623 пациентов. Среди больных, включенных в событийный анализ, ТГВ был выявлен у 361 ребенка (285 – аТГВ и 73 – сТГВ, в 3 случаях данные о клинической картине ТГВ отсутствовали). Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения – 332,15 дня (95% доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). На третьем году наблюдения КВР ТГВ составила 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7): КВР аТГВ – 28,9% (95% ДИ 25,7–32,5), тогда как сТГВ – 8,2% (95% ДИ 5,8–11,5). В отличие от аТГВ большинство сТГВ наблюдалось в течение первых 6 мес терапии. ТГВ, особенно аТГВ, являются частой находкой у детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку факторов риска и эффективности терапии и профилактики данных осложнений.

Ключевые слова: тромбоз, дети, подростки, рак, онкология, тромбоэмболия

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 61–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

The THROMB-HEM study: first results and future prospects

P.A. Zharkov, K.A. Voronin, D.A. Evstratov, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.G. Romyantsev, G.A. Novichkova

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

THROMB-HEM is an observational research study discovering the prevalence, risk factors and features of the course and therapy of deep venous thrombosis (DVT) in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia which was conducted on from 2012 to 2017 on the basis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Aim: assessment of the DVT prevalence in children with hemoblastosis and bone marrow aplasia based on the results of the THROMB-HEM study. The cumulative incidence rate (CIR) of objectively confirmed DVT, symptomatic (sDVT) and asymptomatic (aDVT) DVT in was assessed in children hospitalized in the center from 01.01.2013 to 12.31.2017 in order to verify and treat various hemoblastosis and bone marrow aplasia. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Data from 1623 patients were included for CIR DVT analysis. Among the patients included in the event analysis, DVT was detected in 361 children (285 aDVT and 73 sDVT, in 3 cases there were no data on the clinical picture of DVT). The maximum patient observation time was 5 years. The median follow-up time for patients was 332.15 days (95% confidence interval (CI) 295.65–379.60). At the third year of follow-up, CVR DVT was 34.8% (95% CI 31.3–38.7), CVR aDVT was 28.9% (95% CI 25.7–32.5), while sDVT was 8.2% (95% CI 5.8–11.5). Unlike aDVT, most sDVT occurred within the first 6 months of therapy. DVT, mostly aDVT, is a common finding in children receiving inpatient treatment for hemoblastosis and bone marrow aplasia, which dictates the need for further research to assess risk factors and the effectiveness of therapy and prevention of these complications.

Key words: thrombosis, children, adolescents, cancer, oncology, thromboembolism

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 61–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-61-65

Результаты лечения злокачественных новообразований (ЗНО) улучшаются с каждым годом. За последние 25 лет 1-летняя выживаемость детей, страдающих ЗНО, увеличилась более чем на 10%, 3-летняя выживаемость – почти на 20%, а 5-летняя выживаемость – более чем на 20% [1]. Улучшение результатов терапии ЗНО у детей связано как с применением новых и более эффективных препаратов,

так и с интенсификацией терапии с использованием более агрессивных по отношению к опухоли режимов. Последний подход, безусловно, имеет свои ограничения. Усиливая воздействие на опухоль, не всегда удается избежать повышения количества осложнений, которые, в свою очередь, не могут не сказываться на показателях выживаемости больных. Одним из таких осложнений является венозный тромбоз.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.02.2022
Принята к печати 20.03.2022

Контактная информация:

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

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 17.02.2022

Accepted 20.03.2022

Correspondence:

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

Возникновение венозного тромбоза у ребенка, страдающего ЗНО, негативно влияет на выживаемость, как напрямую, за счет повышения риска смерти от тромбоза, так и опосредованно, за счет нарушения сроков и интенсивности специфической терапии, удлинения времени пребывания пациента в стационаре и повышения стоимости лечения. Кроме того, данное осложнение ухудшает качество жизни, снижая приверженность пациентов и их родителей лечению [2].

Распространенность венозных тромбозов в общей детской популяции варьирует от 0,07 по 0,14 случая на 10 000 детей в год, или 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций в блоки интенсивной терапии для новорожденных [3–5]. По данным крупного эпидемиологического исследования L. Raffini и соавт., проведенного в США, в период с 2001 по 2007 г. количество венозных тромбозов у госпитализированных детей выросло почти в 2 раза по сравнению с частотой тромбоза глубоких вен (ТГВ) до 2000 г. [6]. В большинстве случаев это вторичные окклюзии, возникающие на фоне онкологических заболеваний, травм, обширных хирургических вмешательств, наличия центрального венозного катетера (ЦВК), септических состояний [3, 5–7]. Частота тромботических осложнений терапии ЗНО хорошо охарактеризована у взрослых пациентов [8], а риск рецидива тромбоза, как и кровотечения, вне зависимости от проводимой антитромботической терапии у них выше, чем в целом в популяции [9]. Актуальность этой проблемы для детей остается недооцененной. Действительно, распространенность ЗНО у детей ниже, чем у взрослых, а нозологическая структура опухолей отличается коренным образом. Особого внимания заслуживают пациенты со злокачественными заболеваниями крови, которые в большинстве случаев получают интенсивную химиотерапию, сопровождающуюся инфекционными эпизодами, индуцированной аплазией кроветворения и коагулопатией. До сих пор не существует специфических рекомендаций по терапии или профилактике ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения, нет данных по длительности наблюдения таких больных и исходам ТГВ. Кроме того, не оценены факторы, которые могут обуславливать риски первого и повторных эпизодов ТГВ, а также аспекты, влияющие на его исход у детей с заболеваниями крови, и эффективность проводимого антитромботического лечения. Большим вопросом остается подход к терапии пациентов с асимптоматическим течением ТГВ (аТГВ), у которых тромбоз был выявлен случайно. Выявление факторов, определяющих повышенный риск и исход ТГВ, наряду с изучением особенностей течения тромботической патологии у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения потенциально позволит повысить эффективность антитромботиче-

ской терапии и профилактики и впоследствии создать риск-адаптивные модели ведения таких пациентов.

В 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России начато крупное обсервационное исследование, посвященное факторам риска, особенностям распространенности, течения и терапии ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения (исследование ТРОМБ-ГЕМ). Ключевыми задачами данного исследования являлись анализ частоты встречаемости, определение особенностей возникновения, а также эффективности антитромботического лечения и профилактики ТГВ у детей с гемобластомами и синдромами костномозговой недостаточности.

Окончательный анализ результатов проведен в 2019 г., тогда как результаты промежуточных анализов были опубликованы ранее [10–15].

Целью настоящей публикации является оценка выявляемости ТГВ у детей с гемобластомами и аплазиями кроветворения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Текущее исследование носило проспективный моноцентровый обсервационный характер, набор пациентов осуществлялся в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Данная работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Факт госпитализации пациента в Центр им. Дмитрия Рогачева на срок не менее 5 дней в целях диагностики и/или лечения основного заболевания.
2. Наличие у пациента основного заболевания из группы ЗНО крови (лейкозы, лимфомы), миелодиспластических синдромов, гистиоцитозов и апластической анемии.
3. Возраст пациента до 17 лет 11 месяцев и 30 дней включительно.

У пациентов, включенных в исследование, регистрировали дату поступления в стационар, возраст на момент поступления в стационар, основное заболевание, пол, дату выписки из стационара (или дату последнего наблюдения в случае, если пациент продолжал лечение в стационарных условиях после 31.12.2017) и дату смерти (в случае летального исхода). Для облегчения работы с данными по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра были сформированы нозологические группы:

1. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ): С91.0.
2. Миелолейкоз: С92.0, С92.1, С92.4, С92.5, С93.3.
3. Лимфома Ходжкина: С81.0, С81.1, С81.2, С81.7, С81.9.

4. Неходжкинские лимфомы: C82.2, C83.3, C83.5, C83.7, C83.8, C84.4, C84.6, C85.1, C85.7.

5. Другой лейкоз: C95.0.

6. Другие злокачественные заболевания крови: C92.3, C96.9.

7. Гистиоцитозы: C96.9, D76.0, D76.1.

8. Аплазии: D61.0, D61.3.

У части пациентов, включенных в исследование ТРОМБ-ГЕМ, на том или ином этапе лечения был зарегистрирован тромбоз. В соответствии с задачами работы пациенты с тромбозами включались в группу на основании вышеперечисленных критериев, а также при наличии установленного объективными методами исследования (инструментальные методы визуализации) тромбоза глубокого венозного русла или правого предсердия. У пациентов данной группы помимо представленных выше характеристик регистрировали дату выявления тромбоза, а также наличие или отсутствие симптомов ТГВ. Дети с тромбозом поверхностных вен, артериальными тромбозами, изолированным тромбозом правого желудочка, амбулаторные пациенты, больные с подозрением на тромбоз, неподтвержденный визуализационными методами, были исключены из дальнейшего анализа.

В ходе работы все случаи ТГВ были разделены на симптоматические (сТГВ) – с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации в случае тромбоза легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза внутричерепных вен) и аТГВ. К последним были отнесены случаи ТГВ, которые выявлялись при плановом обследовании или при обследовании, назначенном по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции ЦВК.

Для оценки кумулятивной вероятности развития/выявления (КВР) ТГВ – аТГВ и сТГВ – был проведен событийный анализ выживаемости. За статистически достоверные различия было принято значение $p \leq 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения R (The R Project).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования ТРОМБ-ГЕМ получены данные о 1962 пациентах, из которых 1150 (58,61%) были мужского пола, 812 (41,39%) – женского (соотношение м:ж $\approx 1,42$), у которых зарегистрировано

533 случая ТГВ. Данные об основных нозологических единицах представлены выше. Наиболее часто встречались пациенты с ОЛЛ, лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и миелолейкозом [12].

В анализ КВР ТГВ были включены данные 1623 пациентов, госпитализированных в Центр им. Дмитрия Рогачева с 01.01.2013 по 31.12.2017, и у которых имелась доступная информация по дате госпитализации и выписки или летального исхода. Среди пациентов, включенных в событийный анализ, ТГВ был выявлен у 361 ребенка (285 – аТГВ и 73 – сТГВ, в 3 случаях данные о клинической картине ТГВ отсутствовали).

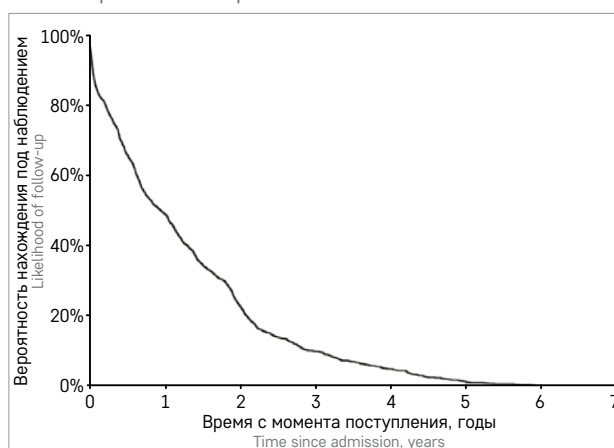
Максимальное время наблюдения пациентов составило 5 лет. Медиана времени наблюдения составила 332,15 дней (95% доверительный интервал (ДИ) 295,65–379,60). Данные по времени наблюдения пациентов представлены на *рисунке 1*.

Большинство случаев ТГВ у пациентов с гемобластозами и синдромами костномозговой недостаточности выявлялось в первый год лечения основного заболевания. Так, к этому сроку риск ТГВ составил 27,1% (95% ДИ 24,6–29,9), причем в этот период они обнаруживались неравномерно. К моменту начала лечения около 3,5% всех пациентов уже имели ТГВ, в то время как за последующие 3 мес это количество увеличилось вдвое, достигая значения 11,6% (95% ДИ 10,0–13,4). В дальнейшем в интервале от 3 по 6 мес лечения ТГВ выявлялись немного реже и к 6 мес терапии ТГВ был выявлен у 18,2% (95% ДИ 16,3–20,5) пациентов. В дальнейшем данный показатель нарастал более плавно и достиг 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7) к 3 годам наблюдения (*рисунок 2*).

Тем не менее далеко не все эпизоды тромбозов были клинически значимыми, в большинстве случаев отмечено асимптоматическое течение ($p < 0,001$). К 1 году наблюдения КВР аТГВ составила 22,6% (95% ДИ 20,2–25,3), а сТГВ – 5,6% (95% ДИ 4,4–7,1),

Рисунок 1
Время наблюдения всех пациентов

Figure 1
Follow-up time for all patients



к 3 годам – 28,9% (95% ДИ 25,7–32,5) и 8,2% (95% ДИ 5,8–11,5) соответственно. Различия в выявляемости сТГВ и аТГВ представлены на *рисунке 3*.

При более детальном анализе выявлено, что хотя подавляющее большинство сТГВ и аТГВ были зарегистрированы на первом году лечения основного заболевания, однако относительное число сТГВ за первые 3 мес наблюдения было выше, чем количество аТГВ (3,4%; 95% ДИ 2,6–4,5 против 8,3%; 95% ДИ 7,0–9,8; $p < 0,001$). За последующие 3 мес рост количества сТГВ немного уменьшился и составил 2,4% (КВР – 4,8%; 95% ДИ 3,7–6,1), тогда как в случае аТГВ выявляемость оставалась высокой вплоть до 1 года лечения. Кроме того, важным клиническим аспектом является тот факт, что часть из аТГВ и сТГВ встречались уже в дебюте основного заболевания еще до начала его лечения, тем не менее число таких пациентов с сТГВ значительно ниже, чем с аТГВ.

Рисунок 2
КВР ТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения

Figure 2
Cumulative incidence rate (CIR) of deep venous thrombosis (DVT) in children with hemoblastoses and bone marrow aplasia

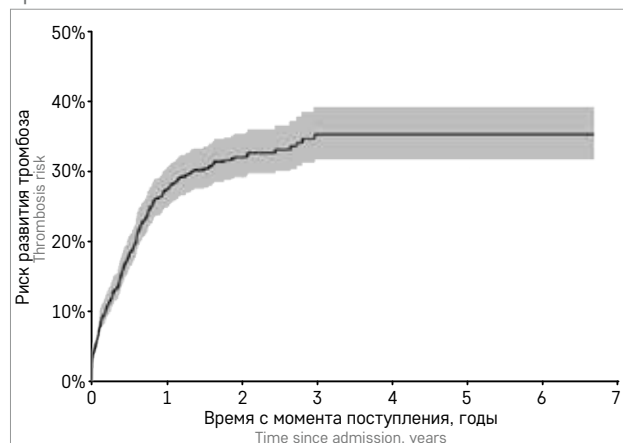
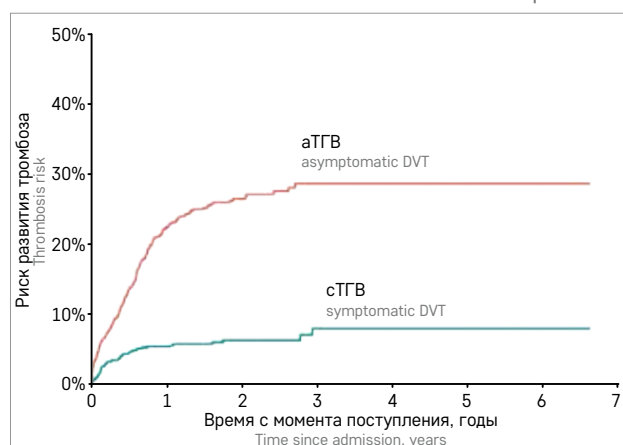


Рисунок 3
Сравнение КВР сТГВ и аТГВ у детей с гемобластозами и аплазиями кроветворения

Figure 3
A comparison of symptomatic and asymptomatic DVT CIRs in children with hemoblastoses and bone marrow aplasia



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранее при проведении предварительного частотного анализа нами было установлено, что ТГВ может быть выявлен у 21,87% детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения [12]. Текущий анализ дополняет и конкретизирует полученные ранее данные, так как использует методику оценки КВР ТГВ у пациентов в зависимости от времени. Действительно, исходя из полученных нами результатов, к 3-му году наблюдения вероятность выявить ТГВ составляет 34,8% (95% ДИ 31,3–38,7). Большинство случаев ТГВ носят асимптоматический или инцидентальный характер, что не противоречит результатам, полученным в когортах взрослых пациентов [8, 16] и детей с ОЛЛ [17–19]. При этом выявляемость ТГВ (аТГВ и сТГВ) в когорте пациентов, госпитализированных для лечения гемобластозов и аплазий кроветворения, более чем в 500 раз превышает значения, полученные в общепедиатрической популяции [6, 20], и выше, чем у детей, госпитализированных для лечения других заболеваний [2, 6]. Безусловно, столь значимая выявляемость ТГВ требует более детального анализа с оценкой групп риска по развитию данных эпизодов. При этом, если сТГВ имеют явную клиническую картину, то роль аТГВ требует уточнения, что подтверждается и анализом различий кривых КВР: в отличие от сТГВ, большинство которых наблюдается в первые 6 мес от начала лечения заболевания, выявляемость аТГВ продолжает нарастать в соответствии со временем наблюдения пациентов. По-видимому, такую динамику выявляемости аТГВ можно объяснить рутинным ультразвуковым мониторингом, который был принят в нашем Центре. Действительно, нельзя исключить, что подавляющее большинство неокклюзирующих аТГВ, особенно тех, которые встречаются на поздних сроках наблюдения, можно связать с феноменом развития так называемых тромботических наложений (ТН) на ЦВК, которые окружают конец катетера в виде рукава или чехла, однако не вовлекают сосудистую стенку. По-видимому, образование ТН провоцируется травматизацией сосудистого эндотелия. Наиболее часто фибриновые наложения образуются в месте венепункции и далее растут в направлении кончика катетера, но иногда ТН могут первично возникать и на конце ЦВК, в случае, если он контактирует с венозной стенкой. ТН могут быть обнаружены уже в первые 24 ч после постановки ЦВК, их рост вдоль катетера продолжается в течение 3–7 дней [21]. Ранее нами было убедительно продемонстрировано, что ТН являются фактором риска последующего выявления ТГВ у детей [13]. Однако создается впечатление, что появление ТН и изменение их размеров происходит независимо от проводимой антикоагулянтной терапии. Эти результаты вполне согласуются с данными о наличии в структуре наложений

на ЦВК миоцитов и коллагеновых волокон, не чувствительных к действию антикоагулянтов [22–24]. Интересно, что часть пациентов на момент лечения уже имели признаки аТГВ, что, наиболее вероятно, можно объяснить предлеченностью, в том числе с использованием систем центрального венозного доступа, являющихся одним из ведущих факторов риска развития ТГВ у детей. Отсутствие разделения пациентов на ранее получавших лечение и первичных является одним из наиболее существенных ограничений текущего исследования и требует дальнейшего анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа достоверно показано, что ТГВ являются частой находкой у детей, получающих стационарное лечение по поводу гемобластозов и аплазий кроветворения, что диктует необ-

ходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку факторов риска и эффективности терапии и профилактики данного осложнения. При этом большинство из выявленных ТГВ имеют асимптоматический характер и могут выявляться в течение всего периода наблюдения пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Литература

- SEER Report: Childhood Cancer by the ICCC, CSR 1975–2015.
- O'Brien S.H., Klima J., Termuhlen A.M., Kelleher K.J. Venous thromboembolism in adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011; 159: 133–7.
- Nowak-Göttl U., von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76 (3): F163–7.
- Van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R., Hirasing R.A., Heijmans H.S.A., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676–81.
- Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–7.
- 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: 1001–8.
- Kenet G., Limperger V., Shneyder M., Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 18–22.
- Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3–14.
- Nadir Y., Brenner B. Cancer and Thrombosis – New Insights. *Rambam Maimonides Med J* 2018; 9: e0033.
- Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18 (1): 34–43.
- Жарков П.А., Грачева М.А., Ройтман Е.В., Феоктистова Е.В., Изотова О.Ю., Пшонкин А.В. и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2015; 3: 29–34.
- Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Жарикова Л.И. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Онкогематология* 2019; 14: 20–30.
- Федорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В. Тромботические наложения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15: 20–6.
- Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Ершов Н.М. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97: 30–6.
- Жарков П.А., Ершов Н.М., Пшонкин А.В. Эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов у детей с тромбозами правого предсердия. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2018; 3: 61–5.
- Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C., Falanga A., Khorana A.A. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality. *Oncologist* 2016; 21: 861–7.
- Athale U.H., Chan A.K.C. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 416–26.
- Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216–22.
- Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2019; 33: 24–32.
- Monagle P., Adams M., Mahoney M., Barnard D., Bernstein M., Brisson L., et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763–6.
- Crain M.R., Horton M.G., Mewissen M.W. Fibrin sheaths complicating central venous catheters. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 341–6.
- Xiang D.Z., Verbeke E.K., Van Lommel A.T.L., Stas M., De Wever I. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28: 260–71.
- Forauer A.R., Theoharis C.G.A., Dasika N.L. Jugular Vein Catheter Placement: Histologic Features and Development of Catheter-related (Fibrin) Sheaths in a Swine Model. *Radiology* 2006; 240: 427–34.
- O'Farrell L., Griffith J.W., Lang C.M. Histologic development of the sheath that forms around long-term implanted central venous catheters. *J Parenter Enter Nutr* 1996; 20: 156–8.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 03.07.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Рабаева¹

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

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

Контактная информация:

Жуков Николай Владимирович,
д-р мед. наук, профессор, заведующий
отделом междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава
России, доцент кафедры онкологии,
гематологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Назофарингеальная карцинома (НФК) – одна из немногих эпителиальных опухолей, регулярно встречающихся в детской и подростковой популяции. Современные протоколы лечения, предусматривающие проведение платиносодержащей индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией, позволяют излечить большинство пациентов с локализованными и местнораспространенными стадиями болезни. Однако прогноз больных с первично-метастатической формой НФК и рецидивами заболевания после ранее проведенного куративного лечения и в настоящее время остается неблагоприятным. Появление новых лечебных опций (ингибиторы контрольных точек иммунитета, поддерживающая терапия пероральными фторпиримидинами) позволяет надеяться на улучшение результатов и у этих категорий больных. Важной особенностью НФК, встречающейся как у детей, так и у взрослых, является возможность взаимной адаптации успешных подходов для каждой из возрастных групп. Как показывает анализ собственных данных, современные протоколы лечения НФК могут быть успешно адаптированы в клиниках Российской Федерации, а их использование позволяет добиться результатов, сопоставимых с зарубежными. Целью этой статьи является ознакомление с современными подходами терапии НФК, возможными путями их совершенствования на основании собственных и литературных данных. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: назофарингеальная карцинома, носоглотка, эпителиальная опухоль, дети, метастатическая форма, рецидив

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 66–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a literature review and our own data

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Rabaeva¹

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

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

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the few epithelial tumors that regularly occur in the pediatric population. The majority of patients with localized and locally advanced NPC can be cured with current treatment protocols which include platinum-based induction therapy followed by chemoradiation therapy. The prognosis of patients with initially metastatic NPC and recurrent disease after prior curative treatment is, however, still unfavorable. Fortunately, new treatment options such as immune checkpoints inhibitors and supportive treatment with oral fluoropyrimidine give hope for better outcomes in these patients as well. It's important to note that the management of NPC diagnosed in adults and children allows for the adaptation of effective treatment approaches for either of the age groups. An analysis of our own data suggests that current treatment protocols for NPC can be successfully adopted by Russian clinics and can help to achieve treatment outcomes comparable to the results obtained in other countries. The purpose of this article is to overview current therapeutic approaches for NPC and possible ways of their improvement based on our own and literature data. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus infection, COVID-19, virus-specific T lymphocytes, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pneumonia, primary immunodeficiency

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 66–77.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 03.07.2021

Accepted 17.01.2022

Correspondence:

Nikolay V. Zhukov,
Dr. Med. Sci, Professor,
Head of the Department of Interdisciplinary
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare of the Russian
Federation, Assistant Professor
at the Department of Oncology, Hematology
and Radiotherapy,
N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Несмотря на малую заболеваемость (лишь 0,7% среди злокачественных новообразований во всех возрастных категориях [1]), назофарингеальная карцинома (НФК) является одной из немногих эпителиальных злокачественных опухолей,

регулярно встречающихся в детском и подростковом возрасте. Заболеваемость НФК значительно варьирует в зависимости от региона (от 1–2 случаев на 1 млн населения в странах Европы и США до 20 случаев на 1 млн населения в Китае, Юго-Восточной Азии,

Северной Африке и некоторых участках Средиземноморского региона) и этнических особенностей (в пределах одной страны или региона представители разных этносов могут иметь различные показатели) [2]. Подобные особенности заболеваемости обусловлены наличием как внешних факторов, прежде всего распространенностью инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), являющейся основной этиологической причиной развития НФК [3], так и генетических особенностей, влияющих на риск развития патологии. О генетической предрасположенности к развитию НФК может свидетельствовать связь определенных вариантов HLA (например, гаплотип A2Bsin2) с более высоким уровнем заболеваемости этой опухолью [2, 4].

По данным популяционных исследований, проведенных в США и странах Евросоюза, НФК почти не встречается среди детей в возрасте до 10 лет, в то время как в возрасте от 10 до 14 лет заболеваемость увеличивается до 0,8 на 1 млн в год, а в возрасте от 15 до 19 лет – до 1,3 на 1 млн в год [5, 6]. В детском и подростковом возрасте ВЭБ является этиологическим фактором в подавляющем большинстве случаев – его серологические признаки имеются у 98% больных, у большинства из них в клетках опухоли присутствует ДНК ВЭБ, а на их поверхности – антигены вируса [7]. В ряде случаев определение циркулирующей ДНК ВЭБ может оказать определенную помощь в дифференциальной диагностике, определении прогноза (который значимо ухудшается при увеличении вирусной нагрузки) и последующем мониторинге противоопухолевого эффекта в процессе лечения [8].

В США и странах Западной Европы НФК представлено около 1–2% всех детских опухолей [1, 5, 9], что в пересчете на Российскую Федерацию (РФ), где ежегодно выявляется около 4000 новых случаев злокачественных новообразований у детей, должно быть эквивалентно показателю 40–80 случаев заболевания в год. В то же время, согласно официальной статистике [10], по локализации «носоглотка» (код C11 по Международной классификации болезней, без указания типа опухоли) в РФ в 2018 г. было зарегистрировано лишь 10 случаев заболевания у пациентов в возрасте до 18 лет и 20 случаев в возрасте от 0 до 24 лет (в 2017 г. – 17 и 27 случаев соответственно), что меньше ожидаемого при экстраполяции значений зарубежной статистики. При этом суммарно по стране (во всех возрастных группах) в 2018 г. был выявлен 551 случай злокачественных опухолей носоглотки (в 2017 г. – 537 случаев) – стандартизованный показатель заболеваемости 2,6 на 1 млн населения, грубый 3,8 на 1 млн, что ощутимо больше, чем в странах Евросоюза и США. С учетом вышеописанных региональных и этнических особенностей заболеваемости прямой перенос данных, полу-

ченных, например, в США, на российскую популяцию невозможен, так как среди американской популяции больных НФК преобладают чернокожие пациенты [11], практически отсутствующие в РФ. Однако явно меньшая по сравнению со странами Западной Европы и США заболеваемость в детской популяции при большей общей заболеваемости может свидетельствовать об имеющихся проблемах с регистрацией детей и подростков, заболевших НФК в РФ.

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяет несколько морфологических типов НФК, которые в ее исходном варианте от 1978 г. обозначались как плоскоклеточный ороговевающий рак (тип 1), неороговевающий рак (тип 2) и недифференцированная карцинома (тип 3). Первый тип встречается почти исключительно во взрослой популяции, хотя и в ней не является доминирующим и ассоциирован (как и большинство других эпителиальных опухолей головы и шеи у взрослых) с курением, употреблением крепких спиртных напитков, другими местными канцерогенными воздействиями, а также с хронической инфекцией, вызываемой вирусом папилломы человека. Подавляющее же большинство НФК у детей и подростков, как и большинство случаев НФК во взрослой популяции, ассоциировано с ВЭБ и представлено 3-м типом опухоли, гораздо реже встречается 2-й тип, так же ВЭБ-ассоциированный [5, 12]. С 2005 г. классификация ВОЗ изменилась за счет того, что типы 2 и 3, выделенные в 1978 г., представляющие собой «классическую» НФК, ассоциированную с ВЭБ и характерную для детского возраста, объединили между собой (тип 2 по классификации 2005 г.). В рамках этого типа были выделены подтип 2а – дифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак (по классификации 1978 г. – тип 2) и подтип 2в – недифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак (по классификации 1978 г. – тип 3). Также в классификации 2005 г. был выделен новый, ранее не описанный, крайне редкий (имеются лишь единичные описания) подтип – базалоидный плоскоклеточный рак. Однако большинство базовых исследований, посвященных НФК у детей и взрослых, использовали именно классификацию 1978 г., в связи с чем при дальнейшем описании мы также будем использовать ее.

В связи с локализацией НФК крайне редко дает симптомы на ранних стадиях, в случае же их возникновения чаще всего они неспецифичны, а также благодаря агрессивному характеру опухоли большинство НФК выявляется на стадии местно-распространенного или метастатического процесса. В большинстве случаев первыми признаками НФК, ведущими к постановке диагноза, являются увеличенные шейные лимфоузлы или симптомы обструкции протоков полостей, дренирующихся в

носоглотку (придаточные пазухи носа, среднее ухо). При этом в детской и подростковой популяции доля больных с распространенными формами НФК превышает таковую у взрослых [13, 14], что может быть обусловлено как более агрессивным течением заболевания в молодом возрасте, так и меньшей онкологической настороженностью в отношении опухолей этой локализации среди педиатров [14]. Однако интересно отметить, что при одинаковой стадии заболевания НФК у детей и подростков имеет лучший прогноз, чем у взрослых [5, 12], что может быть обусловлено биологическими особенностями опухоли у пациента (большая чувствительность к лечению, отсутствие НФК 1-го типа в детском возрасте, лучшая переносимость терапии), а также, возможно, особенностями детских протоколов лечения. В целом прогноз НФК у детей и подростков при условии проведения адекватного лечения благоприятен – большинство исследований сообщает о 5-летней общей выживаемости, превышающей 80–90%.

Стадирование НФК у детей и подростков, как и во взрослой популяции, осуществляется по системе TNM [15]. Вне зависимости от возраста пациента НФК является биологически высокоагрессивной опухолью с одним из наиболее высоких среди эпителиальных новообразований головы и шеи метастатическим потенциалом [16], однако даже в детской популяции на момент первоначального диагноза отдаленные метастазы встречаются примерно лишь в 10% случаев, чаще возникая уже на момент рецидива заболевания после ранее проведенного лечения [17–19]. При отдаленном метастазировании наиболее часто поражаются легкие, средостение, печень, кости и костный мозг, что и определяет объем стадирующего обследования пациентов с НФК [4].

Из-за локализации опухолевого процесса и местно-распространенного характера заболевания уже на этапе первичной диагностики у большинства пациентов с НФК хирургическое лечение малоприменимо. Одновременно НФК 2-го и 3-го типов, наиболее часто встречающихся у детей и подростков, обладает высокой химио- и радиочувствительностью, в связи с чем основой локального лечения в подавляющем большинстве случаев является лучевая терапия. Для лечения НФК используются большие дозы облучения (суммарная очаговая доза 60–70 Гр, в зависимости от протокола и распространенности опухоли), в обязательном порядке облучаются региональные лимфатические коллекторы [20]. В настоящий момент считается доказанным, что при НФК вариант лучевой терапии имеет значение – использование IMRT (лучевая терапия, модулированная по интенсивности) позволяет значимо снизить токсичность и, возможно, улучшить результаты лечения больных по сравнению с конвенциональными методиками облучения [21, 22].

В ряде исследований показана прямая корреляция между дозой лучевой терапии и отдаленными результатами лечения [20]. Однако, несмотря на то, что, как и при большинстве других эпителиальных опухолей, локальный контроль при НФК является основой куративного лечения, дополнительная системная терапия приобретает все большее значение, как в детской, так и во взрослой практике [23, 24].

Значительное число индивидуальных исследований и несколько метаанализов, проведенных на взрослой популяции больных НФК, доказали значимое преимущество химиолучевого лечения над лучевой терапией в чистом виде [23–25], в результате чего химиолучевой подход стал стандартным в настоящее время [26]. Лучевая терапия в чистом виде может использоваться лишь для лечения немногочисленных пациентов с самыми ранними стадиями заболевания (T1–2N0M0), имеющими наиболее благоприятный прогноз. В качестве химиотерапевтического агента, используемого в процессе химиолучевого лечения, в подавляющем большинстве протоколов при НФК применяется цисплатин, однако варианты его введения (80–100 мг/м² каждые 3 нед или еженедельное введение в дозе 40 мг/м²), а также суммарная доза (от 200 до 300 мг/м²), вводимая за время лучевой терапии, варьируют от протокола к протоколу. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о равной эффективности режимов с еженедельным введением цисплатина и режимов с введением 1 раз в 3 нед при лучшей переносимости последних [27, 28]. При этом вне зависимости от режима введения кумулятивная доза цисплатина, полученная за время проведения химиолучевого лечения, должна составлять не менее 200 мг/м², так как при меньших дозах отмечается значимое снижение эффективности терапии [29, 30]. В силу малочисленности педиатрической популяции рандомизированные исследования у детей не проводились, однако химиолучевой подход был адаптирован из взрослой практики всеми педиатрическими протоколами по лечению НФК.

Роль дополнительного к локальному контролю системного лекарственного лечения при НФК обусловлена как ее высокой химиочувствительностью, так и биологическими особенностями, определяющими системный вариант прогрессирования. Большинство злокачественных эпителиальных опухолей головы и шеи имеют ограниченную способность к отдаленному метастазированию и в случае прогрессирования чаще всего приводят к смерти за счет локального процесса (аррозия крупных сосудов, обструкция дыхательных путей, инфекционные осложнения, кровотечения) без развития отдаленных метастазов, в связи с чем системная терапия носит при них лишь вспомогательный характер

(улучшение локального контроля и/или уменьшение объема лучевой терапии в целях снижения частоты тяжелых осложнений) и не имеет доказанного влияния на отдаленные результаты лечения. При НФК на фоне эффективной химиолучевой терапии удается свести к минимуму риск локорегионального прогрессирования – локальные неудачи лечения при этом заболевании становятся все более и более редким событием [31], из-за чего отдаленное метастазирование начинает представлять самостоятельную проблему. Несмотря на то, что в гораздо более многочисленной взрослой популяции до недавнего времени результаты исследований по роли индукционной (перед химиолучевым лечением) или адъювантной (после химиолучевого лечения) системной терапии были неоднозначны, в большинстве педиатрических протоколов эмпирически использовали индукционную терапию на основе цисплатина в комбинации с 5-фторурацилом в качестве обязательного компонента лечения детей с НФК уже достаточно давно. Однако относительно недавно были получены результаты 3 больших рандомизированных исследований III фазы, проведенных на взрослой популяции, подтверждающие правильность эмпирически выбранного педиатрами подхода. В этих исследованиях было однозначно доказано, что использование неoadъювантной (индукционной) химиотерапии перед химиолучевым лечением позволяет значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость больных [32–34]. При этом интересно отметить, что улучшение результатов лечения в этих исследованиях достигалось именно за счет снижения частоты дистантного метастазирования, а не за счет снижения риска локального рецидива (который был низким и в контрольных группах, получавших только химиолучевое лечение). В то же время в отличие от индукционного подхода адъювантная терапия, проводимая после завершения химиолучевого лечения, не показала улучшения результатов ни в индивидуальных исследованиях, ни в рамках обобщающих метаанализов [35]. Возможно, это обусловлено плохой переносимостью и часто досрочным прекращением химиотерапии, проводимой после завершения химиолучевого лечения, в то время как схожие режимы, назначенные до него (в качестве индукционной терапии), наоборот, позволяют улучшить состояние больных на этапе перед химиолучевой терапией (за счет купирования проявлений заболевания и уменьшения объема опухолевого поражения). Эти данные сделали индукционную химиотерапию стандартным компонентом лечения НФК и у взрослых [23].

До недавнего времени в качестве индукционной терапии у взрослых наиболее часто использовались различные варианты комбинации продленных инфузий 5-фторурацила (800–1000 мг/м²/сут в течение 4–5 дней каждые 21 день) и цисплатина

(80–100 мг/м² на цикл). Перед химиолучевой терапией проводится 2–3 таких цикла. Однако, основываясь на данных исследований по паллиативной терапии больных с метастатической НФК, показавших статистически и клинически значимое преимущество комбинации цисплатин/Гемцитабин над комбинацией цисплатин/5-фторурацил [36], и неярких сравнениях результатов исследований в области индукционной терапии, в настоящий момент режим с гемцитабином (гемцитабин 1000 мг/м², дни 1 и 8, цисплатин 80 мг/м², день 1, каждые 21 день) [33] фигурирует во взрослых рекомендациях как предпочтительный вариант индукционной химиотерапии (по сравнению с индукционной терапией с включением 5-фторурацила) [26]. В то же время в педиатрических рекомендациях и протоколах по-прежнему сохраняются режимы с включением 5-фторурацила.

В силу вышеупомянутой малочисленности больных рандомизированные исследования в педиатрической популяции маловыполнимы и детские протоколы в области лечения НФК в большинстве своем представлены последовательными «однорукавными» исследованиями, когда результаты предыдущего протокола являются контролем для последующего. Это во многом затрудняет сравнение результатов, полученных разными исследовательскими группами, использующими несколько различные (по дозам препаратов или лучевой терапии) протоколы.

В настоящее время большинство протоколов, используемых у детей, применяют индукционную химиотерапию комбинацией 5-фторурацила и цисплатина с последующей химиолучевой терапией, что позволяет добиться более чем 80% 5-летней общей выживаемости в популяции больных НФК без отдаленных метастазов [17, 18, 37].

В последующем успешные исследовательские протоколы адаптируются для рутинного клинического применения и в клиниках, непосредственно не принимающих в них участие. Протоколы лечения НФК различных исследовательских групп и результаты лечения с их использованием кратко представлены в *таблице*.

В качестве основы для рутинной терапии больных НФК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был выбран протокол лечения немецкой группы GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie), демонстрирующий прекрасные непосредственные и отдаленные результаты. С момента создания в 1991 г. первого из протоколов этой группы (NPC-91-GPOH) подходы к лечению претерпели ряд изменений, основанных на результатах анализа эффективности и безопасности предыдущих версий.

В исследование исходной версии протокола (NPC-91-GPOH) вошли 59 пациентов с НФК (58 больных с III и IV стадиями и 1 – со II стадией). Все

Таблица
Ключевые исследования в области инициального лечения

Table
Key studies of initial treatment for nasopharyngeal carcinoma

Протокол Protocol	Ключевые особенности популяции Patient characteristics	Режим индукции Induction regimen	Лучевая терапия Radiation therapy	Химиотерапия в процессе облучения Chemotherapy during radiation therapy	Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Результаты Outcomes
1	2	3	4	5	6	7
Педиатрические исследования Pediatric studies						
NPC-GPOH-91 (n = 59)	II – 1 III–IV – 58	Метотрексат 120 мг/м ² /сут × 1, цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 28 дней Methotrexate 120 mg/m ² /day × 1, cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 courses administered every 28 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy Dose to regional lymph nodes: 45 Gy	Нет No	Интерферон-β Interferon-β	Десятилетняя безрецидивная выживаемость – 91,37% Десятилетняя общая выживаемость – 95% The 9-year disease- free survival: 91.37% The 9-year overall survival: 95%
NPC-GPOH-2003 (n = 45)	II – 1 III–IV – 44	Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 21 день Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 courses administered every 21 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр (45 Гр + 9,4 Гр при полном ответе после индукции) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy (45 Gy + 9.4 Gy in case of complete response after induction therapy) Regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 20 мг/м ² /сут × 1 в первые 3 дня и последние 3 дня лучевой терапии Cisplatin 20 mg/m ² /day × 1 during the first 3 days and the last 3 days of radiation therapy	Интерферон-β Interferon-β	Трехлетняя безрецидивная выживаемость – 91% Трехлетняя общая выживаемость – 93% The 3-year disease- free survival: 91% The 3-year overall survival: 93%
NPC-GPOH-2014	Включение продолжается Open to enrollment	Для локализованной формы – идентично с режимом NPC-GPOH-2003 Для первично- метастатической формы – цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 4 курса каждые 21 день Chemotherapy for localized tumors is the same as in NPC- GPOH-2003 protocol Chemotherapy for initially metastatic tumors: cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5, 4 courses administered every 21 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр (45 Гр + 9,4 Гр при полном ответе после индукции) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy (45 Gy + 9.4 Gy in case of complete response after induction) Regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 20 мг/м ² /сут × 1 в первые 3 дня и последние 3 дня лучевой терапии Cisplatin 20 mg/m ² /day × 1 during the first 3 days and the last 3 days of radiation therapy	Интерферон-β ВЗБ- направленная Т-клеточная терапия Interferon-β EBV-directed T-cell therapy	Включение продолжается Open to enrollment
ARAR0331 [39] (n = 111)	IIb – 11 II – 41 IVA – 34 IVB – 18 IVC – 7	Цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 21 день Cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 cycles administered every 21 days	Первичный очаг – 61,2 Гр (в случае полного или частичного ответа) Первичный очаг – 71,2 Гр (в случае стабилизации) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 61.2 Gy in case of complete or partial response; 71.2 Gy in case of stable disease Dose to regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день (n = 44) Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 2 курса каждые 21 день (n = 61) Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days (n = 44) Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 2 cycles administered every 21 days (n = 61)	Нет No	Пятилетняя безрецидивная выживаемость – 84,3% Пятилетняя общая выживаемость – 89,2% The 5-year event- free survival: 84.3% The 5-year overall survival: 89.2%

1	2	3	4	5	6	7
Взрослые исследования Adult studies						
<p>Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы – гемцитабин + цисплатин по сравнению с фторурацилом + цисплатин при рецидивирующей или метастатической карциноме носоглотки ($n = 362$) [36]</p> <p>A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma ($n = 362$) [36]</p>	<p>Группа 1 ($n = 181$): инициальные отдаленные метастазы – 45, локальный рецидив – 131, рецидив с отдаленными метастазами – 5</p> <p>Группа 2 ($n = 181$): инициальные отдаленные метастазы – 59, локальный рецидив – 119, рецидив с отдаленными метастазами – 3</p> <p>Group 1 ($n = 181$): primary distant metastases – 45, recurrence with distant metastases – 131, local recurrence – 5</p> <p>Group 2 ($n = 181$): primary distant metastases – 59, recurrence with distant metastases – 119, local recurrence – 3</p>	<p>Группа 1: цисплатин 80 мг/м²/сут × 1, гемцитабин 1000 мг/м²/сут × 2 – 3–6 курсов каждые 21 день</p> <p>Группа 2: цисплатин 80 мг/м²/сут × 1, 5-фторурацил 4000 мг/м² за 96 ч – 3–6 курсов каждые 21 день</p> <p>Group 1: cisplatin 80 mg/m²/day × 1, gemcitabine 1000 mg/m²/day × 2: 3 to 6 cycles administered every 21 days</p> <p>Group 2: cisplatin 80 mg/m²/day × 1, 5-fluorouracil 4000 mg/m² over 96 h: 3 to 6 cycles administered every 21 days</p>	<p>Группа 1: нет Group 1: no</p> <p>Группа 2: нет Group 2: no</p>	<p>Группа 1: нет Group 1: no</p> <p>Группа 2: нет Group 2: no</p>	<p>Группа 1: нет Group 1: no</p> <p>Группа 2: нет Group 2: no</p>	<p>Группа 1: медиана общей выживаемости – 29,1 мес</p> <p>Группа 2: медиана общей выживаемости – 20,9 мес</p> <p>Group 1: the median overall survival: 29.1 months</p> <p>Group 2: the median overall survival: 20.9 months</p>
<p>Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы – индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией по сравнению с одновременной химиолучевой терапией при местно-регионарно распространенной карциноме носоглотки ($n = 476; 1:1$) [34]</p> <p>A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced NCP ($n = 476; 1:1$) [34]</p>	<p>Группа 1 ($n = 238$): II – 1 III – 117 IV – 120</p> <p>Группа 2 ($n = 238$): II – 0 III – 133 IV – 105</p> <p>Group 1 ($n = 238$): II – 1 III – 117 IV – 120</p> <p>Group 2 ($n = 238$): II – 0 III – 133 IV – 105</p>	<p>Группа 1: цисплатин 80 мг/м²/сут × 1, 5-фторурацил 800 мг/м²/сут × 5 – 2 курса каждые 21 день</p> <p>Группа 2: нет</p> <p>Group 1: Cisplatin 80 mg/m²/day × 1, 5-fluorouracil 800 mg/m²/day × 5: 2 cycles administered every 21 days</p> <p>Group 2: no</p>	<p>Группа 1: первичный очаг – 2–2,33 Гр × 21</p> <p>Группа 2: первичный очаг – 2–2,33 Гр × 21</p> <p>Group 1, dose to primary site: 2.0–2.33 Gy × 21</p> <p>Group 2, dose to primary site: 2.0–2.33 Gy × 21</p>	<p>Группа 1: цисплатин 100 мг/м²/сут × 1 – 3 курса каждые 21 день</p> <p>Группа 2: цисплатин 100 мг/м²/сут × 1 – 3 курса каждые 21 день</p> <p>Group 1: Cisplatin 100 mg/m²/day × 1, 3 cycles every 21 days</p> <p>Group 2: Cisplatin 100 mg/m²/day × 1, 3 cycles every 21 days</p>	<p>Группа 1: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 73,4%</p> <p>5-летняя общая выживаемость – 82,8%</p> <p>Группа 2: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 63,1%</p> <p>5-летняя общая выживаемость – 73,1%</p> <p>Group 1: the 5-year disease-free survival – 73.4%; the 5-year overall survival – 82.8%</p> <p>Group 2: the 5-year disease-free survival – 63.1%; the 5-year overall survival – 73.1%</p>	
<p>Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы: гемцитабин и цисплатин в качестве индукционной химиотерапии и одновременная химиолучевая терапия в сравнении с только химиолучевой терапией отдельно ($n = 480$) [33]</p> <p>A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy alone ($n = 480$) [33]</p>	<p>Группа 1 ($n = 242$): III – 111 IVA – 104 IVB – 27</p> <p>Группа 2 ($n = 238$): III – 120 IVA – 94 IVB – 24</p> <p>Group 1 ($n = 242$): III – 111 IVA – 104 IVB – 27</p> <p>Group 2 ($n = 238$): III – 120 IVA – 94 IVB – 24</p>	<p>Группа 1: цисплатин 80 мг/м²/сут × 1, гемцитабин 1000 мг/м²/сут × 2 – 3 курса каждые 21 день</p> <p>Группа 2: нет</p> <p>Group 1: Cisplatin 80 mg/m²/day × 1, gemcitabine 1000 mg/m²/day × 2, 3 cycles administered every 21 days</p> <p>Group 2: no</p>	<p>Группа 1: первичный очаг – 2 Гр × 30–33</p> <p>Группа 2: первичный очаг – 2 Гр × 30–33</p> <p>Group 1: dose to primary site: 2 Gy × 30–33</p> <p>Group 2: dose to primary site: 2 Gy × 30–33</p>	<p>Группа 1: цисплатин 100 мг/м²/сут × 1 – 3 курса каждые 21 день</p> <p>Группа 2: цисплатин 100 мг/м²/сут × 1 – 3 курса каждые 21 день</p> <p>Group 1: Cisplatin 100 mg/m²/day × 1, 3 cycles every 21 days</p> <p>Group 2: Cisplatin 100 mg/m²/day × 1, 3 cycles every 21 days</p>	<p>Группа 1: 3-летняя безрецидивная выживаемость – 85,3%</p> <p>3-летняя общая выживаемость – 94,6%</p> <p>Группа 2: 3-летняя безрецидивная выживаемость – 76,5%</p> <p>3-летняя общая выживаемость – 90,3%</p> <p>Group 1: the 3-year recurrence-free survival – 85.3%; the 3-year overall survival – 94.6%</p> <p>Group 2: the 3-year recurrence-free survival – 76.5%; the 3-year overall survival – 90.3%</p>	

они получали индукционную химиотерапию, состоящую из метотрексата, 5-фторурацила и цисплатина, локальный контроль в виде «чистой» лучевой терапии на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы и адъювантную терапию интерфероном-бета. Протокол NPC-91-GPON показал очень хорошие результаты в отношении эффективности, однако авторы отмечали высокую токсичность лечения (таблица).

С учетом весьма многообещающих результатов NPC-91-GPON в следующем протоколе В исследование исходной версии протокола (NPC-91-GPON) вошли 59 пациентов с НФК (58 больных с III и IV стадиями и 1 – со II стадией). Все они получали индукционную химиотерапию, состоящую из метотрексата, 5-фторурацила и цисплатина, локальный контроль в виде «чистой» лучевой терапии на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы и адъювантную терапию интерфероном-бета. Протокол NPC-91-GPON показал очень хорошие результаты в отношении эффективности, однако авторы отмечали высокую токсичность лечения (таблица).

С учетом весьма многообещающих результатов NPC-91-GPON в следующем протоколе (NPC-GPON-2003) были сохранены основные компоненты терапии из предыдущего исследования, но для снижения токсичности, в особенности поздней токсичности лучевой терапии, была выполнена дезэскалация некоторых из них. Изменения в NPC-GPON-2003 предусматривали удаление метотрексата из режима индукционной химиотерапии, а также модификацию доз лучевой терапии в соответствии с эффектом, достигнутым в результате индукционного этапа лечения (снижение дозы лучевой терапии на первичный очаг с 59,4 до 54 Гр у пациентов, достигших полной ремиссии после индукционной химиотерапии). В то же время на основании вышеприведенных данных о преимуществах химиолучевого лечения подобный подход стал использоваться и группой GPON, начиная с протокола NPC-GPON-2003, все пациенты с НФК получают в качестве локального контроля химиолучевую терапию на основе цисплатина. Также авторы протокола сохранили использование адъювантной терапии интерфероном-бета, предполагая, что именно этот компонент лечения позволяет добиться им столь высоких результатов, выгодно отличающихся от результатов других педиатрических групп, применяющих схожий алгоритм лечения, но без интерферона. Результаты NPC-GPON-2003 были практически сопоставимы с результатами раннего исследования в отношении эффективности лечения (безрецидивная и общая выживаемость составили 92% и 97% соответственно) и при этом токсичность терапии значимо уменьшилась по сравнению с предыдущей

версией. Результаты лечения по протоколам группы NPC-GPON действительно являлись одними из лучших в области терапии НФК, однако необходимо отметить, что обе версии протокола не включали пациентов с наличием отдаленных метастазов, что могло искусственно завысить результаты по сравнению с другими исследовательскими группами, которые подобных больных в исследования включали.

С 2014 г. и по настоящее время активным является протокол NPC-2014-GPON, его основное отличие от предыдущих версий – включение пациентов с первично-метастатической формой НФК. Режимы лечения, предусмотренные для терапии пациентов без отдаленных метастазов, в NPC-2014-GPON остались без изменений, а для больных с инициальными метастазами предусмотрено добавление дополнительного курса индукционной химиотерапии (4 цикла химиотерапии вместо 3 при меньшей распространенности болезни) и облучение отдаленных метастазов при олигометастатическом поражении.

Приводим результаты реальной клинической практики по использованию протоколов NPC-GPON в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли все пациенты с НФК ($n = 20$), получившие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по март 2021 г. (109 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Все больные имели морфологически верифицированный диагноз НФК, ранее не получали противоопухолевую терапию, обследование и лечение проводилось в режиме и в объемах, предусмотренных версией протокола NPC-GPON, которая была актуальна в период проведения терапии: NPC-91-GPON – 2 (10%), NPC-GPON-2003 – 10 (50%), NPC-2014-GPON-Register – 8 (40%). Краткая информация об особенностях различных версий протокола представлена выше и в таблице.

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 14,2 года (разброс 12–17,6 года). Соотношение по полу – мужской: женский составило 14:6.

Среди 20 больных у 7 была III стадия заболевания, у 13 – IV (IVA – 7, IVB – 4, IVC – 2). Необходимо отметить, что стадирование осуществлялось в соответствии с критериями протокола и системой TNM, существовавшей в то время. На момент создания протоколов IVA и IVB стадии устанавливались с учетом местной распространенности опухолевого процесса (за счет наличия поражения, расцениваемого как T4 и/или N3), а не по факту первичного отдаленного метастазирования (в то время – стадия

IVC). Современная же система TNM предусматривает разделение больных с IV стадией на 2 категории – IVA (значимая местная распространенность – T4 и/или N3) и IVB (наличие отдаленных метастазов).

У всех пациентов НФК была ассоциирована с ВЭБ, что было доказано исследованием, проведенным методом полимеразной цепной реакции. Уровень вирусемии был определен у 20 больных, он составил в среднем 6870 копий/л (от 98 и до 34 500 копий/мл).

Все пациенты за исключением 3 (15%) получили индукционную терапию и химиолучевое лечение в полном объеме, предусмотренном протоколом. У 1 из 3 пациентов, досрочно прекративших лечение, была отмечена прогрессия на фоне индукционной химиотерапии. С учетом распространенности опухолевого процесса с вовлечением структур головного мозга, высоким риском инвалидизации и фатальных осложнений на фоне лучевой терапии и малой вероятности, что при такой распространенности и резистентности к индукционной химиотерапии она будет носить куративный характер, от локального контроля решено воздержаться. Ребенок получил вторую линию системного лечения (комбинация гемцитабина, цисплатина и ингибитора контрольных точек иммунитета – ниволумаба). Однако после кратковременной стабилизации отмечена бурная прогрессия заболевания, ребенок был переведен на симптоматическую терапию и погиб.

Второй пациентке этап химиолучевого лечения был прерван досрочно в связи с развитием жизнеугрожающих острых осложнений лучевой терапии, проявившихся в постлучевом ожоге дыхательных и пищеварительных путей (от отдаленных последствий которого она в дальнейшем погибла). Однако стоит отметить, что данная пациентка достигла полной ремиссии, в которой и находилась до момента смерти от осложнений (36 мес).

Третий пациент с исходно метастатической формой НФК (метастазы в кости) в связи с кардиотоксичностью, развившейся на фоне первого введения 5-фторурацила, получил индукционную химиотерапию по схеме гемцитабин/цисплатин (4 блока с учетом метастатической формы). У данного ребенка отмечена системная прогрессия заболевания через 2 нед после окончания полной протокольной терапии. Пациент начал получать вторую линию терапии (комбинация паклитаксела и карбоплатина с присоединением ингибиторов контрольных точек иммунитета – ниволумаба и ипилимумаба), после 2 циклов которой у него достигнута минимальная регрессия опухоли (стабилизация по критериям RECIST) с полным купированием болевого синдрома и других симптомов, обусловленных опухолью. На данный момент пациент продолжает терапию по ранее выбранной схеме. Период наблю-

дения от момента прогрессии на момент публикации составляет 2 мес.

Таким образом, у 18 (80%) из 20 пациентов лечение было эффективным в отношении факта достижения непосредственного противоопухолевого эффекта (частичная или полная ремиссия).

У 1 пациента, достигшего полного ответа, через 6 мес от окончания терапии отмечен системный рецидив основного заболевания. Однако благодаря проведению нескольких линий паллиативной химио- и лучевой терапии у него удалось добиться продолжительного контроля над заболеванием. Но эффект всех линий лечения носил временный характер, и пациент погиб от прогрессирования заболевания спустя 6 лет после рецидива.

Таким образом, на момент публикации живы 17 (85%) больных (2 погибли от прогрессирования, 1 – от токсичности терапии), у 16 (80%) детей сохраняется достигнутый в результате лечения противоопухолевый эффект, 1 пациент жив с болезнью на фоне проводимой терапии второй линии. При медиане наблюдения за живущими больными, составившей 31 мес (диапазон от 2 до 109 мес), рассчитанная по методу Каплана–Майера 5-летняя выживаемость без прогрессирования (отрицательные события – прогрессирование заболевания или смерть от любой причины) составила 70%, общая выживаемость – 80% (рисунки).

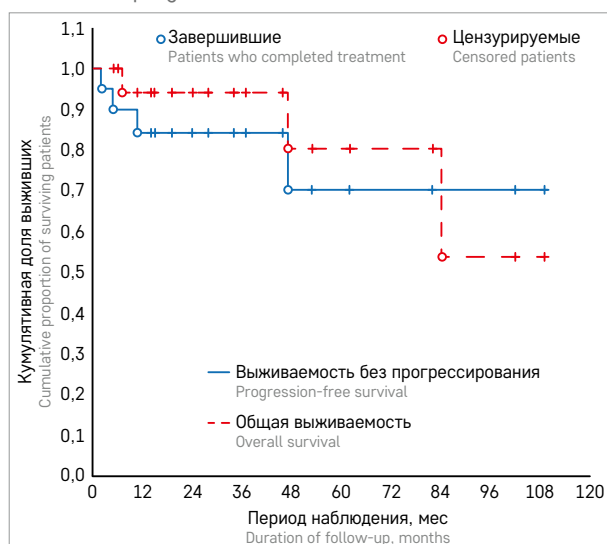
Несмотря на высокую эффективность, терапия в рамках протокола имела и достаточно высокую токсичность. На этапе химиотерапии основными побочными явлениями были: мукозит ротовой полости у 15 (75%) пациентов, из них у 6 (30%) – III–IV степени (здесь и далее по критериям шкалы токсичности NCI CTCAE V5.0); эзофагит I–II степени у 10 детей (50%);

Рисунок

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с НФК по Каплану–Майеру

Figure

Plots of the progression-free and overall survival rates



тошнота и рвота у 11 (55%) больных, из них у 2 (10%) – III–IV степени. В то же время использование современной противорвотной терапии [38] с включением оланзапина позволило полностью избежать развития рвоты и мукозитов ротовой полости/эзофагитов у последних 3 пациентов, включенных в исследование, что подчеркивает важность использования адекватной сопроводительной терапии у подобных больных. Гематологическая токсичность отмечалась у всех пациентов (100%), однако лишь у 6 (30%) – III–IV степени. Описанные токсические явления ни у одного ребенка не послужили поводом для прекращения химиотерапии.

На этапе химиолучевой терапии доминировали побочные эффекты, обусловленные локальным лечением: постлучевой эпидермит в 13 (65%) случаях, стоматит развился у всех больных (100%), при этом у 8 (40%) пациентов III–IV степени; эзофагит I–II степени у 7 (35%) больных. Токсичность системного компонента лечения (цисплатин) была представлена тошнотой и рвотой у 12 (60%) больных, из них у 2 (10%) – III степени, гематологической токсичностью I–II степени, у 1 (5%) пациента отмечено повышение печеночных трансаминаз и билирубина. Кроме того, как было сказано выше, у 1 ребенка был отмечен выраженный ожог и последующий некроз верхних дыхательных путей и пищевода, что явилось поводом отказа от продолжения химиолучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных литературных данных и анализа собственных результатов, современная терапия НФК обладает высокой непосредственной эффективностью и позволяет излечить большинство пациентов, не имеющих отдаленных метастазов на момент первичного диагноза. Несколько худшие в цифровом выражении результаты лечения наших больных (по сравнению с доложенными группой GPOH), наиболее вероятно, обусловлены включением в нашу группу пациентов с метастатическим заболеванием и значимым преобладанием в ней больных с IV стадией по местной распространенности процесса.

Однако токсичность лечения (как непосредственная, так и отсроченная) достаточно велика, а у части больных все же не удается добиться излечения, что в случае невозможности проведения повторного локального контроля (чаще всего «калечащая» хирургия при локальном рецидиве) влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, так как доступная системная терапия второй линии при НФК в большинстве случаев малоэффективна.

Очевидно, что многие исследовательские группы предпринимали попытки улучшить достигнутые результаты и/или переносимость лечения. Так, например, как было сказано выше, в рамках исследова-

ований группы GPOH дополнительно к стандартному лечению пациенты получали 6-месячную поддерживающую терапию интерфероном-бета, что обосновывалось возможностью достижения противоопухолевого эффекта за счет различных иммуномодулирующих и антиангиогенных свойств препарата. Однако подтверждением подобной гипотезы были лишь единичные сообщения о возможности достижения эффекта на фоне терапии интерфероном-бета у больных с резистентной к предшествующему лечению НФК [25, 39]. Исследователи из группы GPOH сообщили о достижении крайне высокой общей выживаемости, составившей 95% в исследовании NPC-91-GPOH [40] и 97% (3-летняя выживаемость) в исследовании NPC-2003-GPOH [41]. Но, несмотря на то, что цифры действительно выглядят впечатляюще, исследования не имели контрольной группы и нельзя исключить, что столь хорошие результаты хотя бы отчасти связаны с небольшим периодом наблюдения (доложена лишь 30-месячная выживаемость), а также с селекцией пациентов (в исследование не включались больные с отдаленными метастазами). Однако в силу малой токсичности интерферона-бета мы посчитали оправданным соотношение риск/польза и не стали отказываться от его использования при адаптации протокола для рутинного лечения пациентов в нашем Центре.

К сожалению, попытки «усиления» индукционной химиотерапии за счет внедрения дополнительных цитостатиков, показавших эффективность при паллиативном лечении распространенной НФК, оказались неудачными. Рандомизированное проспективное исследование, оценивающее роль добавления доцетаксела к индукционной химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) не показало увеличения частоты достижения объективных ответов (~80% в обеих группах), а различия в 3-летней общей выживаемости (85,7% в группе с доцетакселом против 78% в группе контроля) не достигли статистической значимости [19]. В то же время, мы считаем, что потенциально результаты лечения детской популяции больных НФК могут быть улучшены без увеличения токсичности за счет использования гемцитабин-содержащих режимов. Как было сказано выше, подобный подход был адаптирован в качестве предпочтительного варианта лечения взрослых пациентов с НФК на основании экстраполяции данных о явном преимуществе гемцитабин-содержащих режимов при проведении паллиативной терапии. К подобному заключению имеются и теоретические предпосылки, так как было показано, что гемцитабин оказывает дополнительный эффект на ВЭБ-индуцированные опухоли за счет активации цитолитической активности вируса [42].

При этом успешными оказались попытки дезэскалации некоторых компонентов лечения НФК в детской популяции. Как было сказано выше, у

взрослых, несмотря на высокую радиочувствительность опухоли, терапия НФК требует подведения достаточно высоких доз облучения, составляющих 65–70 Гр [19, 41]. Эти же дозы изначально использовались у детей, что приводило к значимой острой и отсроченной токсичности. Однако в дальнейшем было показано, что у детей при условии хорошего ответа на индукционную химиотерапию возможна редукция дозы облучения до 55–60 Гр без потери эффективности [33, 42], это является крайне важным в свете выраженности и частоты тяжелых отсроченных осложнений высокодозной лучевой терапии НФК в детской популяции [18, 26]. С другой стороны, как и у взрослых, попытка уменьшить кумулятивную дозу цисплатина, используемого в процессе химиолучевой терапии, привела к заметному, хотя и статистически незначимому снижению 5-летней бессобытийной выживаемости (90,7% vs 81,2%; $p = 0,14$) [43].

Особую проблему представляет лечение пациентов с отдаленными метастазами, а также с рецидивами НФК после ранее проведенной куративной терапии. В рамках ретроспективного анализа данных было показано, что часть пациентов с локорегиональными рецидивами или олигометастатической болезнью могут быть спасены за счет выполнения локального (с или без дополнительной лекарственной терапии) лечения, направленного на эрадикацию всех имеющихся проявлений болезни (повторное облучение и/или хирургическое удаление рецидивной опухоли/метастатических очагов) [17, 19]. При этом в рандомизированном исследовании было показано, что в случае ограниченного локального рецидива хирургическое удаление рецидивной опухоли позволяло добиться значимо лучших отдаленных результатов лечения, чем ее повторное облучение [19].

В случае проведения только системной химиотерапии прогноз пациентов крайне неблагоприятен, так как в большинстве случаев удается добиться лишь временного паллиативного эффекта. Вероятно, отчасти этим было обусловлено нежелание включать пациентов с отдаленными метастазами в ранние исследования группы GPOH. Однако, как показывают исследования во взрослой популяции, в отличие от большинства эпителиальных опухолей данной локализации возможность куративного системного лечения все же присутствует и у этих категорий больных НФК. Так, в ранее цитируемом «взрослом» исследовании III фазы, сравнивающим эффективность и безопасность комбинации цисплатина с гемцитабином или 5-фторурацилом у больных с рецидивами или первично-метастатической НФК [44], около 10% больных, получавших гемцитабин-содержащий режим, оставались свободными от прогрессирования заболевания на протяжении 2 лет и более. Результаты лечения детей даже более

оптимистичны. В ретроспективной серии, включившей 14 детей с рецидивом НФК, получавших различные режимы химиотерапии с или без инфузии анти-ВЭБ Т-лимфоцитов, треть пациентов оставались в полной ремиссии на протяжении 3 лет и более. Среди больных с отдаленными метастазами, ранее не получавших противоопухолевую терапию ($n = 7$), применение стандартного куративного подхода в виде системной индукционной химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) и химиолучевой терапии с цисплатином позволило добиться хотя и значимо меньших, чем у больных без отдаленных метастазов, но все же весьма впечатляющих результатов – 57% 5-летней общей выживаемости [45]. При этом в настоящее время получены однозначные доказательства, что и при метастатической болезни в случае ее чувствительности к системной терапии проведение локального контроля первичной опухоли значимо улучшает результаты лечения. Согласно результатам рандомизированного исследования, проведенного с включением взрослых больных с ранее не леченной первично-метастатической НФК, достигших полной или частичной ремиссии после завершения 6 циклов химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) [46], облучение первичной опухоли и зон регионального метастазирования позволило увеличить 2-летнюю общую выживаемость до 76,4% по сравнению с 54,5% в группе, получавшей только химиотерапию. В группе, получившей облучение опухоли, около четверти пациентов не имели прогрессирования заболевания к 2 годам наблюдения, в то время как при только системном лечении к этому сроку прогрессия заболевания была отмечена у всех пациентов.

Наши собственные данные также подтверждают неблагоприятный прогноз пациентов с исходно метастатическим заболеванием или рецидивами после ранее проведенного куративного лечения. Среди 20 больных 2 (10%) имели исходно метастатическую форму болезни – у обоих метастазы в кости скелета. У одного ребенка, описанного выше, прогрессирование произошло практически сразу после окончания лечения, однако на данный момент на фоне второй линии комбинированной химиоиммунотерапии (карбоплатин, паклитаксел, ниволумаб, ипилимумаб) отмечается стабилизация опухолевого процесса. У второго ребенка на фоне протокольной терапии была достигнута ремиссия, которая сохраняется по настоящее время, однако период наблюдения без прогрессии после окончания терапии пока составляет лишь 4 мес.

Результаты лечения больных с прогрессированием/рецидивом после попытки куративного лечения пока также остаются малоудовлетворительными – 2 из 3 больных погибли в ближайшие сроки после неудачи инициальной терапии. Однако пример нашего пациента с длительным (около 6 лет) контролем

рецидивного заболевания на фоне паллиативного лечения свидетельствует об оправданности подобных попыток, особенно с учетом того, что определенные надежды в лечении больных с рецидивами и первично-метастатической НФК в настоящее время связываются с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета. Согласно результатам имеющихся исследований, применение различных ингибиторов контрольных точек иммунитета с или без дополнительной химиотерапии позволяет добиться непосредственного эффекта у 20–40% больных, при этом у значимой части пациентов ремиссии являются стойкими (сохраняются на протяжении 1 года и более) [18, 37, 38, 46]. Это отчасти подтверждается и нашим пациентом с ранней прогрессией метастазов в кости, который на настоящий момент сохраняет контроль над заболеванием на фоне химиоиммунотерапии.

Также дополнительную надежду на улучшение эффективности лечения больных с метастатической формой НФК дают совсем недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования III фазы, показавшие эффективность поддерживающей терапии капецитабином, проводимой у пациентов, достигших контроля над заболеванием после завершения 4–6 циклов индукционной химиотерапии комбинацией капецитабина и цисплатина. При медиане наблюдения за выжившими больными, составившей 33,1 мес, медиана выживаемости без прогрессирования составила 35,2 мес у получавших поддерживающую терапию по сравнению с 9,1 мес у не получавших поддерживающей терапии после завершения индукционного лечения [47]. Пример нашего пациента с длительным (около 6 лет) контролем над рецидивным заболеванием в неко-

торой степени подтверждает эффективность применения данного препарата – достижение 2-летней ремиссии на фоне применения капецитабина после очередного, по счету пятого, рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НФК является одной из немногих злокачественных эпителиальных опухолей, встречающихся в детской популяции. Современные протоколы, предусматривающие проведение цисплатин-содержащей индукционной терапии и химиолучевого лечения, позволяют излечить большинство пациентов с локализованными и местно-распространенными стадиями заболевания. Однако прогноз больных с первично-метастатической формой НФК и рецидивами заболевания после ранее проведенного куративного лечения неблагоприятен. Использование альтернативных цитостатиков (гемцитабин) в качестве компонента индукционного лечения, включение ингибиторов контрольных точек иммунитета и поддерживающей терапии капецитабином в программу лечения больных с неблагоприятным прогнозом потенциально способно улучшить ее результативность, однако это требует проведения дополнительных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Rabaeva L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Литература

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Thompson L.D. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007; 1 (1): 81–6. DOI: 10.1007/s12105-007-0012-7
- Henle G., Henle W. Epstein–Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1976; 17: 1–7.
- Ayan I., Kaytan E., Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol* 2003; 4 (1): 13–21.
- Sultan I., Casanova M., Ferrari A., Rihani R., Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (2): 279–84.
- Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M., et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142 (3): 217–22.
- Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol* 2012; 22 (2): 144–53.
- Lo Y.M., Chan L.Y., Lo K.W., Leung S.F., Zhang J., Chan A.T., et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein–Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59 (6): 1188–91.
- Afquir S., Ismaili N., Alaoui K., Ahid S., Lotz J.P., Horn E., et al. Nasopharyngeal carcinoma in adolescents: a retrospective review of 42 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1767–73.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред.: Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Greene M.H., Fraumeni J.F., Hoover R. Nasopharyngeal cancer among young people in the United States: Racial variations by cell type. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1267–70.
- Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M., et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142 (3): 217–22.
- Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma [serial online]. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 23.
- Ayan I., Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 485–92.
- Lee A.W.M., Lydiatt W.M., Colevas A.D., et al.: Nasopharynx. In: Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., eds.: *AJCC*

- Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. Pp. 103–111.
16. Khor T.H., Tan B.C., Chua E.J., Chia K.B. Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1978; 29 (1): 27–30.
 17. Buehrlen M., Zwaan C.M., Granzen B., Lassay L., Deutz P., Vorwerk P., et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 2012; 118 (19): 4892–900.
 18. Casanova M., Bisogno G., Gandola L., Cecchetto G., Di Cataldo A., Basso E., et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer* 2012; 118 (10): 2718–25.
 19. Cheuk D.K., Billups C.A., Martin M.G., Roland C.R., Ribeiro R.C., Krasin M.J., Rodriguez-Galindo C. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2011; 117 (1): 197–206.
 20. Lee A.W., Ng W.T., Pan J.J., Chiang C.L., Poh S.S., Choi H.C., et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105 (3): 567–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.254
 21. Du T., Xiao J., Qiu Z., Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0219611.
 22. You R., Cao Y.S., Huang P.Y., Chen L., Yang Q., Liu Y.P., et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/threedimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy: A network meta-analysis. *Theranostics* 2017; 7: 4825–35.
 23. Ribassin-Majed L., Marguet S., Lee A.W.M., Ng W.T., Ma J., Chan A.T.C., et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35 (5): 498–505.
 24. Yan M., Kumachev A., Siu L.L., Chan K.K.W. Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51 (12): 1570–9.
 25. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J., Berkhof J., Slotman B.J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4604–12.
 26. Chen Y.P., Ismaila N., Chua M.L.K., Colevas A.D., Haddad R., Huang S.H., et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39 (7): 840–59. DOI: 10.1200/JCO.20.03237
 27. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R., Lim S.H., Goo J., Lee S.H., et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol* 2016; 118: 244–50.
 28. Liang H., Xia W.X., Lv X., Sun R. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): 6006. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6006
 29. Lee A.W., Tung S.Y., Ngan R.K., Chappell R., Chua D.T.T., Lu T.X., et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. *Eur J Cancer* 2011; 47: 656–66.
 30. Peng H., Chen L., Zhang Y., Li W.F., Mao Y.P., Zhang F., et al. Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A secondary analysis of a prospective phase III clinical trial. *Oncologist* 2016; 21: 1369–76.
 31. Lee A.W., Ma B.B., Ng W.T., Chan A.T. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *J Clin Oncol* 2015; 33 (29): 3356–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9347
 32. Yang Q., Cao S.M., Guo L., Hua Y.J., Huang P.Y., Zhang X.L., et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; 119: 87–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.007
 33. Zhang Y., Chen L., Hu G.Q., Zhang N., Zhu X.D., Yang K.Y., et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381 (12): 1124–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1905287
 34. Cao S.M., Yang Q., Guo L., Mai H.Q., Mo H.Y., Cao K.J., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; 75: 14–23.
 35. [Electronic resource]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed December 28, 2021).
 36. Zhang L., Huang Y., Hong S., Yang Y., Yu G., Jia J., et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388 (10054): 1883–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5
 37. Casanova M., Özyar E., Patte C., Orbach D., Ferrari A., Veyrat-Follet C., et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77 (2): 289–98.
 38. Жуков Н.В., Казакова Л.Л., Новичкова Г.А. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4): 205–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223
 39. Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Krasin M.J., Huang L., McCarville M.B., Hicks J., et al. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (35): 3369–76. DOI: 10.1200/JCO.19.01276
 40. Ma B.B., Hui E.P., Tung S.Y., Yuen K.K., King A., et al. Multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma—correlation with excision repair cross-complementing-1 polymorphisms. *Ann Oncol* 2009; 20 (11): 1854–9.
 41. Dourthe M.E., Bolle S., Temam S., Jouin A., Claude L., Reguerre Y., et al. Childhood nasopharyngeal carcinoma: State-of-the-art, and questions for the future. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40: 85–92.
 42. Rodriguez-Galindo C., Wofford M., Castleberry R.P., Swanson G.P., London W.B., Fontanesi J., et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 850–7.
 43. Sahai P., Mohanti B.K., Sharma A., Thakar A., Bhasker S., Kakkar A., et al. Clinical outcome and morbidity in pediatric patients with nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (2): 259–66.
 44. Mertens R., Granzen B., Lassay L., Bucsky P., Hundgen M., Stetter G., et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005; 104: 1083–9.
 45. Rusthoven C.G., Lanning R.M., Jones B.L., Amini A., Koshy M., Sher D.J., et al. Metastatic nasopharyngeal carcinoma: Patterns of care and survival for patients receiving chemotherapy with and without local radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017; 124 (1): 139–46. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.03.019
 46. Hsu C., Lee S.H., Ejadi S., Even C., Cohen R.B., Le Tourneau C., et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (36): 4050–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3675
 47. Fang W., Yang Y., Ma Y., Hong S., Lin L., He X., et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19 (10): 1338–50. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30495-9

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.01.2022
Принята к печати 23.03.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-78-88

Первые результаты проведения генетического скрининга и изучения генотип-фенотипических корреляций у пациентов с ретинобластомой из Беларуси

И.Е. Гурьянова¹, А.В. Любушкин¹, О.О. Макаревич¹, Д.Ю. Литвинова², В.Р. Вертёлко¹, Е.В. Волочник¹, Е.А. Полякова¹, А.А. Мигас¹, Н.Е. Конопля³

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь, Минск

²Белорусский государственный университет, Республика Беларусь, Минск

³Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, Минск

Контактная информация:

Гурьянова Ирина Евгеньевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь)
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
E-mail: guryanovairina85@gmail.com

Ретинобластома – это агрессивное онкологическое заболевание глаза, происходящее из клеток-предшественников фоторецепторов сетчатки, наиболее часто дебютирующее в детском возрасте. У 98% пациентов ретинобластома инициируется биаллельной инактивацией гена *RB1*, играющего важную роль в регуляции клеточного цикла и поддержании стабильности генома. Около 40% нарушений в гене *RB1* являются герминальными. Цель – провести анализ частоты герминальных нарушений гена *RB1* и их связи с клиническим фенотипом в группе белорусских пациентов с ретинобластомой. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В исследование включены 20 пациентов из неродственных семей (9 – с монолатеральной ретинобластомой, 11 – с билатеральной). У 2 из 11 пациентов с билатеральной ретинобластомой отмечен семейный анамнез заболевания. Геномную ДНК выделяли из суспензии лейкоцитов периферической крови. С полученной ДНК ставили серию полимеразных цепных реакций для амплификации фрагментов, включающих последовательности всех экзонов, регионы сплайс-сайтов и промоторные области. Детектирование нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов выполняли методом высокопроизводительного секвенирования. Наличие клинически значимых нарушений подтверждали методом автоматического секвенирования по Сэнгеру. Крупные поломки определяли методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции (MLPA) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При выявлении нарушения у пробанда выполняли генетическое исследование его кровным родственникам (обследованы 5 семей). У 14 пациентов выявлено 13 различных генетических нарушений, 4 из которых ранее не были идентифицированы у пациентов с ретинобластомой среди других популяций (экзон 3: с.350_351delTT, p.Phe117TyrfsTer2; экзон 8: с.861+2T>G; экзон 24: с.2520+4A>G; делеция экзона 16, 17). Все нарушения детектированы в гетерозиготном состоянии. В зависимости от типа генетические нарушения распределились следующим образом: 38,5% ($n = 5$) дефектов в сплайс-сайтах; 15,4% ($n = 2$) миссенс; 15,4% ($n = 2$) небольших делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания; 23% ($n = 3$) крупных делеций; 7,7% ($n = 1$) нонсенс. Герминальные нарушения определены в 33,3% (3/9) случаев с монолатеральной ретинобластомой и в 100% (11/11) – с билатеральной. У 10% пациентов определен наследственный характер ретинобластомы. При обследовании 5 семей у 3 пробандов выявленные нарушения определены как *de novo*. В статье представлены первые данные, полученные при генетическом исследовании белорусских пациентов с ретинобластомой. Методом секвенирования детектированы 78,6% нарушений, тогда как методами MLPA и FISH – 21,4%, что демонстрирует необходимость применения комплексного подхода. Среди спорадических нарушений в 66,6% (12/18) случаев была затронута герминальная линия, что подчеркивает важность использования генетического тестирования при диагностике и клиническом мониторинге пациентов с ретинобластомой.

Ключевые слова: ретинобластома, ген *RB1*, герминальные нарушения, молекулярно-генетическая диагностика, наследственная ретинобластома

Гурьянова И.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 78–88. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-78-88

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPO»

Received 20.01.2022
Accepted 23.03.2022

The first results of genetic screening and exploration of genotype-phenotype correlations in retinoblastoma patients from Belarus

I.E. Guryanova¹, A.V. Liubushkin¹, O.O. Makarevich¹, D.Yu. Litvinova², V.R. Vertelko¹, A.V. Valochnik¹, E.A. Polyakova¹, A.A. Migas¹, N.E. Konoplya³

¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus, Minsk

²Belarusian State University, Republic of Belarus, Minsk

³N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Republic of Belarus, Minsk

Retinoblastoma is an aggressive eye tumor originating from maturing cone precursors in the developing retina and most commonly seen in childhood. In 98% of patients, retinoblastoma is caused by bi-allelic inactivation of the *RB1* tumor suppressor gene. Approximately 40% of disorders in the *RB1* gene are germline. This study aimed to analyze the frequency of germline *RB1* variants in a cohort of Belarusian patients with retinoblastoma and to correlate the variants with clinical phenotypes. The study was approved by an Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. The study included 20 patients from unrelated families (9 patients with unilateral retinoblastoma, 11 – with bilateral). Two out of eleven patients with bilateral retinoblastoma had a positive family history. Genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells. Using polymerase chain reaction, we obtained fragments including sequences of all exons, regions of splice sites and promoter regions of the *RB1* gene. Nucleotide sequences of the obtained amplicons were detected by next-generation sequencing. All clinically significant variants were confirmed by Sanger sequencing. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) or fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were used to detect gross alterations. A genetic analysis of blood relatives was carried out for five probands with detected germline variants. We identified 13 different variants in 14 patients: 38.5% ($n = 5$) of them were defects in splice sites; 15.4% ($n = 2$) – missense mutations; 15.4% ($n = 2$) – small deletions (frameshift); 23% ($n = 3$) – large deletions; 7.7% ($n = 1$) – nonsense mutations. Four of these variants had not been previously reported in patients with retinoblastoma from other populations (exon 3: c.350_351delTT, p. Phe117TyrfsTer2; exon 8: c.861+2T>G; exon 24: c.2520+4A>G; Del of exons 16, 17). Germline mutations were detected in 33.3% (3/9) of patients with unilateral retinoblastoma and in 100% (11/11) of patients with bilateral disease. A genetic screening of relatives showed that three variants were *de novo*, and two variants were inherited from parents in families with a positive history of retinoblastoma. Here we reported the first results of genetic examination of Belarusian patients with retinoblastoma. Seventy-eight point six per cent (78.6%) of variants were detected by sequencing, 21.4% were identified with the help of the MLPA and FISH methods. Among sporadic cases, germline *RB1* variants were detected in 66.6% (12/18) of cases. A full range of screening techniques is required to achieve high sensitivity of detection in retinoblastoma patients. Our study also provides new evidence that will inform patient management and genetic counseling.

Key words: retinoblastoma, *RB1* gene, germinal disorders, molecular genetic diagnosis, hereditary retinoblastoma

Guryanova I.E. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 78–88.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-78-88

Ретинобластома – это агрессивная внутриглазная злокачественная нейроэктодермальная опухоль, возникающая из дифференцирующихся клеток-предшественников колбочек в развивающейся сетчатке, наиболее часто дебютирующая в детском возрасте [1]. Ежегодно в мире диагностируется примерно 9000 новых случаев ретинобластомы, что составляет 1 случай на 15 000–20 000 новорожденных без половых различий [2, 3]. Несмотря на то, что ретинобластома является наиболее часто встречающейся первичной внутриглазной злокачественной опухолью, на ее долю приходится около 3% всех онкологических состояний у детей [4]. Большинство (90%) случаев, как правило, диагностируется в возрасте до 3 лет, однако частота выявляемости на ранней стадии колеблется в разных географических регионах (медианы 14–30 мес) [5–7].

У 98% пациентов ретинобластома вызвана двухэтапной биаллельной инактивацией гена *RB1*, расположенного на 295,7 килобазах 13-й хромосомы (13q14), содержащего 27 кодирующих экзонов, включающих 928 аминокислот [8, 9]. В оставшихся 2% случаев ретинобластомы нарушения детектируются в генах *MYCN*, *BCOR* и *CREBBP* [10, 11]. Ген-онкосупрессор *RB1* кодирует белок pRB, который выполняет функцию регулятора клеточной пролиферации, а инактивация такого белка влечет за собой потерю контроля над клеточным циклом и в дальнейшем приводит к развитию доброкачественной ретиномы или злокачественной ретинобластомы [12]. Инактивация белка pRB происходит по причине различных нарушений в гене *RB1*, включая однонуклеотидные изменения, небольшие и большие вставки/делеции, потерю гетерозиготности, транслокации, гиперметилирование промотора и нарушения, возникшие в результате хромотрипсиса [11]. В отдельную группу выделяют пациентов с синдромом делеции длин-

ного плеча 13-й хромосомы, так как помимо ретинобластомы они имеют характерные дисморфические черты: низко посаженные ушные раковины с направленными кверху мочками, широкую переносицу, задержку развития и др. [13].

Нарушения, приводящие к ретинобластоме, могут быть как соматическими, так и затрагивать герминальную линию. В случае двусторонней ретинобластомы вероятность того, что нарушение является герминальным, составляет 98% [14]. В 5–15% случаев ретинобластомы имеют семейный анамнез, в остальных случаях они носят спорадический характер [14, 15]. Среди спорадических нарушений выделяют соматические (~60%) и герминальные (~40%) [15, 16]. Спорадические герминальные нарушения являются *de novo*, т. е. впервые возникшие у пациента и отсутствующие у родителей.

Ретинобластома может затрагивать один глаз (односторонняя/монологатеральная) или сразу оба глаза (двусторонняя/билатеральная). Примерно 25–35% случаев ретинобластомы составляют билатеральные и 65–75% – монологатеральные [17–20]. Третья форма ретинобластомы – трехсторонняя – встречается в 5% наследственных случаев и проявляется опухолями сетчатки и эпифиза [21].

Наиболее часто встречающимися клиническими признаками ретинобластомы на ранней стадии являются лейкокория (белый зрачковый рефлекс) и косоглазие. Как правило, родители замечают лейкокорию при фотовспышке, но часто принимают за оптическую иллюзию и не придают этому большого значения [22]. В связи с этим ретинобластома зачастую диагностируется уже на развитой стадии заболевания, что свидетельствует о высоком риске метастазирования и низком проценте сохранения глазного яблока [13].

Пациенты с наследственной (врожденной) ретинобластомой имеют повышенный риск развития

Correspondence:

Irina E. Guryanova,
a senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Research at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology
Address: 43 Frunzenskaya St., Borovlyany 223053, Minsk District, Belarus
E-mail: guryanovairina85@gmail.com

вторичных злокачественных новообразований, таких как остеосаркома, саркомы мягких тканей, меланома и др. [6, 7]. Ранняя диагностика и лечение необходимы для сохранения зрения и жизни пациентов с ретинобластомой, а выявление патогенных генетических нарушений имеет важное значение для прогнозирования и определения риска развития опухоли у родственников [23, 24].

Цель исследования – провести анализ частоты герминальных нарушений гена *RB1* и их связи с клиническим фенотипом в группе белорусских пациентов с ретинобластомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Пациенты

В молекулярно-генетическое исследование включены 20 пациентов детского возраста из неродственных семей, которые проходили обследование в период с 2010 по 2021 г. в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь) и у которых был сохранен биологический материал для поиска герминальных нарушений. Медиана возраста пациентов на дату обращения составила 12 месяцев и 20 дней (диапазон: 1 месяц 20 дней – 41 месяц 9 дней). Соотношение пациентов мужского и женского пола составило 1:1,5. Среди представленной выборки 45% ($n = 9$) пациентов имели моностеральную форму ретинобластомы, 55% ($n = 11$) – билатеральную. У 2 пациентов присутствовал семейный анамнез заболевания. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

Молекулярно-генетические методы исследования

Материалом исследования послужила периферическая кровь с антикоагулянтом К2 ЭДТА, экстракцию геномной ДНК осуществляли из ядросодержащих клеток методом фенол-хлороформной экстракции.

Дизайн праймеров осуществляли с использованием программного обеспечения Primer-BLAST (Primer designing tool, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Отсутствие на 3'-конце стабильных петель, неспособность формировать праймер-димеры, отсутствие кластеров повторяющихся нуклеотидов, альтернативных сайтов отжига прямого и обратного праймеров на ДНК человека в пределах одной хромосомы проверяли с помощью программы OligoCalc

(Oligonucleotide properties calculator, <http://biotools.nubic.northwestern.edu>) и гетеродимерного анализа в программе OligoAnalyzer (IDT SciTools, <https://www.idtdna.com>). Праймеры были подобраны таким образом, чтобы в ходе полимеразной цепной реакции амплифицировались не только последовательности экзонов, но и сплайс-сайты, а также промоторные области (таблица 1).

С выделенной ДНК проводили серию полимеразных цепных реакций на программируемом термодиспетчере Verity (Life Technologies, США). Наличие специфического продукта и отсутствие контаминации проверяли с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией в системе гель-документирования (BioRad Gel Doc 2000, США). Полученные ампликоны для каждого пациента смешивали в равном соотношении в зависимости от их концентрации и длины амплифицируемого фрагмента, очистку смеси выполняли набором реагентов PureLink PCR Purification Kit (Life Technologies, США).

Количественную оценку полученной смеси выполняли на флуориметре Qubit 3.0 (Life Technologies, США). Приготовление библиотеки для высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) выполняли с использованием набора реагентов Nextera XT (Illumina, США). NGS осуществляли на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Все клинически значимые изменения в нуклеотидной последовательности подтверждали с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Scientific, США) с использованием набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США).

Определение больших генетических нарушений выполняли методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Scientific, США), используя набор реагентов SALSA MLPA Probemix P047 (MRC Holland, Нидерланды), включающий олигонуклеотидные зонды для гена *RB1*.

Молекулярно-цитогенетические методы исследования

Для молекулярно-цитогенетического исследования использовали метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Материалом послужили клетки периферической крови, фиксированные при помощи раствора Карнуа (ледяная уксусная кислота и метанол в соотношении 3:1). Исследования проводили с использованием одноцветного зонда LSI RB1 SpectrumOrange (Abbott Molecular, США) для определения хромосо-

Таблица 1

Последовательности праймеров для амплификации кодирующих регионов и прилегающих к ним сплайс-сайтов, промоторной области гена *RB1*

Table 1

Primer sequences for the amplification of exons, splice sites and the promoter region of the *RB1* gene

Название Name	Последовательность нуклеотидов (5'–3') Nucleotide sequence (5'–3')	Температура (t°) отжига праймеров Primer annealing temperature (t°)	Длина продукта (bp) Product length (bp)
RB1_Prom1_F	AAGTTCGGCACCTATCAGCG	60,46	334
RB1_Prom1_R	TAAACTGGGAAACCTGGCGT	59,52	
RB1_Prom2_F	TAGCCAGATATCCCTGCGG	59,02	418
RB1_Prom2_R	TCCCGACTCCCGTTACAAAA	58,95	
RB1_1ex_F	TCCGGTTTTTCTCAGGGGAC	59,60	468
RB1_1ex_R	CTCGCCAAAGAACCAGAAT	60,04	
RB1_2ex_F	TCACAGAAGTGTGTTGCTGCT	58,63	580
RB1_2ex_R	GTGCCCGGCCTCAAACATT	61,28	
RB1_3ex_F	CTGACCCCTAAAGTTCCACA	57,50	603
RB1_3ex_R	TCCAGGACACAACTGCTACC	59,93	
RB1_4ex_F	CTCTTCTTGACCCTTCGTTTTCT	58,62	501
RB1_4ex_R	AGCTAACATTAAAAGGGACAAGTCT	58,46	
RB1_5ex_F	TGGGAAAATCTACTTGAACTTTGTT	57,35	428
RB1_5ex_R	CTGTCCTGAATCAATCCACCTT	58,66	
RB1_6ex_F	TGCACAAAAAGAACACCCAA	57,31	386
RB1_6ex_R	GAAAGGGAGGGAAGATGGAAT	57,04	
RB1_7ex_F	ACTCTACCCTGCGATTTTCTCTC	59,87	428
RB1_7ex_R	TCTTGTCTCCAAACCTCCA	58,19	
RB1_8ex_F	GGGAGCAGAGTAGAAGAGGGA	60,06	566
RB1_8ex_R	TCAGTGATCCAGAGTGAGGG	58,82	
RB1_9ex_F	AGCCACTACACTTCAGCCTA	58,06	329
RB1_9ex_R	TCCTCCCTCCACAGTCTCAA	59,51	
RB1_10ex_F	ATTGCATGCGAACTCAGTGT	58,47	519
RB1_10ex_R	AGCCATTATCTTTGGTGCACAT	59,23	
RB1_11ex_F	ACATAATGGAAAGAGACCCACA	57,70	367
RB1_11ex_R	AACGTGAACAAATCTGAAACACT	57,44	
RB1_12ex_F	GAGACAAGTGGGAGGCGAGT	60,32	448
RB1_12ex_R	GGAAGAATGGTGAGCAAGGC	59,19	
RB1_13ex_F	TGCTTATGTTCAAGTAGTTGTGGT	58,03	414
RB1_13ex_R	CATACACAGGCAGCAGGGAT	59,82	
RB1_14ex_F	GCTTTTGTGTTGTCTTGGCG	58,80	452
RB1_14ex_R	ATGATCTTGATGCCTTGACCT	57,05	
RB1_15-16ex_F	AATTCAATGCTGACACAAATAAGG	56,48	489
RB1_15-16ex_R	ACTCAGAAGAGAAGCCTAGTG	56,49	
RB1_17ex_F	GCTTACACTCAAAATTGGAAGGCT	60,02	534
RB1_17ex_R	TTCCACTTGATCCTTGGGCT	58,92	
RB1_18ex_F	TTGCCACTGTCAATTGTGCC	59,61	480
RB1_18ex_R	GCCAACTCTGCCATGAAAACCT	59,38	
RB1_19ex_F	AGTAATCCCCAGGAAAAGCCA	59,00	543
RB1_19ex_R	TGAATAGTCAAGAAAAGATCTCGCA	58,03	
RB1_20ex_F	TGGGGGAAAGAAAAGAGTGGT	59,14	488
RB1_20ex_R	ACTGCACTCTAGCCTGGGTAA	60,55	
RB1_21ex_F	AATAACTCTGTAGATTAACCT	49,94	411
RB1_21ex_R	TTACCCTTATCTTTCCAATTCT	52,45	
RB1_22-23ex_F	AAGAGCAGCTATAATCCAAG	52,44	664
RB1_22-23ex_R	CTTATTTGAAATGAAGAATGC	49,48	
RB1_24ex_F	CAGTGGTTCTAGGGTAGAGGT	57,90	283
RB1_24ex_R	TGCAATATGCCTGGATGAGGT	59,50	
RB1_25ex_F	ATGGGAAAAGACAGGAGGAT	55,78	467
RB1_25ex_R	AATTGGTATAAGCCAGGAGC	55,17	
RB1_26ex_F	AACCACCTGTATTTGTGAGAACCA	58,80	381
RB1_26ex_R	TGCATAAACAACCTGCCAACT	59,30	
RB1_27ex_F	TGAGCGCCATCAGTTTGACA	60,25	506
RB1_27ex_R	CAGGCTGGGTTATCAGGAC	59,82	

Примечание. F – прямой праймер; R – обратный праймер.
Notes. F – forward primer; R – reverse primer.

много региона 13q14 (RB1) под флуоресцентным микроскопом Leica DMLB (Leica, Германия). При необходимости уточнения полученных результатов дополнительно использовали двухцветный зонд LSI 13q14 SpectrumOrange/13q34 SpectrumGreen (Abbott Molecular, США).

Анализ результатов молекулярно-генетических и цитогенетических методов исследования

Предобработку данных NGS (оценка качества, тримминг и фильтрация) проводили с использованием программных решений FastQC (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk>) и Trimmomatic (<http://www.usadellab.org>). Референсную последовательность (сборка генома HG19) и все необходимые для анализа файлы брали с платформы/ресурса UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). Процедуру выравнивания библиотеки на подготовленную референсную последовательность проводили с использованием программы BWA (версия 0.7.17, <http://bio-bwa.sourceforge.net>). Последующую обработку результатов (фильтрация, дедупликация, рекалибровка) проводили в программах Samtools (версия 1.7, <http://samtools.sourceforge.net>) и Picard (версия 2.26.7, <https://broadinstitute.github.io>). Для поиска и аннотации полученных вариантов использовали модули GATK (версия 4.2.3.0, <https://gatk.broadinstitute.org>) и Annovar (<https://annovar.openbioinformatics.org>) соответственно. Фильтрацию и форматирование результатов аннотации проводили с использованием разработанного модуля. Анализ патогенности выявленных нарушений осуществляли для вариантов с частотой встречаемости в популяции < 1%. Результаты NGS анализировали, используя облачный интерфейс BaseSpace (Illumina, США) и IGV (Broad Institute, Великобритания). Результаты автоматического секвенирования по Сэнгеру анализировали с использованием специализированных программных обеспечений Sequencing Analysis 7.0 (Applied Biosystems, США) и BioEdit (Bioedit Ltd, США). Выявленные однонуклеотидные варианты анализировали с применением онлайн-программ предсказания патогенности PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu>), Variant Effect Predictor (<http://www.ensembl.org/index.html>), SIFT (<http://sift.jcvi.org>), Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Полученные результаты MLPA интерпретировали с использованием программного обеспечения Coffalyser (версия 210604.1451, MRC Holland, Нидерланды). При цитогенетическом исследовании препарата суспензионной культуры анализировали 100–200 интерфазных ядер (в зависимости от клеточности и наличия клеток с aberrантным расположением сигналов). При определении делеции региона 13q14 (RB1) положительным

считали результат, при котором наблюдался только 1 сигнал флуорохрома в нуклеусах исследуемого образца. Анализ и регистрацию данных осуществляли в соответствии с рекомендациями ISCN2016 [25]. Уникальность полученных результатов определяли в публичных базах данных [8, 26, 27].

Поиск выявленного генетического нарушения у кровных родственников первой линии

Биологический материал для выполнения генетического исследования был сохранен от 11 кровных родственников первой линии (9 взрослых (мама/папа), 3 ребенка (братья)) и 5 пробандов, у которых в ходе исследования выявлены патогенетически значимые нарушения. У 2 из 11 родственников была диагностирована ретинобластома до выполнения генетического тестирования. Информированное согласие на выполнение исследований было получено. Генетический анализ в группе кровных родственников первой линии осуществляли методом автоматического секвенирования по Сэнгеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате нашего исследования выявлено 13 различных герминальных нарушений у 14 пациентов. Методом MLPA в гене *RB1* детектированы 2 крупные поломки: делеция экзонов 1–23 и делеция экзонов 16, 17, а методом FISH – делеция длинного плеча хромосомы 13 (Del13q14). NGS-исследование кодирующих областей гена *RB1* и прилегающих к ним сплайс-сайтов выявило 10 различных нарушений среди 11 пациентов. У 2 пациентов определено одинаковое однонуклеотидное нарушение в регионе сплайс-сайта экзона 6 (с.607+1G>T), описанное в литературе среди пациентов как с монолатеральной, так и с билатеральной ретинобластомой [14]. У 6 пациентов анализ данных проведенного генетического исследования клинически значимых нарушений не выявил. Таким образом, в 78,6% (11/14) случаев нарушения выявлены методом NGS, остальные – методами MLPA и FISH, что подчеркивает важность использования как методов для определения небольших нарушений, так и методов для детектирования крупных поломок (таблица 2).

Четыре нарушения ранее не были идентифицированы у пациентов с ретинобластомой среди других популяций: в экзоне 3 делеция 2 нуклеотидов, приводящая к преждевременному стоп-кодону (с.350_351delTT; p.Phe117TyrfTer2); однонуклеотидные замены в регионах сайтов сплайсинга экзона 8 (с.861+2T>G) и экзона 24 (с.2520+4A>G); делеция экзонов 16, 17. Все выявленные генетические нарушения детектированы в гетерозиготном состоянии. Впервые выявленные в когорте белорусских паци-

ентов нарушения в сплайс-сайтах находятся в регионах, изменения в которых уже были ассоциированы с ретинобластомой [8, 26, 27].

В зависимости от типа генетические нарушения распределились следующим образом: 38,5% ($n = 5$) дефектов в сплайс-сайтах; 15,4% ($n = 2$) миссенс; 15,4% ($n = 2$) небольших делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания; 23% ($n = 3$) крупных делеций; 7,7% ($n = 1$) нонсенс (таблица 2).

Пациент (№20) с делецией длинного плеча хромосомы 13 имел явные фенотипические отличия, не свойственные пациентам с другими типами нарушений. Его клинический портрет включал низко посаженные ушные раковины, повернутые кверху мочки ушей, широкую переносицу, задержку психомоторного и речевого развития, наличие эпилепсии в анамнезе, увеличение шишковидной железы с мелкой кистой и с гетерогенным контрастированием,

признаки незавершенной миелинизации с наружной гидроцефалией.

Еще в 2005 г. J.R. Valverde и соавт. провели метаанализ, включающий 925 опубликованных нарушений, показавший, что доминирующим типом герминального нарушения в гене *RB1* является нонсенс, встречающийся в 43% (398/925) случаев [28]. Подобное распределение продолжает сохраняться в национальных исследованиях и за последние годы: у пациентов из Нидерландов нонсенс-нарушения описаны в 37% (69/187) случаев, из Иордании – в 42% (15/36), из Сингапура – в 54% (13/24) [29–31]. В когорте белорусских пациентов доминирующими явились сплайсинг-нарушения, встречающиеся у 42,9% (6/14) пациентов, а нонсенс-нарушения были определены всего в 7,1% (1/14) случаев. Возможно, это различие связано с небольшой выборкой пациентов с герминальными нарушениями в гене *RB1*

Таблица 2

Клинико-генетические данные, полученные по результатам исследования гена *RB1* в когорте пациентов из Беларуси

Table 2

Clinical features and pathogenic variants of the *RB1* gene identified in the retinoblastoma patients from Belarus

№ пациента Patient №	Выявленное нарушение Detected variant		Экзон Exon	dbSNP ID	Источник Source	Форма ретинобластомы Type of retinoblastoma	Тип нарушения Type of variant	Тип наследования Mode of inheritance
	по кодирующей последовательности coding sequence	по белку protein						
1	Del 16–17	–	16–17	–	Наши данные Our findings	Билатеральная Bilateral	Large del	Нет данных NA
2	c.607+1G>T	–	6	CS961677	Lohmann (1996) Am J Hum Genet 58, 940	Монолатеральная Unilateral	Splicing	Нет данных NA
4	c.958C>T	p.Arg320Ter	10	CM941205	Cowell et al. (1994) Eur J Hum Genet	Билатеральная Bilateral	Nonsense	Нет данных NA
5	c.861+2T>G	–	8	–	Наши данные Our findings	Билатеральная Bilateral	Splicing	Нет данных NA
6	Del 1–23ex	–	1–23	CG158882	Sagi et al. (2015) Fam Cancer	Билатеральная Bilateral	Large del	Нет данных NA
7	c.350_351delTT	p.Phe117TyrfsTer2	3	–	Наши данные Our findings	Билатеральная Bilateral	Frameshift	Нет данных NA
10	c.658C>G	p.Leu220Val	7	CM152154	Guan et al. (2015) Fam Cancer	Билатеральная Bilateral	Missense	Нет данных NA
11	c.607+1G>T	–	6	CS961677	Lohmann et al. (1996) Am J Hum Genet	Монолатеральная Unilateral	Splicing	Наследственный Hereditary
12	c.2134T>C	p.Cys712Arg	21	CM981702	Cowell et al. (1998) Oncogene	Монолатеральная Unilateral	Missense	<i>de novo</i>
14	c.1050-1G>A	–	11	CS0910369	Parsam et al. (2009) J Genet	Билатеральная Bilateral	Splicing	Нет данных NA
17	c.164delC	p.Pro55LeufsTer10	2	CD167927	Ossandón et al. (2016) Arch Soc Esp Oftalmol	Билатеральная Bilateral	Frameshift	<i>de novo</i>
18	c.2520+4A>G	–	24	–	Наши данные Our findings	Билатеральная Bilateral	Splicing	Наследственный Hereditary
19	c.1215+1G>A	–	12	CS890133	Dunn et al. (1989) Mol Cell Biol	Билатеральная Bilateral	Splicing	<i>de novo</i>
20	Del 13q14	–	–	OMIM#613884	Motegi et al. (1983) Hum Genet	Билатеральная Bilateral	Large del	Нет данных NA

Note. NA – data not available.

($n = 14$), но также, возможно, что данный тип более свойственен пациентам Республики Беларусь, поскольку в исследовании, проведенном в Китае, при также небольшой выборке ($n = 9$) доминирующая частота встречаемости нонсенс-нарушений сохранилась (45%; 4/9) [32]. В то же время в исследовании, выполненном во Вьетнаме, среди 18 пациентов с врожденными нарушениями в гене *RB1* доминирующими явились нарушения в регионах сплайс-сайтов, детектированные в 50% (9/18) случаев, а нонсенс-нарушения уже в 28% (5/18) [33]. Кроме того, существует открытый вопрос: считать процентное распределение по типам нарушений среди всех случаев или только среди уникальных? Например, в исследовании пациентов с ретинобластомой из Нидерландов среди 187 герминальных нарушений всего 144 были уникальными [29]. Таким образом, при исследовании большого числа пациентов расчет процентного распределения по типам нарушений среди всех детектированных случаев герминальных нарушений может привести к искажению результатов. Например, в 2022 г. в международной базе данных числится 1079 уникальных нарушений в гене *RB1*, среди которых наибольшее количество приходится на небольшие делеции и вставки (31,5%; 340/1079), второе место занимают сплайсинг-нарушения (18,7%; 202/1079), а нонсенс-нарушения занимают только третье место (16,1%; 174/1079) [26].

В нашем исследовании герминальные нарушения определены у 33,3% (3/9) пациентов с монолатеральной ретинобластомой и у 100% (11/11) с билатеральным поражением. Из этого следует, что в 70% (14/20) случаев из когорты белорусских пациентов при генетическом исследовании гена *RB1* в ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, определены врожденные нарушения. Поиск семейного генетического нарушения был выполнен для 11 кровных родственников из 5 неродственных семей (пробанды №11, 12, 17–19). У 2 пациентов подтверждена наследственная форма ретинобластомы, у 3 – *de novo*. (рисунок 1). Приводим клиническое описание семей, взятых в исследование.

Семьи с положительным наследственным анамнезом

Семья №1. Пробанд – мальчик 2020 года рождения, возраст обращения к офтальмологу – 6,1 месяца, без жалоб. Осмотр пациента показал в левом глазу опухолевый очаг, расположенный в заднем полюсе, в том числе в макулярной зоне, имеющий основание около 3 диаметров диска зрительного нерва, высотой до 1,6 мм, диск зрительного нерва интактен. Диагноз: монолатеральная ретинобластома левого глаза, группа B, Ia по классификации Reese–Ellthworth. После определения генетического нарушения с.607+1G>T у

Рисунок 1

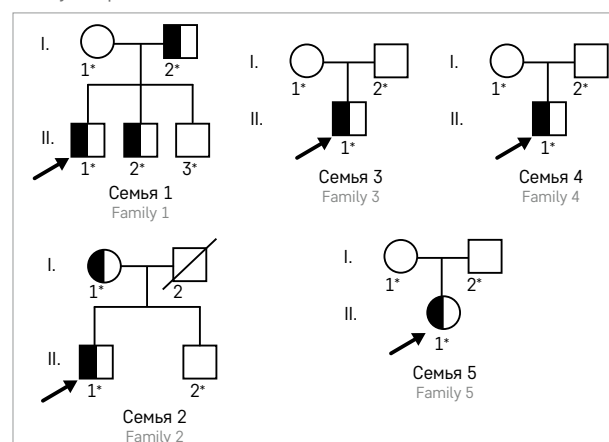
Результаты проведенного молекулярно-генеалогического исследования

* – образцы ДНК, которым выполнен поиск семейного нарушения. Образцы ДНК без отличий в референсных последовательностях исследуемой области выделены белым, образцы с детектированным нарушением в гетерозиготе закрашены наполовину черным. Стрелкой обозначены пробанды. Семья 1 – родственники пациента №11 (с.607+1G>T); семья 2 – родственники пациента №18 (с.2520+4A>G); семья 3 – родственники пациента №12 (р.Cys712Arg); семья 4 – родственники пациента №17 (р.Pro55LeufsTer10); семья 5 – родственники пациента №19 (с.1215+1G>A)

Figure 1

Pedigrees of families with retinoblastoma

* – individuals in whom sequencing analysis was performed. Blank symbols denote unaffected subjects, while half black symbols indicate affected patients. The probands are indicated by arrows. Family 1 – relatives of patient No. 11 (с.607+1G>T); family 2 – patient No. 18 (с.2520+4A>G); family 3 – patient No. 12 (р.Cys712Arg); family 4 – patient No. 17 (р.Pro55LeufsTer10); family 5 – patient No. 19 (с.1215+1G>A)



пробанда (пациент №11) проведено генетическое тестирование по детектированию данного нарушения у кровных родственников: мать, отец и 2 брата. Результат: при исследовании образцов ДНК у отца (1987 года рождения, без проявлений ретинобластомы) и одного из братьев (2018 года рождения, монолатеральная ретинобластома) выявлено генетическое нарушение с.607+1G>T, у матери (1990 года рождения) и второго брата (2013 года рождения) не выявлено семейного нарушения гена *RB1*. Наследственная форма ретинобластомы у пробанда подтверждена (рисунок 2А). Данное генетическое нарушение описано в литературе как имеющее эффект родительского происхождения: при унаследовании поврежденного аллеля по материнской линии развитие ретинобластомы отмечено в 10% случаев, по отцовской – в 68% [34]. Это объясняется различным метилированием CpG85-островок интрона 2, которое вызывает смещение экспрессии гена *RB1* в пользу материнского аллеля. Кроме этого, особенностью данного нарушения является то, что его можно детектировать у пациентов как с билатеральной ретинобластомой, так и с монолатеральной [34].

Семья №2. Пробанд – мальчик, возраст манифестации – 11 месяцев. В возрасте 6 месяцев

на плановом осмотре офтальмолога патологий не выявлено. При повторном осмотре в возрасте 11 месяцев обнаружены образования обоих глазных яблок. Со слов мамы, лейкокории и косоглазия не наблюдалось. При осмотре: по верхней и нижней назальным сосудистым аркадам выявлено по одному опухолевому белесоватому узлу, размером 1,5–2 диаметра диска зрительного нерва на границе средней и крайней периферии, слева – опухолевый узел с кальцинатом, прилегающий к макулярной зоне, размером более 10 диаметров диска зрительного нерва, с перифокальной отслойкой сетчатки; назальнее диска зрительного нерва, прилегая к нему, расположен второй опухолевый узел с небольшой отслойкой сетчатки и с кальцинатами; на крайней периферии у зубчатой линии – третий опухолевый узел основанием до 1 диаметра диска зрительного нерва. Диагноз: билатеральная ретинобластома, группа A, Ia по классификации Reese–Ellsworth правого глаза; группа B, IVa по классификации Reese–Ellsworth левого глаза. Семейный анамнез: ретинобластома у матери, родная сестра матери умерла в раннем детстве, со слов родственников, также страдала ретинобластомой. После определения генетического нарушения с.2520+4A>G у пробанда (пациент №18) проведено генетическое тестирование по детектированию данного нарушения у кровных родственников: матери и брата. Результат: у матери нарушение с.2520+4A>G выявлено, у брата – не выявлено (рисунок 2Б). Нарушение с.2520+4A>G ранее не было идентифицировано среди пациентов с ретинобластомой в других популяциях.

Семьи без наследственного анамнеза

Семья №3. Пробанд – мальчик. В возрасте 1 года и 3 месяцев родители отметили свечение зрачка правого глаза белым цветом, однако к офтальмологу обратились спустя 4 мес. Осмотр показал наличие экзофитного опухолевого узла справа (основание 14 мм, высота 12 мм), перифокальную отслойку сетчатки до 2 мм высотой и субретинальные отсевы. Диагноз: монолатеральная ретинобластома правого глазного яблока, группа D, Vb по классификации Reese–Ellsworth. Семейный анамнез не отягощен. После определения генетического нарушения с.2134T>C у пробанда (пациент №12) проведено генетическое тестирование по детектированию данного нарушения у кровных родственников: матери и отца. Результат: в образцах ДНК матери и отца пробанда генетическое нарушение с.2134T>C не выявлено (рисунок 3А). На основании этого нарушение у пациента №12 классифицировано как *de novo*.

Семья №4. Пробанд – мальчик, возраст манифестации – 11 месяцев. При плановом осмотре в 6 месяцев офтальмологом отмечены изменения,

Рисунок 2

Визуализация результатов автоматического секвенирования семей с наследственной формой ретинобластомы

А – семья 1 (нарушение с.607+1G>T); Б – семья 2 (нарушение с.2520+4A>G)

Figure 2
Sanger sequencing results in families with hereditary retinoblastoma

A – family 1 (variant c.607+1G>T); Б – family 2 (variant c.2520+4A>G)

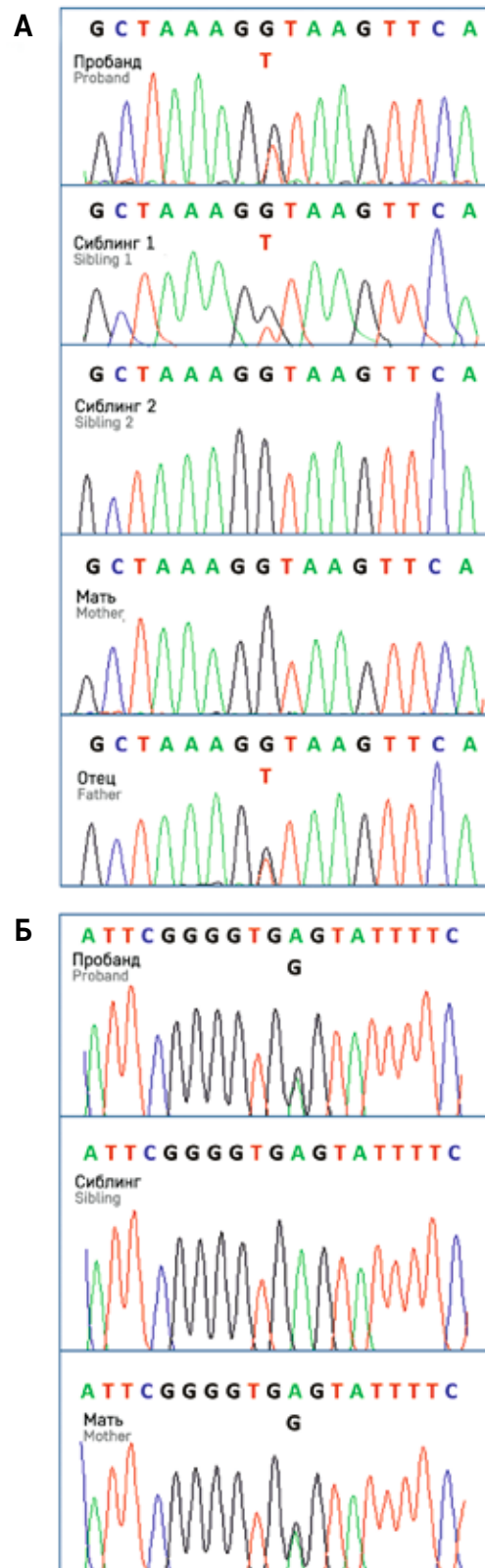
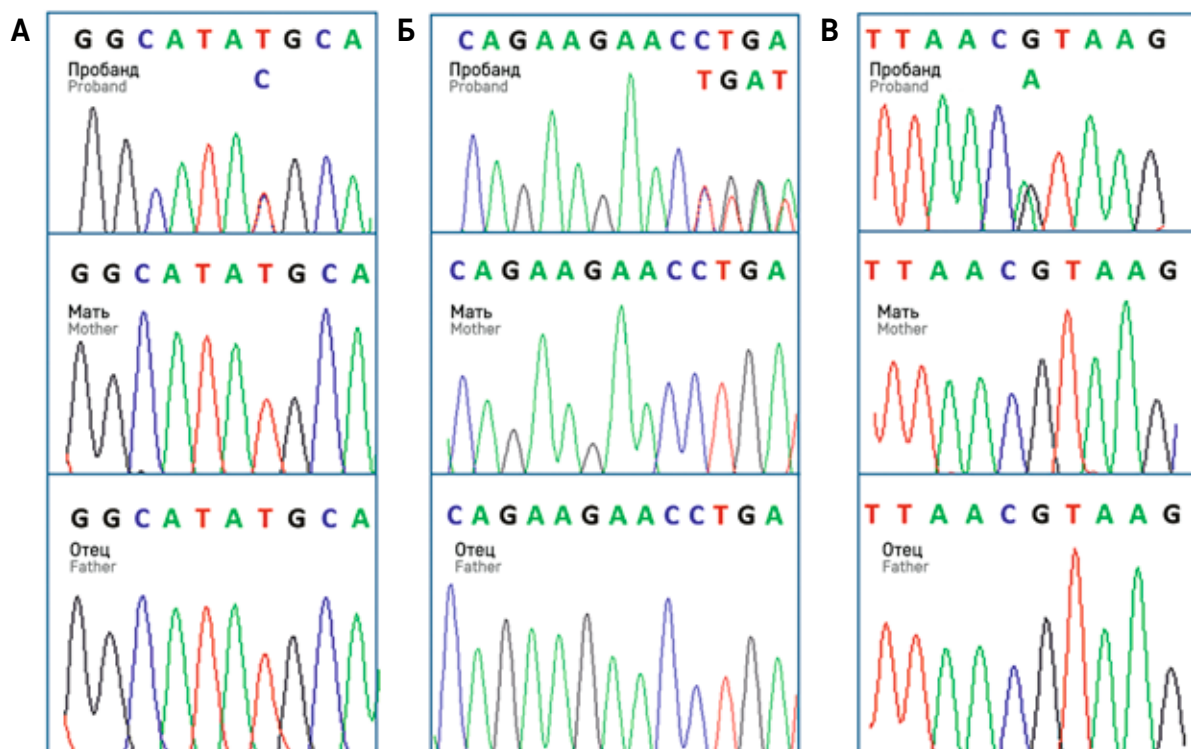


Рисунок 3

Визуализация результатов автоматического секвенирования семей пациентов с нарушением в гене *RB1 de novo*
 А – семья 3 (нарушение с.2134Т>С); Б – семья 4 (нарушение с.164delС); В – семья 5 (нарушение с.1215+1G>А)

Figure 3

Sanger sequencing results in families of the patients with *de novo* mutations in the *RB1* gene
 А – family 3 (variant c.2134T>C); Б – family 4 (variant c.164delC); В – family 5 (variant c.1215+1G>A)



рекомендован повторный осмотр через 3 мес. При повторном осмотре в возрасте 11 месяцев: в заднем полюсе правого глаза имеется выстоящий белый очаг с захватом зоны зрительного нерва, субтотально заполняющий полость глазного яблока, тотальная отслойка сетчатки (экзофитный характер роста); слева в проекции зрительного нерва, назальнее его диска выявлены опухолевые узлы, выстоящие в полость стекловидного тела, перифокальная локальная отслойка сетчатки, диск зрительного нерва визуализировался частично с назальной стороны, в макулярной зоне наличие отслойки сетчатки, над опухолевыми узлами визуализируется единичный отсев в стекловидном теле в виде сферы. Диагноз: билатеральная ретинобластома, группа D–E, Vb по классификации Reese–Ellthworth. Семейный анамнез не отягощен. После определения генетического нарушения с.164delC у пробанда (пациент №17) проведено генетическое тестирование по детектированию данного нарушения у кровных родственников: матери и отца. Результат: в образцах ДНК матери и отца пробанда генетическое нарушение с.164delC не выявлено (рисунок 3Б). На основании этого нарушение у пациента №17 классифицировано как *de novo*.

Семья №5. Пробанд – девочка, возраст клинического дебюта – 4 месяца. В возрасте 2 месяцев

отмечено присутствие нистагма. При повторном осмотре в возрасте 4 месяцев определены 3 субретинальных узла назальнее диска зрительного нерва и вокруг него с субретинальными отсевами и экссудативной отслойкой сетчатки правого глаза, а также опухолевый узел в заднем полюсе, в том числе в макулярной зоне с субретинальными отсевами и отслойкой сетчатки левого глаза. Диагноз: билатеральная ретинобластома IVa справа, IIIa слева по классификации Reese–Ellthworth. Случаев ретинобластомы в семье не зафиксировано, однако известно, что за полгода до беременности мать пробанда перенесла тиреодэктомия, полихимиотерапию, курсы радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы. После определения генетического нарушения с.1215+1G>A у пробанда (пациент №19) проведено генетическое тестирование по детектированию данного нарушения у кровных родственников: матери и отца. Результат: в образцах ДНК матери и отца пробанда генетическое нарушение с.1215+1G>A не выявлено (рисунок 3В). На основании этого нарушение у пациента №19 классифицировано как *de novo*.

Таким образом, согласно полученным нами данным, у 100% пациентов с билатеральной ретинобластомой выявлены врожденные нарушения, у 10% нарушения имели наследственный характер, что

соответствует данным из литературных обзоров [14, 15]. Среди спорадических нарушений в 66,6% (12/18) случаев затронута герминальная линия, что отличается более чем на 20% от общепринятого распределения [15, 16]. Однако в исследовании, проведенном в Таиланде, опубликованном в 2018 г., также в 58% случаев нарушения были герминальными без наследственного анамнеза, 48% из них были определены методом секвенирования и 10% – методом MLPA [35]. Это подчеркивает важность внедрения во многих странах комплекса молекулярно-генетических методов в диагностический процесс, ведь получаемые результаты в дальнейшем могут повлечь за собой изменение общепринятого распределения характера нарушений у пациентов без семейного анамнеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе нами впервые представлены результаты генетического исследования в группе белорусских пациентов с ретинобластомой. Показана значимость применения комплексного подхода для достижения наиболее точных результатов при выявлении врожденных нарушений. Кроме того, в

этом исследовании для определения нуклеотидных последовательностей гена *RB1* впервые в Беларуси был применен экономичный и эффективный метод – целевое высокопроизводительное секвенирование, что позволило расширить спектр выявляемых герминальных патогенетически значимых вариантов гена *RB1*. Поскольку у пациентов с наследственной (врожденной) ретинобластомой отмечен повышенный риск развития вторичных злокачественных новообразований, мы предполагаем, что применение генетического тестирования при диагностике и осуществлении клинического мониторинга у них является обоснованным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Guryanova I.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9696-3949>

Makarevich O.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-324X>

Valochnik A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-0575>

Polyakova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-6622>

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

Литература

- Liu J., Ottaviani D., Sefta M. A high-risk retinoblastoma subtype with stemness features, dedifferentiated cone states and neuronal/ganglion cell gene expression. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 1–20. DOI: 10.1038/s41467-021-25792-0
- OMIM Entry – #180200 – Retinoblastoma; RB1 [Electronic resource]. Available at: <https://www.omim.org/entry/180200?search=RB1&highlight=rb1> (accessed December 25, 2021).
- Bornfeld N., Lohmann D., Bechrakis N. Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2020; 117 (4): 389–402. DOI: 10.1007/s00347-020-01081-x
- Alkatan H.M., Al Marek F., Elkhamary S. Demographics of pediatric orbital lesions: A tertiary eye center experience in Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health* 2019; 9 (1): 3–10. DOI: 10.2991/jegh.k.181224.001
- Liu Z., Yang Q., Cai N. Enigmatic differences by sex in cancer incidence: evidence from childhood cancers. *Am J Epidemiol* 2019; 188 (6): 1130–5. DOI: 10.1093/aje/kwz058
- Tomar A.S., Finger P.T., Gallie B. Global retinoblastoma treatment outcomes: association with national income level. *Ophthalmology* 2021; 128 (5): 740–53. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.09.032
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol* 2020; 6 (5): 685–95. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6716
- Ensembl genome browser 104 [Electronic resource]. Ensembl release 97. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed December 28, 2021).
- Zou Y., Li J., Hua P. Spectrum of germline mutations in RB1 in Chinese patients with retinoblastoma: Application of targeted next-generation sequencing. *Mol Vis* 2021; 27: 1–16.
- Kooi I.E., Mol B.M., Massink M.P.G. Somatic genomic alterations in retinoblastoma beyond RB1 are rare and limited to copy number changes. *Sci Rep* 2016; 6 (1): 1–11. DOI: 10.1038/srep25264
- Francis J.H., Richards A.L., Mandelker D.L. Molecular changes in retinoblastoma beyond RB1: Findings from next-generation sequencing. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (1): 149–61. DOI: 10.3390/cancers13010149
- Nummi K., Kivelä T. Retinoblastoma in Finland, 1964–2014: incidence and survival. *Br J Ophthalmol* 2021; 105 (1): 63–9. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315744
- Munier F., Beck-Popovich M., Chantada G. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res* 2020; 73: 5. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.005
- Ishaq H., Patel B. Retinoblastoma; Florida: StatPearl. Treasure Island; 2021 [Updated 2021 Aug 11]. [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545276/> (accessed 06.01.2022).
- Sheehan A.P. Retinoblastoma: Early diagnosis is crucial. *J Pediatr Health Care* 2020; 34 (6): 601–5. DOI: 10.1016/j.pedhc.2020.06.006
- Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В. и др. Эффект

- родительского происхождения мутации в гене *RB1* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. Медицинская генетика 2019; 18 (8): 21–8. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08
17. Balmer A., Zografos L., Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006; 25 (38): 5341–9. DOI: 10.1038/sj.onc.1209622
 18. Gallie B., Ellsworth R., Abramson D., Phillips R. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer* 1982; 45 (4): 513–21.
 19. Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Немцова М.В., Бабенко О.В., Кузнецова Е.Б., Землякова В.В. и др. Структурно-функциональный анализ опухолевых геномов и разработка тест-систем для ранней диагностики, прогноза течения и оптимизации терапии злокачественных новообразований. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 68 (9): 7–14.
 20. Mustafa M., Mohammad M., Abdelghani T. Impact of RB1 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
 21. Skalet A.H., Gombos D.S., Gallie B.L. Screening children at risk for retinoblastoma: Consensus report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology* 2018; 125 (3): 453–8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.001
 22. Garza-Garza L.A., Ruiz-Lozano R.E., Rebolledo-Méndez G. Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 1953602. DOI: 10.1155/2020/1953602
 23. Knudson A.G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68 (4): 820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
 24. Mendoza P.R., Grossniklaus H.E. The Biology of Retinoblastoma. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 503–16. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.012
 25. McGowanJordan J., Simons A., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1985) ISCN 1985. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1985; 21 (1): 1–117.
 26. HGMD (The Human Gene Mutation Database) [Electronic resource]. Available at: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (accessed December 06, 2021).
 27. LOVD (Leiden Open Variation Database Online gene-centered collection and display of DNA variants) [Electronic resource]. Available at: <https://www.lovd.nl/> (accessed December 06, 2021).
 28. Valverde J.R., Alonso J., Palacios I. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. *BMC Genet.* 2005; 6: 53. DOI: 10.1186/1471-2156-6-53
 29. Dommering C.J., Mol B.M., Moll A.C. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet* 2014; 51 (6): 366–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102264
 30. Mehyar M., Mosallam M., Tbakhi A. Impact of RB1 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
 31. Tomar S., Sethi R., Sundar G., Quah T.C., Quah B.L., Lai P.S. Mutation spectrum of *RB1* mutations in retinoblastoma cases from Singapore with implications for genetic management and counselling. *PLoS One*, 2017; 12 (6): 1–23. DOI: 10.1371/journal.pone.0178776
 32. Zhang Z., Xiao Y., Shen R. Next generation sequencing of RB1 gene for the molecular diagnosis of ethnic minority with retinoblastoma in Yunnan. *BMC Med Genet* 2020; 21 (1): 230. DOI: 10.1186/s12881-020-01150-7
 33. Kiet N.C., Khuong L.T., Minh D.D. Spectrum of mutations in the RB1 gene in Vietnamese patients with retinoblastoma. *Mol Vis* 2019; 25: 215–21.
 34. Soliman S.E., Racher H., Zhang C. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma--An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6 (2): 197–207. DOI: 10.22608/APO.201711
 35. Rojanaporn D., Boontawon T., Chareonsirisuthigul T. Spectrum of germline RB1 mutations and clinical manifestations in retinoblastoma patients from Thailand. *Mol Vis* 2018; 24: 778–88.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-89-94

Применение метода водоструйной диссекции при операциях по поводу опухолей почек у детей

М.А. Рохоев¹, Т.А. Шароев¹⁻³¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Поиск более совершенного и эффективного метода разделения тканей непрерывно продолжается. На современном этапе развития хирургической техники залогом успешного выполнения обширных резекций паренхиматозных органов является использование широкого арсенала медицинской аппаратуры: современных генераторов, хирургического инструментария, анестезиологической аппаратуры. В связи с этим водоструйные диссекторы как инструмент для резекции паренхиматозных органов могут занять свое место в списке оборудования, применяемого в детской хирургии, в частности в детской онкологии, и внести свой вклад в улучшение результатов лечения пациентов. В статье представлен опыт применения метода водоструйной хирургии при операциях по поводу опухолей почек у детей. Работа основана на анализе клинического материала 48 детей с опухолями почек. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». Все диагнозы подтверждены данными гистологического исследования. Пациенты были разделены на 2 группы: основную ($n = 19$) и контрольную ($n = 29$). У пациентов, вошедших в основную группу ($n = 19$), применялся метод водоструйной диссекции, у больных группы контроля ($n = 29$) – традиционный способ. Средняя продолжительность операции в основной группе составила 200 ± 51 мин, в контрольной – 198 ± 92 мин ($p = 0,5$). Объем общей интраоперационной кровопотери достоверно различался в обеих группах: в основной группе он составил $137,3 \pm 101$ мл, в контрольной – $268,1 \pm 217,5$ мл ($p = 0,05$). В основной группе выявлено сокращение длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии: среднее время пребывания в основной группе составило $2,2 \pm 0,8$ дня, в контрольной – $3,5 \pm 1,0$ дня ($p = 0,047$). В основной группе осложнений не отмечено ни у одного ребенка. В контрольной группе осложнения зарегистрированы у 17,1% пациентов. Применение метода водоструйной хирургии при резекции органа позволило сократить объем кровопотери на этапе пересечения паренхимы. Основным результатом применения водоструйной диссекции явилось достоверное сокращение частоты интраоперационной кровопотери, времени операции, послеоперационных осложнений с 17,1 до 0%.

Ключевые слова: опухоль почки, водоструйная хирургия, резекции почек, дети

Рохоев М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 89–94.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-89-94

The use of water jet dissection in surgery for renal tumors in children

М.А. Rokhoyev¹, Т.А. Sharoyev¹⁻³¹V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow³Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

The search for a more advanced and effective method of tissue separation is continuously ongoing. In present-day surgery, the key to a successful extensive resection of a parenchymal organ is the use of a wide array of medical devices such as modern generators, surgical instruments, and anesthetic equipment. In this regard, water-jet dissectors as a tool for resection of parenchymal organs can take their place in the list of equipment used in pediatric surgery and pediatric oncology in particular, and contribute to improving patient outcomes. Here we present our experience of using water jet dissection in surgery for renal tumors in children. The work is based on the analysis of clinical material of 48 children with kidney tumors. The study was approved by an Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children. All diagnoses were confirmed by histological examination. All patients were divided into two groups: the experimental group ($n = 19$) and the control group ($n = 29$). In the experimental group ($n = 19$), the water jet dissection method was employed, while the children in the control group ($n = 29$) were operated on using standard techniques. The average duration of the surgery was 200 ± 51 minutes in the experimental group and 198 ± 92 minutes in the control group ($p = 0.5$). The total volume of intraoperative blood loss differed significantly between the groups: 137.3 ± 101 ml in the experimental group, and 268.1 ± 217.5 mL in the controls ($p = 0.05$). The patients from the experimental group stayed at the intensive care unit for a shorter period of time: 2.2 ± 0.8 days, compared to 3.5 ± 1.0 days ($p = 0.04$) in the control group. What is more, the children from the experimental group did not develop any complications after the surgery, while in the control group, complications were registered in 17.1% of patients. The use of water jet surgery for resection led to reduced blood loss during parenchymal transection. The most important result of the use of water jet dissection was a significant reduction in the frequency of intraoperative blood loss, duration of surgery, and postoperative complications (from 17.1 to 0%).

Key words: kidney tumor, water jet surgery, kidney resections, children

Rokhoyev M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 89–94.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-89-94

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

Контактная информация:

Рохоев Магомед Ахмадулаевич,
научный сотрудник отделения онкологии,
врач – детский онколог, детский хирург
ГБУЗ «Научно-практический центр
специализированной медицинской
помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Департамента здравоохранения
г. Москвы»
Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
E-mail: Rokhoyev@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

Correspondence:

Magomed A. Rokhoyev,
a researcher at the Department
of Oncology, a pediatric oncologist
and a pediatric surgeon at the V.F. Voyno-
Yasenetsky Scientific and Practical Center
of Specialized Medical Care for Children
Address: 38 Aviatorov St.,
Moscow 119620, Russia
E-mail: Rokhoyev@gmail.com

Применение высокочастотного тока в начале 20-х годов XX столетия открыло эпоху электрохирургии. Появилась возможность не только бережно пересекать ткани, но и одновременно выполнять гемостаз [1].

Эволюция и развитие высоких технологий привели к внедрению в хирургическую практику лазерного луча для рассечения тканей. Безусловно, многие оперативные вмешательства можно выполнять, применяя стандартный набор инструментов (скальпель, ножницы, зажимы, шовный материал, высокочастотный коагулятор), однако развитие хирургии выдвигает новые требования к хирургическому оборудованию. Особенно это заметно в хирургии паренхиматозных органов (печень, почки). В связи со структурными особенностями названных органов, имеющих богатую сосудистую архитектуру, рассечение паренхимы нередко сопровождается обильным кровотечением [2].

Первоначально тонкая водная струя, выбрасываемая под большим давлением, нашла свое применение в промышленности для резки различных материалов (дерево, свинец, алюминий). Медицина – поле, где эта технология мало используется, но обладает большим потенциалом применения. Область использования водоструйного диссектора в клинической практике довольно обширна и широко варьирует: оперативные вмешательства на головном мозге, очистка травматических ран, применение в стоматологии и ортопедии. Прямое использование водоструйного скальпеля в хирургии паренхиматозных органов имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с другими методами. Важным достоинством водоструйной диссекции является возможность атравматичного селективного выделения трубчатых структур.

При операциях на почках по поводу опухолей в ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» с 2009 г. мы используем аппарат ERBE VIO 300 D (компания ERBE Elektromedizin GmbH, Германия), который представляет передвижную модульную станцию (рисунок 1).

Цель работы – продемонстрировать повышение качества хирургических вмешательств путем минимизации кровопотери, снижения интра- и послеоперационных осложнений при операциях по поводу опухолей почек у детей с помощью метода водоструйной диссекции.

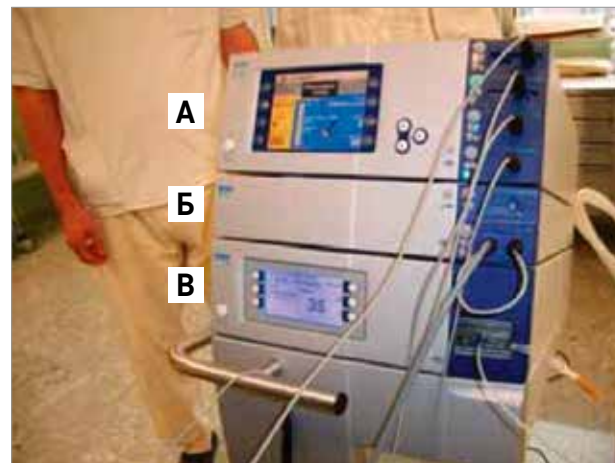
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе клинического материала 48 детей с объемными образованиями почек,

Рисунок 1

Внешний вид модульной станции ERBE VIO 300 D компании ERBE Elektromedizin (Германия), состоящей из 3 блоков: А – высокочастотной электрохирургии; Б – аргоноплазменной коагуляции; В – водоструйной диссекции

Figure 1
The ERBE VIO 300 D workstation by ERBE Elektromedizin (Germany) consisting of 3 units: A – a high-frequency electrosurgical unit; Б – an argon plasma coagulation unit; B – a water jet surgery system



находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» с 2009 по 2018 г. Возраст оперированных варьировал от 3 дней жизни до 17 лет (средний возраст – 3 года 4 месяца). Исследование одобрено независимым этическим комитетом (протокол №3 от 25.04.2022) и утверждено решением ученого совета ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ».

Первичные злокачественные опухоли почек зарегистрированы у 41 пациента. Подавляющее большинство составили дети с нефробластомой ($n = 33$). Вторичные злокачественные опухоли почек выявлены у 5 детей. По поводу доброкачественного поражения оперированы 5 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: основную ($n = 19$) и контрольную ($n = 29$). У детей, вошедших в основную группу, во время операции применялся метод водоструйной диссекции, у пациентов контрольной группы – традиционный способ.

Резекции различного объема выполнены 48 пациентам с поражением почек. Изолированные резекции произведены 38 больным: верхнего сегмента – 17 пациентам, среднего сегмента – 12, нижнего сегмента – 9. Следует отметить, что при поражении нескольких сегментов почки выполнялись одномоментные резекции пораженных участков ($n = 10$).

В наше исследование были включены пациенты с широким спектром хирургических заболеваний почек, поэтому для установления диагноза и планирования объема оперативного вмешательства приходилось использовать практически весь арсенал диагностических возможностей. Ведущее место в предопера-

ционной диагностике занимали визуализирующие методы: ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам ($n = 48$), вошедшим в исследование, были выполнены операции различного объема. Средний возраст оперированных детей составил 3,4 года (от 3 дней до 17 лет). Всем детям операции на почках выполнялись трансперитонеальным доступом. Объем опухолевого поражения широко варьировал: от 1 до 2160 см³ (в среднем 328 ± 529 см³).

В таблице 1 представлен спектр заболеваний у пациентов, вошедших в данное исследование. Злокачественное поражение почек диагностировано у 16 (84,2%) человек. У большинства больных была диагностирована нефробластома ($n = 11$).

У 29 оперированных детей, вошедших в контрольную группу, злокачественное поражение диагностировано в 93,2% случаев, у 5 (17,2%) из них было зарегистрировано вторичное поражение органа: прорастание нейробластомы в соседние органы ($n = 4$) и метастазы ретинобластомы ($n = 1$).

Детям обеих групп выполнялись резекции почек различного объема (таблица 2).

Всем детям основной группы при резекции почек применялся водоструйный диссектор. В зависимости от возраста ребенка рабочее давление в рукоятке водоструйного диссектора выставлялось от 20 до 35 бар. Данный диапазон давления мы считаем наиболее эффективным, так как в этом режиме обеспечивается оптимальное сочетание скорости и селективности диссекции. Сосуды диаметром 1 мм и более остаются неповрежденными (рисунок 2).

Средняя продолжительность операции в обеих группах была приблизительно одинаковой: в основной группе – 200 ± 51 мин, контрольной – 198 ± 92 мин.

Объем интраоперационной кровопотери в основной группе составил в среднем $137,3 \pm 101$ мл, в контрольной – $268,1 \pm 217,5$ мл, разница достоверна ($p = 0,05$) (таблица 3).

В основной группе выявлено сокращение длительности пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, составившее в среднем $2,2 \pm 08$ дня (таблица 3).

В контрольной группе резекция выполнялась при помощи электроножа с последующей коагуляцией и прошиванием паренхимы. Пережатие сосудистой ножки при выполнении резекции применялось нами у всех пациентов в контрольной группе и ни у одного в основной группе. При этом использовали пережатие сосудистой ножки с 10-минутными стадиями реперфузии. В основной группе пациентов применение метода водоструйной диссекции позволяло

Таблица 1
Распределение больных по группам в зависимости от диагноза

Table 1
Distribution of patients into groups according to the diagnosis

Диагноз Diagnosis	Основная группа ($n = 19$) Experimental group ($n = 19$)		Контрольная группа ($n = 29$) Control group ($n = 29$)	
	n	%	n	%
Злокачественные опухоли почек Malignant tumors of the kidneys				
Нефробластома Nephroblastoma	11	57,8	21	72,4
Мезобластическая нефрома Mesoblastic nephroma	3	15,8	–	–
Рабдоидная опухоль Rhabdoid tumor	1	5,3	1	3,4
Рак единственной левой почки Cancer of the solitary left kidney	1	5,3	–	–
Нейробластома* Neuroblastoma*	–	–	4	13,8
Ретинобластома* Retinoblastoma*	–	–	1	3,4
Доброкачественные опухоли почек Benign tumors of the kidneys				
Аденома Adenoma	2	10,5	–	–
Нефробластоматоз Nephroblastomatosis	1	5,3	–	–
Ангиолипома Angiolipoma	–	–	1	3,4
Киста Cyst	–	–	1	3,4
Всего Total	19	100	29	100

Примечание. * – больные со вторичным поражением почки.
Note. * – patients with secondary kidney disease.

Таблица 2
Объем выполненных оперативных вмешательств

Table 2
The extent of the performed surgical interventions

Объем оперативного вмешательства The extent of the performed surgical interventions	Основная группа ($n = 19$) Experimental group ($n = 19$)		Контрольная группа ($n = 29$) Control group ($n = 29$)	
	n	%	n	%
Резекция верхнего и нижнего сегментов Resection of the upper and lower segment	2	10,5	1	3,4
Резекция верхнего сегмента Resection of the upper segment	5	26,3	12	41,4
Резекция нижнего сегмента левой почки, среднего и нижнего сегментов правой почки Resection of the lower segment of the left kidney and of the middle and lower segment of the right kidney	2	10,5	–	–
Резекция среднего и нижнего сегментов Resection of the middle and lower segment	3	10,8	2	6,9
Резекция среднего сегмента Resection of the middle segment	7	36,8	5	17,2
Резекция нижнего сегмента Resection of the lower segment	–	–	9	31
Всего Total	19	100	29	100

не использовать этот маневр, избегая тем самым тепловой ишемии почки, что является чрезвычайно важным фактором.

Рисунок 2

Этап операции. Рассечена капсула почки. Водоструйным диссектором рассечен верхний слой паренхимы. Капилляры остаются неповрежденными (обозначено стрелками)

Figure 2

A stage of the surgical operation. The kidney capsule is dissected. The upper layer of the parenchyma is dissected using a water jet dissector. The capillaries remain intact (indicated by arrows)

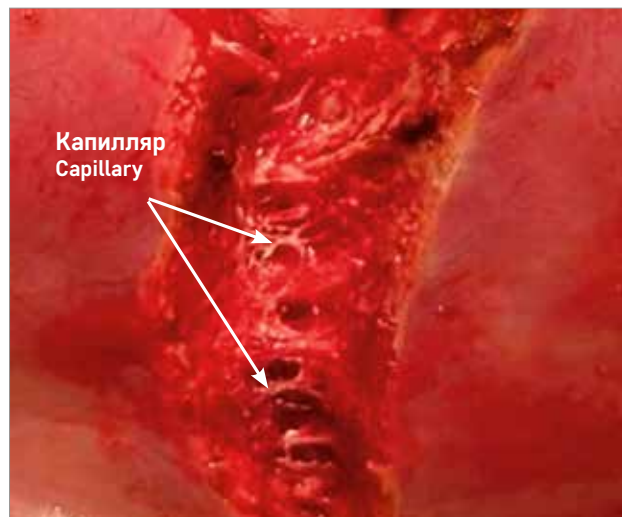


Таблица 3
Общие сведения об операциях

Table 3
Summary of surgical parameters

Показатель Surgical parameters	Минимальное значение Minimum	Максимальное значение Maximum	Среднее значение Mean	Стандартное отклонение Standard deviation
Основная группа (n = 19) Experimental group (n = 19)				
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	10	400	137,4	101,9
Объем циркулирующей крови, мл Volume of circulating blood, mL	2	49	13,7	12,1
Время операции, мин Duration of surgery, min	120	340	200,5	51,1
Количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии Number of days in the intensive care unit	1	4	2,26*	0,9
Срок дренажа, дни Drainage time, days	1	4	2,21*	0,8
Контрольная группа (n = 29) Control group (n = 29)				
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	20	900	268,1	217,5
Объем циркулирующей крови, мл Volume of circulating blood, mL	3	58	23,8	13,7
Время операции, мин Duration of surgery, min	24	440	198,4	92,7
Количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии Number of days in the intensive care unit	2	6	3,55*	1,05
Срок дренажа, дни Drainage time, days	2	8	4,1*	1,6

Примечание. Здесь и в таблице 4: * – разница статистически достоверна ($p < 0,05$)

Note. Here and in table 4: * – the difference is statistically significant ($p < 0.05$).

Выполняя резекцию почки методом водоструйной диссекции, можно разделить паренхиму органа на 2 части (здоровую и пораженную опухолью), сохранив трубчатые (сосудистые) структуры (рисунок 3).

Пациентам обеих групп в целях обеспечения окончательного гемостаза и герметизации раневую поверхность почки укрывали фибриновой пластиной «Тахокомб» (TAKEDA AUSTRIA GmbH, Австрия) (рисунок 4). Осложнений в послеоперационном периоде, связанных с неудовлетворительным гемостазом, не наблюдалось.

Полученные данные не выявили различия между группами по продолжительности времени, затрачиваемому на резекцию. Кроме того, применение водоструйной диссекции позволило сократить объем кровопотери, при том что во время операций пережатие сосудистой ножки не применялось. Частота осложнений в группах больных представлена в таблице 4.

Таким образом, в контрольной группе осложнения были зарегистрированы у 6 (17,1%) детей, тогда как у пациентов из основной группы осложнений мы не наблюдали. Развившиеся осложнения не явились показанием к проведению релапаротомии ни в одном случае.

Все операции сопровождались постоянным ультразвуковым контролем (интраоперационная доплерография), который проводился до начала резекции в целях разметки зоны удаляемой паренхимы и после окончания операции для оценки состояния оставшейся паренхимы и краев резекции с точки зрения абластики.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Технология водоструйной резки (Hydro-Jet) широко используется в промышленном производстве. D.N. Papachristou и R.R. Barthers (1982) были первыми, кто описал использование водного потока в медицинской практике [3]. Через 10 лет после выполнения первой операции с использованием водоструйного диссектора R. Pentchev (1992) сообщил о первом опыте его использования при резекции почки, выполненной у собаки [4]. Автор приводит следующие преимущества метода:

- отсутствие тепловой травмы по краю резекции;
- выполнение деликатной резекции;
- регулировка давления подаваемой воды в сопле;
- возможность сохранения сосудов, нервов (щадя паренхиму по краю резекции).

С этими положениями соглашаются и другие исследователи [5–7].

Водоструйный диссектор позволяет избирательно выполнить рассечение сосудов почечной паренхимы

Рисунок 3
Внешний вид почки при выполнении резекции. Конец операции

Figure 3
A kidney during the resection. The final stage of the operation



Рисунок 4
Внешний вид правой почки младенца после резекции. Раневая поверхность органа закрыта пластиной «Тахокомб» (TAKEDA AUSTRIA GmbH, Австрия)

Figure 4
The right kidney of an infant after resection. The wound surface of the organ was closed with a Tachocomb fleece (TAKEDA AUSTRIA GmbH, Austria)



Таблица 4
Частота осложнений в основной и контрольной группах пациентов

Table 4
The frequency of complications in the experimental and control groups

Осложнение Complication	Основная группа (n = 19) Experimental group (n = 19)		Контрольная группа (n = 29) Control group (n = 29)	
	n	%	n	%
Абсцесс почки Renal abscess	0	0	3	10,3
Мочевой свищ Urinary fistula			1	3,4
Скопление жидкости в зоне резекции (затек) Accumulation of fluid at the surgical site (leakage)	0	0	1	3,4
Всего* Total*	0	0	6	17,1

и сохранить собирательную систему органа. При гистологическом исследовании операционного материала в пограничном слое при абластично выполненной резекции определяется четкий слой здоровых неповрежденных водной струей клеток паренхимы почки [8].

Вышеуказанные преимущества позволяют утверждать, что с помощью техники Hydro-Jet можно выполнять резекции без пережатия сосудов ворот органа и не только уменьшить интраоперационную кровопотерю [9], но и избежать ишемии почки, сохраняя функцию ее оставшейся части [10]. Техника водоструйной резекции без пережатия сосудов ножки почки может оказаться перспективной в нефронсберегающих операциях, особенно у пациентов с единственной почкой. Применение метода, как показывают исследовательские работы, позволяет свести к минимуму частоту операционных осложнений [9]. Доказано, что водоструйная технология обеспечивает значительные преимущества в отношении времени резекции и кровопотери по сравнению с другими хирургическими методами, такими как традиционная диссекция или использование ультразвукового аспиратора [10].

Аналогичные результаты подтверждаются и нашими исследованиями.

В отечественной литературе водоструйная диссекция в хирургии освещена недостаточно, а практическое применение метод водоструйной хирургии нашел только во взрослой практике. Нам не удалось найти работы, посвященные использованию водоструйной диссекции в педиатрической практике, в том числе в детской онкологии.

Вне всякого сомнения, каждый инструмент хорош настолько, насколько хороша рука, которая его использует. Помимо объективных характеристик техники рассечения решающее значение имеет индивидуальный опыт использования той или иной техники. Тем не менее все исследователи отметили

простоту и удобство использования водоструйного диссектора и пришли к выводу, что прибор может и должен широко применяться в хирургии, в частности в детской онкохирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение водоструйного диссектора при резекциях почек показало, что метод позволяет:

- осуществлять визуальный контроль зоны хирургического вмешательства;
- сократить объем кровопотери на этапе пересечения паренхимы;
- избежать тепловой ишемии почки во время резекции.

Основным результатом применения водоструйного диссектора явилось достоверное сокращение частоты интраоперационной кровопотери и послеоперационных осложнений (с 17 до 0%).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Rokhovev M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-8649>

Sharoev T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5505-3068>

Литература

1. Nagelschmidt F. Lehrbuch der Diathermie: für Ärzte und Studierende. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
2. Khoder W.Y., Zilinberg K., Waidelich R., Stief C., Becker A.J., Pangratz T., et al. Ex vivo comparison of the tissue effects of six laser wavelengths for potential use in laser supported partial nephrectomy. *J Biomed Optics* 2012; 17 (6): 068005. DOI:10.1117/1.JBO.17.6.068005
3. Papachristou D.N., Barters R.R. Resection of the liver with a water jet. *Br J Surg* 1982; 69 (2): 93–4. DOI: 10.1002/bjs.1800690212
4. Pentchev R., Damyanov C., Kavardjikova V. Experimental application of the jet scalpel in renal surgery in the dog. *Ann Urol (Paris)* 1992; 27 (2): 84–6.
5. Hubert J., Mourey E., Suty M., Coissard A., Floquet J., Mangin P. Water-jet dissection in renal surgery: experimental study of a new device in the pig. *Urol Res* 1996; 24 (6): 355–9.
6. Corvin S., Obernedera R., Adama C., Frimbergera D., Zaaka D., Siebelsa M., Hofstettera A. Use of hydro-jet cutting for laparoscopic partial nephrectomy in a porcine model. *Urology* 2001; 58 (6): 1070–3. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01447-9
7. Shekarriz H., Shekarriz B., Upadhyay J., Burk C., Wood D., Bruch H. Hydro-jet assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience in a porcine model. *J Urol* 2000; 163 (3): 1005–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67872-X
8. Moinzadeh A., Hasan W., Spaliviero M., Finelli A., Killciler M., Magi-Galluzzi C., et al. Water jet assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the calf model. *J Urol* 2005; 174 (1): 317–21. DOI: 10.1097/01.ju.0000161587.95033.c9
9. Basting R.F., Djakovic N., Widmann P. Use of water jet resection in organ-sparing kidney surgery. *J Endourol* 2000; 14 (6): 501–5. DOI: 10.1089/end.2000.14.501
10. Gao Y., Chen L., Ning Y., Cui X., Yin L., Chen J. Hydro-Jet-assisted laparoscopic partial nephrectomy with no renal arterial clamping: a preliminary study in a single center. *Int Urol Nephrol* 2014; 46 (7): 1289–93. DOI 10.1007/s11255-014-0670-9

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-95-104

Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results

A. Popov¹, G. Henze², Yu. Roumiantseva¹, O. Budanov^{1,3}, M. Belevtsev³, T. Verzhbitskaya^{4,5}, E. Boyakova⁶, L. Movchan³, G. Tsaur^{4,5}, M. Fadeeva¹, S. Lagoyko¹, L. Zharikova¹, N. Myakova¹, D. Litvinov¹, O. Khlebnikova⁴, O. Streneva^{4,5}, E. Stolyarova³, N. Ponomareva⁷, G. Novichkova¹, L. Fechina^{4,5}, O. Aleinikova³, A. Karachunskiy¹

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

²Department of Pediatric Oncology Hematology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany, Minsk District, Belarus

⁴Regional Children's Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

⁶Moscow City Blood Center named after O.K. Gavrillov, Moscow, Russian Federation

⁷Republican Children's Hospital, Moscow, Russian Federation

Serious side effects occur during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), and survivors can experience long-term consequences. This study aimed at identifying patients who can be successfully treated with low treatment intensity combining clinical parameters and minimal residual disease (MRD) measurements. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ALL-MB studies used reduced-intensity therapy from the beginning, for standard risk (SR) patients no cyclophosphamide, a very low daunorubicin dose, no high dose of methotrexate, no cranial irradiation. In the ALL-MB 2008 study, 1702 children (49.1% of all patients) were classified as SR due to favorable initial characteristics. These included 295 patients treated in institutions who took part in a pilot study on MRD measurement using flow cytometry on day 15 and/or at the end of induction (EOI). The most suitable time point for MRD measurement was EOI with threshold 0.1% in 90.5% of the patients with excellent results: event-free survival of 95% and overall survival of 97%, that identified the large proportion of patients (more than 40% of all ALL patients). The outcome of children with slower MRD response was significantly worse. Initial SR characteristics plus one single MRD measurement at EOI identify more than 40% of all children with ALL who can be successfully treated with low-intensity regimens as used in the MB protocols.

Key words: low-risk acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, reduced-intensity treatment

Popov A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 95–104.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-95-104

In the last few decades, increasing therapy intensity has been the most important tool to improve the survival of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [1–4]. Currently, their survival rate is in the 90% range [3, 4]. Yet, we are dealing with acute treatment related morbidity and mortality and long-term consequences [5–9]. Some of these are serious and others debilitating, affecting not only the quality of life but also the life expectancy of long-term survivors [5–7]. Therefore, it would be desirable to reduce the intensity of the treatment and thus also the frequency of long-term effects. Nevertheless, there is an ongoing controversial discussion about the criteria children had to meet for low-dose therapy. The lack of reliable criteria for selecting patients with an extremely low likelihood of recurrence was seen as a major obstacle to such de-escalation of treatment. In most studies

[10–13], the favorable initial clinical parameters (low white blood cell count (WBC), young age, lack of organomegaly and CNS involvement) were helpful in selecting patients who did not require further intensification. But more precise criteria were required to estimate a really low risk of recurrence. Therefore, more precise low risk criteria were needed.

Early response to therapy has become one of the most valuable risk factors in recent years. Initially, the response was determined by the rate of decline in leukemia cells in the blood after one week of prednisone (PRED) monotherapy (plus an intrathecal dose of methotrexate (MTX)) [14] and further by microscopic bone marrow (BM) analysis during and at the end of remission induction. The response to therapy is now mainly assessed by measuring the minimal residual disease (MRD). Molecular genetic techniques (poly-

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 30.12.2021

Accepted 17.01.2022

Correspondence:

Alexander M. Popov, MD, PhD, head of Leukemia immunophenotyping laboratory, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: uralcytometry@gmail.com

merase chain reaction) or multicolor flow cytometry (MFC) enable the detection of residual leukemia cells in the range of 10^{-4} to 10^{-5} [15–17]. Measurement and monitoring of MRD has proven to be the strongest outcome predictor [18–24] and is used in many ALL protocols today, sometimes at multiple time points [21, 25, 26], with the aim of moving patients to more intensive or experimental treatment arms [27, 28]. Originally aimed at finding children with a high risk of relapse, later the detection of residual leukemia at an early point in time was also seen as a valuable tool for the selection of groups with a low risk [19, 29]. The possible applicability of the results of MRD monitoring for the de-intensification of treatment in a variable proportion of children with ALL has been proven in several studies [30–33]. Recently, the results of two studies measuring MRD with a rather simple MFC assay were published to identify patients with B-cell precursor ALL (BCP-ALL) at very low risk of relapse (VLR) [34, 35]. These studies showed that approximately 25% of patients with BCP-ALL could be treated with a reduced-intensity protocol, resulting in 5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates greater than 90% and 95%, respectively.

The cooperative Moscow–Berlin ALL studies initially were aimed at achieving favorable results with comparatively moderate treatment intensity, which could be carried out under Russian conditions [36]. Since the expected goal of reducing acute side effects and the need for supportive therapy were achieved in the first study ALL-MB 91, one of the guiding principles of the following MB studies was the possibility of further therapy de-escalation [37, 38]. In study ALL-MB-2008, MFC was used for the MRD measurement in parallel to treatment [39, 40], initially without drawing any consequences from these results with regard to patient stratification. Here, we describe a very simple procedure, based on the MFC-MRD measurement of early response to therapy, to identify initially standard risk (SR) children with a particularly favorable prognosis who were curatively treated with a low-dose therapy regimen.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Patients

Between February 2008 and November 2014, 3466 consecutive pediatric patients (age 1 to 18 years) with ALL in Russia and Belarus were enrolled in the Moscow–Berlin group study ALL-MB 2008 (NCT01953770). Patients were assigned to the SR group if they met the following criteria [41]: BCP-ALL with an initial WBC count below $30 \times 10^9/L$, spleen enlargement less than 4 cm below the costal margin, no CNS3-status, no translocation $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A/AFF1$ or $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL$, and achievement of hematological remission at the end of induction (EOI; day 36).

Treatment protocol

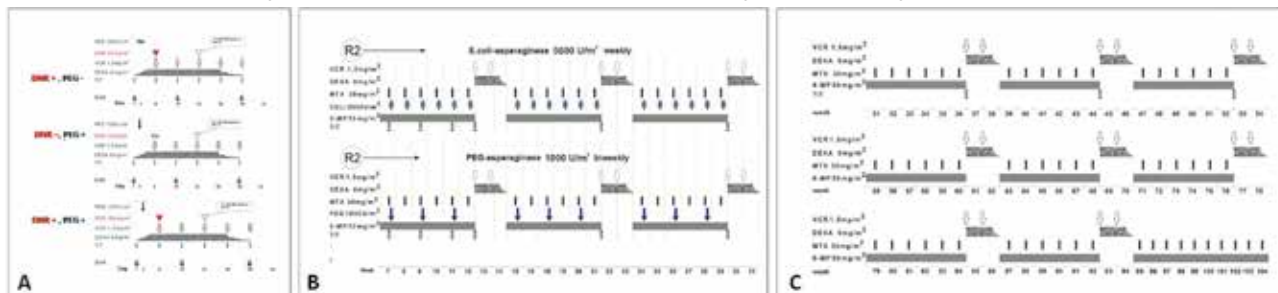
The treatment design is shown in *figure 1*. SR patients were randomly assigned to one of three arms for induction therapy. In all patients, induction therapy began with increasing doses of dexamethasone (DEXA) during the first week up to 6 mg/m^2 per day plus one triple intrathecal injection of MTX/PRED/ARA-C repeated weekly up to 5 doses, and all patients received weekly 1.5 mg/m^2 vincristine (VCR) for 5 doses starting on day 8.

In randomization arm 1, daunorubicin (DNR) was administered on day 8 at a dose of 45 mg/m^2 ; in arm 2, the patients received PEG asparaginase (PEG) 1000 U/m^2 on day 3 and no DNR; in arm 3, DNR was administered at a dose of 45 mg/m^2 plus PEG 1000 U/m^2 on day 3. Patients were given a second dose of DNR only if they had more than 10% leukemia cells in the BM on day 15.

After induction, patients received three 6-week consolidation courses consisting of 50 mg/m^2 oral

Figure 1

Schematic description of SR group therapy in ALL-MB 2008 trial. Panel A shows induction therapy with randomization to three arms; panel B depicts consolidation therapy with two branches of randomization; on panel C maintenance is shown. Coli – Coli-asparaginase; TIT – triple intrathecal injection of MTX/(PRED/Cytarabine (ARA-C). Microscope sign indicates time-points for cytomorphologic BM investigation



mercaptopurine daily, and 30 mg/m² intramuscular MTX weekly (the intramuscular route was chosen to ensure that the drug was actually administered). In addition, asparaginase was randomly administered with either 5000 U/m² intramuscularly weekly, native *E. coli* asparaginase, or 1000 U/m² PEG intravenously.

Between the consolidation blocks, three two-week reinductions with DEXA (6 mg/m²) and two doses of VCR (1.5 mg/m²) were administered. Thereafter, maintenance therapy was given up for a total of 2 years. Cyclophosphamide, cytarabine, high dose MTX and CNS irradiation were not part of the treatment plan.

Samples

An assessment of the MRD for all participating institutions and patients in the ALL-MB 2008 study was unrealistic for logistical reasons. The MFC-MRD pilot study was therefore carried out in institutions that are connected to the MFC laboratories of the Moscow–Berlin group Flow-network [2, 3]. BM samples for MFC-MRD monitoring were collected on day 15 and/or EOI. In total, samples from day 15 were examined in 287 cases and EOI samples in 273 cases.

MRD investigation

MRD was assessed by MFC in three laboratories (two in Russia and one in Belarus) according to well-harmonized approach [40] based on AIEOP-BFM-ALL-MRD-Flow study group guidelines [42], as previously described [40]. All three laboratories use the MFC methodology based on standard analyses, and had participated in AIEOP-BFM QA [43] system as well as in intragroup proficiency tests [40]. 4–9-color MFC was used to evaluate the expression of antigens commonly used for MRD detection in BCP-ALL: CD19, CD10, CD34, CD45, CD20, CD38, CD58, and CD11a [40]. The MRD values were expressed as percentage of leukemia cells among all nucleated BM cells which were defined by positivity for nucleic acid staining (Syto16 or Syto41 dye). MRD negativity was defined as < 0.01%. Despite the increasing number of colors in use, the basic principles of MFC-MRD detection had not changed over time. This sensitivity was thus achievable with high reliability over the entire study period.

Statistical analysis

EFS was defined as the time from diagnosis to the first event, i. e., non-response, relapse, death from any cause, or second malignant neoplasm, whichever comes first. Observation periods were censored at the time of last contact if no events were reported. OS was assessed from diagnosis to death from any cause. EFS and OS curves were generated using the Kaplan–Meier method [44] and standard errors were calculated according to Greenwood. Differences in outcome

between groups were compared using the log-rank test. Cumulative incidence of relapse (CIR) curves were estimated adjusting for competing risks of the other pertinent events and compared by Gray's test [45]. All tests were two sided. Analyses were performed using R-statistics v3.4.2.

RESULTS

1702 were assigned to the SR group because they met the respective criteria (see above). 295 of these 1702 patients were treated in clinics that participated in a pilot study on MRD measurement. The patient characteristics (examined for MRD versus others) are listed in *table 1*. With a median follow-up time of 8.4 years, the following results were obtained for 295 studied children initially classified as SR: 5 children died during induction, 21 had a relapse, all others

Table 1

Characteristics of patients included in the current MRD study compared with those from the SR group of the ALL-MB 2008 trial not having been studied for MFC-MRD. All patients met the initial SR criteria: BCP-ALL with an initial WBC count below $30 \times 10^9/L$, spleen enlargement less than 4cm below the costal margin, no CNS3-status, no translocation t(4;11)(q21;q23)/KMT2A/AFF1 or t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL, and achievement of hematological remission at the EOI (day 36)

Parameter	Studied for MFC-MRD		Not studied for MFC-MRD		p*
	n	%	n	%	
Total	295	100	1407	100	ND
Sex					
Male	150	50.8	755	53.7	0.3787
Female	145	49.2	652	46.3	
Age					
< 10 y.o.	247	83.7	1216	86.4	0.2255
≥ 10 y.o.	48	16.3	191	13.6	0.2321
Initial WBC count					
< $10 \times 10^9/L$	202	68.5	1013	72.0	0.2235
≥ $10 \times 10^9/L$	93	31.5	394	28.0	
Steroid response**					
Good	285	99.3	1310	98.3	0.1997
Poor	2	0.7	23	1.7	
Day 15 BM response (by cytomorphology)‡					
M1	247	83.7	1013	72.0	0.013
M2	36	12.2	224	15.9	
M3	12	4.1	96	6.8	
ND	0	0	74	5.3	
t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1‡					
Present	81	27.5	259	18.4	0.0004
Absent	214	72.5	1148	81.6	

Note. * – patients' distributions were compared with two-sided chi-square test; ** – poor glucocorticoid response: blast count in peripheral blood ≥ 1000 cells per μL on day 8; † – M1 – BM status was defined as leukemia cells < 5%; M2 – leukemia cells ≥ 5 –25%; M3 – leukemia cells ≥ 25 %. ND – no data. ‡ – the differences in the proportion of ETV6-RUNX1-positive patients can probably be explained by an underestimation in clinics that did not take part in the MRD study. In the ALL-MB 2008 study there were no obligatory centralized laboratory investigation; therefore, standardized cytogenetic and molecular genetic studies were not available in all participating clinics. In the next trial ALL-MB 2015 centralized laboratory diagnostics was implemented and the incidence of t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1 has increased to the appropriate values.

are in complete remission for a median duration of 8.6 years (7 to 12.5 years). The 10-year EFS \pm SE for all SR patients was $90.9 \pm 1.7\%$, OS – $94.3 \pm 1.4\%$, and the cumulative incidence of relapses (CIR \pm SE) was $7.4 \pm 1.6\%$. The results did not differ between the patients who were assigned to the three randomization arms (see treatment) (figure 2). Data for MRD measurement on day 15 were available from 287 patients, for MRD at EOI from 273 children (table 2).

Prognostic significance of the MFC-MRD level on day 15

In 74 of 287 patients in the study cohort with MFC-MRD-negativity on day 15, the 10-year EFS was $97.3 \pm 1.9\%$, and the CIR $2.7 \pm 1.9\%$. In contrast, the EFS and CIR were $88.4 \pm 2.2\%$ and $9.2 \pm 2.0\%$ respectively ($p = 0.0293$ and $p = 0.0806$) in 213 MFC-MRD-positive patients (figure 3A). Nineteen out of twenty-one

Figure 2

EFS (solid lines) and CIR (dashed lines) according to randomization arms in induction for patients in the study group ($n = 288$). Standard errors are shown in parentheses

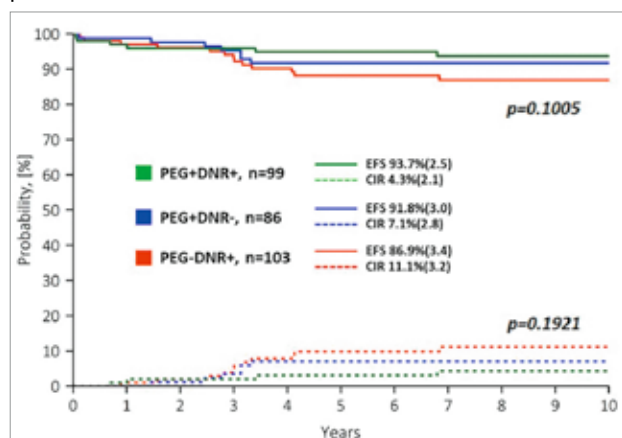


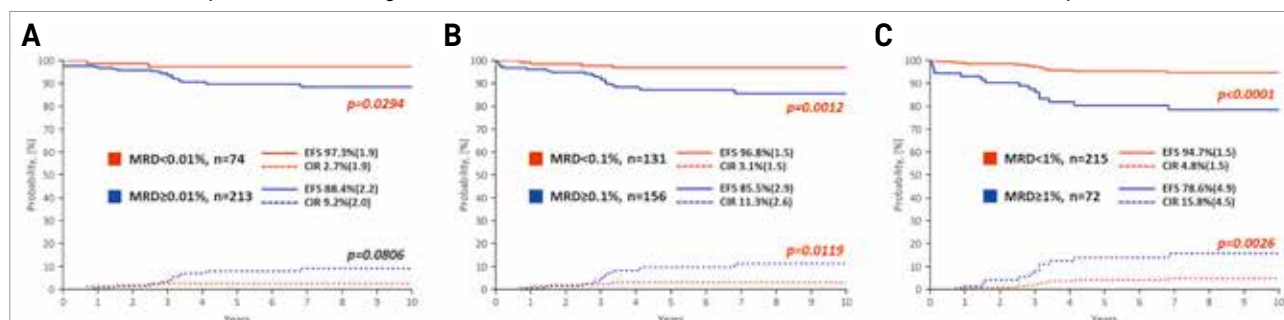
Table 2

Number of patients and samples studied in each laboratory

Laboratory	Patients	Day 15 samples	Day 36 samples
1	72	71	72
2	161	159	143
3	62	57	58
Total	295	287	273

Figure 3

EFS (solid lines) and CIR (dashed lines) according to MFC-MRD values on day 15 with the indicated thresholds: 0.01% (A); 0.1% (B) and 1% (C). The curves for patients with MFC-MRD values below these limit values are shown in red, for patients with higher MFC-MRD values in blue. Standard errors are shown in parentheses



relapses (90.5%) occurred in the MFC-MRD-positive group. The alternative cut-off for low-risk identification proposed in the AIEOP-BFM day 15 MFC-MRD risk classification (less than 0.1%) [19] identified 131 patients with also excellent results: EFS $96.9 \pm 1.5\%$, and the CIR $3.1 \pm 1.5\%$, again better compared to 156 children with a higher MFC-MRD level (EFS $85.5 \pm 2.9\%$, CIR $11.3 \pm 2.6\%$; $p = 0.0012$ and $p = 0.0119$, respectively; figure 3B). Only 19.0% of the recurrences (4 of 21) were registered in this low-risk group. In addition, using a relatively high threshold of 1% for MFC-MRD results on day 15 identified a relatively large group of patients with very favorable treatment outcomes (figure 3C): 215 patients with MFC-MRD less than 1% had an EFS of $94.7 \pm 1.5\%$ and a CIR of $4.8 \pm 1.5\%$. In contrast, 72 children with higher MFC-MRD fared significantly worse: EFS $78.6 \pm 4.9\%$ and CIR $15.8 \pm 4.5\%$ ($p < 0.0001$ and $p = 0.0026$). More than half of the recurrences (11 of 21, 52.4%) occurred in this relatively small group of patients with really high MFC-MRD values ($\geq 1\%$).

Result of EOI MFC-MRD

Of 273 children with available EOI MFC-MRD data enrolled in the study cohort, 169 (61.9%) had detectable MRD values while the remainder were negative. The outcome of MFC-MRD negative patients (10-year EFS $95.7 \pm 1.6\%$ and 10-year CIR $3.7 \pm 1.5\%$) was significantly better than that of 104 MFC-MRD-positive patients (10-year EFS $85.0 \pm 3.6\%$ and 10-year CIR $14.1 \pm 3.5\%$; $p = 0.0023$ or $p = 0.0022$; figure 4A). With a higher cut-off for MFC-MRD positivity (0.1%), we identified 247 patients, of whom only 11 had a relapse (EFS $95.0 \pm 1.6\%$ and CIR $4.6 \pm 1.4\%$). Of the remaining 26 children with EOI MFC-MRD $\geq 0.1\%$, 9 relapsed (EFS $60.7 \pm 9.8\%$ and CIR $35.4 \pm 9.8\%$; $p < 0.0001$ for both comparisons; figure 4B).

Selection of the optimal cut-off values for each MFC-MRD time point

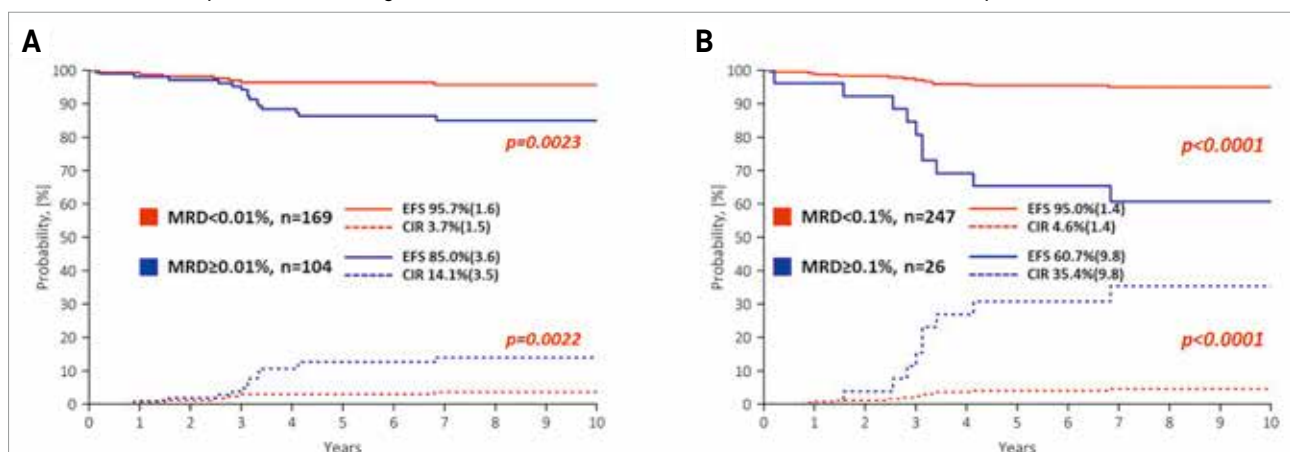
Since the main aim of the study was to find a specific time point and threshold for MFC-MRD for

the most accurate assessment of patients for whom low-intensity treatment is sufficiently effective, we compared the patient distribution and results in groups with three different thresholds for MFC-MRD – on day 15 and two for EOI. The results of this comparison are summarized in *table 3*. The outcomes according to all five low-risk criteria were similarly good (EFS 94.7–97.3%, CIR 2.7–4.8%), although the proportion of identified patients was completely different. Apparently, the highest thresholds for both time points (< 1% for day 15 and < 0.1 for EOI) were most effective in assessing children with initial SR characteristics who can be successfully treated with reduced intensity. These cut-offs identify 74.9% and 90.5% of the patients, respectively. Although almost half of the relapses occur in these cohorts a significant proportion of these relapse patients can be cured (OS 97.2% in children with MFC-MRD < 0.1% on day 15 and 97.1% in children with MFC-MRD < 0.1 at EOI). EFS, OS, CIR of the low-risk groups according to MFC-MRD on day 15 (< 1%) and EOI (< 0.1%) are shown in *figure 5* (panels A and B, respectively). Although the outcome in low risk patients as determined by the MFC-MRD assessment at each of these time points was similarly excellent, the EOI was chosen as the most appropriate

Table 3
Distribution of patients, relapses and outcome data in low-risk groups as defined by MFC-MRD at day 15 and at the EOI using various thresholds

MFC-MRD level	Number of patients identified	% among study group	Number of relapses	% out of all relapses	EFS, %	OS, %	CIR, %
Day 15 (n = 287)							
< 0.01%	74	25.8	2	9.5	97.3	97.3	2.7
< 0.1%	131	45.6	4	19.0	96.9	97.7	3.1
< 1%	215	74.9	10	47.6	94.7	97.2	4.8
EOI (n = 273)							
< 0.01%	169	61.9	6	30.0	95.7	97.0	3.7
< 0.1%	247	90.5	11	55.0	95.0	97.1	4.6

Figure 4
EFS (solid lines) and CIR (dashed lines) according to MFC-MRD values at the EOI in respect to following thresholds: 0.01% (A) and 0.1% (B). The curves for patients with MFC-MRD values below these cut-offs are shown in red, for patients with higher MFC-MRD in blue. Standard errors are shown in parentheses



time point because it captured a higher percentage of low risk patients.

Randomization-related treatment differences and their relationship to MFC-MRD scores

The distribution of patients by randomization arms and MFC-MRD levels on either day 15 or EOI is shown in *table 4*. The use of PEG on day 3 resulted in a larger group with lower MFC-MRD levels. However, the proportion of relapses remained similar. As in the group of patients included in this MFC-MRD study (*figure 2*) and in the entire study ALL-MB 2008 (manuscript in preparation), the results between the randomization arms were not statistically significantly different.

Only 28 patients received a second dose of DNR because they had more than 10% of blasts in BM on day 15 as evidenced by cytomorphology (see treatment). EOI MFC-MRD data were available for 25 of them. Eighteen patients achieved low MFC-MRD scores (< 0.1%) on EOI and none relapsed. Seven other patients remained highly positive (≥ 0.1%) for MFC-MRD, while one of them eventually relapsed.

In summary, a one-point MFC-MRD measurement at EOI identified approximately 90% of the patients originally categorized as SR with excellent EFS and OS results. Since 50% of BCP-ALL patients are classified in the SR group based on clinical characteristics, 40% of all BCP-ALL patients can achieve EFS and OS rates of 95.0% and 97.1%, respectively, if they receive reduced-intensity therapy as in the MB protocol. Of the 247 patients with FCM-MRD < 0.1 at EOI, none died in CR and none suffered a second malignancy. Seven patients, 2 boys and 5 girls, developed avascular bone necrosis. Their median age was 13.03 years; 3 of them were < 10 years old and 4 girls were > 10 years old.

DISCUSSION

From the early studies in the 1960s, we learned that around a third of children with ALL were cured with what we saw as very moderately intensive therapy. Induction therapy consisted mainly of VCR and PRED plus/minus asparaginase. Anthracyclines were not used routinely [46, 47].

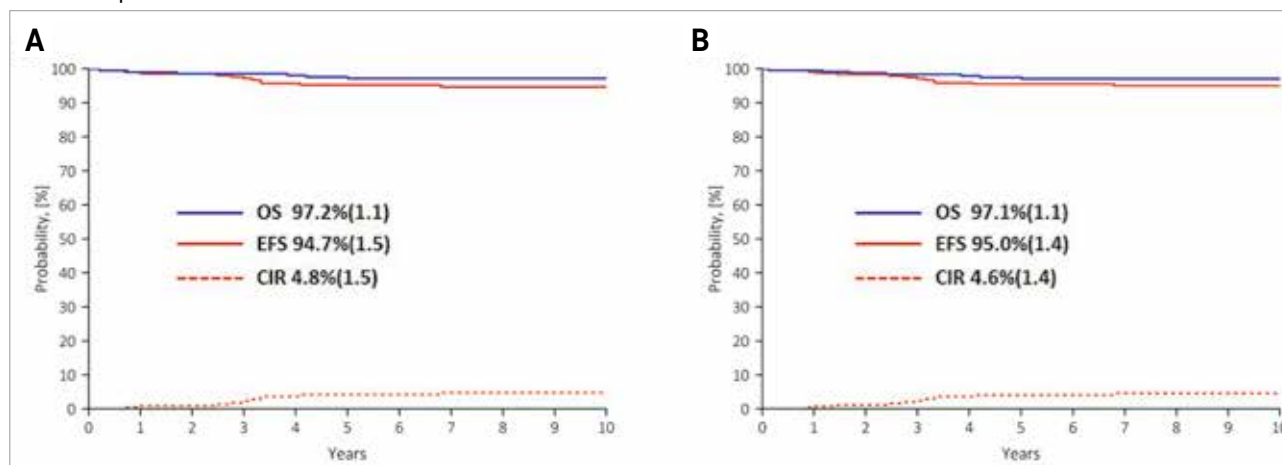
When looking for the characteristics of the approximately 30% of children who survived in these studies, clinical parameters such as WBC, age, liver and spleen enlargement, CNS involvement, and later also immunology, were used to assess the risk of relapse and assign patients to risk-adapted treatment arms.

It was later found that the response to therapy was a very strong predictor of outcome. Originally measured as the clearance of blasts in peripheral blood during the glucocorticoid prophase, response to treatment is now assessed by the much more sensitive measurement of MRD [16, 17, 19–21, 25]. Sensitive techniques enable the detection of one residual leukemia cell among 10,000–100,000 normal BM elements [17]. The measurement and monitoring of MRD is now used in many ALL protocols, sometimes at multiple time points, with the aim of assigning patients to more intensive or experimental treatment arms [27, 28].

Table 4
Distribution of patients and relapses according to MFC-MRD thresholds at day 15 and at the EOI in respect to randomization arms

MFC-MRD	PEG-DNR+		PEG+DNR-		PEG+DNR+	
	n (%)	relapses	n (%)	relapses	n (%)	relapses
Day 15 (n = 280)						
< 1%	57 (57)	4	68 (80)	3	85 (89)	3
≥ 1%	43 (43)	7	17 (20)	3	10 (11)	1
EOI (n = 266)						
< 0.1%	76 (82)	5	76 (94)	4	88 (96)	2
≥ 0.1%	17 (18)	6	5 (6)	2	4 (4)	1

Figure 5
EFS (solid red line), OS (solid blue line) and CIR (dashed red line) in low-risk groups defined according to MFC-MRD data obtained at day 15 (< 1%, n = 215, panel A) or at the EOI (< 0.1%, n = 247, panel B). Standard errors are shown in parentheses



Multiple measurement of MRD is cumbersome, requires adequate logistics, and, when performed with molecular techniques, is quite expensive. Recently, the results of two studies measuring MRD with a simplified flow cytometric assay were published to identify patients with BCP-ALL at VLR [34, 35]. VLR was defined as age between 1 and 10 years, WBC < 50 × 10⁹/L, absence of extramedullary leukemia and MFC-MRD < 0.01% on day 19 of remission induction (one point measurement). These patients, comprising about 20–25% of all BCP-ALL patients, were treated on a reduced-intensity treatment plan and achieved estimated 5-year EFS and OS of 92.0 ± 3.9% and 96.0 ± 2.8%, respectively [34, 35].

Since its inception, the aim of the cooperative Moscow–Berlin ALL studies has been to achieve favorable results with comparatively moderate treatment intensity. In the first study ALL MB 1991, which was carried out in a few better equipped clinics, it could be shown that the results were actually satisfactory and that acute side effects and the need for supportive therapy were significantly lower compared to a slightly modified BFM ALL 90 protocol [36]. The consecutive ALL-MB 2002 study showed that DEXA had a superior effect compared to methylprednisolone, especially in extracompartments [37], and that a single weekly administration of ASP at a dose of 5 kU/m² in SR patients was not inferior to 10 kU/m² [38]. Since the expected goal of reducing acute side effects with an acceptable rate of recurrences had already been achieved in the first studies, one of the guiding principles of the following MB studies was the possibility of further therapy de-escalation.

The SR definition in the first study was very simple [36]. SR patients were those aged above 1 year with WBC < 50 × 10⁹/L, B-lineage immunophenotype, and no CNS involvement. In the study ALL MB 2008, SR criteria were specified: BCP-ALL, age > 1 year, WBC

$< 30 \times 10^9/L$, enlargement of the spleen < 4 cm below the costal margin, absence of CNS3-status, no translocation $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A/AFF1$ or $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL$, and achievement of hematological remission at the EOI. Patients who meet these criteria make about 50% of all ALL, and these patients were the subject of the underlying study.

Although widespread in international ALL protocols at the time [18, 25, 26], in Russia MRD monitoring and stratification of all patients in the multicenter, still growing, collaborative study was completely unrealistic. Therefore, this MFC-MRD pilot study had to be restricted to facilities connected to MFC laboratories of the MB group flow network [40, 48]. The design and availability of the data allowed us to examine response dates at different time points in order to find the most appropriate time point and cut-off to define a group of VLR patients in need of minimally intensive therapy.

Historically, MFC-MRD has not been used as widely for patient stratification as compared to molecular techniques [15, 17]. The PCR-based MRD detection is also carried out at a later time point (usually from the EOI) [22, 25] and thus leaves less room for treatment adjustments. For this reason, measurement of early (day 15 (19) or day 19 (29)) MFC-MRD response was considered a useful tool for early treatment changes. As already shown, patients with very rapid MFC-MRD clearance (less than 0.01% on day 19) could be successfully treated with a low-intensity regimen [34, 35]. The difference in the design of our study was that from the start we used a low-intensity protocol for children who initially met the SR criteria rather than trying to reduce treatment for rapid responders [30, 32, 33, 49]. Therefore, the main goal of the MFC-MRD measurement was to identify those patients for whom an excellent treatment result could be achieved with such a low-intensity protocol. This has allowed us to use a higher threshold for MFC-MRD positivity by day 15 (1%), thus identifying more patients who qualify for the VLR group. In addition, even MFC-MRD's EOI measurement perfectly revealed the ability to distinguish patients with excellent results from their less fortunate counterparts. Finally, it was found that the cut-off, which is an order of magnitude higher than the routine sensitivity of MFC-MRD detection, is the best discriminator for the subsets of SR patients.

The MFC-MRD assessment at the EOI is known to be controversial if applied together with PCR-based MRD stratification, since the results of both methods are least comparable at this time-point [50–52]. Still, day 36 seems best for a single MRD reading. First, the flow cytometric examination of the BM at the EOI is now regarded as essential for confirming remission [53, 54]. Therefore, in addition to the mandatory MFC-MRD measurements, no further MFC-MRD exam-

inations need to be carried out. In addition, the cellularity in BM samples at EOI is always higher than on day 15 [55], when the BM contains many dead cells. This means that the reproducibility of the MFC-MRD measurement at the EOI is higher than at earlier times. At the same time, the use of the defined cut-off, in contrast to the sensitivity limit of the method, significantly increases the reliability. Even the possible occurrence of normal BCPs [56, 57], which are completely absent on the day 15 [55, 56, 58], cannot be viewed as a major obstacle to the use of EOI-MFC-MRD for stratifying patients. The main criticism of using EOI-MFC-MRD data for stratification is that almost half of recurrences occur in the MRD-negative subgroup [20]. In our study, which used intensity-reduced therapy from the start, nearly half of the relapses occurred in a small group of children with high MFC-MRD scores in patients originally classified as SR.

As shown, a single point measurement at EOI identified 90% of these SR patients as excellent responders with an MFC-MRD $< 0.1\%$ and an EFS of 95% and an OS of 97%. These patients, initially (provisionally) classified as SR patients, make up 50% of all ALL patients in the 2008 ALL-MB study (manuscript in preparation). With an induction mortality of 1.5% in this group and the EOI-MFC-MRD data presented here, we come to the conclusion that more than 40% of all children with ALL can be cured with this minimally intensive treatment. This protocol contains no alkylating agents, only 1 dose of DNR for the majority of patients, no ARA-C, no high-dose MTX requiring inpatient treatment, no radiation therapy, and no costly repeated PCR-based MRD measurements.

No child died from treatment-related complications or side effects. The rate of second malignancies was zero, most likely due to the lack of alkylating or mutagenic drugs other than very modestly dosed DNR. Despite the frequent use of DEXA as the sole glucocorticoid, the avascular bone necrosis rate was low and mainly affected girls over 10 years of age. Of interest may be the observation that PEG administered on day 3 of induction therapy resulted in a larger group with lower MFC-MRD levels both on day 15 and at EOI. Although the proportion of recurrences remained the same and the results were not statistically significantly different between the randomization arms, the early use of PEG could reduce the number of patients with high leukemia cell burden and thus improve the outcome of patients with initially favorable characteristics.

It is evident that the treatment outcomes with such a low-intensity regimen are inadequate for a very small group of children with high EOI-MFC-MRD values, even though they are in the SR group by baseline parameters. These patients need more intensive or other

innovative therapies. It is hardly to be expected that intensifying the treatment of slow MRD responders alone will promise success [28]. Presumably, modern, immunotherapeutic treatment approaches are more suitable for such patients [59].

CONCLUSION

The discussion of reduced-intensity protocols is usually aimed at emerging or low-income countries with limited resources. But less intensive treatment means less stress and hardship, a better quality of life and fewer undesirable long-term consequences, especially also fewer secondary malignancies, not only for children in these countries but also for all affected children and their families. Finally, treatment with reduced intensity also contributes to the economization of medicine and is therefore sensible for numerous reasons. Why shouldn't the children here and in other industrialized countries as well as the public health system benefit from such treatment?

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all doctors, nurses and laboratory personnel in participating institutions, who were involved in patients diagnostics, management and monitoring.

FUNDING

Not specified.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

ORCID

Popov A.M. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Roumiantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Budanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Verzhbitskaya T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>
Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>
Lagoiko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104x>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Ponomareva N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>
Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

References

- Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381 (9881): 1943–55.
- Inaba H., Pui C.H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med* 2021; 10 (9).
- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541–52.
- Pui C.H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 2020; 14 (6): 689–700.
- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (15): 1572–82.
- Yeh J.M., Hanmer J., Ward Z.J., Leisenring W.M., Armstrong G.T., Hudson M.M., et al. Chronic Conditions and Utility-Based Health-Related Quality of Life in Adult Childhood Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (9).
- Qin N., Li Z., Song N., Wilson C.L., Easton J., Mulder H., et al. Epigenetic Age Acceleration and Chronic Health Conditions Among Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113 (5): 597–605.
- Pui C.H., Campana D., Pei D., Bowman W.P., Sandlund J.T., Kaste S.C., et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360 (26): 2730–41.
- Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32 (9): 949–59.
- Gaynon P.S., Angiolillo A.L., Carroll W.L., Nachman J.B., Trigg M.E., Sather H.N., et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010; 24 (2): 285–97.
- Moricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24 (2): 265–84.
- Pui C.H., Pei D., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Raimondi S.C., et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24 (2): 371–82.
- Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L., Winick N., Pullen J., Hunger S.P., et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010; 24 (2): 355–70.
- Riehm H., Reiter A., Schrappe M., Berthold F., Dopfer R., Gerein V., et al. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Padiatr* 1987; 199 (3): 151–60.
- Gaipa G., Basso G., Biondi A., Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2013; 84 (6): 359–69.
- Bruggemann M., Schrauder A., Raff T., Pfeifer H., Dworzak M., Ottmann O.G., et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24 (3): 521–35.

17. Van Dongen J.J., van der Velden V.H., Bruggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26): 3996–4009.
18. O'Connor D., Moorman A.V., Wade R., Hancock J., Tan R.M., Bartram J., et al. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35 (6): 660–7.
19. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G., Dworzak M.N., Ratei R., Silvestri D., et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27 (31): 5168–74.
20. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111 (12): 5477–85.
21. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., Schrauder A., Panzer-Grumayer R., Moricke A., et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115 (16): 3206–14.
22. Van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grumayer E.R., Biondi A., Pongers-Willems M.J., Corral L., et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352 (9142): 1731–8.
23. Stutterheim J., van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Alten J., Ancliffe P., Attarbaschi A., et al. Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Infant-06 Protocol. *J Clin Oncol* 2021; JCO2002333.
24. Popov A., Buldini B., De Lorenzo P., Disaro S., Verzhbitskaya T., Movchan L., et al. Prognostic value of minimal residual disease measured by flow-cytometry in two cohorts of infants with acute lymphoblastic leukemia treated according to either MLL-Baby or Infant protocols. *Leukemia* 2020.
25. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G., Panzer-Grumayer R., van der Velden V., Fischer S., et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008; 22 (4): 771–82.
26. Pui C.H., Pei D., Coustan-Smith E., Jeha S., Cheng C., Bowman W.P., et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 465–74.
27. Vora A., Goulden N., Mitchell C., Hancock J., Hough R., Rowntree C., et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 809–18.
28. Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Salzer W.L., et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015; 126 (8): 964–71.
29. Coustan-Smith E., Sancho J., Behm F.G., Hancock M.L., Razzouk B.I., Ribeiro R.C., et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100 (1): 52–8.
30. Schrappe M., Bleckmann K., Zimmermann M., Biondi A., Moricke A., Locatelli F., et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol* 2018; 36 (3): 244–53.
31. Yeoh A.E., Ariffin H., Chai E.L., Kwok C.S., Chan Y.H., Ponnudurai K., et al. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19): 2384–92.
32. Vora A., Goulden N., Wade R., Mitchell C., Hancock J., Hough R., et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (3): 199–209.
33. Pieters R., de Groot-Kruseman H., Van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., de Bont E., et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (22): 2591–601.
34. Pedrosa F., Coustan-Smith E., Zhou Y., Cheng C., Pedrosa A., Lins M.M., et al. Reduced-dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study. *Blood* 2020; 135 (17): 1458–66.
35. Sidhom I., Shaaban K., Youssef S.H., Ali N., Gohar S., Rashed W.M., et al. Reduced-intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: impact of residual disease early in remission induction. *Blood* 2021; 137 (1): 20–8.
36. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakow A., Mahortih T., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1144–53.
37. Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S., Buhner C., Tallen G., Aleinikova O., et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015; 29 (9): 1955–8.
38. Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow-Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12.
39. Popov A., Verzhbitskaya T., Tsaur G., Solodovnikov A., Arakaev O., Strenneva O., et al. Flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia treated by regimens with reduced intensity. *Oncohematology* 2015; 10 (4): 44–55.

40. Popov A., Belevtsev M., Boyakova E., Verzhbitskaya T., Movchan L., Fadeeva M., et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Russia-Belarus multicenter group experience. Oncohematology* 2016; 11 (4): 64–73.
41. Popov A., Henze G., Verzhbitskaya T., Roumiantseva J., Lagoyko S., Khlebnikova O., et al. Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (5): 1331–9.
42. Dworzak M.N., Gaipa G., Ratei R., Veltroni M., Schumich A., Maglia O., et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74 (6): 331–40.
43. Maurer-Granofszky M., Schumich A., Buldini B., Gaipa G., Kappelmayer J., Mejstrikova E., et al. An Extensive Quality Control and Quality Assurance (QC/QA) Program Significantly Improves Inter-Laboratory Concordance Rates of Flow-Cytometric Minimal Residual Disease Assessment in Acute Lymphoblastic Leukemia: An I-BFM-FLOW-Network Report. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (23).
44. Kaplan E.L.M., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53 (282): 457–81.
45. Gray R.J. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat* 1988; 16 (3): 1141–54.
46. Aur R.J., Pinkel D. Total therapy of acute lymphocytic leukemia. *Prog Clin Cancer* 1973; 5: 155–70.
47. Henze G., Langermann H.J., Lampert F., Neidhardt M., Riehm H. ALL therapy study 1971–1974 of the German working group for leukemia research and therapy in childhood: prognostic significance of initial features and different therapeutic modalities (author's transl). *Klin Padiatr* 1979; 191 (2): 114–26.
48. Novikova I., Verzhbitskaya T., Movchan L., Tsaur G., Belevtsev M., Popov A. Russian-Belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Oncohematology* 2018; 13 (1): 73–82.
49. Arico M., Conter V., Valsecchi M.G., Rizzari C., Boccalatte M.F., Barisoni E., et al. Treatment reduction in highly selected standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. The AIEOP ALL-9501 study. *Haematologica* 2005; 90 (9): 1186–91.
50. Gaipa G., Cazzaniga G., Valsecchi M.G., Panzer-Grumayer R., Buldini B., Silvestri D., et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2012; 97 (10): 1582–93.
51. Denys B., van der Sluijs-Gelling A.J., Homburg C., van der Schoot C.E., de Haas V., Philippe J., et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27 (3): 635–41.
52. Theunissen P., Mejstrikova E., Sedek L., van der Sluijs-Gelling A.J., Gaipa G., Bartels M., et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129 (3): 347–57.
53. Gupta S., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Chen S., Wang C., et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group (COG). *Leukemia* 2018; 32 (6): 1370–9.
54. Buchmann S., Schrappe M., Baruchel A., Biondi A., Borowitz M.J., Campbell M., et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2021.
55. Dworzak M.N., Froschl G., Printz D., Mann G., Potschger U., Muhlegger N., et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99 (6): 1952–8.
56. Popov A.M., Verzhbitskaya T., Tsaur G.A., Shorikov E.V., Tsvirenko S.V., Savel'ev L.I., et al. The limited possibility of using a simplified approach to detect minimal residual disease by the flow cytometry technique in children with precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Klin Lab Diagn* 2011; (3): 25–9.
57. Mikhailova E., Verzhbitskaya T., Roumiantseva J., Illarionova O., Semchenkova A., Fechina L., et al. The influence of a dosage regimen of dexamethasone on detection of normal B-cell precursors in the bone marrow of children with BCP-ALL at the end of induction therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (1): 53–7.
58. Coustan-Smith E., Ribeiro R.C., Stow P., Zhou Y., Pui C.H., Rivera G.K., et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006; 108 (1): 97–102.
59. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med* 2021; 10 (12).

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-105-111

Онтогенетически обусловленная вертикализация детей и подростков с лейкозами в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как метод профилактики развития ортостатической гипотензии

М.Ю. Жуков¹, Н.Н. Митраков¹, О.А. Лайшева^{1,2}

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

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В процессе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациенты проходят длительный период изоляции в стерильных боксах. Одной из задач реабилитации при ТГСК является профилактика развития дефицита двигательной активности, основа которой лежит в корректной организации двигательного режима пациентов и контроль за его соблюдением. Цель исследования – оценить эффективность организации двигательного режима пациентов с помощью методики, основанной на базовых локомоторных стереотипах движений в целях профилактики развития дефицита двигательной активности. В промежуточные результаты проспективного рандомизированного исследования были включены данные 20 пациентов, разделенных на исследуемую и контрольную группы. Работа одобрена независимым этическим комитетом и утверждена решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследуемая группа включала 11 пациентов в возрасте 8–16 лет (медиана – 12 лет), контрольная группа – 9 больных в возрасте 5–11 лет (медиана – 8 лет). Пациенты исследуемой группы предварительно проходили обучение комплексу онтогенетической вертикализации в условиях изоляции для дальнейших самостоятельных занятий в течение дня. Контрольная группа получала рекомендации по поддержанию двигательной активности в условиях изоляции с дальнейшим контролем активности в течение дня. Всем больным в целях оценки вегетативного обеспечения деятельности проводилась ортоклиностатическая проба на 1-е сутки кондиционирования и при выписке из отделения. Пациентам обеих групп ежедневно проводили оценку активности по шкале ADL (activities of daily living) в течение всего времени пребывания в отделении ТГСК. На этапе выписки из отделения больные исследуемой группы показали лучший уровень вегетативного обеспечения по сравнению с контрольной группой. По промежуточным результатам в исследуемой группе отмечался более высокий уровень активности по шкале ADL по сравнению с контрольной группой. Тестирование вегетативного обеспечения деятельности при помощи ортоклиностатической пробы подтвердило склонность пациентов с острыми лейкозами на этапе ТГСК к развитию дезадаптационных состояний вплоть до ортостатической гипотензии. Формализованное методическое пособие, содержащее упражнения онтогенетически обусловленной этапной вертикализации, показало себя эффективным инструментом профилактики недостаточности вегетативного обеспечения деятельности. Даже короткое (30 мин) очное занятие с физическим терапевтом значительно увеличивает суточную активность пациента.

Ключевые слова: реабилитация, дефицит двигательной активности, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вертикализация

Жуков М.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 105–111. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-105-111

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 10.02.2022

Принята к печати 11.05.2022

Контактная информация:

Жуков Михаил Юрьевич, врач лечебной физической культуры и спортивной медицины центра медицинской реабилитации консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukovmihail1594@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 10.02.2022

Accepted 11.05.2022

The practice of ontogenetically determined movements of standing up among children and adolescents at the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation as a preventive measure for orthostatic hypotension

M.Yu. Zhukov¹, N.N. Mitrov¹, O.A. Laysheva^{1,2}¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow**Correspondence:**

Mikhail Yu. Zhukov,

a physical therapist and a sports medicine specialist at the Medical Rehabilitation Center, Outpatient Clinic of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: zhukovmihail1594@gmail.com

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) requires a long hospitalization during which patients have to stay in transplantation wards, mainly in their single isolation rooms. One of the main goals of rehabilitation for HSCT patients is to prevent physical activity deficit by the introduction of an appropriate exercise programme and the monitoring of exercise adherence. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of the prescribed exercise programme based on basic locomotor patterns to prevent physical activity deficit. The interim results of the prospective randomized controlled study included data from 20 patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the 1Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. An experimental group included 11 patients aged 8–16 years old (the median age was 12 years old); a control group included 9 patients aged 5–11 years old (the median age was 8 years old). Patients from the experimental group were preliminarily taught a set of exercises aimed at practicing ontogenetically determined standing up which they should further perform during a day in their isolation rooms. The control group patients received recommendations on how to maintain physical activity in their isolation rooms. Their physical activity during a day was then monitored by the researchers. All study subjects underwent an orthoclinostatic test (i.e., transition from lying to standing and back) for the evaluation of the autonomic nervous system function on Day 1 of pre-transplant conditioning therapy and at the time of discharge from the HSCT Department. During the entire stay at the HSCT Department, the patients from both groups were daily assessed using the ADL (activities of daily living) scale. At the time of discharge from the HSCT Department, the experimental group patients showed more adaptive autonomic nervous system responses than the control group patients. Our interim analysis showed that the patients from the experimental group had higher scores of activities of daily living than the control patients. Orthoclinostatic test results confirmed that patients undergoing HSCT for acute leukemia were predisposed to develop maladaptive conditions or even orthostatic hypotension. A set of exercises including those for the training of ontogenetically determined process of standing up was shown to be an effective tool for the prevention of insufficient autonomic nervous system responses. Even a short (30 min) face-to-face session with a physical therapist significantly increased a patient's daily physical activity.

Key words: rehabilitation, physical activity deficit, hematopoietic stem cell transplantation, standing up

Zhukov M.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 105–111.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-105-111

Двигательная реабилитация пациентов детского возраста и подростков с острыми лейкозами на разных этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является крайне актуальной. Пребывание в условиях изоляционного бокса формирует дефицит двигательной активности пациентов. Связано это с пространственными ограничениями изоляционного бокса, большую часть которого занимают предметы первой необходимости, мебель и кровать [1]. В ряде исследований отмечена необходимость предтрансплантационной подготовки пациентов в целях профилактики развития двигательных осложнений после ТГСК [2–4], а также роль кардиореабилитации в посттрансплантационном периоде [5, 6] и влияние физических нагрузок на разных этапах проведения ТГСК [7, 8].

Задача реабилитации в процессе ТГСК заключается в профилактике развития дефицита двигательной активности посредством организации двигательного режима пациентов и контроля за его соблюдением [3, 4]. Организация двигательной активности в условиях изоляционного бокса может включать в себя 2 основных компонента:

- формирование рутинного расписания бытовой двигательной активности;
- формирование методического пособия физической терапии по увеличению экспозиции в вертикальном положении.

Дефицит двигательной активности в условиях сенсомоторной депривации может приводить

к развитию моторных дисфункций в виде нарушения вегетативного обеспечения деятельности, снижения мышечной силы и ограничений подвижности суставов [9]. Такие нарушения впоследствии оказывают влияние на двигательный режим, активность пациентов и их качество жизни после перевода в профильное отделение [10, 11].

Цель настоящего исследования – провести оценку эффективности онтогенетически обусловленной этапной вертикализации в профилактике ортостатической гипотензии у пациентов с острыми лейкозами, находящихся в изоляционных боксах при проведении ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее проспективное рандомизированное исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 20 пациентов (12 мальчиков и 8 девочек) в возрасте 5–16 лет (медиана – 10 лет), проходивших лечение острого лейкоза с использованием ТГСК с июня по декабрь 2021 г.

Критерии включения:

1. Пребывание пациента в стерильном боксе отделения ТГСК на –1-й день кондиционирования.
2. Возраст от 5 до 18 лет.

3. Диагноз острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

4. Способность к спонтанной вертикализации на преморбидном этапе.

Критерии невключения:

1. Возраст младше 5 лет и старше 18 лет.

2. Противопоказания к спонтанной вертикализации пациента:

– преморбидный ортопедический и/или неврологический дефицит;

– выраженное снижение когнитивных функций.

Критерии исключения:

1. Флотирующие тромбозы.

2. Переломы нижних конечностей, таза и позвоночного столба любого генеза.

Рандомизация пациентов на 2 группы (исследуемая – группа 1 и контрольная – группа 2) проводилась при помощи простейшего генератора случайных чисел. Характеристика пациентов представлена в таблице. Группа 1 включала 11 пациентов (8 мальчиков и 3 девочки) с медианой возраста 12 (8–16) лет, с ОЛЛ было 7 детей, с ОМЛ – 4 ребенка. В группу 2 вошли 9 пациентов (4 мальчика и 5 девочек) с медианой возраста 8 (5–11) лет, с ОЛЛ было 4 человека, с ОМЛ – 5 детей.

Исследуемая группа предварительно проходила обучение комплексу онтогенетической вертикализации в условиях изоляции для дальнейших самостоятельных занятий в течение дня. Контрольная группа получала рекомендации по поддержанию двигательной активности в условиях изоляции с дальнейшим контролем активности в течение дня.

Методика онтогенетически обусловленной этапной вертикализации включала в себя:

– повороты с боку на бок в положении лежа;

– переход из положения лежа в положение косого сидения с каждой стороны;

– переход из положения лежа в положение стоя на четвереньках;

Таблица

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Исследуемая группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	11	9
Мальчики, <i>n</i> Male, <i>n</i>	8	4
Девочки, <i>n</i> Female, <i>n</i>	3	5
Медиана возраста (минимум–максимум), годы Median age (min–max), years	12 (8–16)	8 (5–11)
ОЛЛ, <i>n</i> Acute lymphoblastic leukemia, <i>n</i>	7	4
ОМЛ, <i>n</i> Acute myeloid leukemia, <i>n</i>	4	5

– переход из положения на четвереньках в положение опоры на кисти и стопы;

– вертикализацию из положения лежа на спине на кушетке в положение стоя на полу.

Каждое упражнение выполнялось в диапазоне от 5 до 7 повторений.

Всем пациентам в целях оценки вегетативного обеспечения деятельности проводилась ортоклиностатическая проба (ОСП) на –1-е сутки кондиционирования и при выписке из отделения. Результаты оценки ОСП для удобства интерпретации группировали в общепринятые клинические категории, применяемые для отражения вегетативного обеспечения деятельности: для недостаточного ионотропного обеспечения применялся термин «гипостатический тип реакции», для недостаточного хронотропного обеспечения – термин «гипохронотропный тип реакции», для избыточного обеспечения – термины «гиперстатический тип реакции» и «гиперионотропный тип реакции», для нормального обеспечения – термины «нормостатический тип реакции» и «нормоионотропный тип реакции». Полученные в ходе оценки категории группировали в типы реакции вегетативного обеспечения деятельности:

– нормальное вегетативное обеспечение деятельности соответствует нормостатическому и нормохронотропному типам реакции;

– недостаточное вегетативное обеспечение деятельности (ортостатическая гипотензия) соответствует гипостатическому и гиперхронотропному типам реакции;

– избыточное вегетативное обеспечение деятельности (детренированность) соответствует нормостатическому или умеренному гиперстатическому и гиперхронотропному типам реакции.

Для статистической оценки ОСП применялся парный *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением числовых непрерывных данных показателей разниц систолического и диастолического артериального давления в положениях лежа и стоя, которые отражают ионотропную реакцию на вертикализацию, и разницу частоты сердечных сокращений, которая отражает хронотропную реакцию на вертикализацию в каждой из исследуемых групп на –1-й день кондиционирования и при выписке из отделения ТГСК. Для массивов первичных данных, полученных в результате повторных тестов ОСП, предельное значение *t* при $p < 0,01$ составляет 2,764 для исследуемой группы ($n = 11$; $f = 10$) и 2,896 для контрольной группы ($n = 9$; $f = 8$). Для показателей ОСП между –1-ми сутками проведения ТГСК и выпиской из отделения в исследуемой группе $t = 3,4$, в контрольной группе $t = 3,4$. Данные считаются достоверными, поскольку они больше предельного значения *t* при $p < 0,01$.

Обе группы пациентов ежедневно проходили оценку активности по шкале ADL (activities of daily living) в течение всего времени пребывания в отделении ТГСК. Статистическая оценка ежедневной двигательной активности проводилась при помощи U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок с ненормальным распределением данных балльной шкалы ADL. Сбор данных проводился ежедневно в течение всего времени пребывания пациентов контрольной и исследуемой групп в отделении ТГСК, среднее количество дней наблюдения – 18 (от 16 до 20 дней). Критическое значение U-критерия Манна–Уитни при заданной численности сравниваемых групп составляет 18 ($p < 0,01$). При расчете U-критерия Манна–Уитни составляет $0,0 \leq 23$, следовательно, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы.

Профилактика дефицита двигательной активности при помощи выдачи письменных рекомендаций принята в протоколах лечения ОЛЛ и показала свою эффективность в единственном опубликованном на сегодняшний день протоколе физической реабилитации пациентов с ОЛЛ – StopLight Programm (SLP) [11, 12]. Согласно этому протоколу, пациенты, участвующие в нашем исследовании, соответствуют зеленому маркеру и могут получать в качестве пособия только рекомендации.

Письменные рекомендации по ежедневной активности для контрольной и исследуемой групп были следующими:

- пребывание в вертикальном положении не менее 8 ч из общего времени бодрствования;
- максимальная непрерывная экспозиция в горизонтальном положении в течение времени бодрствования не более 2 ч;
- активность вне кровати должна составлять в течение дня не менее 2 ч 20 мин (30% от общего времени пребывания в вертикальном положении);
- прием пищи исключительно вне пределов кровати (за столом);
- обучение, игры и просмотр развлекательного контента исключительно в вертикальном положении (сидя, стоя, полусидя, исходя из самочувствия пациента).

Рекомендации выдавались после подробной и иногда многократной разъяснительной работы с детьми и их родителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты оценки вегетативного обеспечения пациентов на –1-е сутки кондиционирования перед ТГСК в исследуемой группе были следующими: 5 (45,5%) человек с нормальным, 2 (18,2%) – с избыточным, 4 (36,3%) – с недостаточным вегетативным

обеспечением. На этапе выписки из отделения ТГСК: 9 (81,8%) пациентов с нормальным вегетативным обеспечением и 2 (18,2%) – с избыточным вегетативным обеспечением ($p < 0,01$).

Результаты оценки вегетативного обеспечения пациентов на –1-е сутки кондиционирования перед ТГСК в контрольной группе были следующими: 6 (66,7%) человек с нормальным и 3 (33,3%) – с недостаточным вегетативным обеспечением. На этапе выписки из отделения: 4 (44,5%) пациента с нормальным, 2 (22,2%) – с избыточным и 3 (33,3%) – с недостаточным вегетативным обеспечением ($p < 0,01$).

Результаты сравнения вегетативной реакции в контрольной и исследуемой группах представлены на *рисунке 1*.

В исследуемой группе за все время госпитализации пациентов средний показатель ежедневной оценки по сумме баллов составил 38,4 метаболической единицы, в контрольной группе – 33,7 метаболической единицы. Результаты сравнения среднего балла двигательной активности за все время госпитализации пациентов представлены на *рисунке 2* ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вегетативные изменения на фоне снижения двигательной активности являются следствием нарушений двигательного режима в условиях изоляционного бокса [13]. Ввиду длительного пребывания в горизонтальном положении на фоне неблагоприятного соматического статуса и в отсутствие альтернативных видов активности формируется снижение толерантности к физической нагрузке [14]. Вегетативное обеспечение деятельности является составной частью толерантности к физической нагрузке и при недостаточности проявляется симптомами ортостатической гипотензии при вертикализации [15].

Тонус мышц-стабилизаторов туловища и объем движений в крупных суставах напрямую зависят от двигательной активности в течение дня. Время пребывания в вертикальном положении составляет основу повседневной активности ребенка старше 3 лет [16]. Реализация базовых локомоторных стереотипов (переход из положения лежа в положение стоя с выполнением всех промежуточных этапов, а также ходьба, бег, подъем по лестнице и т.д.) поддерживает необходимый тонус в основных мышечных группах и объем движений в крупных суставах [17]. Любая причина ограничения базовых локомоций ведет к снижению мышечной силы и ограничению объема движений в суставах [18]. К таким нарушениям относится ограничение объема движений в голеностопном суставе при синдроме полинейромиопатии критиче-

Рисунок 1
 Результаты сравнения вегетативной реакции в контрольной и исследуемой группах

Figure 1
 A comparison of autonomic nervous system responses: the experimental vs. the control group patients

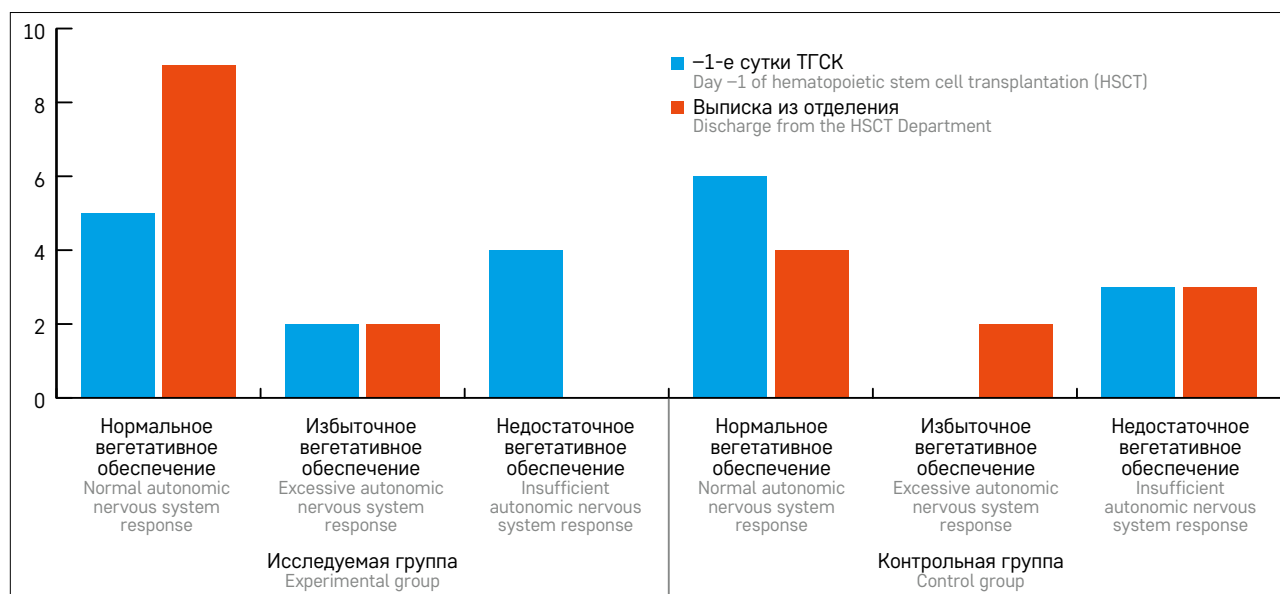
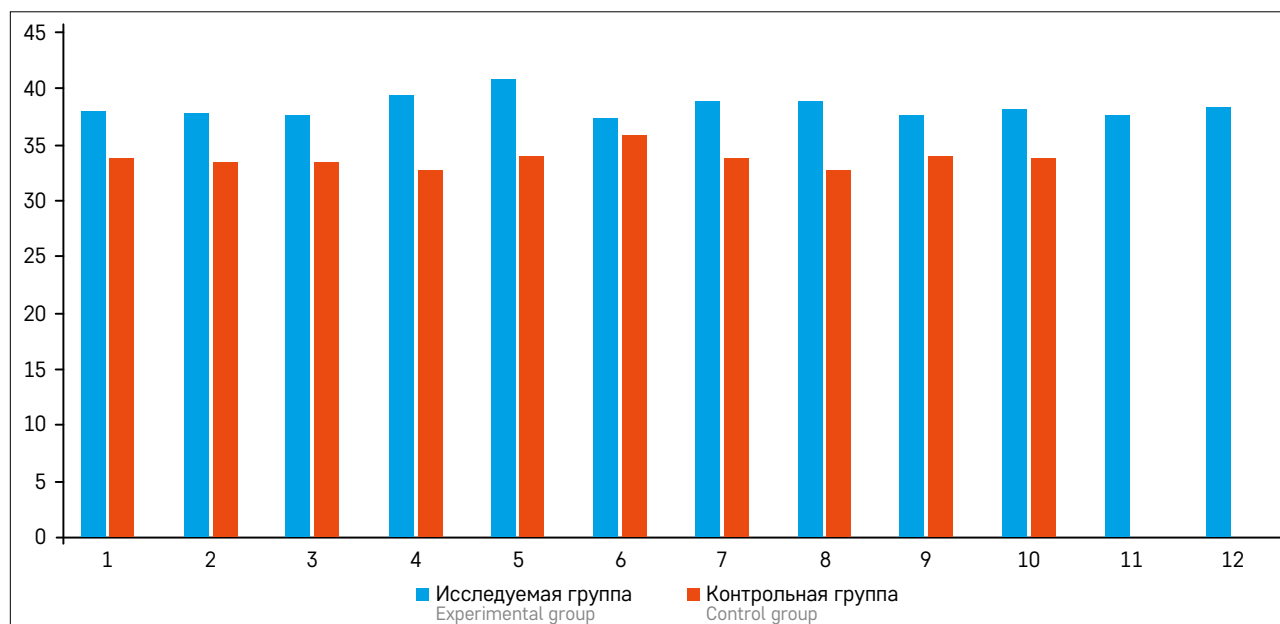


Рисунок 2
 Сравнение среднего балла оценки двигательной активности в исследуемой и контрольной группах

Figure 2
 The average ADL score: the experimental vs. control group patients



ских состояний [19], описанном также у пациентов детского возраста с лейкозами [12]. Профилактикой развития такого типа проблем является систематическая вертикализация до положения стоя или сидя с опорой на стопы, обеспечивающей физиологичное положения голеностопного сустава [11, 12].

Первостепенной задачей физической реабилитации пациента в условиях изоляции является поддержание уровня активности, соответствующего возрасту ребенка [20]. В целях поддержания активности и самостоятельных занятий пациента необхо-

димо обучение сопровождающего лица. Комплекс рекомендуемых упражнений влияет на развитие психофизических качеств пациента, таких как сила, гибкость, выносливость, скорость и ловкость [11, 12]. В настоящее время у детей и подростков с ОЛЛ выбор области применения физической интервенции в отношении того или иного психофизического качества диктуется протоколом StopLight Program и применяется только с 6-й недели от начала лечения (без учета ТГСК). Для пациентов, проходящих ТГСК, в рамках протоколов лечения

острых лейкозов подобные алгоритмы пока не формализованы [2].

Ранее мы провели исследование эффектов предтрансплантационной физической подготовки на параметры мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности. Однако необходимо отметить, что речь шла именно о предтрансплантационной подготовке и параметры мышечной силы на этапе самой трансплантации неизменно снижались как в контрольной, так и в исследуемой группах [21].

На сегодняшний день это, вероятно, связано с тем, что поддержание исходной мышечной силы пациента в условиях критической токсичности этапа кондиционирования не представляется возможным. Длительная, более 72 ч, двигательная депривация в сочетании с токсичностью лечения, предшествующего ТГСК, так же как и при постинтенсивно терапевтическом синдроме в условиях реанимационного отделения, может привести к снижению мышечной силы и толерантности к физической нагрузке [22]. Для развития и поддержания мышечной силы необходимым условием является наличие достаточного уровня толерантности к физической нагрузке, поскольку недостаточный объем тренировочной деятельности не позволит полноценно развить мышечную силу [23]. Таким образом, для детей и подростков, получающих ТГСК в рамках лечения острых лейкозов, первичным психофизическим качеством, требующим поддержания и развития, является выносливость, в рамках которой развивается толерантность к физическим нагрузкам [24].

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» снижает и без того ограниченную физическую активность пациентов. В этом случае возникает необходимость коррекции двигательного режима с дополнительными рекомендациями по физической и повседневной активности в зависимости от тяжести осложнений [25]. Это обстоятельство предъявляет дополнительные высокие требования к условиям формирования подходов для физической интервенции и ее дозировок, а также в числе других причин является обоснованием для периодического контроля со стороны врача.

В качестве наиболее физиологичного пособия для физической интервенции нами была выбрана онтогенетически обусловленная этапная вертикализация [17], в рамках ее этапов можно легко дозировать уровень гравитационного градиента (максимальный угол подъема пациента, не приводящий к развитию признаков ортостатической недостаточности) в условиях стерильного изоляционного бокса.

Результаты данного этапа исследования недвусмысленно указывают на необходимость расширения дизайна. На промежуточном этапе работы нами отмечены нарушения вегетативного обеспечения деятель-

ности на –1-е сутки кондиционирования перед ТГСК у 80% пациентов, при этом собственно ортостатическая гипотензия наблюдалась в 40% случаев, а остальные имели выраженные признаки детренированности.

Было установлено, что показатели вегетативного обеспечения деятельности в исследуемой группе в динамике демонстрируют признаки оптимизации и приближаются к адаптивным, в то время как в контрольной группе динамика значительно менее благоприятная с тенденцией к дезадаптации.

Тестирование суточной активности пациентов при помощи опросника ADL показало, что исследуемая группа имеет преимущества перед контрольной по объему активности, который нельзя объяснить только в рамках работы физического терапевта.

Вывод об однозначном преимуществе предлагаемого метода невозможно сделать не только из-за недостаточной выборки и неоднородности групп на данном этапе исследования, но и по полученным результатам тестирования рутинной двигательной активности по шкале ADL. Анализ показывает, что активность пациентов исследуемой группы была значительно выше (средний показатель – 38,4 метаболической единицы), чем в контрольной группе (средний показатель – 33,7 метаболической единицы). По всей видимости, пациенты, с которыми занимается физический терапевт, более ответственно выполняют рекомендации по двигательному режиму, чем пациенты контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тестирование вегетативного обеспечения деятельности при помощи ОСП подтвердило склонность пациентов с острыми лейкозами на этапе ТГСК к развитию дезадаптационных состояний вплоть до ортостатической гипотензии. Формализованное методическое пособие, содержащее упражнения онтогенетически обусловленной этапной вертикализации, показывало себя эффективным инструментом профилактики недостаточности вегетативного обеспечения деятельности. Даже короткое (30 мин) очное занятие с физическим терапевтом значимо увеличивало суточную активность пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zhukov M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-8935>

Mitrakov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-0510>

Laysheva O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-1277>

Литература

- Soares-Miranda L., Fiuzza-Luces C., Lucia A. Exercise in Pediatric Cancer Patients. In: Ulrich C., Steindorf K., Berger N. (eds.). Exercise, Energy Balance, and Cancer. Energy Balance and Cancer, vol 6. New York, NY: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-4493-0_10
- Liang Y., Zhou M., Wang F., Wu Z. Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 148 (12): 1046–57. DOI: 10.1093/jjco/hyy144. PMID: 30277514
- Kisch A., Jakobsson S., Forsberg A. Implementing a Feasible Exercise Programme in an Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation Setting-Impact on Physical Activity and Fatigue. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (12): 4302. DOI: 10.3390/ijerph17124302
- Van Haren I.E.P.M., Staal J.B., Potting C.M., Atsma F., Hoogeboom T.J., Blijlevens N.M.A., Nijhuis-van der Sanden M.W.G. Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: A feasibility study. *Physiother Theory Pract* 2018; 34 (10): 747–56. DOI: 10.1080/09593985.2018.1423655
- Davis N.L., Tolfrey K., Jenney M., Elson R., Stewart C., Moss A.D., et al. Combined resistance and aerobic exercise intervention improves fitness, insulin resistance and quality of life in survivors of childhood haemopoietic stem cell transplantation with total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (12): e28687. DOI: 10.1002/pbc.26687
- Mohanany D., Sarau A., Kumar R., Lewandowski D., Abreu-Sosa S.M., Nathan S., Okwuosa T.M. Role of Physical Activity and Cardiac Rehabilitation in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JACC CardioOncol* 2021; 3 (1): 17–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.008
- Senn-Malashonak A., Wallek S., Schmidt K., Rosenhagen A., Vogt L., Bader P., Banzer W. Psychophysical effects of an exercise therapy during pediatric stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (11): 1827–35. DOI: 10.1038/s41409-019-0535-z
- Wallek S., Senn-Malashonak A., Vogt L., Schmidt K., Bader P., Banzer W. Impact of the initial fitness level on the effects of a structured exercise therapy during pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (2). DOI: 10.1002/pbc.26851
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Дюкова Г.М. и др. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. С. 752.
- Ness K.K., Kaste S.C., Zhu L., Pui C.H., Jeha S., Nathan P.C., et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (4): 1004–11. DOI: 10.3109/10428194.2014.944519
- Tanner L., Sencer S., Hooke M.C. The Stoplight Program: A Proactive Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34 (5): 347–57. DOI: 10.1177/1043454217698093
- Tanner L.R., Hooke M.C. Improving body function and minimizing activity limitations in pediatric leukemia survivors: The lasting impact of the Stoplight Program. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (5): e27596. DOI: 10.1002/pbc.27596
- Simioni C., Zauli G., Martelli A.M., Vitale M., Ultimo S., Milani D., Neri L.M. Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget* 2018; 9 (24): 17199–209. DOI: 10.18632/oncotarget.24762
- Bogg T.F.T., Broderick C., Shaw P., Cohn R., Naumann F.L. Feasibility of an inpatient exercise intervention for children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (8): 925–31. DOI: 10.1111/petr.12614
- Finucane C., van Wijnen V.K., Fan C.W., Soraghan C., Byrne L., Westerhof B.E., et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res* 2019; 29 (4): 427–41. DOI: 10.1007/s10286-019-00606-y
- Tanir M.K., Sema K. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs* 2013; 38 (1): 48–59. DOI: 10.1002/rnj.58
- Bierman J.C., Franjoine M.R., Hazard C.M., Howle J.M., Stamer M. Neuro-Developmental Treatment A Guide to NDT Clinical Practice. Stuttgart–New York–Delhi–Rio de Janeiro: Thieme; 2016.
- Courneya K.S., Friedenreich C.M. Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med*. Fall 2001; 23 (4): 263–72. DOI: 10.1207/S15324796ABM2304_5
- Рахимов Р.Т., Лейдерман И.Н., Белкин А.А. Респираторная нейромиопатия как важный компонент полимионейропатии критических состояний. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского 2020; 9 (1): 108–22. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-108-122
- Marchese V.G., Chiarello L.A., Lange B.J. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (2): 127–33. DOI: 10.1002/pbc.10481
- Жуков М.Ю., Митраков Н.Н., Корочкин А.В., Лайшева О.А. Мышечная сила и вегетативное обеспечение деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 103–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-103-111
- Lee M., Kang J., Jeong Y.J. Risk factors for post-intensive care syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care* 2020; 33 (3): 287–94. DOI: 10.1016/j.aucc.2019.10.004
- Hinds P.S., Hockenberry M., Rai S.N., Zhang L., Razzouk B.I., Cremer L., et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (6): 686–97. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.025
- Бар-Ор О., Роуланд Т. Здоровье детей и двигательная активность: от физических основ до практического применения. Пер. с англ.: И. Андреев. Киев: Олимпийская литература; 2009. С. 457–527.
- Fiuzza-Luces C., Simpson R.J., Ramirez M., Lucia A., Berger N.A. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (1): 13–26. DOI: 10.1038/bmt.2015.195

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 13.04.2022
Принята к печати 11.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

М.Е. Леонтьева, Э.Р. Султанова, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, Я.О. Музалевский, Е.Е. Курникова, Д.Е. Першин, М.А. Масчан, Д.Н. Балашов

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

Контактная информация:

Леонтьева Марина Евгеньевна,
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, по-прежнему является серьезной угрозой общественному здоровью во всем мире. Течение данного заболевания у иммунокомпрометированных пациентов значительно отличается, что связано с невозможностью элиминации вируса посредством собственного адаптивного иммунного ответа. Отсроченная на месяцы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток иммунная реконституция увеличивает риск жизнеугрожающего течения COVID-19. Данный факт требует поиска и применения новых методов лечения. Важнейшим инструментом контроля вирусных инфекций являются Т-лимфоциты, которые нужны как для непосредственной элиминации вируса, так и для инициации каскада последовательных клеточных взаимодействий, необходимых для формирования специфического адаптивного ответа. В данной работе представлен клинический случай проведения клеточной терапии COVID-19 с использованием вирусспецифических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, COVID-19, вирусспецифические Т-лимфоциты, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, пневмония, первичный иммунодефицит

Леонтьева М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 112–117. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 13.04.2022
Accepted 11.05.2022

The use of adoptive cell therapy for the treatment of SARS-CoV-2 in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

M.E. Leontyeva, E.R. Sultanova, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, Ya.O. Muzalevskiy, E.E. Kurnikova, D.E. Pershin, M.A. Maschan, D.N. Balashov

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

Correspondence:
Marina E. Leontyeva,
a resident at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: me-15.leontjeva@yandex.ru

The COVID-19 pandemic continues to be a major public health threat worldwide. The course of this disease in immunocompromised patients is significantly different from that in healthy subjects, which is associated with the impossibility of virus elimination through their own adaptive immune response. Delayed immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation (which may take months after the procedure) increases the risk of life-threatening COVID-19 infection necessitating a search for and application of new methods of treatment. T lymphocytes are critically important for viral infection control, and are necessary both for the direct elimination of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus infection, COVID-19, virus-specific T lymphocytes, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pneumonia, primary immunodeficiency

Leontyeva M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 112–117.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, по-прежнему остается глобальной проблемой. Понимание отдельных звеньев патогенеза данного заболевания привело к возникновению новых эффективных терапевтических подходов, однако вопросы терапии узких категорий пациентов, особенно с дефектом работы иммунной системы, остаются актуальными и являются предметом серьезных дискуссий.

SARS-CoV-2 – это оболочечный вирус, содержащий одноцепочечную РНК позитивной полярности. К основным структурным белкам относятся: белок спайка (S) – является сайтом связывания рецептора на вирусной поверхности, белок мембраны (M) – формирует вирионы и отвечает за транспорт питательных веществ через клеточные мембраны, белок оболочки (E) – играет роль в сборке и высвобождении вируса и белок нуклеокапсида (N) – может связы-

ваться с геномом вирусной РНК и поддерживать его стабильность [1]. Наиболее привлекательной противовирусной мишенью является спайковый гликопротеин (S), так как он имеет решающее значение для проникновения коронавируса в клетки за счет связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [2].

Попадая в дыхательные пути, SARS-CoV-2 инициирует последовательную цепочку взаимодействий клеток врожденного и адаптивного иммунных ответов, в результате чего формируется пул Т-лимфоцитов, необходимых для контроля репликации и распространения вируса. Главными вируснейтрализующими клетками являются цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, хелперную функцию выполняют CD4⁺-Т-лимфоциты, которые также стимулируют В-клетки для производства вирусспецифических антител [3, 4].

Иммунный процесс при COVID-19 можно разделить на 2 фазы: первая – защитная фаза, ассоциированная с клеточным ответом, вторая – фаза системного воспаления, или «цитокинового шторма» [5]. С одной стороны, иммунная некомпетентность у пациентов с первичным (ПИД) и вторичным иммунодефицитом зачастую исключает или снижает риск цитокин-опосредованных висцеральных нарушений, например характерного поражения легких при COVID-19, но, с другой стороны, отсутствие клеточного и гуморального ответов является причиной тяжелого течения COVID-19 и нередко плохого прогноза развития данной инфекции. Снижение или отсутствие патоген-специфического адаптивного иммунного ответа, необходимого для элиминации SARS-CoV-2, приводит к развитию значительных органных нарушений, непосредственно связанных с деятельностью самого вируса [6, 7].

Наиболее сложной категорией иммунокомпрометированных пациентов являются реципиенты аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Как правило, восстановление адаптивного иммунного ответа у них наблюдается не ранее чем через 5–6 мес после трансплантации ГСК (ТГСК). Кроме того, такие проблемы, как реакция «трансплантат против хозяина» и иммуносупрессивная терапия еще более отдаляют процесс иммунной реконституции. Таким образом, перспектива контроля инфекционного процесса на фоне глубокого вторичного иммунодефицита в первые месяцы после ТГСК сомнительна, учитывая отсутствие и специфического вирусостатика, и иммуноадаптивного клеточного потенциала [7].

Одной из возможных опций лечения вирусных осложнений у данной когорты пациентов является клеточная терапия вирусориентированными донорскими Т-лимфоцитами [8]. Суть метода заключается в восстановлении патоген-специфического противо-

вирусного иммунного ответа с помощью ранее заготовленных Т-лимфоцитов от донора ГСК. В начале клетки изготавливались путем антигенной стимуляции и культивирования их *ex vivo*, сегодня чаще используется иммуномагнитный метод прямого отбора Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на стимуляцию вирусными пептидами [9, 10].

Существует ряд публикаций об эффективности описанной технологии для лечения инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирусом (АДВ), ВК-вирусом и вирусом герпеса 6-го типа (HHV6) у пациентов после аллогенной ТГСК [11–13].

В данной работе представлен опыт лечения COVID-19 у пациента после аллогенной ТГСК с использованием патоген-специфических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 3 месяцев впервые госпитализирована в стационар с инфекцией COVID-19, осложненной развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. По месту жительства проводилась терапия антибактериальными, противогрибковыми препаратами, а также заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, двукратное введение антиковидной плазмы от рекомвалесцентных доноров. На фоне лечения достигнута нормализация температуры тела, состояние пациентки улучшилось, но сохранялось выделение вируса COVID-19 со слизистой зева, при этом результаты компьютерной томографии (КТ) были без динамики через 2 мес после дебюта заболевания.

По результатам дополнительного обследования заподозрен ПИД, который и был подтвержден в возрасте 6 месяцев в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после верификации глубокого дефекта Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета (CD3⁺ – 0, CD19⁺ – 0, NK – 0,06 тыс/мкл). В целях поиска патогенной мутации выполнено генетическое обследование – обнаружена протяженная делеция экзонов 1, 2 и 3 в гене *DCLRE1C* в гомозиготном состоянии, а также области 5'UTR (включая расположенные выше псевдоген *DCLRE1CP1* и ген *MEIG1*). Таким образом, у ребенка была верифицирована тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с иммунофенотипом Т⁻, В⁻, NK⁺: синдром дефицита Artemis. Так как ТГСК является единственным доступным методом терапии данной патологии, медицинским консилиумом принято решение о проведении

трансплантации от гаплоидентичного донора (отца), несмотря на течение COVID-19, в связи с отсутствием альтернативных перспектив на формирование патоген-специфического иммунного ответа, а соответственно, и на контроль вирусной инфекции.

В процессе предтрансплантационной подготовки сохранялась персистенция SARS-CoV-2 в мазках из зева на фоне комплексной терапии с использованием ремдесивира, внутривенных иммуноглобулинов, реконвалесцентной плазмы 1 раз в неделю (№5). По данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) признаки интерстициальной пневмонии с формированием участка пневмосклероза оставались без динамики (рисунок 1). При вирусологическом обследовании субстрата, полученного при выполнении бронхоальвеолярного лаважа, выявлены АДВ, ВЭБ, ЦМВ и HHV6, однако SARS-CoV-2 не обнаружен. Тем не менее отсутствие вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в бронхиальном содержимом не могло быть основанием для констатации выздоровления пациента с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью от COVID-19, а являлось, вероятно, либо транзиторным ответом на интенсивную терапию с использованием реконвалесцентной плазмы, либо однократным ложноотрицательным результатом.

Для укорочения сроков специфической COVID-19-ориентированной иммунной реконституции пациента была рассмотрена возможность применения дополнительного клеточного продукта от донора ГСК (отца) с содержанием патоген-специфических Т-лимфоцитов. Перенесенная отцом инфекция COVID-19, и, соответственно, высокая вероятность наличия у него специфичной к SARS-CoV-2 Т-клеточной популяции являлись обоснованием для использования данного метода. К сожалению, по данным исследования IFN- γ ELISPOT (Elispot reader, ImmunoSpot Series 5 UV Analyzer; C.T.L, Кливленд, США) количество специфичных к SARS-CoV-2 Т-лимфоцитов оказалось недостаточным для заготовки качественного клеточного продукта, в связи с чем был проведен полный курс вакцинации донора с помощью комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) с положительным эффектом (таблица 1).

Аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца) с процессингом трансплантата (периферические стволовые клетки крови) в формате CD34⁺-селекции была выполнена в возрасте 7 месяцев. Приживление гранулоцитарного ростка отмечалось на +10-й день, мегакариоцитарного – на +12-й день.

В процессе ТГСК у пациентки сохранялись признаки COVID-19 в виде неоднократной верификации вируса на слизистых зева с помощью полимеразной цепной реакции. По данным МСКТ также

Рисунок 1
МСКТ ОГК: течение интерстициальной пневмонии (предтрансплантационный период)
КТ-срез в аксиальной плоскости: отмечаются участки уплотнения, расположенные в задних отделах верхней (S1, S2) и нижней (S6) долей; воспалительные изменения с тенденцией к формированию пневмофиброза

Figure 1
Multislice computed tomography (MSCT) of the chest: findings consistent with interstitial pneumonia (pre transplant)
Axial computed tomography (CT): areas of thickening in the posterior sections of the upper (S1, S2) and lower (S6) lobes; inflammation with a tendency to pleural fibrosis

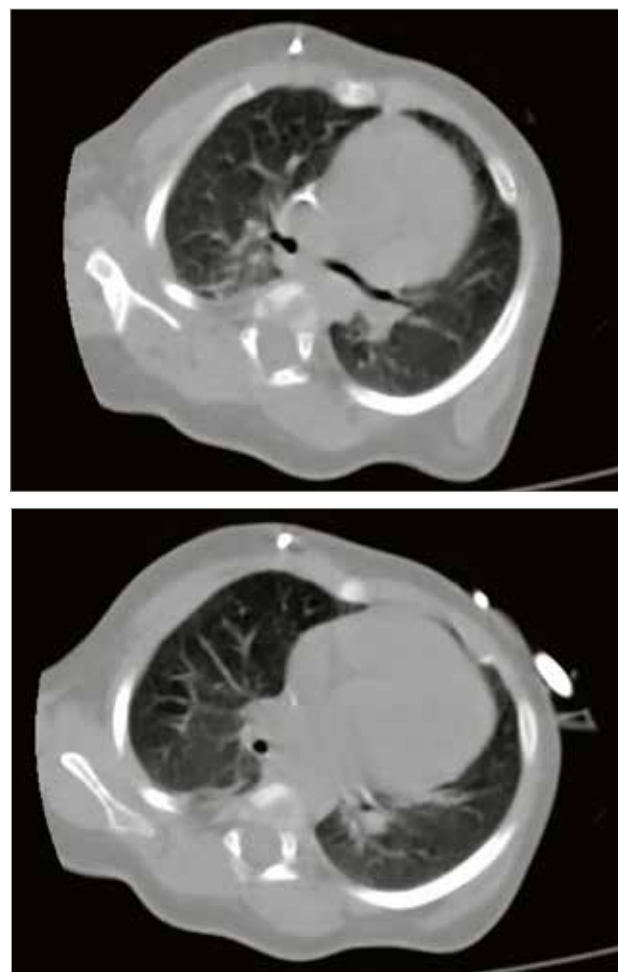


Таблица 1
Вирус-специфический ответ у донора ГСК по данным ELISPOT

Table 1
A virus-specific response in the HSC donor as assessed by ELISPOT

Специфичность Specificity	Количество пятен на 300 000 мононуклеарных клеток* Number of spots per 300 000 mononuclear cells*	
	до вакцинации before vaccination	после вакцинации after vaccination
CoV-M	33	73
CoV-N	5	14
CoV-S	8	28

Примечание. Здесь и в таблице 2: * – количество пятен означает количество скоплений из 300 тыс. мононуклеарных клеток, продуцирующих IFN- γ в ответ на специфические антигены (M-, N-, S-пептиды) вируса SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ. Положительным результатом исследования считается при наличии более 10 пятен.

Notes. In this table and in table 2: * – the number of spots refers to the number of cell clusters among 300,000 mononuclear cells that produce IFN γ in response to specific antigens (M, N, S peptides) of SARS-CoV-2, cytomegalovirus (CMV) and adenovirus (ADV). Test results are considered positive if there are over 10 spots.

сохранялись признаки вирусного поражения легких. Учитывая отсроченную иммуnoreконституцию после ТГСК и высокий риск тяжелого течения инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, в соответствии с разработанным ранее алгоритмом, на +35-е сутки с помощью технологии IFN- γ CAPTURE (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия) были заготовлены патоген-специфические цитотоксические Т-лимфоциты.

Специфичность клеточного продукта была ориентирована на несколько вирусных пептидов, специфичных для SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ, а суммарная доза трансфузированных клеток составила 100×10^3 /кг. На рисунке 2 представлены результаты исследования клеточного препарата патоген-специфических Т-лимфоцитов с помощью метода проточной цитометрии.

Через 2 дня после использования клеточного препарата цитотоксических лимфоцитов состояние пациентки ухудшилось за счет развития стойкого фебрилитета и дыхательной недостаточности, ассоциированной с респираторным дистресс-синдромом. По данным проведенной МСКТ ОГК выявлены очаги консолидации и интерстициального отека (рисунк 3). Данное ухудшение расценивалось как проявление синдрома выброса цитокинов, ассоциированного с трансфузией патоген-специфических донорских Т-клеток у ребенка с вирусным (SARS-CoV-2) поражением легких. Это стало основанием для проведения терапии глюкокортикостероидами и антицитокиновой терапии тоцилизумабом и канакинумабом. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в виде нормализации температуры и разрешения

гипоксемии, а также постепенное разрешение легочного повреждения.

При лабораторном вирусологическом мониторинге мазков из зева, начиная с +57-го дня после ТГСК SARS-CoV2 не выявлялся. По данным МСКТ ОГК регистрировалась положительная динамика.

По результатам ELISPOT у ребенка отмечалось стойкое восстановление патоген-специфического Т-клеточного компартмента уже через 15 дней после проведенной терапии, что было зарегистрировано с помощью качественной оценки. Данные количественной оценки ELISPOT доступны с +33-го дня от использования клеточного препарата и представлены в таблице 2.

Через 6 мес после ТГСК у ребенка отмечается хорошая функция трансплантата, по данным иммунофенотипирования лейкоцитов зарегистрированы удовлетворительные темпы иммуnoreконституции ($CD3^+ - 0,51$, $CD19^+ - 0,285$, $NK^+ - 0,142$ тыс/мкл). На +100-е сутки химеризм общий и по линии $CD3^+$ на 99% представлен донорскими клетками. Инфекционный статус удовлетворительный. Пациентка продолжает получать иммуносупрессивную терапию ингибиторами JAK-киназ, инициированную в связи с течением реакции «трансплантат против хозяина» кишечника, кожи в раннем посттрансплантационном периоде. На фоне этого обострения отрицательной динамики в контексте иммунных осложнений не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТГСК является эффективным методом лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний

Рисунок 2

Результаты исследования клеточного препарата цитотоксических Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии

А, Б – клеточный препарат до проведения селекции (после стимуляции вирусными пептидами). IFN- γ экспрессируют 1% $CD3^+$ - и 1,4% $CD8^+$ -клеток. В, Г – исследование финального клеточного препарата после проведенной селекции. IFN- γ экспрессируют 90,39% $CD4^+$ - и 97,49% $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, т. е. с высокой степенью вероятности имеют специфичность к SARS-CoV-2, ЦМВ и АДВ

Figure 2

Flow cytometry results of virus-specific T-cells

А, Б – T cells before selection (after stimulation with viral peptides). IFN- γ is expressed in 1% of $CD3^+$ and 1.4% of $CD8^+$ T cells. В, Г – virus-specific T cells after selection (final results). IFN- γ is expressed in 90.39% of $CD4^+$ and 97.49% of $CD8^+$ T cells; i.e. these cells are most likely SARS-CoV-2-, CMV- and ADV-specific

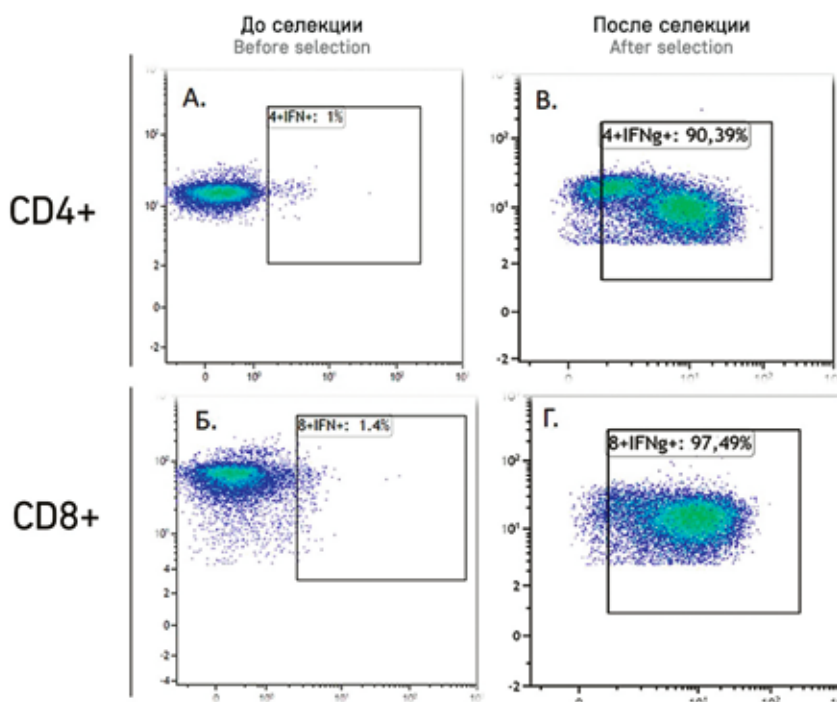


Рисунок 3

МСКТ ОГК: респираторный дистресс-синдром на фоне цитокинового поражения легких после инфузии вирус-специфических лимфоцитов (+5-е сутки от введения клеточного препарата)
 А – КТ-срез в аксиальной плоскости; Б – КТ-срез во фронтальной плоскости. Перибронхиально и субплеврально наблюдаются множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с нечеткими неровными контурами, имеющие тенденцию к слиянию. Течение двусторонней полисегментарной пневмонии

Figure 3

MSCT of the chest. Respiratory distress syndrome due to cytokine-mediated lung injury after the infusion of virus-specific lymphocytes (Day+5 after the cell treatment)
 А – axial CT; Б – coronal CT. In the peribronchial and subpleural areas, there are multiple "ground glass" opacities with blurred irregular contour tending to merge with each other. Findings consistent with bilateral multisegmental pneumonia

**Таблица 2**

Вирус-специфический ответ реципиента ГСК по данным ELISPOT

Table 2

A virus-specific response in the HSC recipient as assessed by ELISPOT

Специфичность Specificity	Количество пятен на 300 000 мононуклеарных клеток Number of spots per 300 000 mononuclear cells		
	0-й день ВСТ Day 0 of VST	+33-й день от ВСТ Day +33 after VST	+62-й день от ВСТ Day +62 after VST
CoV-M	0	320	818
CoV-N	0	63	313
CoV-S	0	513	366

Примечание. ВСТ – вирус-специфическая терапия.
 Notes. VST – virus-specific therapy

крови, а также единственным шансом на жизнь для многих пациентов. Однако данный прогрессивный метод сопряжен с множественными рисками, в частности вирусные инфекции до сих пор остаются основной причиной посттрансплантационной заболеваемости и смертности у реципиентов ГСК [11].

Уязвимость данной когорты пациентов заключается в глубоком вторичном иммунодефицитном состоянии, которое сохраняется не менее 5–6 мес после проведенной ТГСК. Отсутствие возможности к формированию адаптивного иммунного ответа в данный период ставит под угрозу не только здоровье, но и жизнь пациента, особенно в том случае, если против выявленной у него вирусной инфекции не существует специфического препарата.

В описанном нами клиническом случае наличие ПИД у пациента определило невозможность полной элиминации вируса SARS-CoV-2 в дотрансплантационном периоде. Этот аргумент стал поводом для проведения ТГСК на фоне персистирующего вирусного процесса, так как скорейшее излечение основного заболевания давало шанс пациенту на собственную патоген-специфическую защиту.

Реципиенты аллогенной ТГСК нередко требуют специальных решений, альтернативных существующим методам контроля различных инфекционных осложнений. Использование ВСТ от донора ГСК против SARS-CoV-2 по аналогии с существующим опытом [8, 9, 11–14] выглядит логичным терапевтическим подходом к лечению COVID-19, так как вирус-специфические Т-клетки являются естественной иммунной защитой организма.

Заготовка специфических цитотоксических лимфоцитов может быть реализована только при наличии соответствующего адаптивного иммунного потенциала у донора. В нашем случае у отца было обнаружено низкое содержание Т-лимфоцитов, специфичных к SARS-CoV-2, что стало поводом для использования векторной вакцины в целях стимуляции иммунного ответа донора для дальнейшего получения более качественного клеточного продукта.

Трансфузия цитотоксических Т-лимфоцитов проводилась на +35-й день после ТГСК на фоне сохраняющегося по данным МСКТ поражения легких и выявления ДНК SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции. Восстановление адаптивного иммунитета к COVID-19 было зарегистрировано уже через 15 дней после инфузии ВСТ, при этом показатели иммунореконституции основных лимфоидных популяций оставались отрицательными. Данный факт подтверждает ассоциацию между трансфузией патоген-специфических Т-лимфоцитов и их выявлением в крови пациента.

Существующий ранее в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева опыт применения Т-клеточных продуктов,

специфичных к ЦМВ и ВК-вирусам, демонстрировал свою безопасность в отношении синдрома высвобождения цитокинов и ассоциированных висцеральных нарушений. Иммуновоспалительная реакция в представленном клиническом случае после трансфузии цитотоксических лимфоцитов, вероятно, связана с особенностями и биологией SARS-CoV-2, так как в точности повторяла клиническую картину, характерную для иммунокомпетентных пациентов. Учитывая данное клиническое наблюдение, в дальнейшем может обсуждаться вопрос об использовании антицитокиновых препаратов в качестве профилактической меры при терапии SARS-CoV-2-специфичными лимфоцитами.

Представленный клинический случай, безусловно, является позитивной демонстрацией возможностей использования технологии клеточного инжиниринга для решения проблемы восстановления патоген-специфического иммунного ответа у иммунокомпрометированных пациентов. В настоящий момент данный вид лечения не является стандартом медицинской помощи. Эффективность и безопасность метода еще только предстоит оценить. Для получения достоверных результатов, безусловно, необходим значительный клинический опыт с участием когорты пациентов, достаточной для статистически корректной и достоверной трактовки полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТГСК сегодня – это эффективная технология, успешно применяемая для лечения пациентов с различными онкологическими, гематологическими и врожденными заболеваниями иммунной системы. Тяжелый инфекционный морбидный фон может ставить под сомнение вероятность излечения пациента, но именно этот аргумент и является важным для разработки и изучения альтернативных технологий контроля инфекции у потенциально курательных пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Leontyeva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>
Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>
Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Muzalevskiy Ya.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-8299>
Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Campos D.M.O., Fulco U.L., de Oliveira C.B.S., Oliveira J.I.N. SARS-CoV-2 virus infection: Targets and antiviral pharmacological strategies. *J Evid Based Med* 2020; 13 (4): 255–60. DOI: 10.1111/jebm.12414
- Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J., Gao X.F., Wang D.P., Cao J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269
- Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D., Alsabbagh M., Zian Z., Hamedifar H., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol* 2021; 93 (4): e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
- DiPiazza A.T., Graham B.S., Ruckwardt T.J. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 211–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060
- Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27 (5): 1451–4. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
- Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21 (3): 335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- Balashov D., Trakhtman P., Livshits A., Kovalenko I., Tereshenko G., Solopova G., et al. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2021; 60 (1): 102983. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102983
- Papadopoulou A., Gerdemann U., Katari U.L., Tzannou I., Liu H., Martinez C., et al. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Sci Transl Med* 2014; 6 (242): 242ra83. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008825
- Barrett A.J., Prockop S., Bollard C.M. Virus-Specific T Cells: Broadening Applicability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (1): 13–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.004
- Kállay K., Kassa C., Réti M., Karászi É., Sinkó J., Goda V., et al. Early Experience With ClinIMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in Selection of Virus-specific T Cells From Third-party Donors for Pediatric Patients With Severe Viral Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunother* 2018; 41 (3): 158–63. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000197
- Tzannou I., Papadopoulou A., Naik S., Leung K., Martinez C.A., Ramos C.A., et al. Off-the-Shelf Virus Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 35 (31): 3547–57. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.0655
- Naik S., Nicholas S.K., Martinez C.A., Leen A.M., Hanley P.J., Gottschalk S.M., et al. Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1498–505. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311
- McLaughlin L.P., Bollard C.M., Keller M.D. Adoptive T Cell Therapy for Epstein-Barr Virus Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol* 2018; 9: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00556
- Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (1): 25–39. DOI: 10.1038/s41409-019-0548-7

© 2022 by «D. Rogachev
NMRCPHOI»

Received 30.12.2021
Accepted 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-118-121

Solitary cutaneous mastocytoma on the scalp of a child; a case report and review of literature

M. Bahadoram¹, Y. Joonaki², R. Yaghoobi², M.-R. Mahmoudian-Sani¹, S. Hassanzadeh¹, S. Bahadoram¹

¹Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

²Department of Dermatology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Correspondence:

Shakiba Hassanzadeh,
MD, Thalassemia and Hemoglobinopathy
Research Center, Health Research Institute,
Ahvaz Jundishapur University
of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
E-mail: shak.hassanzadeh@gmail.com

Mastocytomas are solitary mast cell tumors that are generally seen on the trunk and extremities. Childhood-onset mastocytomas of the scalp are extremely rare. We report a case of a 1.5 year-old toddler boy who presented with a yellowish-brown papule on his scalp. Pathological evaluation revealed mast cell accumulation in the upper dermis. These cells were uniform with a fried-egg appearance and had visible cytoplasmic granules with Wright-Giemsa staining. This study demonstrates the difficulty of diagnosing solitary mastocytomas as it is a very rare disease and has non-specific clinical findings. In this study, a child with a rare solitary cutaneous mastocytoma on the scalp was evaluated and a review of previous literature was conducted. This study was conducted in accordance to the ethical guidelines of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the patient's parents for publication of this case report and the accompanying images.

Key words: mastocytoma, solitary mastocytoma, c-Kit, Darier's sign

Bahadoram M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 118–121.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-118-121

Mastocytosis is a condition when a primary and unusual accumulation of mast cells occurs in various tissues with no distinguishable symptoms. This disease has a wide range of clinical presentations and may develop at any age [1, 2]. The symptoms are either secondary the release of mast cell mediators such as histamine, which is the most common mediator that is present in almost all types of mastocytoses [3]. Skin is the most commonly involved organ in mastocytosis; therefore, the initial diagnosis is often made by dermatologists.

Cutaneous mastocytosis (CM) refers to a form of mast cells accumulation in the skin without any underlying diseases. Diagnosis of this condition is based on clinical and histopathological characteristics. High clinical suspicion, skin biopsy, laboratory tests, such as serum tryptase and urine N-methyl histamine, may help in the early diagnosis of CM. The skin biopsy should include the special staining for mast cells (including toluidine blue (TBO) dye and Wright-Giemsa staining) and immunohistochemistry analysis. Blood tests for all patients with solitary mastocytoma should include complete blood count with differential (CBC), liver function tests (LFTs), and tryptase level [4, 5]. CM can be divided into four categories (table 1). The most prevalent skin presentation in adults and pediatric patients is urticaria pigmentosa (UP) followed by mastocytoma. The UP lesions most commonly appear on the trunk and extremities. However, the trunk is less involved in mastocytoma compared to UP, although random diffusion of the trunk

lesions is more. Diffuse CM and mastocytoma are only seen in childhood. Telangiectasia macularis eruptiva perstans is also the least common type and is usually seen in adults [6, 7]. Mastocytoma is a red-yellow plaque with the most prevalence in the pediatric population. It is mostly limited to the skin and may cause erythema, localized urticaria (hives), or blistering with generalized flushing and low blood pressure if traumatized [8]. To the best of the authors' knowledge, only five cases of this disease have been reported to have developed on the scalp. In this study, a child with solitary cutaneous mastocytoma on the scalp was evaluated and a review of previous literature was conducted.

Table 1
Classification of mastocytosis is based on the classification of the World Health Organization [6]

Variant	Sub variant
CM	UP Diffuse CM Mastocytoma of skin Telangiectasia Macular Eruptiva Perstans
Indolent systemic mastocytosis (SM)	Smoldering SM Isolated bone marrow Mastocytosis
SM with an associated clonal Hematologic non-mast cell lineage disease	SM-acute myelogenous leukemia SM-myelodysplastic syndrome SM-myeloproliferative disease SM-chronic myelomonocytic leukemia SM-non-Hodgkin lymphoma
Aggressive SM	
Mast cell leukemia Mast cell sarcoma Extracutaneous mastocytoma	A leukemic mast cell leukemia

CASE REPORT

This study was conducted in accordance to the ethical guidelines of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the patient's parents for publication of this case report and the accompanying images.

A 1.5-old toddler boy was referred to our dermatology clinic with a yellow-brown plaque on the scalp (the vertex area). This lesion had occurred eight months ago. He had no history of any underlying diseases, anaphylaxis, or allergies. His growth and development were also normal and he had no familial history of similar lesions. On examination, a plaque of 3 × 2 cm in diameter was found in the dorsal aspect on the scalp (vertex area) with a "peau d'orange" appearance (*figure 1*). Moreover, bullae would appear over the lesion with skin stroking or physical stimulation. No other lesions were found. The patient's hair was natural and alopecia was not seen on the lesion site. Based on the history and clinical suspicion of mastocytoma as well as the differential diagnosis of sebaceous nevus, a punch biopsy was performed that indicated dense infiltration by mast cells in the upper dermis. These cells had an oval to circular nucleus with eosinophilic cytoplasm and distinct borders. They were also uniform with a fried-egg appearance. Moreover, their cytoplasmic granules were visible with Wright–Giemsa staining (*figure 2*). The epidermis over the lesion displayed slight hyperkeratosis. Laboratory tests such as CBC with differential, biochemistry, and LFTs were performed and were all at normal levels. Abdominal ultrasonography showed no organomegaly. Systemic involvement was excluded from the diagnosis since there were no systemic symptoms and his tests were normal. Therefore, he a bone marrow biopsy was omitted. During the three-month follow-up, the patient had no specific complaints, and no changes developed in his lesion.

DISCUSSION

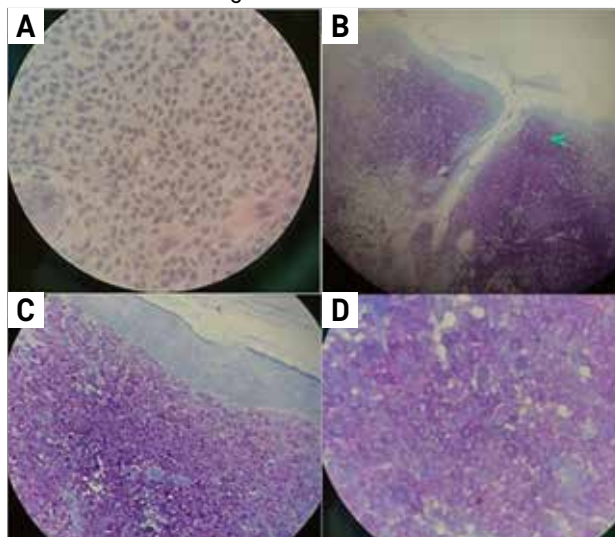
Mastocytosis has been identified as a heterogeneous medical condition with unknown etiology. Even though this disease is benign, it may rarely lead to significant morbidity and even some mortality in patients due to systemic anaphylactoid reactions [9]. Mastocytosis is a disorder that results from the proliferation of clonal mast cells. In pediatric population the disease occurs at similar rate in both genders and tends to affect individuals of Caucasian ethnicity. About 65% of mastocytosis cases occur during childhood and 60–80% of them manifest during the first year of life with 18% to 31% of the cases being congenital [9, 10]. Solitary mastocytoma can be seen in 10% to 35% of childhood cases of mastocytosis and this

type of mastocytosis can have a mild course as a benign disorder. About 90% of these patients manifest only skin presentations and the remaining 10% have systemic involvement. Most pediatric cases are asymptomatic or have few symptoms. Bone marrow biopsy is usually deferred until the onset of systemic symptoms in these patients [11]. Mastocytoma-induced lesions are more prone to develop vesicles and bullae in 30% to 90% of the cases. These characteristic findings can be more prominent at the initial stages of the disease (mostly in the first three years) and may decrease over time. The symptoms of solitary mastocytoma are secondary to the spontaneous release of mast cell mediators. In addition, mast cell degranulation may be triggered by a wide range of factors such as emotional stress, physical stimuli, certain drugs, or radiocontrast agents [12]. Moreover, symptoms may be localized (such as pruritus or blisters) or generalized (such as flushing and urticaria). These lesions can also be solitary or very few in quantity in the form of plaques or nodules and may appear on the face, trunk, and scalp [1]. In most studies, Darier's sign has been observed (*table 2, 3*). The majority of the lesions resolve spon-

Figure 1
A plaque (3 × 2 cm in size) in the dorsal aspect of the scalp vertex with a "peau d'orange" appearance



Figure 2
A – biopsy specimen revealed accumulation of mast cells in the upper dermis. These mast cells were uniform with a fried-egg appearance. B–D – the cytoplasmic granules of the mast cells were visible with Giemsa staining



taneously during or after puberty; however, few cases have been reported to have sustained lesions into adulthood [13]. The cumulative incidence rate of anaphylaxis in childhood-onset mastocytosis is 6% to 9% and is unpredictable, recurrent, and have no association with immunoglobulin E [14]. The anaphylaxis reaction are more likely to develop in the case of extensive cutaneous lesions and elevated levels of serum tryptase. Therefore, the patients and their caregivers should be cautioned about the risk of anaphylactic reactions. Some of the drugs that may cause anaphylaxis include opioids (such as morphine and codeine), acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and radiocontrast agents. Furthermore, the clinical presentations of mastocytosis may be acute or chronic, including cutaneous symptoms

(such as pruritus and flushing), gastrointestinal signs (such as acid refluxes, ulcers, abdominal cramps, and diarrhea), and symptoms associated with the central nervous system (CNS) (such as depression and osteo-muscular pain) [15, 16].

Management of a symptomatic solitary mastocytoma mainly includes inhibiting the release of mast cell mediators and diminishing the mediator-associated symptoms, mainly pruritus. Histamine H1-receptor antagonists are considered the first-line therapy. Moreover, a surgical excision, as a simple procedure, can be effective once atypical features become evident. However, no intervention is required if the lesions are not associated with symptoms [17, 18].

Consequently, the basic therapy includes avoidance of potential triggers and administration of oral antihistamines. Providing education to the patients and their families such as avoidance of triggering factors, prophylactic and self-care options, and close follow-up may decrease the probability of life-threatening complications. It is of utmost importance to evaluate children with recurrent urticaria in terms of mastocytosis. Fortunately, most children affected with this condition have good outlook with decreased or completely resolved symptoms before puberty [13, 19]. Overall, there is no permanent cure for CM and the

Table 2
Previous case reports and our case of cutaneous mastocytoma on the scalp [21, 22]

Study	Sex	Age	Number of lesions	Location
Ma et al. [21]	Not Specified	Not Specified	1	Head and Neck
Tuysuz et al. [22]	2 Female	5 Month 10 Month	4	Scalp
	2 Male	9 Year 1 Month		
This study	Male	1.5 Year	1	Scalp

Table 3
Previous reports of solitary cutaneous mastocytoma in children [12, 23–28]

Age/Sex	Signs/Location	Histopathological and laboratory evaluation	Treatment	Outcome	Reference
Six-month-old girl	Erythematous, itchy plaque lesions A vesicular lesion on the back Positive Darier's sign	Serum, hemogram, and urine analyses: normal ASO, CRP, ESR levels: normal Peripheral smear: normal	Antihistaminic drug Topical steroid	No relapse (follow-up for almost one year)	[23]
Five-month-old girl	Erythematous, diffuse vesiculobullous lesions and eroded sites on the scalp, neck, nape, and anterior and posterior surface of the body	Increased levels of CBC and CRP Tzanck smear showed mast cells and eosinophils Positive CD117 and Giemsa stain	Ketotifen Topical steroid Antibacterial cream	Death due to anaphylactic shock after one month	[23]
13-day-old neonate	Oval-shaped brownish skin lesion on the dorsum of the nose	Positive c-Kit	Surgical	Successfully treated	[24]
One-day-old female neonate	Multiple erythematous and bullous lesions at birth, on the trunk, head, and neck Erosions and hemorrhagic crusts on the face, scalp, and large areas of the trunk Positive Darier's sign	Positive CD117	Epinephrine H2 receptor blockers Dexamethasone	At 12 months of age, the lesions remained hyper-pigmented.	[25]
Six-week-old girl	Multiple tense vesicles, bullae, erosions, and crusted lesions at different stages on the on the trunk, extremities, face, and scalp Positive Darier's sign.	TBO and Giemsa stains showed aggregates of mast cells	Desloratadine	Normal thrive and development (at the 18-month follow-up visit)	[26]
Nine-year-old girl	Solid lesion on the vulva Positive Darier's sign	Giemsa and TBO stains showed cytoplasmic granules	Surgical	No recurrence of urticaria	[27]
Eight-year-old boy	Slightly infiltrated plaque on the right chest with central red, yellow, and brown color and peripheral yellow color Positive Darier sign	Giemsa and TBO stains showed metachromatic granules within the cytoplasm Positive CD117 Negative Perls iron stain and Glut-1 immunostain	–	–	[28]
Newborn girl	Slightly infiltrated plaque on the abdomen that had heterogeneous yellow-brown pigmentation	Positive TBO stain and CD117 Negative Perls iron stain and Glut-1 immunostain	–	Regression of the lesions at nine months of age	[28]
50-day-old girl	Asymptomatic raised skin-colored lesion on the dorsum of the left wrist	Positive TBO stain and CD-117/c-Kit	–	–	[12]

Note. ASO – anti-streptolysin O; CRP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

major clinical objective is to improve the quality of life in these patients. Almost all patients with CM fall in the slow-course category of the revised classification of mastocytosis and have good prognosis. In addition, advising patients about the disease and making lifestyle changes that result in alterations in the disease course may also help to manage these patients [20].

CONCLUSION

Childhood-onset mastocytoma on of the scalp is extremely rare. Given the limited number of reports, it seems that colored plaque-type lesions on the scalp

can be considered in the differential diagnoses of mastocytoma. This should be even more considered if blistering develops with physical stimulations and alopecia does not appear on the lesion site.

FUNDING

This study was financially supported by the Vice Chancellor for Research Affairs, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Wagner N., Staubach P. Mastocytosis–pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (1): 42–57. DOI: 10.1111/ddg.13418
- Metcalfe D.D., Mekori Y.A. Pathogenesis and pathology of mastocytosis. *Annu Rev Pathol* 2017; 12: 487–514. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100312
- Rossignol J., Polivka L., Mao-uche-Chrétien L., Frenzel L., Dubreuil P., Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. *F1000Res* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-961. DOI: 10.12688/f1000research.19463.1
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94 (3): 363–77. DOI: 10.1002/ajh.25371
- Horny H.P., Reiter A., Sotlar K., Valent P. Mastocytosis. *Encyclopedia of Pathology*. Springer, Cham; 2018. P. 1–11.
- Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129 (11): 1420–7. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893
- Matito A., Azana J.M., Torrelo A., Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38 (3): 351–63.
- Ahmed A., Jan A. Mastocytoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- Frieri M., Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013; 26 (4): 175–80.
- Srinivas S., Dhar S., Parikh D. Mastocytosis in children. *Indian J Paediatr Dermatol* 2015; 16 (2): 57–63.
- Leung A.K., Lam J.M., Leong K.F. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15 (1): 42–6. DOI: 10.2174/1573396315666181120163952
- Gopal D., Puri P., Singh A., Ramesh V. Asymptomatic solitary cutaneous mastocytoma: a rare presentation. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (6): 634. DOI: 10.4103/0019-5154.143588
- Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (4): 259–70. DOI: 10.4103/0019-5154.143588
- Górska A., Niedoszytko M., Lange M., Chełmińska M., Nedoszytko B., Wasąg B., et al. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125 (1–2): 46–53.
- Czarny J., Lange M., Ługowska-Umer H., Nowicki R.J. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35 (6): 541–5.
- Siebenhaar F., Akin C., Bind-slev-Jensen C., Maurer M., Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34 (2): 433–47.
- Escribano L., Akin C., Castells M., Schwartz L.B. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5 (1): 61–77. DOI: 10.2174/187152806775269303
- Vaes M., Benghiat F.S., Hermine O. Targeted Treatment Options in Mastocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 110. DOI: 10.3389/fmed.2017.00110
- Valent P., Akin C., Gleixner K.V., Sperr W.R., Reiter A., Arock M., et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (12): 2976.
- Lange M., Nedoszytko B., Górska A., Żawrocki A., Sobjanek M., Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8 (3): 533.
- Ma D., Stence A.A., Bossler A.B., Hackman J.R., Bellizzi A.M. Identification of KIT activating mutations in paediatric solitary mastocytoma. *Histopathology* 2014; 64 (2): 218–25.
- Tüysüz G., Özdemir N., Apak H., Kutlubay Z., Demirkesen C., Celkan T. Childhood mastocytosis: results of a single center. *Turk Pediatr Ars* 2015; 50 (2): 108–13. DOI: 10.5152/tpa.2015.2332
- Sula B. Two Different Face of Mastocytoma: Case Report. *J Pediatr Neonatal Care* 2015; 2.
- Ha N.H., Lee Y.J., Park M.C., Lee I.J., Kim S.M., Park D.H. Solitary mastocytoma presenting at birth. *Arch Craniofacial Surg* 2018; 19 (2): 127.
- Park M.N., Kim G.A., Chey M.J., Shim G.H. A case of diffuse cutaneous mastocytosis in a newborn. *Korean J Perinatol* 2014; 25 (2): 105–9.
- Leung A.K., Barankin B., Leong K.F. A 6-week-old Girl with Recurrent Bullous Lesions and Erosions. *Pediatr Rev* 2019; 40 (Suppl 1): 34.
- Yılmaz E.A., Orhan D., Andiran F., Soyler O. Rare cause of recurrent urticaria in childhood and its unusual presentation: Solitary mastocytoma on vulva. *J Dermatol* 2017; 2 (44): 213–4.
- Kolivas A., André J., Thompson C., Sass U., Freitag S. Pseudoangiomatic xanthelasmoid mastocytosis: two case reports showing the hypervascularity of this rare variant of cutaneous mastocytosis. *J Cutan Pathol* 2016; 43 (4): 388–93.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

Контактная информация:

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

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Опыт проведения индукции иммунной толерантности плазматическим концентратом фактора свертывания VIII с высоким содержанием фактора Виллебранда у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А

П.А. Жарков¹, Д.В. Федорова¹, Е.П. Ерега², А.В. Полетаев¹, Е.А. Серегина^{1, 3}, А.В. Пшонкин¹

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

²КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

³ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

Индукция иммунной толерантности (ИИТ) является основным методом эрадикации ингибиторов у пациентов с гемофилией А. Высокое содержание фактора Виллебранда (ФВ) в плазматическом концентрате фактора VIII (FVIII) может иметь дополнительные преимущества в отношении достижения успеха ИИТ. Для проведения ИИТ в наш Центр обратился мальчик 5 лет с ингибиторной формой гемофилии. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Титр ингибитора к FVIII составлял 0,52 БЕ/мл, исторический пик ингибитора 28 БЕ/мл. ИИТ начали через 3,5 года после первого обнаружения ингибитора. Для проведения ИИТ был использован концентрат FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П). ИИТ была начата в режиме 100 МЕ/кг/сут по FVIII в соответствии с протоколом, предложенным United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), с использованием центрального венозного доступа. Титр ингибитора повысился до 5,5 БЕ/мл на 10-й день и стал отрицательным на 25-й день ИИТ. Значение активности FVIII > 1% было достигнуто на 25-й день терапии. Пациент прекратил профилактику шунтирующим препаратом. Однако фармакокинетика FVIII еще не вернулась к нормальным показателям, и пациент продолжил ИИТ с начальной дозой концентрата. Мы провели повторную оценку параметров фармакокинетики FVIII на 120-й, 270-й и 300-й дни от начала терапии. Пиковый уровень, период полувыведения и активность FVIII через 24 ч после введения препарата постепенно увеличивались с течением времени. На 300-й день период полувыведения был все еще меньше 7 ч (6 ч), активность FVIII через 24 ч от введения уже составляла 12,6%. Таким образом, пациент начал снижение дозы (первоначально доза была снижена до 75 ЕД/кг 1 раз в сутки). Нежелательных явлений в течение 1 года терапии не наблюдалось. С 423-го дня пациент был переведен на профилактическое введение концентрата в режиме 50 МЕ/кг через день. Нами представлен собственный опыт проведения ИИТ первой линии с использованием концентрата FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П). Убедительно продемонстрированы быстрое снижение титра ингибитора и нормализация фармакокинетических показателей FVIII в отсутствие значимых кровотечений и тромботических осложнений.

Ключевые слова: дети, гемофилия А, ингибиторы, концентрат, фон Виллебранд, Гемате П

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 122–126. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor containing plasma-derived factor VIII concentrate in a child with hemophilia A with inhibitors

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

P.A. Zharkov¹, D.V. Fedorova¹, E.P. Erega², A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,3}, A.V. Pshonkin¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²A.K. Piotrovich Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Immune tolerance induction (ITI) is the principal method of inhibitor eradication in patients with hemophilia A. The existing guidelines generally recommend to start ITI with recombinant FVIII concentrates, but the presence of VWF in plasma-derived FVIII concentrates used for ITI may further influence the ITI success rate. A five-year-old male patient with hemophilia A with inhibitors started ITI at our Center. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The patient had an inhibitor titer of 0.52 BU/mL at the start of the ITI and a historical inhibitor peak titer of 28 BU/mL. The ITI was started 3.5 years after the first inhibitor detection. We chose a plasma-derived VWF/FVIII containing concentrate (Haemate P) and started the ITI at a dose of 100 units FVIII/kg once per day using central venous access, as proposed in the protocol developed by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). The inhibitor titer rose to 5.5 BU/mL on day 10 and became negative on day 25 of the ITI. The FVIII trough level measured 24 h after the last dose was > 1% on day 25. The patient discontinued prophylaxis with a bypassing agent. However, FVIII pharmacokinetics had not returned to normal yet, and the patient continued the ITI with the VWF/FVIII containing concentrate at the initial dose. We reassessed the parameters of FVIII pharmacokinetics 120, 270 and 300 days after the start of the ITI. The peak FVIII level, its half-life time and the trough level measured 24 h after the last dose gradually increased over time. On day 300, the half-life time was still less than 7 h (6 h), but the trough level at 24 h was as high as 12.6%. So, the patient started tapering off the medicine (the dose was initially reduced to 75 units/kg once per day). No adverse events were observed during the 1 year of therapy. Starting from day 423, the patient was switched to prophylaxis with the concentrate administered at a dose of 50 IU/kg every other day. Here, we reported our experience with first-line ITI using the FVIII concentrate with a high content of VWF (Haemate P). A rapid decrease in the inhibitor titer and the normalization of the pharmacokinetic parameters of FVIII in the absence of significant bleeding or thrombotic complications were convincingly demonstrated.

Key words: children, hemophilia A, inhibitors, concentrate, von Willebrand, Haemate P

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 122–126.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII (FVIII) происходит у 25–40% пациентов с тяжелой формой гемофилии А и приводит к неэффективности заместительной терапии концентратами FVIII. Возникновение ингибиторов у пациентов с гемофилией А повышает риск тяжелых кровотечений, развития стойкой артропатии и фатальных геморрагических осложнений [1].

Единственной проверенной стратегией эрадикации ингибитора при ингибиторной форме гемофилии А (ИГА) является индукция иммунной толерантности (ИИТ), которая включает повторное введение концентратов FVIII [2–4]. Для проведения данной терапии могут быть использованы различные концентраты FVIII.

Нами представлен клинический случай проведения ИИТ с применением концентрата FVIII с максимальным содержанием фактора Виллебранда (ФВ) (Гемате П, соотношение FVIII:ФВ составляет 1:2,4). Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., рожден в семье без отягощенного по гемофилии анамнеза. Проявления повышенной кровоточивости у мальчика (крупные подкожные гематомы без явной предшествующей травмы) стали очевидны к возрасту 6 месяцев. В возрасте 10 месяцев была впервые определена активность FVIII, составившая 5%, и проведено молекулярно-генети-

ческое исследование, выявившее однонуклеотидную замену с.6496C>T в гене F8. Таким образом, был установлен диагноз гемофилии А. Через 1 мес было принято решение о начале постоянной профилактики концентратами FVIII. В течение последующих 5 мес пациент получал рекомбинантный концентрат FVIII, несмотря на значительные сложности с периферическим венозным доступом.

В возрасте 1 года 3 месяцев (примерно через 50 дней от начала профилактики) пациент был экстренно госпитализирован в стационар в связи с наличием посттравматической гематомы лобно-теменной области, не поддающейся лечению высокими дозами концентрата FVIII (200 МЕ/кг/сут). Был определен титр ингибитора FVIII, составивший 12,2 БЕ. В связи с наличием высокореагирующего ингибитора ребенку был рекомендован переход на препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в режиме 85 МЕ/кг 3 раза в неделю). Регулярная профилактика АИКК была начата после имплантации порт-системы, позволившей решить проблему трудного венозного доступа. На фоне проводимой в течение 2,5 года в домашних условиях профилактики АИКК у пациента не было эпизодов гемартроза, периодически отмечались гематомы мягких тканей, кровотечения со слизистых.

При контрольном определении через 1 год от первого выявления титр ингибитора составил 28 БЕ, еще через 1 год – 0,45 БЕ.

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (возраст ребенка 5 лет)

Correspondence:

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

у пациента не было суставов-мишеней. Была проведена оценка состояния суставов по шкале Hemophilia Joint Health Scale – 2 балла. Активность FVIII составила 1,9%, титр ингибитора к нему – 0,52 БЕ.

Были рассмотрены различные возможности дальнейшей терапии у пациента с ИГА: продолжение профилактики препаратами шунтирующего действия, переход на терапию эмицизумабом и начало ИИТ.

Ввиду того, что ИИТ является единственным способом эрадикации ингибитора, а также с учетом отсутствия у пациента факторов неблагоприятного прогноза (титр ингибитора на старте < 10 БЕ, исторический пик ингибитора < 200 БЕ) в ходе телемедицинской консультации совместно с лечащим врачом и родителями ребенка было принято решение о начале ИИТ. С учетом наличия литературных данных о дополнительных преимуществах использования концентратов FVIII, содержащих ФВ [5–7], в качестве препарата для проведения ИИТ был выбран концентрат с наиболее высоким содержанием ФВ (Гемате П).

На момент поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева у ребенка имела место дисфункция имплантированной ранее порт-системы, в связи с чем была проведена ее замена на фоне профилактики АИКК.

ИИТ была начата в режиме 100 МЕ/кг/сут по FVIII в соответствии с протоколом, предложенным United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) [8]. Пик ингибитора на фоне ИИТ (5,5 БЕ) был достигнут на 10-й день, отрицательный титр ингибитора – к 25-му дню, после чего была исследо-

вана фармакокинетика FVIII (рисунок, график синего цвета).

Согласно результатам фармакокинетического анализа, активность FVIII накануне очередного введения составляла более 1% (4,5–5%), в связи с чем было решено прекратить профилактику АИКК.

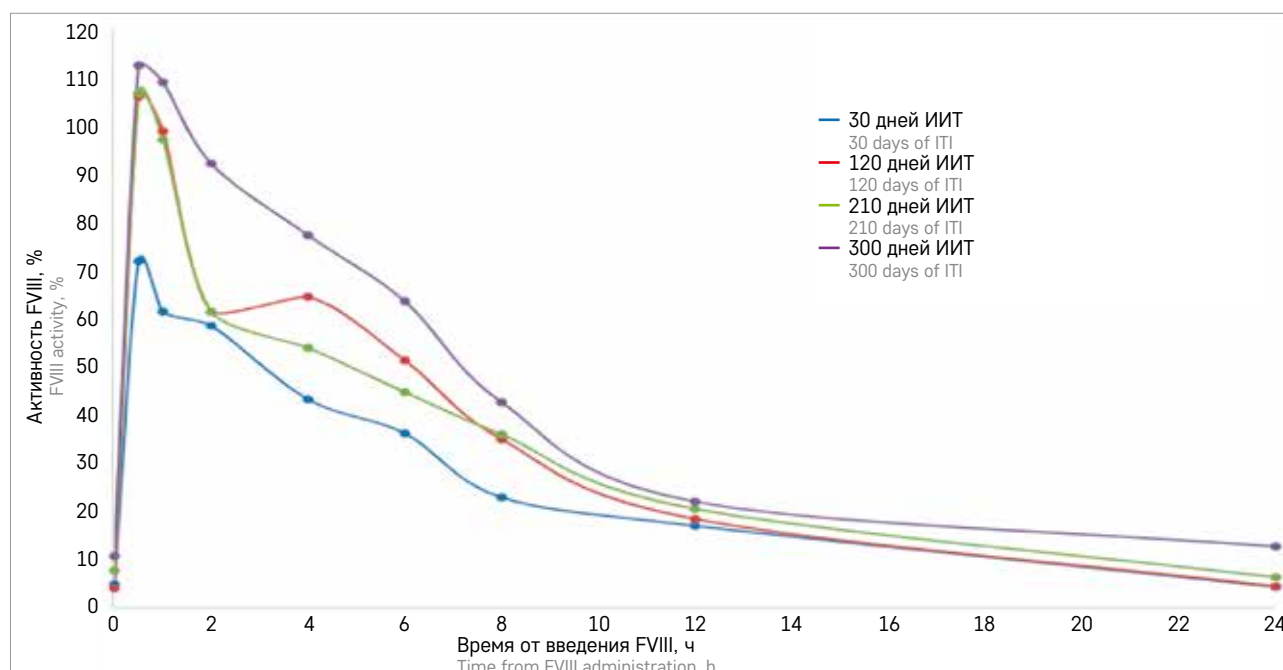
Согласно существующим рекомендациям, доказательством успеха ИИТ должен являться не только отрицательный титр ингибитора, но и нормализация параметров фармакокинетики [9]. Ввиду того, что нормальный период полувыведения FVIII, составляющий 7 ч, достигнут не был, при выписке из стационара пациенту было рекомендовано продолжение ИИТ в стартовом режиме (100 МЕ/кг/сут по FVIII).

Далее исследование фармакокинетики проводилось на 120-й, 210-й и 300-й дни от начала ИИТ (рисунок). За все время наблюдения после отмены плановой профилактики АИКК у пациента не было эпизодов прорывных кровотечений, дополнительных введений АИКК не требовалось.

Необходимо отметить, что, несмотря на очевидное изменение формы фармакокинетической кривой и увеличение AUC, требуемый параметр 7-часового периода полувыведения FVIII достигнут не был. Тем не менее высокая активность FVIII перед следующим введением концентрата (12,9%) свидетельствовала об успешной элиминации ингибитора. Короткий период полувыведения FVIII (6 ч) был расценен как индивидуальная особенность пациента. С 300-го дня ИИТ было начато постепенное уменьшение дозы Гемате П (первоначально до 75 МЕ/кг/сут). Снижение дозы препарата проводилось 1 раз в 2 мес, перед

Рисунок
Фармакокинетика FVIII на 30-й, 120-й, 210-й и 300-й дни от начала ИИТ

Figure
FVIII pharmacokinetics 30, 120, 210 and 300 days after the start of immune tolerance induction (ITI)



каждым изменением режима ИИТ оценивались титр ингибитора и активность FVIII накануне очередного введения. Титр ингибитора оставался отрицательным. На фоне терапии в дозе 75 МЕ/кг/сут активность FVIII через 24 ч от предыдущего введения составила 9,4%. На 360-й день терапии проведено снижение дозы до 50 МЕ/кг/сут. На фоне данной терапии активность FVIII через 24 ч от предыдущего введения составила 6%, после чего был констатирован успех ИИТ, и на 423-й день терапии пациент был переведен на стандартный режим профилактики (50 МЕ/кг/сут через день). В течение 1 мес профилактического лечения геморрагических проявлений отмечено не было. Пациенту запланировано повторное лабораторное обследование на 510-й день от начала ИИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ИИТ является наиболее эффективной и безопасной стратегией эрадикации ингибирующих антител у пациентов с гемофилией А [10]. Суммарная эффективность данного подхода достигает 80% [11, 12]. Выявлено несколько факторов, позволяющих спрогнозировать результат ИИТ, ключевыми из которых являются время от момента возникновения ингибитора до начала терапии, значение на момент начала терапии и исторический максимум [10]. В проиллюстрированном нами случае были выполнены 2 из этих критериев (исторический пик титра 28 БЕ и титр ингибитора на момент начала ИИТ 0,52 БЕ). В настоящее время с появлением новых методов терапии подходы к ИИТ изменились. Внедрение в практику лечения ИГА эмицизумаба позволило значимо снизить количество геморрагических эпизодов у детей [13]. Таким образом, встал закономерный вопрос: есть ли вообще необходимость проведения ИИТ у пациентов с ИГА? Действительно, ИИТ потенциально ассоциирована с риском развития осложнений, необходимостью использования постоянного венозного доступа, повторных госпитализаций для проведения фармакокинетических исследований и коррекции дозы и требует больших усилий не только от системы здравоохранения, но и от семьи пациента. Кроме того, в ряде зарубежных исследований продемонстрированы экономические преимущества проведения терапии ИГА с использованием препарата эмицизумаб [14, 15]. Однако не стоит забывать, что, несмотря на высокую эффективность, данная терапия не приводит к эрадикации ингибитора и не способна полностью нивелировать геморрагические проявления, что диктует необходимость применения препаратов шунтирующего действия, особенно в случаях проведения оперативных вмешательств и на фоне травм. Не вызывает сомнений, что заместительная

терапия имеет ряд преимуществ перед препаратами шунтирующего действия: дозозависимый эффект, легкость подбора дозы и доступность концентрата, возможность лабораторного контроля. Кроме того, в последние годы становятся доступными концентраты FVIII с пролонгированным периодом полувыведения [16], а также активно разрабатываются новые концентраты, позволяющие увеличить период полувыведения FVIII до 49,4 ч [17]. Не стоит также забывать о развитии генной терапии, позволяющей добиться стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет и более [18]. Учитывая вышесказанное, мы считаем, что проведение ИИТ не только имеет смысл, но и является терапией выбора. Так, после успешно проведенной ИИТ перед пациентом открывается гораздо больше перспектив дальнейшей терапии, а в случае ее неэффективности возможен перевод на профилактику эмицизумабом. Немаловажным является вопрос выбора концентрата для ИИТ. Хотя в настоящее время нет убедительных данных, позволяющих отдать предпочтение тому или иному виду концентрата, результаты исследований с применением препаратов с высоким содержанием ФВ демонстрируют высокие показатели успеха ИИТ [6, 7, 11, 12]. Особого внимания заслуживает эффективность препарата Гемате П не только при первой, но и при последующих попытках ИИТ [5–7]. Возможно, такие показатели продиктованы биологической ролью ФВ, который связывает и защищает FVIII от протеолитического разрушения в кровотоке, доставляет его к месту повреждения кровеносных сосудов и является паратопом для ингибитора FVIII.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрирован первый в России случай эффективного применения концентрата FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П) в терапии ИИТ у ребенка, позволивший добиться быстрой эрадикации ингибитора без осложнений. Мы считаем, что ИИТ остается терапией выбора у пациентов с ИГА, а подход с применением концентратов с высоким содержанием ФВ является перспективным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
Erega E.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

- Hay C.R.M., Palmer B., Chalmers E., Liesner R., MacLean R., Rangarajan S., et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117 (23): 6367–70. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308668
- Peyvandi F., Mannucci P.M., Garagiola I., El-Beshlawy A., Elalfy M., Ramanan V., et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2054–64. DOI: 10.1056/nejmoa1516437
- Fischer K., Lassila R., Peyvandi F., Calizzani G., Gatt A., Lambert T., et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: Four-year results from the European haemophilia safety surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015; 113 (5): 968–75. DOI: 10.1160/TH14-10-0826
- Gouw S.C., VAN DEN Berg H.M., Fischer K., Auerswald G., Carcao M., Chalmers E., et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood* 2013; 121 (20): 4046–55. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457036
- Kreuz W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 2: S7–S12. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70003-3
- Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20 (3): 333–9. DOI: 10.1111/hae.12288
- Rothschild C., D'oiron R., Borel-derlon A., Gruel Y., Navarro R., Negrier C. Use of Haemate® P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: A multicentre observational study. *Haemophilia* 2013; 19 (2): 281–6. DOI: 10.1111/hae.12018
- Collins P., Chalmers E., Alamelu J., Hay C., Liesner R., Makris M., et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017; 23 (5): 654–9. DOI: 10.1111/hae.13264
- Hart D.P., Alamelu J., Bhatnagar N., Biss T., Collins P.W., Hall G., et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKH-CDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 932–7. DOI: 10.1111/hae.14381
- Ljung R., Auerswald G., Benson G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019; 102 (2): 111–22. DOI: 10.1111/ejh.13193
- Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016; 22 (1): 87–95. DOI: 10.1111/hae.12774
- Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Peiró-Jordán R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: A multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20 (1): 83–91. DOI: 10.1111/hae.12263
- Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г. и др. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71
- Saiyarsarai P., Robabpour Derakhshan A., Khedmati J., Eshghi P., Seyedifar M. A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (40): e27303. DOI: 10.1097/MD.00000000000027303
- Cortesi P.A., Castaman G., Trifirò G., Creazzola S.S., Improta G., Mazzaglia G., et al. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thromb Haemost* 2020; 120 (2): 216–28. DOI: 10.1055/s-0039-3401822
- Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 182–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
- Konkle B.A., Shapiro A.D., Quon D.V., Staber J.M., Kulkarni R., Ragni M.V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 383 (11): 1018–27. DOI: 10.1056/nejmoa2002699
- Pasi K.J., Laffan M., Rangarajan S., Robinson T.M., Mitchell N., Lester W., et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 947–56. DOI: 10.1111/hae.14391

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

Случай лечения эмицизумабом тяжелой формы гемофилии А без ингибитора

Н.Н. Андреева¹, Д.Н. Королева¹, Е.Н. Богатырева¹, А.А. Сергеева¹, Н.И. Пенкина²

¹БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск

Контактная информация:

Андреева Наталья Николаевна,
главный внештатный детский
специалист-гематолог Министерства
здравоохранения Удмуртской Республики,
врач – детский онколог, гематолог
Консультативной поликлиники №1
БУЗ УР «Республиканская детская
клиническая больница Министерства
здравоохранения
Удмуртской Республики»
Адрес: Россия, 426009, Ижевск,
ул. Ленина, 79
E-mail: nataliaizh@yandex.ru

В статье представлен клинический случай терапии препаратом эмицизумаб ребенка в возрасте до 1 года с тяжелой формой гемофилии А без ингибитора. Сделан вывод, что терапия эмицизумабом – это еще один шаг на пути к полному контролю над геморрагическим синдромом при тяжелой гемофилии А, особенно у детей. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гемофилия А, тяжелая форма гемофилии А, без ингибитора, дети

Андреева Н.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 128–130. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

Treatment of severe hemophilia A without an inhibitor with emicizumab: a case report

N.N. Andreyeva¹, D.N. Korolyova¹, E.N. Bogatryova¹, A.A. Sergeeva¹, N.I. Penkina²

¹Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

²Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Izhevsk

In this article, we report data on the clinical use of emicizumab in a child under 1 year of age with severe hemophilia A without an inhibitor. It was concluded that treatment with emicizumab would be another step toward achieving full control of hemorrhagic syndrome in patients with hemophilia A, especially in children. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: hemophilia A, severe form of hemophilia A, without an inhibitor, children

Andreyeva N.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 128–130.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

Correspondence:

Natalia A. Andreeva,
Chief External Expert in Pediatric
Hematology of the Ministry of Health
of the Udmurt Republic, a pediatric
oncologist and hematologist at the
Outpatient Clinic No. 1 of the Republican
Children's Clinical Hospital of the Ministry
of Health of the Udmurt Republic
Address: 79 Lenina St., 426009,
Izhevsk, Russia
E-mail: nataliaizh@yandex.ru

Гемофилия – это редкое, сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (FVIII) – гемофилия А или фактора свертывания крови IX (FIX) – гемофилия В. Примерно у 70% пациентов имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30–35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания [1, 2].

В зависимости от уровня активности FVIII или FIX выделяют 3 степени тяжести гемофилии: легкую – активность фактора более 5%, среднетяжелую – активность фактора от 1 до 5% и тяжелую – активность фактора менее 1%.

Около 60% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые и среднетяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [1, 2]. Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни – уже при рождении у ребенка могут быть кефалогематомы, кровотечения после взятия анализов крови, вакцинации, в дальнейшем по мере развития ребенка, расширения его двигательной активности – образование посттравматических гематом мягких тканей, появление кровотечений из слизистых, гемартрозов.

В настоящее время для детей с тяжелой формой гемофилии А стала доступна терапия эмицизумабом, что существенно улучшает их качество жизни за счет

лучшего контроля основного заболевания и более удобного пути введения препарата [3, 4], что проиллюстрировано на примере клинического случая. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П., 2021 года рождения, родился от первой беременности, протекавшей на фоне изосенсибилизации по системе АВО, тромбоцитопении легкой степени без геморрагического синдрома, родов при переднем виде затылочного предлежания, в срок 37 нед. Вес при рождении 3140 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Наследственность: у бабушки по линии отца отмечается повышенная синячковость, установленного диагноза «гемофилия» у родственников нет.

На 5-е сутки мальчик переведен в отделение патологии новорожденных, где лечился с диагнозом: перелом правой теменной кости. Кефалогематома. Анемия I степени. Неонатальная гипербилирубинемия. Проведено лечение препаратами викасол, дицинон.

В возрасте 6 месяцев (после вакцинации пентаксим + превенар) мама заметила уплотнение в месте инъекции. В этот же период отмечено образование гематомы на правом плече мальчика от лямок рюкзака, в котором переносили ребенка. По поводу гематомы правого плеча мальчик госпитализирован в отделение гематологии, где после забора крови из пальцев отмечалось отсроченное кровотечение в течение суток. При исследовании системы гемостаза обнаружено удлинение времени свертывания по Бюркеру более 10 мин, в коагулограмме – удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 58,6 с. При дальнейшем обследовании выявлено снижение активности FVIII – менее 1%, был выставлен диагноз: гемофилия А тяжелой степени.

Таблица

Результаты гемостазиологических исследований пациента П. в динамике

Table

The results of coagulation tests carried out in patient P. over time

Дата Date	ПВ, с PT, sec	АЧТВ, с aPTT, sec	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	ПТИ, % PI, %	FVIII, %	Ингибитор к FVIII, БЕ FVIII inhibitor, BU	FIX, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L
08.06.2021	11,9	58,6	1,4	103,2				390
09.06.2021	12,6	60,0	2,1	98,7	< 1		53	292
25.06.2021 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (D. Rogachev NMRCPHOI)					0,7	0		
01.10.2021	12,8	45,0	2,7	102,6				280
14.12.2021	13,0	51,7	3,1	105,4				332
23.12.2021 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (D. Rogachev NMRCPHOI)					0	0		
21.01.2022	13,5	64,0	2,3	101,8				

Примечание. ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.
Note. PT – prothrombin time; aPTT – activated partial thromboplastin time; PI – prothrombin index.

Постгеморрагическая анемия I степени. С заместительной целью вводился рекомбинантный FVIII по 250 МЕ в течение 2 дней.

В таблице представлены результаты гемостазиологических исследований пациента П. в динамике.

С возраста 9 месяцев у ребенка чаще начали возникать гематомы из-за расширения двигательной активности. Так, в 9,5 месяца отмечено образование гематомы в области лба размерами 3 × 2,5 см после падения мальчика с кровати. Для исключения кровоизлияния в центральную нервную систему выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга – патологии не выявлено, вводился рекомбинантный FVIII (октоког альфа) в течение 2 дней. Однако возникли сложности с венозным доступом, для введения препарата потребовались неоднократные венопункции даже медицинских сестер гематологического и реанимационного отделений, только после дачи кратковременного масочного наркоза удалось провести внутривенную инфузию. С 10 месяцев рекомендовано профилактическое введение рекомбинантного FVIII (октокога альфа) по 500 МЕ 1 раз в неделю, но редко удавалось ввести препарат с первой попытки из-за плохого венозного доступа. Ребенок очень негативно реагировал на медицинский персонал, на необходимость введения препарата, что еще больше усугубляло сложность поиска венозного доступа.

Учитывая отсутствие венозного доступа у пациента, наличие тяжелой формы гемофилии А, с возраста 1 года (с января 2022 г.) начато профилактическое лечение нефакторным препаратом для подкожного применения эмицизумабом. Терапию данным препаратом ребенок переносит хорошо, аллергических и других нежелательных реакций не выявлено. Подкожное введение переносит спокойнее, уменьшилась паника при виде медицинского персонала. Родители начали обучаться технике введения препарата. Все члены семьи стали более спокой-

ными, ушел постоянный страх возникновения кровотечения у малыша от малейшей травмы.

Родители довольны профилактической терапией препаратом эмицизумаб для подкожного введения, остался в прошлом постоянный стресс поиска венозного доступа для введения FVIII. Значительно улучшилось качество жизни не только ребенка, но и всей семьи.

Уже через 1 мес от начала нефакторной терапии у пациентов отмечается практически полное исчезновение проявлений геморрагического синдрома, а спонтанная кровоточивость отсутствует в 100% случаев. Все члены семьи счастливы – родители приобрели уверенность и спокойствие за своих детей, а также независимость от постоянных медицинских вмешательств, приносящих как физическую боль, так и психологическую травму маленьким пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия эмицизумабом – это еще один шаг на пути к полному контролю над геморрагическим синдромом при тяжелой гемофилии А, особенно у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Andreyeva N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-2639>

Литература

1. Гематология. Национальное руководство. Под ред. проф. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 784 с.
2. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. М.; 2020. 52 с.
3. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callghan M.U., Young G., et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18.
4. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными линиями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокра-

щений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является технологией лечения широкого круга онкологических, гематологических и целого ряда врожденных заболеваний.

История использования костного мозга в лечебных целях насчитывает уже более 120 лет.

В 1891 г. 2 французских врача – Шарль Броун-Секар и Жак Д’Арсонваль – давали пациенту костный мозг перорально для лечения лейкозов, естественно, безуспешно. Примерно через 50 лет появились первые упоминания о внутрикостных и внутривенных инъекциях костномозгового субстрата. Уже тогда была сформулирована гипотеза о том, что собственная иммунная система пациента не позволяет обеспечить приживление донорских клеток. Очень важное открытие было сделано Эгоном Лоренцом в 1951 г., когда впервые было продемонстрировано, что после облучения мышей ионизирующей радиацией и введения им костного мозга от других мышей из того же помета новый костный мозг может прижиться и функционировать. Естественно, что доказать донорскую принадлежность нового гемопоэза при отсутствии знания о специфических генетических маркерах было сложно, но логика предположений была выстроена правильно.

Впервые в современной истории костный мозг был пересажен пациенту Эдвардом Томасом в Онкологическом научном центре Фреда Хатчинсона (США) в 1957 г., а в 1958 г. Жан Доссе представил данные о существовании системы лейкоцитарных антигенов человека (HLA-система), что легло в основу дальнейшего развития технологии.

Началом современной эры трансплантации считается 1968 г., когда Робертом Гудом в Университетской клинике штата Миннесота (США) была выполнена первая трансплантация костного мозга мальчику с первичным иммунодефицитом после подбора родственного донора на основании данных HLA-типирования.

Совершенствующиеся знания и развитие новых технологий в области генетики и клеточного инжиниринга в сочетании с прогрессом в области разработки новейших, в том числе таргетных, препаратов в настоящее время являются аргументом для принципиально новых взглядов на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Активно развиваются клеточные технологии, определенные успехи достигнуты в области генной терапии. Все это позволяет по-новому взглянуть на некоторые сложные заболевания, давая объективный шанс на выздоровление ранее некурабельным пациентам.

Сейчас в Российской Федерации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток проводятся в 8 трансплантационных центрах. Кроме того, ведется строительство и планируется открытие еще не менее 5 новых региональных клиник, в структуре которых также запланирована трансплантационная активность.

Одним из принципиальных отличий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от многих других медицинских технологий является необходимость длительного периода наблюдения и лечения, значительная часть которого должна осуществляться в амбулаторном режиме по месту жительства. Большинство проблем, возникающих с пациентами на этом этапе, могут решаться гематологами, онкологами, педиатрами или другими специалистами. Однако для эффективного выявления и принятия своевременных и правильных решений у врача часто не хватает знаний об особенностях технологии и сугубо посттрансплантационных клинических проблемах, на которые необходимо обратить внимание.

В этом номере журнала мы начинаем рубрику «Школа по трансплантации и клеточной терапии». Здесь мы планируем познакомить вас с трансплантацией, начиная от основ технологии до разбора отдельных актуальных клинических вопросов. С учетом существующего вектора развития данного метода мы также уделим отдельное внимание современному взгляду на клеточную терапию при лечении некоторых заболеваний, а также целого ряда состояний, где эта технология уже имеет конкурентное преимущество по сравнению с фармакотерапией. Мы очень рассчитываем, что информация, которой планируем поделиться, будет полезна для широкого круга специалистов.

Первый выпуск рубрики посвящен вводным вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Мы расскажем о показаниях, коснемся проблемы гистосовместимости и остановимся на принципиальных вопросах выбора оптимальной пары «донор–реципиент».

Балашов Дмитрий Николаевич,

доктор медицинских наук,
заведующий отделением трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток №2,
ведущий научный сотрудник отдела оптимизации
лечения и профилактики осложнений
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.01.2022
Принята к печати 25.02.2022

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: показания, виды трансплантаций, выбор донора

Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан

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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – медицинская технология, используемая либо для замещения гемопоэтической и иммунной системы пациента на донорский гемопоэз, либо для восстановления собственного кроветворения за счет переноса пациенту заранее заготовленных для этого его собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

В качестве трансплантата используются клеточные препараты, неотъемлемой составляющей которых являются ГСК. Современные возможности позволяют моделировать клеточные характеристики трансплантата, обогащая или обедняя его отдельными клеточными субпопуляциями. Именно поэтому термин «трансплантация костного мозга» в настоящее время все реже используется для обозначения описываемой медицинской технологии, уступая место термину «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток».

ТГСК является одним из эффективных методов терапии целого ряда онкологических, гематологических заболеваний, а также иммунологических и некоторых других наследственных патологий [1].

ТГСК используется при патологиях, в терапии которых значительную роль играют высокодозная химиотерапия и/или установление нормального количества и полноценной функции ГСК. При таком взгляде на проблему спектр заболеваний, при которых ТГСК может рассматриваться в качестве варианта терапии, является достаточно широким.

Показаниями к ТГСК является целый ряд онкологических и гематологических заболеваний, а также широкий спектр врожденных патологий иммунной системы и метаболических заболеваний:

1. Гемобластозы:

- острый миелобластный лейкоз;
- острый лимфобластный лейкоз;
- миелодиспластический синдром;
- миелопролиферативные синдромы;
- лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина;
- неходжкинская лимфома.

2. Солидные опухоли:

- нейробластома;

- саркома Юинга;
- герминогенно-клеточные опухоли;
- опухоли центральной нервной системы (медуллобластома);
- другие.

3. Первичные иммунодефициты:

- тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;
- дефицит аденозиндезаминазы;
- дефицит пуриноклеозидфосфорилазы;
- ретикулярная дисгенезия;
- синдром Вискотта–Олдрича;
- гипер-IgM синдром;
- дефицит HLA II;
- комбинированные иммунодефициты;
- хроническая гранулематозная болезнь;
- аутоиммунный лимфопрлиферативный синдром;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- синдром Ниймеген;
- другие.

4. Синдромы костномозговой недостаточности:

- приобретенная апластическая анемия;
- анемия Фанкони;
- врожденный дискератоз;
- анемия Даймонда–Блекфена;
- амегакариоцитарная тромбоцитопения;
- иные формы конституциональной недостаточности.

5. Гемоглобинопатии:

- бета-талассемия, большая форма;
- серповидноклеточная болезнь.

6. Другие врожденные, в том числе метаболические, заболевания:

- мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлера;
- метахроматическая лейкодистрофия (ювенильная, взрослая);
- X-сцепленная аденолейкодистрофия;
- остеопетроз.

Данный список является неполным. Появление новых методов медикаментозного воздействия в ряде случаев может перемещать ТГСК во вторую линию терапии или делать ее ненужной для большинства пациентов.

Виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Аутологичная ТГСК

В качестве трансплантата при аутологичной ТГСК используется клеточный продукт, заранее заготовленный от самого пациента и помещенный в криохранилище. Аутологичная ТГСК проводится в тех случаях, когда у пациента отсутствует дефект кроветворной системы, определяющий развитие патологии, по поводу которой проводится ТГСК. Как правило, данный вид трансплантации используется у пациентов с солидными опухолями, а также в терапии тяжелых аутоиммунных заболеваний. Аутологичная ТГСК необходима в случае, если пациенту проводится высокоинтенсивная химиотерапия, результатом которой будет не только уничтожение опухоли или иной патологической клеточной популяции, но и значительное повреждение кроветворной системы в связи с гематологической токсичностью используемых химиопрепаратов. Для проведения аутологичной ТГСК используется заранее заготовленный трансплантат, необходимый для восстановления функции нормального костного мозга пациента.

Аллогенная ТГСК

При данном виде трансплантации используется трансплантат от донора ГСК. Такой вид ТСК применяется у пациентов с дефектом системы гемопоэза или иммунной системы на любом уровне. Конечной задачей аллогенной ТГСК является замещение гемопоэтической и/или иммунной системы пациента на альтернативную от здорового донора.

Варианты доноров для аллогенной ТГСК:

1. Родственный донор:
 - полностью HLA-совместимый;
 - парциально HLA-совместимый (гаплоидентичный).
2. Неродственный HLA-совместимый донор.

Главный комплекс гистосовместимости и HLA-типирование

Главный комплекс гистосовместимости формируется группой генов, расположенных на коротком плече хромосомы 6. На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на 3 класса, 2 из которых (класс I и класс II) относятся к генам *HLA*. Гены *HLA* классов I и II кодируют поверхностные белки клеток, играющие определяющую роль в инициации иммунного ответа, а именно в представлении белковых антигенов в форме коротких пептидов Т-лимфоцитам. Гены класса I (*HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*) кодируют белки, представленные на плазматической мембране всех ядерных клеток. Регион *HLA* класса II состоит из нескольких локусов, таких как *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*, экспрессированные

на «профессиональных» антиген-презентирующих клетках. В пределах главного комплекса гистосовместимости присутствуют также другие гены, не имеющие функционального отношения к генам *HLA* классов I и II и не определяющих гистосовместимость.

Для определения степени совместимости пациента и потенциального донора необходимо проведение HLA-типирования. Исторически номенклатура генов системы *HLA* была основана на серологическом типировании, согласно которому каждый антиген получает собственное цифровое обозначение, например *HLA-A2* или *HLA-B27*. По мере развития технологии типирования на основании прямого секвенирования стало ясно, что каждый ген представлен в популяции множеством аллелей. Именно поэтому для HLA-типирования в настоящее время используют молекулярные методы, позволяющие выявить более точно молекулярно узнаваемые аллели, например *HLA-B*1501* или *HLA-B*1504*.

Типирование генов гистосовместимости класса II осложняется тем, что они состоят из 2 полипептидных цепей (т. е. происходят от 2 разных генов), обозначаемых как альфа- и бета-цепи. Альфа-цепи не обладают высоким полиморфизмом, поэтому клинически значимые различия присущи в первую очередь бета-цепи, HLA-типирование которой и имеет первоочередное значение. Интересно, что существует не менее 4 отдельных генов бета-цепи, а наиболее важная информация заключается в полиморфизме, обнаруженном в бета-цепи 1. Так как каждый серотип также может иметь по несколько аллелей, то диагностически важные данные типирования обозначаются тоже четырехзначными цифрами, например *HLA-DRB1*0401* или *HLA-DQB1*0204*.

Современный взгляд на HLA-типирование свидетельствует в пользу важности проведения типирования следующих HLA-аллелей: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-Cw*, *HLA-DRB1*040* и *HLA-DQB1*. Естественно, что диплоидный набор хромосом человека определяет необходимость исследования данной панели на обеих хромосомах. Таким образом проводится типирование 10 аллелей как у донора, так и у пациента, а их полное соответствие (совместимость 10/10) свидетельствует в сторону наибольшей степени HLA-совместимости. Набор аллелей *HLA*, расположенный на одной хромосоме, наследуется единым блоком в силу высокой плотности генов в данном локусе и обозначается как HLA-гаплотип.

Выбор донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Степень HLA-совместимости влияет на вероятность развития тяжелых иммунных осложнений ТГСК, таких как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжение трансплантата. Следует

помнить, что даже при подтвержденной 100% HLA-совместимости вероятность их развития тоже существует.

Гистосовместимость пары «донор–реципиент» является одним из ключевых факторов, определяющих выбор донора при аллогенной ТГСК. HLA-идентичный сиблинг является наиболее предпочтительным донором для трансплантации, однако лишь небольшая часть пациентов имеют такого донора. В международной базе данных в настоящее время имеется более 35 млн неродственных доноров, однако даже при таком их количестве вероятность подбора совместимого донора варьирует между 16 и 75%, что зависит в первую очередь от этнических особенностей пациента [2]. Одной из чрезвычайно серьезных проблем неродственной ТГСК является долгий период, необходимый для получения трансплантата. С учетом сложного многоступенчатого алгоритма срок от инициации поиска до получения трансплантата может составлять около 3 мес, а в некоторых случаях дольше. Эта ситуация значительным образом может снижать вероятность удачного исхода у пациентов, которым ТГСК должна быть проведена в кратчайшие сроки.

При отсутствии HLA-совместимого донора или в тех случаях, когда у пациента нет времени на ожидание такого трансплантата, возможно проведение ТГСК от гаплоидентичного родственного донора, которым в педиатрической популяции в большинстве случаев являются родители. В ранних публикациях указывалось на данную опцию только в качестве последнего шанса или даже «терапии спасения». Это было связано с риском развития у пациента тяжелых иммунных осложнений, в первую очередь РТПХ. Однако в настоящее время отношение к ТГСК от гаплоидентичного донора поменялось, что ассоциировано с появлением ряда технологий, значительным образом снижающих риск развития РТПХ. При целом ряде нозологических форм результаты ТГСК от гаплоидентичного донора уже не отличаются от ТГСК с использованием полностью совместимого неродственного донора.

Некоторые преимущества ТГСК от гаплоидентичного донора [3]:

1. Высокая вероятность наличия донора в семье, особенно если пациент детского/подросткового возраста. Родители пациента не могут быть донорами при наличии медицинских противопоказаний к донорству.

2. Безотлагательная доступность донора для заготовки трансплантата. Данный аргумент является чрезвычайно важным, особенно в тех случаях, когда особенности основного заболевания не позволяют надеяться на удачный исход при длительном ожидании неродственного трансплантата. Например,

у пациентов с ранним рецидивом острого лимфобластного лейкоза или у детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью на успех ТГСК можно рассчитывать только при ее проведении в короткие сроки. Целый ряд других заболеваний и/или клинических ситуаций также могут быть поводом для проведения ТГСК в кратчайшие сроки, что может стать веским основанием для выбора гаплоидентичного донора даже при наличии полностью совместимого неродственного.

3. Быстрая доступность для любых вариантов клеточной терапии после ТГСК. В настоящее время все большую актуальность приобретают различные технологии клеточной терапии после ТГСК. Такие клинические ситуации, как тяжелая дисфункция трансплантата, РТПХ, резистентность к вирусостатической терапии и некоторые другие случаи могут решаться с помощью проведения повторных донаций у донора ГСК и приготовления клеточных препаратов, таких как CD34⁺-селектированные ГСК, мезенхимальные стволовые клетки, вирус-специфические лимфоциты и т. д. Наличие гаплоидентичного донора позволяет при необходимости использовать его для повторных донаций в короткие сроки.

Помимо совместимости по HLA существует дополнительный ряд характеристик пары «донор–реципиент», которые следует учитывать при выборе донора. Например, цитомегаловирус (ЦМВ)-статус донора. ЦМВ является одной из серьезных проблем после аллогенной ТГСК. Течение инфекции может быть реализовано в виде ЦМВ-виремии, а в тяжелых случаях может стать причиной развития клинически значимых и даже жизнеугрожающих состояний в виде тяжелых энтероколитов, гепатитов, пневмоний, энцефалитов и т. д. ЦМВ-носительство у пациента до ТГСК является фактором риска развития/реактивации данной инфекции после трансплантации, что обусловлено отсутствием патоген-специфического иммунного ответа в течение как минимум 3–4 мес после ТГСК. Присутствие же в трансплантате ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов редуцирует риски развития тяжелой ЦМВ-инфекции у пациента, хотя и не исключает полностью. В связи с этим при ЦМВ-положительном статусе пациента предпочтительным является использование ЦМВ-положительного донора [4]. ЦМВ-статус донора и пациента определяется посредством выявления ЦМВ-IgG в сыворотке крови. Однако важно помнить, что у пациентов с первичными иммунодефицитами или при наличии вторичной агаммаглобулинемии для определения ЦМВ-статуса необходимо пользоваться методом полимеразной цепной реакции.

Такие факторы, как возраст, пол, беременности в анамнезе и группа крови также должны быть оценены специалистом для выбора оптимального

донора. При наличии нескольких доноров предпочтительным является донор более молодого возраста. Желательной является совместимость донора и реципиента по полу. Однако для пациента женского пола предпочтительным является донор мужского пола в случае, если альтернативная женщина-донор имеет в анамнезе несколько беременностей. Совместимость пары «донор–реципиент» по группе крови по системе ABO также является предпочтительной, учитывая вероятность развития гемолитических осложнений как при большой, так и при малой ABO-несовместимости [5].

Учитывая современный взгляд на проблему выбора донора, важно понимать следующее:

1. Предпочтительным является полностью HLA-совместимый сиблинг. Выбор между HLA-совместимым неродственным донором и парциально совместимым родственным (или гаплоидентичным) донором делается на основании срочности показаний при наличии в трансплантационном центре технологии, необходимой для обеспечения эффективности и безопасности такой ТГСК.

2. Дополнительные факторы соответствия пары «донор–реципиент» (ЦМВ-статус, возраст, пол, группа крови) также должны учитываться при выборе донора.

3. Практически у любого пациента есть донор ГСК, просто необходимо выбрать наиболее «выгодный» вариант с учетом особенностей заболевания и оптимальных для пациента сроков, обеспечение которых необходимо для максимальной результативности трансплантации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА; 2003. 912 с.
2. Buck K., Wadsworth K., Setterholm M., Maiers M., Confer D., Hartzman R., et al. High resolution match rate of 7/8 or 9/10 or better for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 759–63.
3. Балашов Д.Н., Масчан М.А., Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Введение в технологию: учебное пособие. М.: ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; 2021. 80 с.
4. Bontant T., Sedlacek P., Balduzzi A., Gaspar B., Cesaro S., Einsele H., et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 276–9.
5. Wang Y., Wu D.P., Liu Q.F., Xu L.P., Liu K.Y., Zhang X.H., et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia* 2018; 32: 492–8.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 04.04.2022
Принята к печати 11.05.2022

Контактная информация:

Асекретова Татьяна Валерьевна, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Адрес: 350007, Краснодар, Площадь Победы, 1
E-mail: tasekretova75@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-136-140

Синдром Луи–Бар: семейный клинический случай

Т.В. Асекретова¹, А.В. Синеокова², В.В. Лебедев¹, Ю.А.Родина³, Е.В. Дерипапа³

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

²ООО «Клиники Чайка», Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Атаксия-телеангиэктазия (АТ), или синдром Луи–Бар, относится к классическим синдромальным формам первичных иммунодефицитов. Помимо прогрессирующей неврологической симптоматики АТ характеризуется крайне высокой склонностью к онкологическим заболеваниям, а также аутоиммунными проявлениями, частыми из которых являются различные формы интерстициальной болезни легких. Кроме того, АТ характеризуется выраженной отсрочкой постановки диагноза, что и демонстрирует представленный в статье семейный клинический случай. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, атаксия-телеангиэктазия, интерстициальная болезнь легких, TREC, неонатальный скрининг

Асекретова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 136–140. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-136-140

A familial case of Louis–Bar syndrome

T.V. Asekretova¹, A.V. Sineokova², V.V. Lebedev¹, Yu.A. Rodina³, E.V. Deripapa³

¹Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

²Chaika Clinics, Moscow

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Ataxia-telangiectasia (AT) represents a typical syndromic form of primary immunodeficiencies. Besides progressive neurological features, patients with AT have a high risk of malignancies, as well as autoimmune complications, with interstitial lung disease being one of the most frequent. AT is also characterized by a significant diagnostic delay, which was demonstrated in our case report. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: primary immunodeficiency, ataxia-telangiectasia, interstitial lung disease, TREC, neonatal screening

Asekretova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 136–140. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-136-140

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.04.2022

Accepted 11.05.2022

Correspondence:

Tatiana V. Asekretova, a pediatric oncologist at the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy of Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region
Address: 1 Pobedy Square, Krasnodar 350007, Russia
E-mail: tasekretova75@gmail.com

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма, развития адекватных воспалительных реакций и поддержания аутоотолерантности. Типичными проявлениями ПИД являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований [1].

Синдром Луи–Бар, или атаксия-телеангиэктазия (АТ), – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушением репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), иммунодефицитом, мозжечковой дегенерацией, телеангиэктазиями различной локализации, предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, чувствительностью к радиационным воздействиям [2, 3]. Частота возникновения данного синдрома составляет 1:40 000–1:100 000 живорожденных [4].

В основе синдрома Луи–Бар лежит мутация гена, находящегося на длинном плече хромосомы 11, которая получила название «мутации АТ» (АТМ) [5]. Ген АТМ кодирует ДНК-зависимую протеинкиназу, главная функция которой заключается в активации комплекса ферментативных процессов, направленных на восстановление двухцепочечных разрывов ДНК. Она также контролирует клеточное деление путем замедления процесса вступления клетки в клеточный цикл [6]. Пациенты с АТ обладают повышенной чувствительностью к радиации в результате нарушения нормальной работы клеточного цикла при отсутствии АТМ-протеинкиназы или ее сниженной функциональной активности. При воздействии радиации клеточный цикл может быть блокирован в 2 критических точках: переход из G1- в S-фазу и из G2- в M-фазу. В отсутствие АТМ в опухолевых клетках точка контроля клеточного цикла в типичных случаях нерегулируемая [7].

АТМ-протеинкиназа реагирует не только на патологическое повреждение ДНК, но и активируется в

ответ на физиологические разрывы в ДНК, возникающие при V(D)J-рекомбинациях во время созревания В- и Т-клеток, необходимых для формирования BCR- и TCR-рецепторов. АТМ-протеинкиназа участвует в восстановлении целостности таких разрывов ДНК [8]. Также этот белок предохраняет хромосомы от ускоренной потери теломер – структур, находящихся на конце хромосом, препятствующих их разрушению. При созревании лимфоциты проходят этапы быстрой пролиферации, и отсутствие АТМ-протеинкиназы приводит к ускоренному разрушению теломер и развитию дисфункции В- и Т-клеток, в результате чего развивается иммунодефицит [5].

Проявления АТ обычно появляются в раннем возрасте. Первым признаком заболевания может быть атаксия, которая проявляется, когда ребенок начинает ходить. Ребенок неустойчив, заваливается на сторону, шатается, падает вбок или назад, с возрастом он не может ходить без посторонней помощи. Нередко атаксия у ребенка раннего возраста расценивается педиатрами и неврологами как проявление детского церебрального паралича, что приводит к поздней диагностике ПИД [9].

Также с возрастом у пациентов может появляться и другая неврологическая симптоматика: в 90% случаев встречаются хореоатетоз и дистония, у четверти пациентов – миоклонус, глазодвигательные нарушения, дизартрия, гипомимия, арефлексия [10]. Глазодвигательные признаки и дизартрия проявляются уже в раннем школьном возрасте, отмечаются гипомимия, арефлексия. Экстрапиримидные двигательные расстройства и глазодвигательная апраксия развиваются в детском возрасте, тогда как полиневропатия и заболевания двигательных нейронов обычно появляются во втором десятилетии жизни. Дисфункция центральной и периферической нервных систем приводит к прогрессирующим моторным (в том числе нарушение координации глотания) нарушениям, изменениям осанки и контрактурам суставов. В литературе также описаны нарушения глотания и потенциальная связь между дисфагией и характерной нутритивной недостаточностью у пациентов с АТ [9, 10]. Неврологические двигательные функции у них ухудшаются с возрастом и к 10–12 годам дети оказываются прикованными к инвалидному креслу [6]. Умственная отсталость не является доминирующим признаком АТ.

Также значимым симптомом заболевания являются телеангиэктазии. Это расширенные сосуды, локализующиеся обычно в уголках глаз или на коже ушей и щек, подвергающихся воздействию солнечного света. Телеангиэктазии иногда присутствуют при рождении, а в некоторых случаях могут развиваться только в подростковом возрасте [9].

Характерными лабораторными изменениями являются повышенный уровень альфа-фетопротеина

в сыворотке крови, а также снижение количества лимфоцитов в общем анализе крови.

Нарушение иммунологического статуса выявляется почти у всех пациентов с АТ. Встречаются разные сочетания гипогамма- и дисиммуноглобулинемии, наиболее частыми из которых являются отсутствие иммуноглобулина А (50–80% пациентов), снижение иммуноглобулина G2 и повышение иммуноглобулина М [11]. Со стороны клеточного звена иммунитета отмечается снижение пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов на митогены и CD4 Т-лимфоцитов, особенно за счет клеток памяти. Эти иммунологические нарушения приводят к рецидивирующим бронхолегочным инфекциям, частота и тяжесть которых варьируют.

Синуситы и пневмонии развиваются примерно у 80% больных. Инфекции верхних дыхательных путей и бронхит наиболее часто встречаются у детей младшего возраста, а инфекции нижних дыхательных путей – у более старших пациентов. Вирусы являются наиболее распространенными патогенами в первые 2 года жизни, в то время как с возрастом распространенными бактериальными патогенами становятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [2, 10]. Также одной из причин рецидивирующих бронхолегочных инфекций является наличие синдрома хронической микроаспирации вследствие неврологического дефицита пациентов.

Помимо инфекционных осложнений у пациентов с АТ развиваются аутоиммунные осложнения, среди которых часто встречаются гранулематозный дерматит, артрит, интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) [12, 13]. ИБЛ наблюдается примерно у 25% пациентов с АТ. При исследовании функции легких у большинства больных наблюдается сочетание обструктивного и рестриктивного типов нарушения или преимущественно рестриктивного типа [10].

Пациенты с АТ имеют высокий риск развития злокачественных заболеваний. Особенно часто встречаются лимфомы и лейкозы [10]. Нелимфоидные опухоли составляют около 13–22% всех злокачественных новообразований у пациентов с АТ, обычно они наблюдаются после подросткового возраста и могут включать опухоли яичников, матки, желудка, печени и околоушных желез. Частота развития и вид онкологических осложнений не зависят от типа мутаций в гене АТМ [7].

Куративных методов лечения пациентов с АТ в настоящее время нет. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является обнадеживающим методом коррекции иммунитета и предотвращения развития гематологических злокачественных новообразований, однако она не применяется у пациентов с АТ из-за высокой токсичности при проведении режимов кондиционирования.

Имеется лишь несколько сообщений о случаях пациентов с АТ, успешно перенесших аллогенную ТГСК в рамках протокола лечения злокачественных новообразований [14].

В ходе консервативного лечения пациенты получают пожизненную симптоматическую, противомикробную и поддерживающую терапию, а также заместительную терапию иммуноглобулином [5].

Лечение злокачественных новообразований с использованием стандартных протоколов химиотерапии и облучения может быть смертельным для больных АТ. Лучевая терапия категорически не рекомендуется. Кроме того, следует избегать приема радиомиметических (таких как блеомицин) и нейротоксических препаратов или проводить редукцию доз [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик И., 2012 года рождения, рожден от неотягощенной первой беременности и родов, от здоровых родителей. Первые месяцы жизни протекали без особенностей, однако в дальнейшем отмечалась задержка моторного развития: поздно начал держать голову, сидеть, стоять у опоры начал после года, ходить за руку – после 1,5 года. Походка была неустойчивой, пошатывался, часто падал. В связи с этим наблюдался у невролога с диагнозом: резидуальная энцефалопатия, нижний спастический парез. Регулярно госпитализировался в стационар по месту жительства для восстановительного лечения. С возрастом атаксия прогрессировала, ребенку стало тяжело ходить на длинные расстояния. Кроме того, с первого года жизни отмечались частые инфекционные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции протекали длительно, часто возникали отиты, фарингиты, тонзиллиты, инфекции мочевыводящих путей, требующие назначения антибактериальной терапии.

В 2018 г., когда мальчику было 5 лет, в семье родился второй ребенок – девочка В. С 6 месяцев она часто болела респираторными заболеваниями,

такими как гнойные риниты, отиты, тонзиллиты, острый бронхит, требующими назначения антибактериальной терапии. У девочки также отмечалась задержка моторного развития, начала ходить в 1 год 4 месяца, походка неустойчивая, пошатывание.

По совокупности данных у детей было заподозрено генетическое заболевание. При молекулярно-генетическом обследовании обоих детей были выявлены мутации с.2554С>Т р.(Gln852Ter) и с.3304G>Т р.(Gly1102Ter) в гене *ATM* в компунд-гетерозиготном состоянии. Таким образом, был подтвержден диагноз синдрома Луи–Бар, пациенты направлены на обследование в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При осмотре детей в возрасте 7 и 2 лет соответственно у них отмечались неврологические симптомы в виде атаксии (нарушение походки – могут ходить с поддержкой на короткие расстояния), задержки речевого развития (говорят мало, неразборчиво), а также наличие телеангиэктазий на конъюнктиве и коже лица (*рисунок 1*).

Других жалоб пациенты не предъявляли, кашля и одышки не наблюдалось. По остальным органам и системам клинических симптомов выявлено не было.

При лабораторном обследовании у обоих пациентов выявлены повышение альфа-фетопротеина и дисгаммаглобулинемия (*таблица 1*). Также у обоих больных отмечено значительное уменьшение числа CD4⁺ Т-лимфоцитов с соответствующим снижением TREC, а также у мальчика И. наблюдается снижение В-лимфоцитов и KREC (*таблица 2*).

Для оценки состояния легких, имея историю болезни в отношении возможного развития ИБЛ, пациентам была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. У девочки В. изменений выявлено не было, однако у мальчика И. в паренхиме обоих легких определялись очаги уплотнения легочной ткани размерами до 9 мм (*рисунок 2*). Выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа, инфекционных причин поражения легких не обнаружено.

Учитывая изменения на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки,

Рисунок 1
Телеангиэктазии на конъюнктиве и коже пациента с АТ

Figure 1
Conjunctival and skin telangiectasias in the patient with ataxia-telangiectasia (AT)



Таблица 1
Показатели иммуноглобулинов у пациентов с АТ

Table 1
Immunoglobulin levels in the patients with AT

Показатель Parameter	Мальчик И. Boy I.	Девочка В. Girl V.	Нормальное значение Normal range
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/L	0,7	0,1	0,9–2,5
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/L	3,48	2,26	0,6–2,0
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/L	5,93	3,43	7,4–16,6
Альфа- фетопроtein, МЕ/мл Alpha- fetoprotein, IU/mL	143,8	46,1	0–5,8

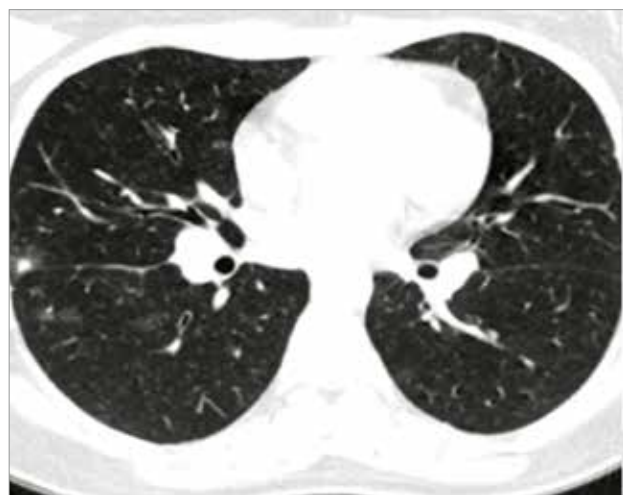
Таблица 2
Основные иммунологические показатели пациентов с АТ

Table 2
Main immunological parameters of the patients with AT

Показатель Parameter	Мальчик И. Boy I.	Девочка В. Girl V.	Нормальное значение Normal range
CD3 ⁺ , %	37,6	34,3	66–81
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /L	2,86	0,49	1,4–2
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /L	0,45	0,34	0,7–1,1
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /L	2,27	0,1	0,6–0,9
CD19 ⁺ , %	4,8	25,3	12–22
CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /L	0,2	0,36	0,3–0,5
TREC, × 10 ⁵ /лейкоциты TREC, × 10 ⁵ /leukocytes	20	80	470–4100
KREC, × 10 ⁵ /лейкоциты KREC, × 10 ⁵ /leukocytes	94	800	780–7700

Рисунок 2
Десквамативная пневмония у пациента с АТ

Figure 2
Desquamative pneumonitis in the patient with AT



в целях верификации генеза поражения легких пациенту проведена торакоскопическая биопсия легкого. По данным гистологического исследования биоптата выявлены признаки интерстициального поражения легочной ткани по типу десквамативной пневмонии.

Обоим пациентам была инициирована терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного

введения. Мальчику И. назначена ингаляционная терапия топическими стероидами по поводу ИБЛ.

Для оценки состояния легких, имея настороженность в отношении возможного развития ИБЛ, пациентам была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. У девочки В. изменений выявлено не было, однако у мальчика И. в паренхиме обоих легких определялись очаги уплотнения легочной ткани размерами до 9 мм (рисунок 2). Выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа, инфекционных причин поражения легких не обнаружено.

Учитывая изменения на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, в целях верификации генеза поражения легких пациенту проведена торакоскопическая биопсия легкого. По данным гистологического исследования биоптата выявлены признаки интерстициального поражения легочной ткани по типу десквамативной пневмонии.

Обоим пациентам была инициирована терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения. Мальчику И. назначена ингаляционная терапия топическими стероидами по поводу ИБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейный клинический случай, рассмотренный в данной работе, наглядно демонстрирует особенности клинического течения синдрома Луи–Бар: аутосомно-рецессивный тип наследования, ранний дебют симптомов, наличие типичных лабораторных изменений. К сожалению, данный случай также демонстрирует отсрочку постановки диагноза, что привело к развитию осложнений в отсутствие своевременно начатой терапии.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая
отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Комбинированный иммунодефицит с АТ – синдромом Луи–Бар – является нерешенной проблемой клинической иммунологии. С одной стороны, несмотря на возможность частичной или полной коррекции иммунологических дефектов доступными на сегодняшний день методами лечения, АТ остается неизлечимым заболеванием. Прогрессия неврологического дефицита, а также повышенная склонность к онкологическим заболеваниям не могут быть устранены ни консервативными методами терапии, ни проведением ТГСК.

С другой стороны, пациенты с АТ представляют из себя группу с наибольшей отсрочкой диагноза,

которая, по данным Российского регистра ПИД, достигает 15 лет [4], несмотря на наличие классического сочетания симптомов атаксии, телеангиэктазий и инфекций.

Дети и затем взрослые с АТ являются глубокими инвалидами. В описанном семейном случае своевременная постановка диагноза у первого ребенка в семье позволила бы назначить ему своевременное лечение, а также путем проведения пренатальной диагностики предотвратить рождение второго больного ребенка. Именно поэтому так важна настороженность врачей различных профилей (в данном случае – неврологов и педиатров) в отношении различных форм ПИД.

Расширение неонатального скрининга до 36 заболеваний, включая наиболее тяжелые ПИД, в 2023 г. позволит во многом решить проблему их поздней диагностики. По данным российских и зарубежных исследований, синдром Луи–Бар подлежит выявлению с помощью методики исследования маркеров Т- и В-лимфоцитоза – TREC и KREC. Это подтверждает представленный случай: у обоих пациентов было выявлено значительное снижение показателей TREC.

После подтверждения диагноза пациенты с АТ должны регулярно проходить обследование в целях своевременного выявления злокачественных новообразований, а также других известных осложнений, например неинфекционного поражения легких. Известно, что ИБЛ может длительное время протекать бессимптомно, приводя тем не менее к фибротическим изменениям в легких. Поэтому при ведении пациентов с АТ важно найти баланс между ограничением количества диагностических рентгенографических исследований и необходимостью скрининга жизнеугрожающих осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Asekretova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1246-5898>

Sineokova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6508-8731>

Lebedev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-2349>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Литература

- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (3): 51–7. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Хакимова Р.Ф., Камашева Г.Р. Клинико-иммунологические особенности атаксии-телеангиэктазии при динамическом наблюдении. Практическая медицина 2013; 69: 124–7.
- Минаева Н.В., Фалина А.А., Черемных Л.И., Смышляева В.В. Случай ранней диагностики синдрома Луи–Бар. Педиатрия 2017; 5: 195–7. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-195-197
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (2): 16–32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
- Amirifar P., Ranjouri M.R., Yazdani R., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30 (3): 277–88.
- Lee J.H., Paull T.T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22 (12): 796–814.
- Renault A.L., Mebirouk N., Cavaciuti E., Le Gal D., Lecarpentier J., Dubois d'Enghien C., et al. Telomere length, ATM mutation status and cancer risk in Ataxia-Telangiectasia families. *Carcinogenesis* 2017; 38 (10): 994–1003.
- Paull T.T. Mechanisms of ATM Activation. *Annu Rev Biochem* 2015; 84: 711–38.
- Van Os N.J.H., Haaxma C.A., van der Flier M., Merkus P.J.F.M., van Deuren M., de Groot I.J.M., et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59 (7): 680–9.
- Alyasin S., Esmaeilzadeh H., Ebrahimi N., Nabavizadeh S.H., Nemati H. Clinical Presentation of Ataxia-Telangiectasia. *Arch Iran Med* 2019; 22 (12): 682–8.
- Van Os N.J.H., Jansen A.F.M., van Deuren M., Haraldsson A., van Driel N.T.M., Etzioni A., et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol* 2017; 178: 45–55.
- Родина Ю.А., Терещенко Г.Н., Абрамов Д.С., Щербина А.Ю. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (5): 130–40. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-130-140
- Buchbinder D., Hauck F., Albert M.H., Rack A., Bakhtiar S., Shcherbina A., et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol* 2019; 39 (1): 81–9.
- Duecker R., Baer P.C., Buecker A., Huenecke S., Pfeffermann L.M., Modlich U., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Restores Naïve T-Cell Populations in Atm-Deficient Mice and in Preemptively Treated Patients With Ataxia-Telangiectasia. *Front Immunol* 2019; 10: 2785.
- Yanofsky R.A., Seshia S.S., Dawson A.J., Stobart K., Greenberg C.R., Booth F.A., et al. Ataxia-telangiectasia: atypical presentation and toxicity of cancer treatment. *Can J Neurol Sci* 2009; 36 (4): 462–7.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров

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

Нейробластома (НБ) является одной из самых частых эмбриональных опухолей детского возраста. Около 40% всех пациентов стратифицируются в группу высокого риска и требуют проведения мультимодальной терапии. Цель индукционного этапа лечения – максимальное сокращение первичной опухоли и метастазов. Ответ на индукцию является важным прогностическим фактором, влияющим на отдаленную выживаемость. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42022311162. Проведен поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет (2007–2022 гг.) в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Всего для анализа было выбрано 12 работ, в которых проведена оценка ответа на индукционный этап терапии в группе больных высокого риска в соответствии с критериями Международной системы оценки ответа у пациентов с НБ и выполнен анализ влияния ответа на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость. В метаанализ был включен 3431 пациент: хороший ответ на индукционный этап терапии (полный ответ/очень хороший частичный ответ) был достигнут у 1702 пациентов, плохой ответ (частичный ответ/смешанный ответ/стабилизация) – у 1729 больных. Пациенты с хорошим ответом имели на 28% меньший относительный риск (ОР) рецидива/прогрессирования в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с больными с плохим ответом: ОР = 0,72 (от 0,64 до 0,80), p -значение для эффекта < 0,001, p -значение для неоднородности < 0,001, $I^2 = 65\%$. Риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был на 31% ниже у пациентов с хорошим ответом: ОР = 0,69 (от 0,57 до 0,83); p -значение для эффекта < 0,001, p -значение для неоднородности < 0,001, $I^2 = 78\%$. При разделении результатов по отдельным международным кооперированным группам (GPOH, COG и SIOPEN) также была выявлена статистически значимая связь ответа на индукционный этап терапии с БСВ ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень доказательств получен при рассмотрении отдельных подгрупп – GPOH (средний уровень доказательств применительно к БСВ) и SIOPEN (средний уровень доказательств для БСВ и ОВ), что было связано с наличием относительно однородных подгрупп пациентов со стандартизированной оценкой ответа и терапией, а также с низкой статистической несогласованностью. Исследование имело определенные ограничения, которые подробно указаны в статье. Ответ на индукционную терапию является важным фактором, влияющим на БСВ и ОВ при лечении пациентов с НБ группы высокого риска.

Ключевые слова: нейробластома, группа высокого риска, индукционная терапия, ответ на терапию, общая и бессобытийная выживаемость, дети

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 141–156. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 19.04.2022
Принята к печати 11.05.2022

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 19.04.2022

Accepted 11.05.2022

The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov

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

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya,
Cand. Med. Sci., Head of the Department
for Embryonal Tumor Research
at the Institute of Oncology, Radiology and
Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare of
the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Neuroblastoma (NB) is one of the most common embryonal tumors of childhood. About 40% of all NB patients are stratified into the high-risk group and require multimodal therapy. The goal of induction treatment is a maximum reduction of the primary tumor and metastases. Response to induction therapy is an important prognostic factor affecting long-term survival. The protocol of our meta-analysis is registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): ID-CRD42022311162. The PubMed, Google Scholar and Cochrane Library databases were searched for relevant studies published over the last 15 years (2007–2022). A total of 12 studies were selected for analysis where response to induction therapy was assessed in patients with high-risk NB in accordance with the International NB Response Criteria, and an analysis of the impact of response on overall (OS) and event-free (EFS) survival was carried out. The meta-analysis included 3431 patients: a good response to induction therapy (complete response/very good partial response) was achieved in 1702 patients, a poor response (partial response/mixed response/stable disease) – in 1729 patients. The patients with a good response had a 28% lower relative risk (RR) of relapse/progression within 5 years of diagnosis compared with the patients with a poor response: RR = 0.72 (0.64 to 0.80), p -value for effect < 0.001, p -value for heterogeneity < 0.001, I^2 = 65%. The relative risk of death within 5 years of diagnosis was 31% lower in the patients with a good response: RR = 0.69 (0.57 to 0.83), p -value for effect < 0.001, p -value for heterogeneity < 0.001, I^2 = 78%. A separate analysis of results of international cooperative groups (GPOH, COG and SIOPEN) also revealed a statistically significant relationship between partial response/mixed response/stable disease response to induction therapy and EFS (p < 0.001). The highest level of evidence was obtained for separate subgroups – GPOH (a moderate level of evidence for EFS) and SIOPEN (a moderate level of evidence for EFS and OS) – due to low clinical inconsistency (standardized response criteria and therapy) as well as low statistical inconsistency. The study had certain limitations that are described in detail in the article. Response to induction chemotherapy is an important factor that affects EFS and OS in patients with high-risk NB.

Key words: neuroblastoma, high-risk group, induction therapy, response to therapy, overall and event-free survival, children

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 141–156.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, занимая 8% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей и 15% в структуре смертности [1, 2]. Возраст пациентов на момент постановки диагноза, распространенность опухолевого процесса (стадия заболевания), наличие молекулярно-генетических маркеров легли в основу разработки риск-адаптированных протоколов терапии [3]. Наиболее сложную подгруппу в отношении терапевтических подходов и неблагоприятную при оценке отдаленной выживаемости составляют пациенты группы высокого риска. Несмотря на проведение мульти-модальной терапии, которая включает интенсивную химиотерапию, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию, иммунотерапию, у 50% пациентов развивается рецидив заболевания [4].

Весь объем терапии для пациентов с НБ группы высокого риска разделен на 3 основных этапа: этап индукции (чередующиеся курсы химиотерапии и хирургическое лечение, аферез), этап консолидации (радиоизотопная терапия, высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК) и этап постконсолидации (дистанционная лучевая терапия, дифференцирующая терапия 13-цис-ретиноевой кислотой (13-цис-РК) и иммунотерапия)

[2]. Ключевым элементом лечения является индукционный этап, цель которого – максимально сократить в размерах первичную опухоль и уменьшить количество метастатических очагов.

В настоящее время различные исследовательские группы выделяют несколько факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз у пациентов группы высокого риска. К ним относят более старший возраст на момент постановки диагноза, метастатическое поражение костей скелета и костного мозга, наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров в ткани опухоли [5]. Ответ на индукционный этап терапии является не только главным элементом для перехода к следующему этапу лечения (консолидации), но и важным прогностическим фактором, влияющим на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость [6]. Понимание этого вопроса может лечь в основу выделения прогностически более неблагоприятной подгруппы пациентов, характеризующейся «плохим» ответом на индукцию, что позволит оптимизировать последующие этапы лечения, включая интенсификацию индукционной терапии, за счет добавления дополнительных курсов химиотерапии и модификации постконсолидационной терапии.

Цель данного исследования – провести систематический обзор и метаанализ литературных данных по оценке влияния ответа на индукционный этап лечения на БСВ и ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7]. Протокол метаанализа зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO): ID-CRD42022311162 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022311162).

Стратегия поиска

Систематический поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет (2007–2022 гг.), был проведен в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library двумя независимыми исследователями. Поиск осуществлялся в форме запросов: “neuroblastoma”, “high-risk”, “chemotherapy”. Кроме того, проводился анализ источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей (backward snowballing method). Были применены термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms).

Отбор исследований

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены авторами на уровне заголовка/аннотации. Рассмотрены рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых пациенты с НБ группы высокого риска получали терапию с оценкой ответа после завершения индукционного этапа лечения согласно международным критериям, разработанным G.M. Brodeur и соавт. в 1993 г. [8], и с расчетом БСВ и ОВ в зависимости от ответа на индукцию. После удаления дубликатов окончательное решение о включении в данное исследование было принято на основании анализа полнотекстовых статей. Также из анализа были удалены исследования, результаты которых могли быть включены в другие публикации этой же научной группы. Разногласия разрешались консенсусом.

Для этого исследования использовались следующие критерии включения: пациенты с НБ группы высокого риска (описание критериев включения в группу высокого риска), получавшие индукционный этап терапии с оценкой ответа после его завершения в соответствии с критериями Международной системы оценки ответа [8], с оценкой БСВ и ОВ в зависимости от ответа на данный этап лечения. Критерии исключения: взрослые больные (> 18 лет), пациенты с исходной прогрессией (критерий ответа – progressive disease), дублированные публикации, работы, в которых использовались критерии ответа

на индукционную терапию, отличные от общепринятых категорий, – полный ответ (complete response, CR), очень хороший частичный ответ (very good partial response, VGPR), частичный ответ (partial response, PR), смешанный ответ (mixed response, MR), стабилизация (stable disease, SD), не представлены данные об исходах пациентов.

Извлечение данных и оценка исходов

Основная информация об исследовании (дизайн, размер выборки, период включения пациентов, критерии включения, протокол терапии, режим кондиционирования, проведение иммунотерапии, период наблюдения за пациентами), информация об объектах исследования (возраст, стадия по INSS (International Neuroblastoma Staging System), наличие метастазов, число пациентов с локальными стадиями заболевания), используемые критерии оценки ответа, исходы лечения (БСВ, ОВ) были независимо извлечены двумя исследователями и впоследствии сопоставлены друг с другом для проверки. Первичной конечной точкой этого исследования была БСВ (под событием понимали рецидив, прогрессирование заболевания, смерть или вторичное новообразование) в течение 5 лет от постановки диагноза. Вторичной конечной точкой являлась 5-летняя ОВ, определяемая как время от момента постановки диагноза до даты смерти или даты последнего наблюдения.

Оценка риска систематической ошибки

Внутренняя валидность и риск систематической ошибки (bias) включенных исследований оценивались двумя рецензентами в соответствии с последней версией Кокрановского инструмента “ROBINS-I” (Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions), так как дизайн анализируемых работ не подразумевал наличие рандомизации по критериям ответа на индукционный этап терапии [9, 10]. Расхождения в оценках разрешались консенсусом. Систематическая ошибка публикации (publication bias), которая возникает вследствие тенденции к опубликованию только статей со статистически значимыми результатами и может являться важным источником ошибки, оценивалась с помощью теста Эггера (MedCalc Statistical Software, версия 19.5.6) [11], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков “funnel plot”.

Статистический анализ

Для расчетов и визуализации результатов метаанализа в виде лесовидных диаграмм “forest-plot” использован Кокрановский инструмент “RevMan, version 5.3” (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration). Неоднородность исследований оценивали с помощью Q-критерия Кокрана,

степень статистической согласованности измеряли с помощью коэффициента неоднородности (гетерогенности) I^2 . Считалось, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$ и/или $I^2 \geq 50\%$. Относительный риск (OR) и его 95% доверительный интервал для ОБ и БСВ были рассчитаны для каждого исследования методом обратной дисперсии (метод Мантеля–Хензеля [12]). Для обобщенной оценки ОР использовались 2 модели: модель с фиксированными эффектами (в случае низкой статистической несогласованности – $I^2 < 50\%$) и модель со случайными эффектами (которая лучше учитывает клинические и статистические вариации при средней и высокой статистической несогласованности – $I^2 \geq 50\%$ и/или $p < 0,05$). Статистическая значимость (p -value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проводился путем выполнения дополнительных сравнений по всем конечным точкам исследования отдельно для работ Немецкого педиатрического общества онкологов и гематологов (Germany Society of Paediatric Oncology and Haematology (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie), GPOH), Североамериканской детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) и Европейской группы по изучению и лечению НБ (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Research Network, SIOPEN), а также путем последовательного удаления каждого исследования и повторного анализа оставшегося набора данных. Кроме того, в анализе чувствительности были отдельно рассмотрены результаты исследований с низким или умеренным риском систематической ошибки (Hi-QOL-исследования). В некоторых исследованиях дополнительно выделялись когорты пациентов, получавших различную терапию.

Оценка качества доказательств

Систематический подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) использован для оценки качества доказательств по всем конечным точкам исследования [13]. В соответствии с рекомендациями, базовый уровень доказательств для ситуации оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на изучаемые исходы является высоким [14]. Два автора настоящего обзора работали независимо друг от друга для оценки качества доказательств, разногласия разрешались на основе консенсуса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе первоначального поиска было обнаружено 2553 публикации – 903 в базе PubMed и 1650 в

базах Google Scholar и Cochrane Library, из которых 102 по заголовкам статей могли бы соответствовать критериям включения/исключения настоящего мета-анализа. Часть исследований (72 статьи) подверглись полнотекстовому анализу, так как ответ на индукционную терапию и его влияние на БСВ и ОБ не публиковались в абстракте и были указаны в тексте статьи, кроме того, требовался тщательный анализ публикаций на соответствие данных критериям включения в исследование, описанным выше. При прочтении полнотекстовых статей были исключены работы, где оценка ответа на индукцию была отличной от критериев G.M. Brodeur (1993) [8], данные исследований могли быть включены в другие работы, вошедшие в метаанализ (в частности, исследование J.R. Park и соавт., 2009) [15]. В итоге в метаанализ были включены 12 полнотекстовых статей, опубликованных в период с августа 2007 г. по декабрь 2020 г. Блок-схема, иллюстрирующая процесс отбора исследований, представлена на *рисунке 1*. Характеристики включенных исследований приведены в *таблице 1*.

Таким образом, в метаанализ был включен 3431 пациент: хороший ответ на индукционный этап терапии (CR/VGPR) достигнут у 1702 больных, плохой ответ (PR/MR/SD) – у 1729. Среди 12 включенных работ 4 имели дизайн рандомизированного контролируемого исследования. Анализируемые публикации включали работы группы GPOH – популяционные данные по лечению пациентов с НБ по протоколам NB79–2004 и рандомизированное исследование 2 режимов индукционной терапии (стандартный – курсы №5/№6 и исследуемый – с добавлением 2 курсов топотекана/циклофосфамида/этопозида) при участии не только клиник Германии, но и Швейцарии; 2 рандомизированных исследования группы SIOPEN по оценке режимов индукционной терапии (стандартный OPEC/COJEC и rapid COJEC) и роли иммунотерапии динутуксимабом бета; 1 рандомизированное исследование COG – K.K. Matthay, классическую работу N. Pinto (2019) как основу по оценке роли индукционной терапии на БСВ и ОБ; а также более малочисленные исследования из Китая, Кореи, Японии, Италии, Финляндии, которые использовали в качестве индукционных режимов схемы, предложенные крупными международными группами (например, SIOPEN) или национальные протоколы терапии. Для каждого исследования указано не только общее число пациентов и число больных с локальными стадиями, что потенциально могло повлиять на число больных, достигших CR/VGPR, но и отдельно приведены характер и режимы высокодозной ПХТ, использование иммунотерапии на этапе постконсолидации, что также могло внести вклад в изменение показателей БСВ и ОБ (*таблица 1*).

Таблица 1
Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Table 1
Characteristics of the studies included in the meta-analysis

№	Автор, год публикации, страна/научная группа, журнал Author, year of publication, country/research group/ journal	Период и характер исследования Time frame and type of the study	Критерии включения в группу высокого риска Inclusion criteria for the high-risk group	Число включенных пациентов в группу высокого риска Number of patients included in the high-risk group	Пациенты с локальными стадиями (INSS: 1, 2, 3) Patients with local disease (INSS stages 1, 2, 3)	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Иммунотерапия Immunotherapy	Период наблюдения (медиана) Follow-up time (median)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	F. Berthold, 2020, GPOH, Annals of Oncology [16]	2004–2016 гг. Открытое, мультицентровое, проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Стандартная индукция против индукции с добавлением 2 курсов с топотеканом 2004–2016. An open-label, multicenter, prospective randomized controlled study. Standard induction vs induction with two additional cycles with topotecan	Возраст 1–21 год с 4-й стадией независимо от статуса гена MYCN; стадии 1–3/4S с амплификацией гена MYCN и возраст от 6 месяцев до 21 года Age: 1–21 years, stage 4 neuroblastoma regardless of the MYCN status; stage 1–3/4S with MYCN amplification, age: 6 months – 21 years	Всего 536. В анализ выживаемости включены 348 Total number of patients: 536 348 patients included in the survival analysis	27	CEM/TreoMEL/ BuMEL/ тиотепа и мелфалан/ тандемная ТГСК CEM/TreoMEL/ BuMEL/thiotepa and melphalan/ tandem HSCT	Нет None	3,3 года 3.3 years
2	F. Berthold, 2017, GPOH, Paediatric Drugs [17]	1979–2015 гг. Популяционное исследование NB79–NB2004 1979–2015. A population-based study (NB79–NB2004)	Стадия 4, возраст 12–18 месяцев. Любая стадия и любой возраст пациента при наличии амплификации гена MYCN (критерии могли несколько отличаться в различных протоколах) Stage 4, age: 12–18 months. Any stage and any age in case of MYCN-amplified tumors (the criteria may slightly differ from protocol to protocol)	Всего 1139 Total number of patients: 1139 NB79 – 72, NB82 – 70, NB85 – 122, NB90 – 277, NB97 – 280, NB2004 – 318	Не включались Not included	Разные режимы высокодозной ПХТ Various regimens of high-dose chemotherapy	Нет/да None/yes	Н/д N/a
3	L. Moreno, 2018, European Neuroblastoma Study Group 5, Pediatric Blood Cancer [18]	1990–1999 гг. Интервенционное, рандомизированное исследование (2 режима индукции: standard OPEC/COJEC против rapid COJEC) 1990–1999. An interventional randomized study (2 induction regimens: standard OPEC/COJEC vs rapid COJEC)	Старше 12 месяцев, метастатическая НБ (M (INRG)) Age ≥ 12 months, metastatic NB (M (INRG))	Всего 262 (информация об ответе на индукционную терапию была доступна для 170 пациентов) Total number of patients: 262 (information on response to induction therapy was only available for 170 patients)	Не включались Not included	Высокие дозы мелфалана High doses of melphalan	Нет None	12,4 года 12.4 years
4	R. Ladenstein, 2020, SIOPEN, Cancers [19]	2002–2013 гг. Интернациональное, рандомизированное, открытое исследование. Иммунотерапия и контроль с исторической группой 2002–2013. An international randomized open-label study. Immunotherapy and comparison with historical controls	Стадия 4 по INSS, возраст 1–20 лет и стадии 2–3 по INSS при наличии амплификации гена MYCN INSS stage 4, age: 1–20 years; and INSS stages 2–3 in case of MYCN-amplified tumors	Исторический контроль 2002–2009 гг. (без иммунотерапии) – 466, группа с иммунотерапией – 378 Historical controls 2002–2009 (without immunotherapy) – 466, patients who received immunotherapy – 378	92	BuMel/CEM	Да (динутуксимаб бета) Yes (dinutuximab beta)	5,8 года 5.8 years

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	J. Feng, 2020, China, Pediatric Investigation [20]	2003–2019 гг. Ретроспективное, одноцентровое исследование (индукция №7 или rapid COJEC) 2003–2019. A retrospective single-center study (induction therapy №7 or rapid COJEC)	Старше 18 месяцев с 4-й стадией по INSS или любая стадия при наличии амплификации гена <i>MYCN</i> Age ≥ 18 months, INSS stage 4; or any stage in case of <i>MYCN</i> -amplified tumors	24 пациента 24 patients	Н/д N/a	CEM/BuMel/мелфалан CEM/BuMel/melphalan	Да (динутуксимаб и 3F8) Yes (dinutuximab and 3F8)	13 месяцев 13 months
6	N. Pinto, 2019, COG, European Journal of Cancer [6]	2001–2015 гг. Исследования A3973, ANBL0532 и ANBL12P1 (6 индукционных циклов ПХТ) ANBL02P1 (5 индукционных циклов ПХТ) 2001–2015. Studies A3973, ANBL0532 and ANBL12P1 (6 induction chemotherapy cycles) ANBL02P1 (5 induction chemotherapy cycles)	Схема стратификации по группам риска, разработанная COG (критерии указаны для каждого исследования на clinicaltrials.gov) COG risk stratification schema (criteria used in each of the studies can be found at clinicaltrials.gov)	Всего 1315 (1242 подвергнуты оценке ответа на индукцию) Total number of patients: 1315 (1242 patients had their response to induction therapy assessed)	164	BuMel/CEM	Нет None	Н/д N/a
7	T.N. Trahair, 2007, Australia, Bone Marrow Transplantation [21]	1985–2003 гг. Ретроспективное исследование (различные режимы индукции – OPEC, протокол №6 (7 циклов индукции) и др.) 1985–2003. A retrospective study (various induction regimens: OPEC, protocol №6 (7 induction chemotherapy cycles) and others)	Стадии 4/4S и 3 по INSS, наличие/отсутствие амплификации гена <i>MYCN</i> INSS stages 4/4S and 3, the presence/absence of <i>MYCN</i> amplification	40 пациентов 40 patients	2	VAMP-TOT, CEM, TEC	Нет None	4,6 года 4.6 years
8	F. Yamazaki, 2020, Japan, Pediatric Blood & Cancer [22]	2002–2012 гг. Ретроспективное (5 курсов индукции по протоколу JN-H-07) 2002–2012. A retrospective study (5 induction cycles according to the JN-H-07 protocol)	Стадия 4, возраст старше 18 месяцев без амплификации гена <i>MYCN</i> и стадии 2, 3, 4, 4S с амплификацией гена <i>MYCN</i> у пациентов любого возраста <i>MYCN</i> -non-amplified tumors, stage 4, age > 18 months; and <i>MYCN</i> -amplified tumors, stages 2, 3, 4, 4S, any age	41 пациент 41 patients	2	Тиотета/мелфалан Thiotepa/melphalan	Нет None	9,2 года 9.2 years
9	J.W. Lee, 2017, Korea, Journal of Hematology & Oncology [23]	2009–2013 гг. Проспективное нерандомизированное исследование. Девять циклов индукционной ПХТ по протоколу SMC NB-2009 (CEDC + ICE) 2009–2013. A prospective non-randomized study. Nine cycles of induction chemotherapy in accordance with the SMC NB-2009 protocol (CEDC + ICE)	Старше 12 месяцев с 4-й стадией и любая стадия с амплификацией гена <i>MYCN</i> Stage 4 in patients > 12 months old; or <i>MYCN</i> -amplified tumors of any stage	54 пациента 54 patients	2	Тандемная ТГСК ± ¹³¹ I-МИБГ-терапия. Режимы высокодозной ПХТ – СЕС, тиотета/мелфалан Tandem HSCT ± ¹³¹ I-MIBG therapy. High-dose chemotherapy regimens: CEC, thiotepa/melphalan	Да Yes	65 месяцев 65 months
10	M.A. De Ioris, 2012, Italy, Anticancer Research [24]	2001–2009 гг. Открытое одноцентровое исследование. Локальный протокол, индукция: 4 цикла – топотекан, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин и этопозид 2001–2009. An open-label single-center study. A local protocol, induction: 4 cycles – topotecan, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin and etoposide	Старше 12 месяцев с 4-й стадией по INSS и любая стадия по INSS с наличием амплификации гена <i>MYCN</i> Age > 12 months, INSS stage 4; or <i>MYCN</i> -amplified tumors of any stage	41 пациент 41 patients	3	Бусульфан/ L-PAM, ETC Busulfan/L-PAM, ETC	Нет None	41 месяц 41 months

11	K.K. Matthay, 2009, COG, Journal of Clinical Oncology [25]	1991–1996 гг. Рандомизированное исследование (ауто-ТГСК против продолжения ПХТ, для пациентов, завершивших консолидацию, – 6 курсов 13-цис-РК или без терапии), протокол CCG-3891: 5 циклов индукционной терапии 1991–1996. A randomized study (autologous HSCT vs chemotherapy continuation; patients who completed consolidation: 6 cycles of 13-cis-RA or no further therapy), the CCG-3891 protocol: 5 induction chemotherapy cycles	Старше 12 месяцев с 4-й стадией по INSS, локальные стадии с одним или несколькими из следующих факторов: амплификация MYCN, уровень ферритина ≥ 143 нг/мл, неблагоприятная гистология, 4-я стадия до 12 месяцев с наличием амплификации MYCN Age > 12 months, INSS stage 4; local stages and one or more of the following factors: MYCN amplification, ferritin levels ≥ 143 ng/ml, unfavorable histology; MYCN-amplified tumors, stage 4, age < 12 months	539 пациентов 539 patients	86	СЕМ/TOT СЕМ/TBI	Нет None	Н/д N/a
12	U.M. Saarinen-Pihkala, 2012, Finland, Pediatr Blood Cancer [26]	1995–2010 гг. Одноцентровое исследование (одиночная, тандемная и тройная ауто-ТГСК) Индукционная терапия: 1995–2001 гг. – циклофосфамид + дакарбазин + винкристин и цисплатин и доксорубин; 2002–2010 гг. – винкристин + этопозид + цисплатин и винкристин + доксорубин + циклофосфамид 1995–2010. A single-center study (single, tandem or triple autologous HSCT) Induction therapy: 1995–2001 – cyclophosphamide + dacarbazine + vincristine and cisplatin and doxorubicin; 2002–2010 – vincristine + etoposide + cisplatin and vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide	Классификация INSS INSS classification	36 пациентов 36 patients	6	1991–1996 гг. – PEM + TOT. 1997–2010 гг. – мелфалан, тандемная ТГСК – мелфалан (I) и этопозид, карбоплатин и тиотепа (II), тройная ТГСК – мелфалан (I), этопозид, карбоплатин и тиотепа (II) и PEM + TOT (III) 1991–1996 – PEM + TBI. 1997–2010 – melphalan, tandem HSCT – melphalan (I) and etoposide, carboplatin and thiotepa (II), triple HSCT – melphalan (I), etoposide, carboplatin and thiotepa (II) and PEM + TBI (III) 1991–1996 – PEM + TBI	Нет None	Н/д N/a

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; TOT – тотальное облучение тела; BuMel – бусульфан и мелфалан; СЕМ – карбоплатин, этопозид, мелфалан; СЕС – карбоплатин, этопозид, циклофосфамид; СЕДС – цисплатин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид; ЕТС – этопозид, тиотепа и циклофосфамид; ICE – ифосфамид, карбоплатин и этопозид; L-PAM – мелфалан; PEM – цисплатин, этопозид, мелфалан; TCE – тиотепа, этопозид, циклофосфамид; VAMP – цисплатин, тенипозид, доксорубин, мелфалан.
Notes. GPOH – the German Society for Paediatric Oncology and Haematology; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; TBI – total body irradiation; 13-cis-RA – 13-cis-retinoic acid; BuMel – busulfan and melphalan; CEM – carboplatin, etoposide, melphalan; CEC – carboplatin, etoposide, cyclophosphamide; CEDC – cisplatin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide; COG – Children's Oncology Group; ETC – etoposide, thiotepa and cyclophosphamide; ICE – ifosfamide, carboplatin and etoposide; L-PAM – melphalan; PEM – cisplatin, etoposide, melphalan; TCE – thiotepa, etoposide, cyclophosphamide; SIOPEN – the International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group; VAMP – cisplatin, teniposide, doxorubicin, melphalan.

Оценка качества исследований показала, что некоторая их часть была подвержена высокому/критическому риску систематической ошибки (4 исследования), остальные работы относились к группе исследований высокого качества (Hi-QOL) с низким/умеренным риском систематической ошибки (bias) (рисунок 2).

На рисунке 3 представлена диаграмма “forest plot”: метаанализ 12 исследований (15 когорт, 3431 пациент), в которых оценивалась БСВ пациентов с НБ группы высокого риска в зависимости от ответа на индукционный этап терапии. По результатам метаанализа установлено, что пациенты с хорошим ответом (CR/VGPR) имели на 28% меньший относительный риск (OR) неблагоприятного исхода

в течение 5 лет от момента постановки диагноза в сравнении с больными с плохим ответом (PR/MR/SD): OR = 0,72 (от 0,64 до 0,80), p -значение для эффекта < 0,001, p -значение для неоднородности < 0,001, $I^2 = 65\%$ (рисунок 3, таблица 2).

Риск систематической ошибки публикации не был статистически значим ($p = 0,086$), однако наблюдается смещение на воронкообразном графике “funnel plot” (рисунок 4А).

В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Анализ работ групп GPOH, COG и SIOPEN ($p < 0,001$) также выявил статистически значимую связь ответа на индукционный этап терапии с БСВ (таблица 2), причем

Рисунок 1

Блок-схема процесса отбора исследований в систематический обзор и метаанализ для оценки влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с НБ группы высокого риска на ОВ и БСВ
МИБГ – метайодбензилгуанидин

Figure 1

A flowchart showing an algorithm for the selection of studies for a systematic review and meta-analysis aiming to assess the impact of response to induction therapy on the overall (OS) and event-free (EFS) survival in patients with high-risk neuroblastoma (NB)

MIBG – meta-iodobenzylguanidine

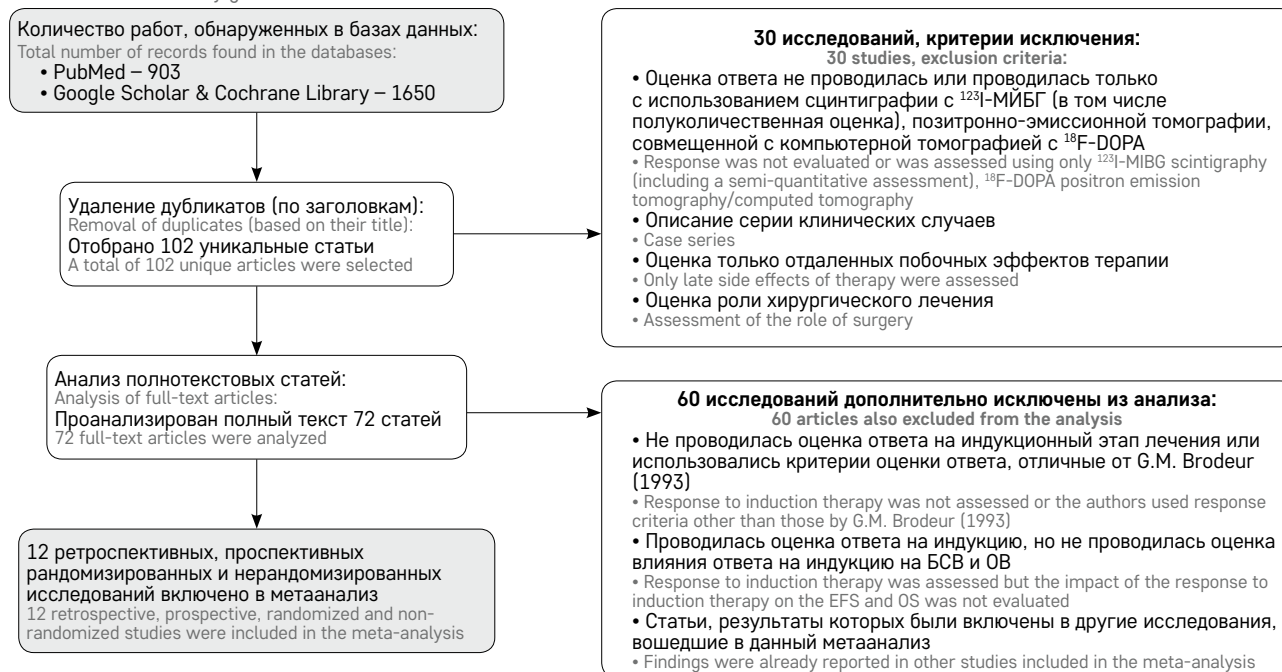


Рисунок 2

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента “ROBINS-I tool”
Представленный рисунок иллюстрирует распределение оценок риска систематической ошибки для исследований по отдельным доменам, которые потенциально могут влиять на качество исследования. Оценивались влияние неучтенных факторов, потенциально влияющих на изучаемую конечную точку (D1), наличие предвзятости в отборе пациентов в исследование (D2), возможная предвзятость при классификации групп (D3) и предвзятость в назначении определенных вмешательств пациентам различных групп (D4), пропуски в данных (D5), нестандартизованная и необъективная оценка конечных точек в исследуемых группах (D6) и избирательное представление результатов (D7)

Figure 2

Quality assessment of the studies included in the meta-analysis: the risk of bias was assessed within specified domains using the Cochrane ROBINS-I tool
The plot shows the distribution of risk-of-bias assessments within each bias domain which could potentially influence the quality of the study. We evaluated the impact of unaddressed factors that can influence the endpoints of interest (D1), bias in selection of participants into the study (D2), bias in classification of interventions (D3) and bias due to deviations from intended interventions (D4), bias due to missing data (D5), a non-standardized and non-objective assessment of outcome measures in the studied groups (D6) and selective reporting of the results (D7)

Исследование Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Итого Overall
F. Berthold, 2020	+	+	+	+	!	!	+	!
F. Berthold, 2017	-	+	-	+	+	!	+	-
L. Moreno, 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
R. Ladenstein, 2020	+	+	+	+	+	!	+	!
J. Feng, 2020	!!!	-	+	+	+	-	+	!!!
N. Pinto, 2019	!	+	+	+	+	+	-	-
T.N. Trahair	+	!	+	+	+	!	+	!
F. Yamazaki, 2020	!	+	+	+	+	+	+	!
J.W. Lee, 2017	+	+	+	+	+	!	+	!
M.A. De Ioris, 2012	+	+	+	+	+	!	+	!
K.K. Matthay, 2009	!	+	+	+	+	!	+	!
U.M. Saarinen-Pihkala, 2012	-	+	+	+	+	+	+	-

Домен
Domain
Расшифровка
Explanation

D1 Вмешивающиеся переменные
D1 Confounding bias
D2 Смещение отбора
D2 Selection bias
D3 Смещение при классификации групп
D3 Bias in classification of interventions
D4 Отклонение от назначенных вмешательств
D4 Bias due to deviations from intended interventions
D5 Пропущенные данные
D5 Bias due to missing data
D6 Предвзятость при оценке исходов
D6 Bias in measurement of outcomes
D7 Выборочное представление результатов
D7 Bias in selection of the reported result

+

!

-

!!!

Низкий риск
Low risk
Средний риск
Moderate risk
Высокий риск
Serious risk
Критический риск
Critical risk

Рисунок 3

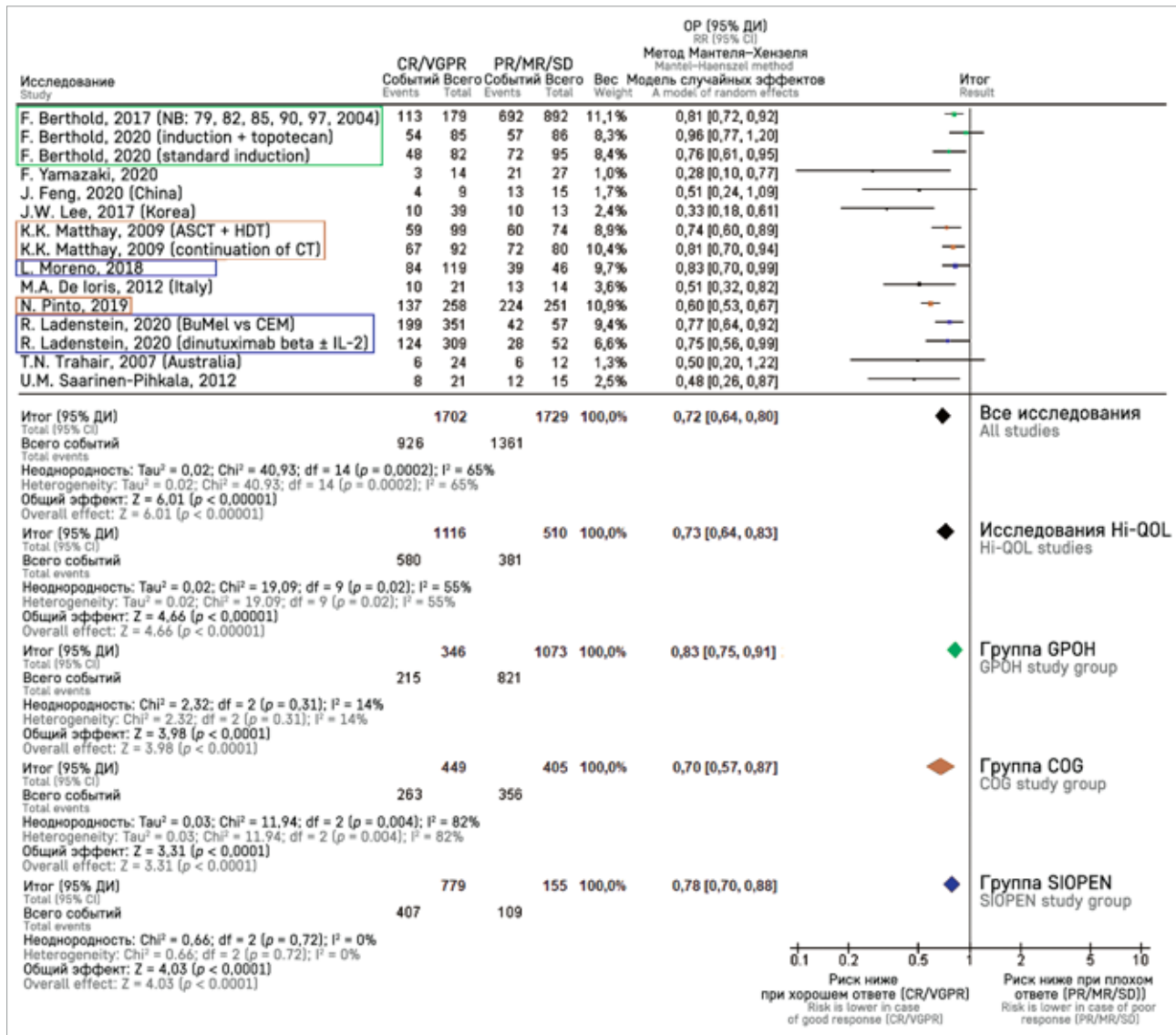
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа 5-летней БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, доверительный интервал (ДИ) и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 3

A forest plot and meta-analysis of 5-year EFS data in high-risk NB patients who demonstrated good (complete response (CR)/very good partial response (VGPR)) and poor (partial response (PR)/mixed response (MR)/ stable disease (SD)) response to induction therapy. Hi-QoL are studies with low or moderate risk of bias

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), confidence interval (CI), and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% confidence intervals. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



наибольший эффект наблюдался в подгруппе исследований COG (снижение ОР – 30%). При рассмотрении только исследований с низким/умеренным риском систематической ошибки результат также оставался статистически значимым ($p = 0,02$).

Объединенный анализ данных 10 исследований (11 когорт, 2998 пациентов) показал, что у больных с хорошим ответом (CR/VGPR) на индукционный этап терапии риск летального исхода в течение 5 лет от постановки диагноза был на 31% ниже в сравнении с пациентами с плохим ответом (PR/MR/SD):

ОР = 0,69 (от 0,57 до 0,83); p -значение для эффекта $< 0,001$, p -значение для неоднородности $< 0,001$, $I^2 = 78\%$; рисунок 5, таблица 2). Риск систематической ошибки публикации не был статистически значимым (рисунок 4Б). В анализе чувствительности полученный результат являлся устойчивым и был подтвержден во всех субанализах: группа GPOH ($p = 0,02$), группа COG ($p < 0,001$) и группа SIOPEN ($p < 0,001$). Наибольший эффект наблюдался в подгруппе COG (снижение ОР – 51%), наименьший – в подгруппе исследований GPOH (снижение ОР – 13%). При рассмотрении только

Рисунок 4

Диаграмма “funnel-plot”: риск систематической ошибки публикации для исследований, оценивающих 5-летнюю БСВ (А) и ОВ (Б) у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии

На графике отображаются результаты исследований (ось X) и точность (ось Y). Результаты представляют собой ОР, а точность – это стандартная ошибка ОР. Каждая точка графика представляет собой отдельное исследование. Две наклонные линии представляют собой 95% ДИ. Средняя линия указывает на общий эффект метаанализа. Идеальный воронкообразный график – это график, на котором включенные исследования разбросаны по обе стороны от общей линии эффекта симметричным образом. На рисунке А отмечается выраженная асимметрия в левую сторону (исследования с малыми выборками показывают больший эффект), что указывает на присутствие систематической ошибки публикации (publication bias), тест Эггера: $p = 0,086$. На рисунке Б отмечается некоторая асимметрия в левую сторону, однако тест Эггера свидетельствует об отсутствии publication bias: $p = 0,297$

Figure 4

A funnel plot: the risk of publication bias for the studies evaluating 5-year EFS (A) and OS (B) survival in the patients with high-risk NB with a good (CR/VGPR) and poor response (PR/MR/SD) to induction therapy. The plot displays the results of the studies (X-axis) and precision (Y-axis). The results are relative risk (RR) estimates and the precision is the standard error of the relative risk (RR). Each dot represents a study. The two oblique lines represent the 95% CI. The vertical line in the middle indicates the overall effect of the meta-analysis. An ideal funnel plot is one where the included studies have scattered either side of the overall effect line in a symmetrical manner. In figure A, there is a significant asymmetry to the left (small sample size studies produce a larger effect size than large studies), which is an indication that publication bias may be present; the Egger's test: $p = 0.086$. In figure B, some asymmetry to the left is observed, however the Egger's test indicates the absence of a publication bias: $p = 0.297$

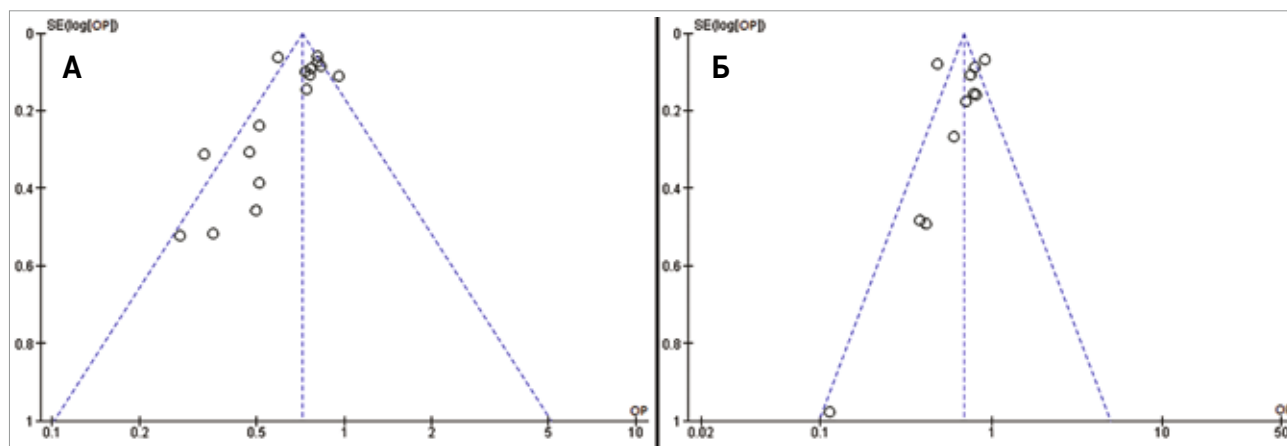


Таблица 2

Результаты общего анализа и оценки чувствительности в подгруппах

Table 2

The results of the overall analysis and sensitivity assessment in subgroups

Исход и подгруппа Outcome and subgroup	Когорты/ статьи Cohorts/ articles	N, CR/ VGPR	N, PR/ MR/ SD	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	Общий эффект Overall effect	I ² , %	Систематическая ошибка публикации Publication bias	
БСВ EFS	Все статьи All articles	15/11	1702	1729	0,72 (0,67–0,80)	< 0,001*	65	$p = 0,086$
	Hi-QOL	11/8	1116	510	0,73 (0,64–0,83)	< 0,001*	55	$p = 0,003$
	GPOH	3/2	346	1073	0,83 (0,75–0,91)	< 0,001*	14	$p = 0,779$
	COG	3/2	449	405	0,70 (0,57–0,87)	< 0,001*	82	$p = 0,563$
	SIOPEN	3/2	779	155	0,78 (0,70–0,88)	< 0,001*	0	$p = 0,370$
ОВ OS	Все статьи All articles	11/9	1451	1547	0,69 (0,57–0,83)	< 0,001*	78	$p = 0,297$
	Hi-QOL	7/5	1005	389	0,76 (0,68–0,85)	< 0,001*	6	$p = 0,003$
	GPOH	3/2	346	1073	0,87 (0,78–0,98)	0,02*	0	$p = 0,093$
	COG	1/1	258	251	0,49 (0,41–0,57)	< 0,001*	N/A	N/A
	SIOPEN	3/2	779	155	0,76 (0,66–0,87)	< 0,001*	0	$p = 0,273$

Примечание. N/A – не применимо; * – статистически значимый эффект
Note. N/A – not applicable; * – statistically significant effect

исследований с низким/умеренным риском систематической ошибки результат также оставался статистически значимым ($p < 0,001$).

Уровень доказательств для изученных исходов был классифицирован с использованием подхода GRADE, причины снижения качества доказательств обобщены и представлены в таблице 3. Использование подхода GRADE для оценки качества доказательств является обязательным для всех новых

систематических обзоров. Система GRADE оценивает качество доказательств для каждого выносимого положения в 4 градациях: от высокого до очень низкого. Базовый уровень доказательств устанавливается на высоком или низком уровне в соответствии с рекомендациями. Затем этот базовый уровень может быть скорректирован (понижен или реже повышен) после рассмотрения 8 критериев оценки и вынесения суждения о качестве на их основе.

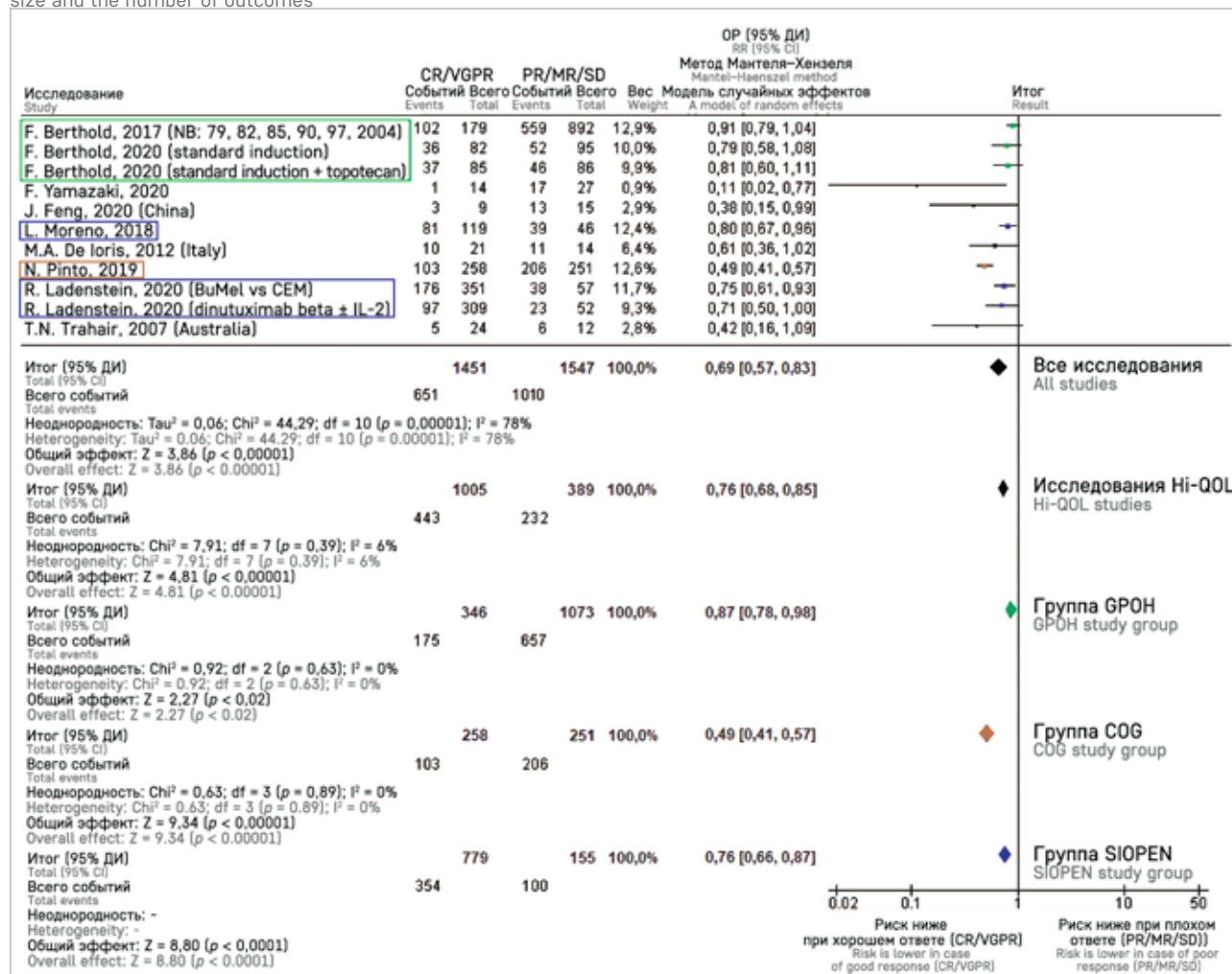
Рисунок 5

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа 5-летней ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска с хорошим (CR/VGPR) и плохим (PR/MR/SD) ответом на индукционный этап терапии. График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов.

Figure 5

A forest plot and meta-analysis of 5-year OS data in high-risk NB patients who demonstrated good (CR/VGPR) and poor (PR/MR/SD) response to induction therapy.

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), confidence interval (CI), and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% confidence intervals. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes.



Домены, по которым уровень доказательств может быть снижен (на 1 или 2 уровня):

- 1) общая оценка риска систематической ошибки включенных исследований;
- 2) неоднородность (клинически разнородная группа пациентов, различные тактики ведения и т. д.; статистическая);
- 3) несоответствие выборки заявленному положению (indirectness). Этот параметр показывает, насколько хорошо исследования, включенные в обзор, отвечают на вопрос обзора;
- 4) неточность (оцениваются границы 95% ДИ и объемы выборок);
- 5) систематическая ошибка публикации.

Причины для повышения качества доказательств:

- 1) большая величина эффекта (ОР < 0,5 или > 2);
- 2) наличие зависимости «доза–ответ»;
- 3) влияние всех вероятных искажающих факторов будет заключаться в уменьшении эффекта (когда эффект наблюдается).

В целом доказательство низкого качества свидетельствует о том, что хороший ответ на индукционный этап терапии связан с лучшей БСВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска. Уровень доказательств был понижен из-за очень выраженной клинической неоднородности (пациенты отличались по тяжести состояния, применялись различные протоколы

терапии, несколько отличались критерии оценки ответа, в некоторых исследованиях период наблюдения был менее 5 лет) и статистической неоднородности ($I^2 = 61\%$) (таблица 3). Доказательства улучшения ОВ при хорошем ответе у всех пациентов с НБ группы высокого риска также были низкого качества в связи с тем, что исследования характеризовались значительной клинической и статистической неоднородностью.

Наиболее высокий уровень доказательств получен при рассмотрении отдельных подгрупп – GPOH (средний уровень доказательств применительно к БСВ) и SIOPEN (средний уровень доказательств для БСВ и ОВ), что было связано с наличием относительно однородных подгрупп пациентов со стандартизированной оценкой ответа и терапией, а также низкой статистической несогласованностью.

Таблица 3
Уровень доказательств для изучаемых исходов (подход GRADE)

Table 3
Level of evidence for the studied outcomes (the GRADE approach)

Положение Statement	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Итог Certainty of evidence
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска A good response is associated with better EFS in all high-risk NB patients	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам GPOH A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the GPOH protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам COG A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the COG protocols	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей БСВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам SIOPEN A good response is associated with better EFS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the SIOPEN protocols	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у всех пациентов с НБ группы высокого риска A good response is associated with better OS in all high-risk NB patients	N/S (0)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам GPOH A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the GPOH protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕00 Низкий Low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам COG A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the COG protocols	Выражен (-1) Serious (-1)	Очень выражена (-2) Very serious (-2)	N/S (0)	N/S (0)	N/A	Нет No	⊕000 Очень низкий Very low
Хороший ответ связан с лучшей ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска, пролеченных по протоколам SIOPEN A good response is associated with better OS in high-risk NB patients who were treated in accordance with the SIOPEN protocols	N/S (0)	Выражена (-1) Serious (-1)	N/S (0)	N/S (0)	N/S (0)	Нет No	⊕⊕⊕0 Средний Moderate

Примечание. Домены: D1 – общий риск систематической ошибки; D2 – клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 – несоответствие выборки заявленному положению; D4 – неточность; D5 – систематическая ошибка публикации; D6 – повышение уровня доказательств. 0 – нет снижения уровня доказательств; -1 – снижение на 1 уровень; -2 – снижение на 2 уровня. N/S – не выражена; N/A – не применимо. Базовый уровень доказательств: высокий.

Note. Domains: D1 – the overall risk of bias; D2 – clinical and statistical heterogeneity (inconsistency); D3 – indirectness; D4 – imprecision; D5 – publication bias; D6 – upgrading the certainty of evidence. 0 – no downgrading; -1 – downgrading by 1 level; -2 – downgrading by 2 levels. N/S – not serious; N/A – not applicable.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия терапии пациентов с НБ группы высокого риска строится из нескольких этапов. Первый этап – использование инициально курсов химиотерапии для максимального уменьшения опухолевой массы (сокращение первичной опухоли и очагов метастатического распространения). Второй этап – локальный контроль, который включает в себя хирургическое лечение, лучевую терапию и этап высокодозной химиотерапии. И третий этап – воздействие на минимальную остаточную болезнь у пациентов, достигших удовлетворительного ответа на индукционный этап лечения, в виде проведения курсов дифференцировочной терапии 13-цис-ПК и GD-2-направленной иммунотерапии (этапы консолидации и постконсолидации).

В настоящее время общая концепция лечения пациентов с НБ группы высокого риска между различными научными сообществами в целом совпадает. Однако есть некоторые аспекты, которые варьируют. В первую очередь это относится и к индукционной терапии, которая включает химиопрепараты с доказанной активностью при НБ (карбоплатин/цисплатин, ифосфамид/циклофосфамид, доксорубин, винкристин, эпопозид, топотекан) и различается в исследованиях международных кооперированных групп по комбинации химиопрепаратов, количеству курсов ПХТ, длительности индукции, а также времени проведения афереза периферических стволовых клеток и хирургического лечения.

Так, в протоколах группы COG, экспериментальной ветви протокола NB-2004 группы GPOH в качестве агента, который потенциально мог улучшить ответ, был добавлен топотекан [16, 27].

Остается также открытым вопрос о длительности индукционной терапии. Еще в 1991 г. в систематическом анализе, проведенном N.V. Cheung, было продемонстрировано, что 21 нед дозоинтенсивной химиотерапии – достаточный период для достижения хорошего ответа у пациентов с метастатической НБ [28]. В подтверждение этого уменьшение количества индукционных курсов с 7 до 5 в исследовании В.Н. Kushner (2004) и, напротив, увеличение продолжительности индукции до 8 курсов (с добавлением к стандартным 6 курсам протокола NB-2004 еще 2 с топотеканом) в исследовании F. Berthold (2020) не приводило в первом случае к ухудшению, а во втором – к улучшению долгосрочной выживаемости [16, 29].

К факторам, влияющим на долгосрочный прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, относят и ответ на индукционную терапию. Крупное исследование N. Pinto (2019), включающее в анализ 1315 пациентов, продемонстрировало, что достижение ответа на индукционный этап лечения лучшего, чем PR, приводило к более высоким показателям БСВ и ОВ [6]. При этом такие факторы, как локальная стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN*, отсутствие делеции 11q, являлись предикторами хорошего ответа на индукционную терапию, но при проведении мультивариантного анализа только наличие делеции 11q предсказывало худший ответ на индукцию [6].

Несмотря на то, что преимущественно все крупные международные кооперированные исследования показывают увеличение БСВ и ОВ при лучшем ответе на индукционную терапию, этот вопрос все еще не так очевиден. Так, в работе F. Berthold (2020) при достижении CR/VGPR более чем у 40% больных в экспериментальной ветви с топотеканом влияние ответа на БСВ не было значимым (37% при достижении CR/VGPR и 34% при PR/MR/SD; $p = 0,8$) [16].

В популяционном исследовании этой же группы (F. Berthold, 2017) от 6 до 29% пациентов старше 18 месяцев с 4-й стадией заболевания достигли хорошего ответа на индукцию в различных протоколах NB79–2004 [17]. Дети, достигшие худшего ответа на индукцию (PR/MR/SD), характеризовались низкими показателями 10-летней БСВ (21% против 32%) по сравнению с пациентами, достигшими хорошего ответа (CR/VGPR) (тест log-rank, $p = 0,002$). Однако эта разница не была уже так очевидна при оценке 10-летней ОВ, тем не менее оставаясь статистически значимой: 27% при достижении PR/MR/SD и 36% при CR/VGPR (тест log-rank, $p = 0,021$).

В работе группы SIOPEN (R. Ladenstein, 2020) влияние ответа на индукцию на БСВ было менее выражено в подгруппе пациентов, получавших иммунотерапию, и эта же тенденция сохранялась при оценке ОВ [19].

И хотя другие исследования, представленные в нашем анализе, продемонстрировали выраженное влияние ответа на индукцию на выживаемость, часть из них была ограничена небольшим объемом выборки и коротким периодом наблюдения [20, 22]. В исследовании F. Yamazaki и соавт. из Японии показано значительное повышение БСВ и ОВ у пациентов, достигших CR/VGPR/PR в конце индукции, и эта разница была еще более очевидной в подгруппе пациентов с CR/VGPR против худшего ответа (5-летняя БСВ $78,6 \pm 11,0\%$ против $22,2 \pm 8,0\%$; $p = 0,00041$ и 5-летняя ОВ $92,9 \pm 6,9\%$ против $37,0 \pm 9,3\%$; $p = 0,00019$) [22]. Также влияние лучшего ответа на индукцию на более высокие показатели долгосрочной выживаемости сохранялась у пациентов с наличием амплификации гена *MYCN* при проведении подгруппового анализа.

Конечно же, вклад в долгосрочную выживаемость вносит не только индукционный этап лечения, но и та терапия, которую пациент получил в дальнейшем, включая высокодозную химиотерапию и различные варианты ТГСК, дифференцировочную терапию и иммунотерапию. В работах, включенных в наш анализ, пациенты в различных исследованиях получали отличные режимы высокодозной химиотерапии, у части больных была проведена иммунотерапия, что также могло влиять на показатели БСВ и ОВ.

Влияние ответа на индукцию сохранялось при применении как одиночной, так и tandemной ауто-ТГСК, что продемонстрировано в корейском исследовании J. Won Lee (2017). Более 70% пациентов достигли хорошего ответа (CR/VGPR) и более высоких показателей БСВ и ОВ, чем пациенты с плохим ответом на индукцию [23].

Итальянские коллеги М.А. De Ioris и соавт. в работе, опубликованной в 2012 г., также продемонстрировали достижение CR/VGPR у 50% больных

на индукционную терапию и более высокие показатели БСВ и ОВ в этой группе, а также подчеркнули, что у пациентов с худшим ответом на индукцию использование тиотепы, которая проникает через гематоэнцефалический барьер, в режиме высокодозной химиотерапии может являться профилактикой ЦНС-рецидивов, которые в свою очередь часто случаются у больных, не достигших хорошего ответа на индукционный этап лечения [24].

Группа авторов из Финляндии в своей работе предложила использование тройной ауто-ТГСК у пациентов с наихудшим ответом на предшествующую терапию. Однако эта концепция потерпела неудачу. Из 6 больных, получивших тройную ТГСК, дальнейшая прогрессия развилась у 4, а 2 пациента погибли от токсичности терапии. Таким образом, авторы сделали вывод, что необходима разработка другой концепции терапии для этих пациентов [26].

Таким образом, наш метаанализ продемонстрировал, что достижение хорошего ответа на индукционный этап терапии является важным компонентом успеха в лечении пациентов с НБ группы высокого риска, хотя не во всех исследованиях было показано однозначное влияние на показатели БСВ и ОВ. Однако максимальное сокращение опухолевой массы может улучшить отдаленные результаты терапии у этих больных, а пациенты с плохим ответом на индукцию, возможно, являются кандидатами для интенсификации индукции или внедрения других методов терапии, направленных на преодоление резистентности опухолевых клеток, включая более интенсивную программу консолидации и постконсолидационной терапии.

Ограничения

Наше исследование имеет несколько ограничений. Основным из них является тот факт, что дизайн большей части включенных исследований был разработан для оценки исходов в иных группах, и сравнение БСВ и ОВ у пациентов с различным ответом на индукционный этап терапии не являлось первичной конечной точкой этих работ. Размеры выборки некоторых включенных исследований были небольшими, а продолжительность периода наблюдения для части работ была менее 5 лет. Клиническая неоднородность исследований (различный процент включенных пациентов с локальными стадиями) и риск систематической ошибки также снижали уровень доказательств. Часть пациентов в работах F. Berthold 2017 г. и 2020 г. могла быть общей для обоих исследований,

и этот факт мог привести к некоторому смещению при оценке подгруппы GPOH. Таким образом, некоторые результаты могут быть недостаточными. Кроме того, пациенты получали различные режимы ПХТ с различной длительностью индукционной терапии, различные режимы высокодозной химиотерапии, а часть больных получала также иммунотерапию, что в целом могло повлиять на исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в нашей работе метаанализ пациентов с НБ группы высокого риска является первой в мире попыткой оценить связь ответа на индукционную терапию с выживаемостью путем проведения систематического анализа литературы. Сильной стороной нашего исследования является значительный объем выборки (3431 пациент), мультицентровый характер значительной части исследований и проведенный расширенный анализ чувствительности, в рамках которого рассмотрены все важные подгруппы пациентов и оценен уровень доказательств в каждой из них.

Кроме того, статьи, не соответствующие критериям включения в метаанализ (например, в связи с отсутствием четкого разделения на CR, VGPR, PR и т. д., оценкой ответа после нескольких линий терапии, оценкой ответа только с использованием полуколичественной системы по данным сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ (Curie scoring), более ранней датой публикации и/или возможностью включения данных из предшествующих публикаций в другие исследования, описанные в метаанализе, и т. д.), также продемонстрировали, что достижение лучшего ответа с полной санацией метастатических очагов и/или наличием не более 2 очагов по данным Curie scoring при проведении сцинтиграфии с МЙБГ после завершения этапа индукционной терапии имело положительное влияние на долгосрочную выживаемость [15, 30–38].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

Литература

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2081–91. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.008
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 16078: 1–22. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369 (9579): 2106–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999; 341: 1165–73.
- Perel Y., Valteau-Couanet D., Michon J., Lavrand F., Coze C., Bergeron C., et al. Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use. *Arch Pediatr* 2004; 11 (7): 834–42. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., et al. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer* 2019; 112: 66–79. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.02.003
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castellberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466
- Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
- Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–6.
- Schünemann H.J., Mustafa R.A., Brozek J., Santesso N., Bossuyt P.M., Steingart K.R., et al. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies—from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol* 2019; 111: 69–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.02.003
- Park J.R., Villablanca J.G., London W.B., Gerbing R.B., Haas-Kogan D., Ad-kins E.S., et al. Outcome of high-risk stage 3 neuroblastoma with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (1): 44–50. DOI: 10.1002/pbc.21784
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. 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
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017; 19 (6): 577–93. DOI: 10.1007/s40272-017-0251-3
- Moreno L., Vaidya S.J., Schrey D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Kearns P.R., et al. European Neuroblastoma Study Group and the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) (formerly UKCCSG). Long-term analysis of children with metastatic neuroblastoma treated in the ENSG5 randomised clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (4): e27565. DOI: 10.1002/pbc.27565
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEL High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309
- Feng J., Cheng F., Leung A., Lee V., Yeung E., Lam H.C., et al. Upfront consolidation treatment with 131 I-mlbG followed by myeloablative chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Investig* 2020; 4 (3): 168–77. DOI: 10.1002/ped4.12216
- Trahair T.N., Vowels M.R., Johnston K., Cohn R.J., Russell S.J., Neville K.A., et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (8): 741–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705809
- Yamazaki F., Yamasaki K., Kiyotani C., Hashii Y., Shioda Y., Hara J., et al. Thiotepa-melphalan myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (6): e28896. DOI: 10.1002/pbc.28896
- Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W., et al. Incorporation of high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol* 2017; 10 (1): 108. DOI: 10.1186/s13045-017-0477-0

24. De Ioris M.A., Contoli B., Jenkner A., De Pasquale M.D., Serra A., De Sio L., et al. Comparison of two different conditioning regimens before autologous transplantation for children with high-risk neuroblastoma. *Anticancer Res* 2012; 32 (12): 5527–33.
25. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8925
26. Saarinen-Pihkala U.M., Hovi L., Koivusalo A., Jahnukainen K., Karikoski R., Sariola H., et al. Thiotepa and melphalan based single, tandem, and triple high dose therapy and autologous stem cell transplantation for high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1190–7. DOI: 10.1002/xbc.24173
27. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 746–55. DOI: 10.1001/jama.2019.11642
28. Cheung N.V., Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (6): 1050–8. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.6.1050
29. Kushner B.H., Kramer K., LaQuaglia M.P., Modak S., Yataghene K., Cheung N.V. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4888–92. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.101
30. Proust-Houdemont S., Pasqualini C., Blanchard P., Dufour C., Benhamou E., Goma G., et al. Busulfan–melphalan in high-risk neuroblastoma: the 30-year experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (8): 1076–81. DOI: 10.1038/bmt.2016.75
31. Saito Y., Urashima M., Takahashi Y., Ogawa A., Kiyotani C., Yuza Y., et al. Effect of high-dose chemotherapy plus stem cell rescue on the survival of patients with neuroblastoma modified by *MYCN* gene gain/amplification and remission status: a nationwide registration study in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (9): 2173–82. DOI: 10.1038/s41409-021-01303-z
32. Verdeguer A., Muñoz A., Cañete A., Pardo N., Martínez A., Donat J., et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients: a report of the Spanish working party for BMT in children (Getmon). *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21 (6): 495–504. DOI: 10.1080/08880010490477284
33. Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., et al. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (6): 977–81. DOI: 10.1002/xbc.24713
34. Yanik G., Naranjo A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Nadel H., Gelfand M.J., et al. Impact of post-induction Curie scores as prognostic marker in high risk neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: S107. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.131
35. Decarolis B., Schneider C., Hero B., Simon T., Vollard R., Roles F., et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne inter-score comparison study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7): 944–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8794
36. Yanik G., Parisi M., Naranjo A., Nadel H., Gelfand M., Park J., et al. Validation of Postinduction Curie Scores in High-Risk Neuroblastoma: A Children's Oncology Group and SIOPEN Group Report on SIOPEN/HR-NBL1. *J Nucl Med* 2018; 59 (3): 502–8. DOI: 10.2967/jnumed.117.195883
37. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A., Brock P., Luksch R., Castel V., et al., SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0
38. Kushner B., Modak S., Kramer K., LaQuaglia M., Yataghene K., Basu E., et al. Striking dichotomy in outcome of *MYCN*-amplified neuroblastoma in the contemporary era. *Cancer* 2014; 120 (13): 2050–9. DOI: 10.1002/cncr.28687

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза

Н.С. Иванов¹, Р.В. Холоденко², Д.Ю. Качанов¹, С.С. Ларин¹, М.Д. Моллаев¹, Т.В. Шаманская¹

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

²ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Ганглиозиды – сложные соединения, относящиеся к классу гликофинголипидов, несущие в своем составе керамид и различные олигосахариды, в которых обычно присутствуют сиаловые кислоты. Интересной особенностью ганглиозидов является изменение их количественного и качественного состава в процессе онкогенеза, что характеризуется определенной специфичностью в зависимости от гистологического типа опухоли и функционального статуса в пределах даже одного новообразования. С другой стороны, современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликофинголипидов, в первую очередь в контексте формирования липидных рафтов, продемонстрировали возможность участия ганглиозидов в регуляции активности киназ, опосредующих модуляцию сигнальных путей, детерминирующих формирование злокачественного потенциала клеток. В статье рассмотрены фундаментальные представления о биологической роли ганглиозидов в проведении сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию опухолевого процесса, с акцентом на экспериментальные исследования, демонстрирующие как ингибирующее, так и активирующее влияние на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток.

Ключевые слова: ганглиозиды, канцерогенез, GD2, нейробластома

Иванов Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 157–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

The role of gangliosides in the modulation of carcinogenesis

N.S. Ivanov¹, R.V. Kholodenko², D.Yu. Kachanov¹, S.S. Larin¹, M.D. Mollaev¹, T.V. Shamanskaya¹

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

²M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Gangliosides are complex glycosphingolipids which contain ceramide and various oligosaccharides usually bearing sialic acids. An interesting feature of gangliosides is that their quantitative and qualitative composition changes during oncogenesis. This process is specific and depends on the histological type of a tumor and its functional status even within one neoplasm. On the other hand, latest advances in understanding structural and functional organization of glycosphingolipids, and primarily insights into lipid raft formation, showed that gangliosides may take part in the regulation of the activity of kinases mediating the modulation of signaling pathways involved in the malignant potential of cells. This article describes basic concepts of gangliosides and their biological role in signaling pathways involved in tumor development. We focused on experimental studies revealing both inhibitory and activating effects on important protein receptors responsible for cell proliferation, differentiation and death.

Key words: gangliosides, carcinogenesis, GD2, neuroblastoma

Ivanov N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 157–166. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166

Ганглиозиды – сложные соединения, состоящие из липидной части (церамида), заякоренной в липидном бислое, и углеводной части, экспонированной во внеклеточное пространство, в составе которой обычно присутствует одна или несколько сиаловых кислот [1]. Ганглиозиды были описаны Эрнстом Кленком в 1940-е годы, который предложил термин «ганглиозид» из-за обилия этих молекул в нейронах.

Каскад биосинтеза ганглиозидов инициируется в эндоплазматическом ретикулуме большинства клеток, где в результате 4 последовательных реакций, катализируемых серин-пальмитойлтрансферазой, 3-кетосфин-редуктазой, сфинганин-N-ацилтрансферазой и дигидроцерамид-десатуразой

[2] из L-серина, и жирной кислоты, активированной коэнзимом А, образуется липидный компонент всех ганглиозидов – керамид, который при участии белка-переносчика CERT транспортируется в аппарат Гольджи. Дальнейшая судьба церамида в биосинтезе ганглиозидов сопряжена с присоединением глюкозы (гликозилированием) или галактозы (галактозилированием) [3].

Конечными продуктами галактозилирования церамида являются галактозилцерамидсульфат и GM4, функциональная роль которых изучена недостаточно. Реакция гликозилирования церамида, напротив, приводит к образованию общих предшественников для большинства ганглиозидов – гликозилцерамида и затем лактозилцера-

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 04.04.2022

Принята к печати 11.05.2022

Контактная информация:

Иванов Николай Сергеевич, врач-педиатр, врач-ординатор по специальности «детская онкология» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: greatinsmd@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.04.2022

Accepted 11.05.2022

Correspondence:

Nikolay S. Ivanov, a pediatrician, a resident in Pediatric Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: greatinsmd@gmail.com

мида. При дальнейшем каскаде ферментативных реакций, преимущественно за счет активности галактозил- и сиалилтрансферазы, путем присоединения остатков сиаловой кислоты, N-ацетилгалактозамина и галактозы происходит образование основных ганглиозидов, определяющих структурные и функциональные свойства этого класса молекул в жизнедеятельности клеток в целом (рисунки 1). Ганглиозиды участвуют в разнообразных процессах, включая клеточную адгезию, межклеточные контакты, проведение сигналов внутрь клеток, рецепцию вирусов и т. д. [4, 5]. Считается, что в передаче внутриклеточных сигналов активное участие принимают липидные рафты – детергент-нерастворимые домены плазматической мембраны, состоящие из белковых молекул и липидов, среди которых важную роль играют ганглиозиды. В рафтах происходит модуляция активности многих молекул, включая рецепторы ростовых факторов, различные киназы (например, тирозинкиназные рецепторы, киназы семейства Src и др.), значимая роль в этом процессе принадлежит ганглиозидам [6].

Роль моносиалированных ганглиозидов в модуляции сигнальных путей, вовлеченных в онкогенез

Моносиалированные ганглиозиды (в основном GM1, GM2 и GM3) способны ингибировать лиганд-зависимую активацию тирозинкиназных рецепторов.

Примером ингибирующего эффекта GM1 является снижение PDGF-индуцированного фосфорилирования рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) в модифицированной мышинной клеточной линии эмбриональных фибробластов 3T3 с оверэкспрессией ганглиозида GM1, которое сопровождается уменьшением активности нижележащих сигнальных путей, в том числе MAP-киназ [7]. Влияние GM1 как ингибитора тропомиозин-рецепторной киназы A (TRKA) было исследовано M. Nishio и соавт. на крысиной клеточной линии феохромоцитомы PC12, оверэкспрессирующей GM1, при этом продемонстрировано ингибирование димеризации и фосфорилирования TRKA, индуцированной фактором роста нервов (NGF) [8]. Интересной особенностью представляется способность GM1 к индукции тирозинкиназной активности TRKA на мышинной клеточной линии нейробластомы Neuro2a, при этом GM1 действует как мостик, способный усиливать и стабилизировать взаимодействие NGF с его высокоаффинным рецептором TRKA, что способствует дифференцировке клеток [9, 10]. Кроме того, A. Mallei и соавт. была показана специфическая роль GM1 в увеличении матричной РНК нейротрофина-3, что может служить дополнительным механизмом активации TRK посредством замыкания петли аутокринной стимуляции [11]. Аналогичные результаты были получены при исследовании эффектов GM1 на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR): ингибирующие эффекты

Рисунок 1

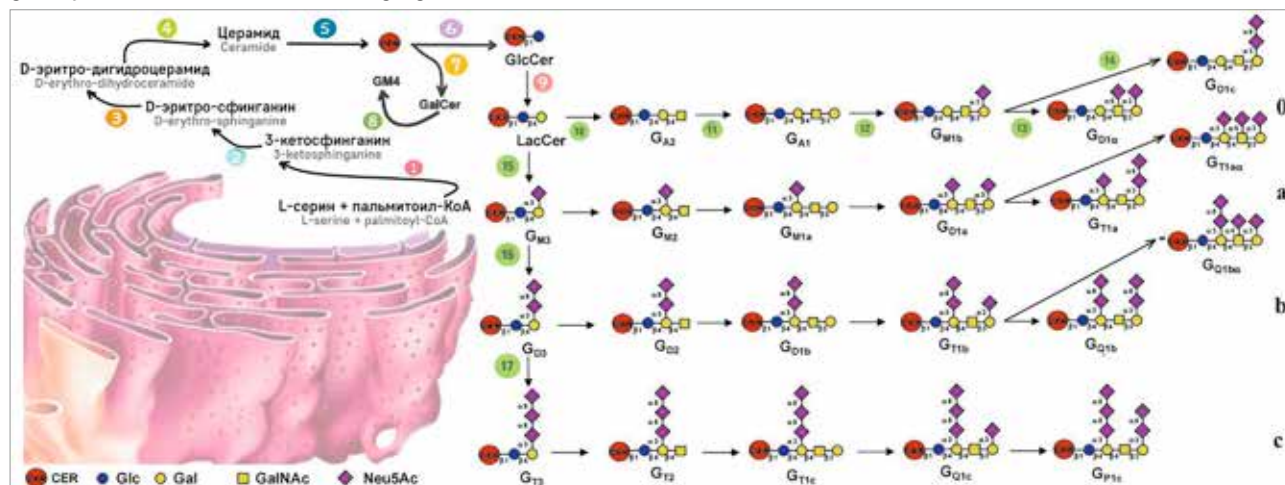
Биосинтез ганглиозидов

Номерами указаны ферменты, катализирующие реакции: 1 – серин-пальмитойлтрансфераза; 2 – 3-кетосфинганин-редуктаза; 3 – сфинганин-N-ацетилтрансфераза; 4 – дигидроцерамид-десатураза; 5 – перенос церамида в аппарат Гольджи при участии белка-переносчика CERT; 6 – церамид глюкозилтрансфераза; 7 – галактозилтрансфераза III; 8 – сиалилтрансфераза VI; 9 – галактозилтрансфераза I; 10 – GM2/GD2-синтаза (β GalNAc T1); 11 – GM1a/GD1b-синтаза (β Gal T4); 12 – ST3Gal II; 13 – ST8Sia V; 14 – ST6GalNAc III и ST6GalNAc V; 15 – GM3-синтаза (ST3Gal V); 16 – GD3-синтаза (ST8Sia I); 17 – ST8Sia V; GalCer – галактозилцерамид; GlcCer – глюкозилцерамид; 0, a, b, c – серии ганглиозидов

Figure 1

Ganglioside biosynthesis

Numbers represent enzymes catalyzing reactions: 1 – serine palmitoyl transferase; 2 – 3-ketosphinganine reductase; 3 – sphinganine N-acetyltransferase; 4 – dihydroceramide desaturase; 5 – transfer of ceramide to the Golgi apparatus by means of CERT, a ceramide transport protein; 6 – ceramide glucosyltransferase; 7 – galactosyltransferase III; 8 – sialyltransferase VI; 9 – galactosyltransferase I; 10 – GM2/GD2 synthase (β GalNAc T1); 11 – GM1a/GD1b synthase (β Gal T4); 12 – ST3Gal II; 13 – ST8Sia V; 14 – ST6GalNAc III and ST6GalNAc V; 15 – GM3 synthase (ST3Gal V); 16 – GD3 synthase (ST8Sia I); 17 – ST8Sia V; GalCer – galactosylceramide; GlcCer – glucosylceramide; 0, a, b, c – series of gangliosides



GM1 были продемонстрированы на клетках рака молочной железы человека MCF-10A, MCF-7 и MDA-MB-231 [12], а индуцирующие – на клетках крысиной феохромоцитомы PC12 [13]. Полученные результаты дают основание полагать, что реализация потенциала GM1 как индуктора или ингибитора активности тирозинкиназных рецепторов может являться тканеспецифичной характеристикой, а также зависеть от структурной организации липидных рафтов.

Значительных успехов в понимании механизмов ганглиозид-опосредованной регуляции активности тирозинкиназных рецепторов достигли A.R. Todeschini и соавт., продемонстрировавшие ингибирующие эффекты ганглиозида GM2, образующего комплексное соединение с тетраспанином CD82. В эксперименте на клетках нормального мочевого пузыря человека HCV29 с индуцировано сниженной экспрессией GM2 были показаны усиленная активация тирозинкиназы c-Met и прометастатическая подвижность клеток, детерминируемая, по-видимому, нижележащим каскадом сигнальных путей. Клетки рака мочевого пузыря человека YTS1, лишённые тетраспанина CD82, проявляли независимую от фактора роста гепатоцитов (HGF) активацию тирозинкиназы c-Met и высокую подвижность, при этом трансфекция гена CD82 ингибировала HGF-опосредованную активацию тирозинкиназы c-Met из-за образования комплекса GM2-CD82 в дозозависимой манере [14]. Результаты следующего исследования группы, опубликованного годом позже, показали, что наряду с ганглиозидом GM2 активность c-Met способны ингибировать ганглиозид GM3 и комплекс ганглиозидов GM2/GM3, при этом механизм воздействия на тетраспанины, по-видимому, был связан с N-гликозилированием CD82 [15].

Аберрантная активация эндотелиальных клеток и индукция проницаемости микрососудов связаны с ростом, инвазией и метастазированием солидных опухолей. GM3 подавляет VEGF-индуцированный ангиогенез посредством блокирования димеризации рецептора фактора роста эндотелия-2 (VEGFR-2) в клетках эндотелия пупочной вены человека [16]. Опухоли со сверхэкспрессией GM3 характеризуются плохой васкуляризацией и индолентным течением в отличие от опухолей с его низкой экспрессией, что характеризует GM3 как мощный антиангиогенный фактор и потенциальную прикладную точку для подавления роста опухолей [17]. Другой мишенью GM3 является рецептор фактора роста фибробластов (FGFR). Обработка крысиных клеток мюллеровской глии сетчатки экзогенным GM3 подавляет активацию FGFR [18]. Аналогичные эффекты наблюдались в человеческих клетках эмбриональных фибробластов легкого WI38 и их онкогенном трансформанте VA13 [19]. Исследования A. Prinetti и соавт. проде-

монстрировали, что экспрессия кавеолина-1 усиливалась в клонках, оверэкспрессирующих GM3-синтазу. Кавеолин-1 способен к образованию неактивных комплексов с субъединицами рецептора интегрин, p130CAS и Src, что значительно снижает подвижность человеческих клеток карциномы яичника A2780 [20, 21]. Кроме того, GM3 может взаимодействовать с гликопротеином CD9, что приводит к ингибированию субъединицы $\alpha 3$ интегрин, опосредующего лиганд-зависимую активацию проонкогенных сигнальных путей, в том числе модуляцию активности c-Src в клетках рака мочевого пузыря человека KK47 и YTS1 [22].

Расширение знаний о структурной организации клеточной мембраны привело к более глубокому пониманию функционирования мембранных микродоменов – гликосинапсов (рисунки 2), обогащенных ганглиозидами, и их модифицирующего влияния на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток, в том числе тирозинкиназы. Так, GM3 усиливает взаимодействие CD9 с интегрином $\alpha 3$, что подавляет активацию c-Src после Ln5/10-11-индуцированной активации интегрин. Комплекс GM2/GM3 (сильно) и GM2 (слабо) связываются с CD82, что ингибирует активацию c-Met, индуцированную HGF, а также перекрестные взаимодействия между c-Met и интегрином $\alpha 3\beta 1$. Рассмотренные эффекты ингибируют нижележащие каскады, опосредуемые киназой фокальной адгезии (FAK), киназой семейства Src, Ras, Raf и

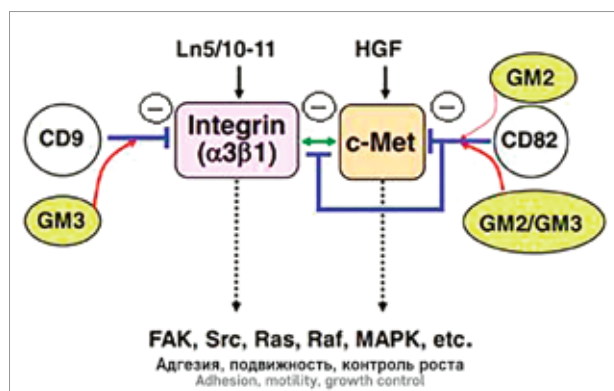
Рисунок 2

Схема модулирующих эффектов моносиалированных ганглиозидов GM3, GM2 и комплекса GM2/GM3 в гликосинапсе (на основе S.I. Hakomori и соавт. [23]) Красные стрелки демонстрируют стимулирующие эффекты, синие линии – ингибирующие. c-Met – рецептор фактора роста гепатоцитов; GM2 и GM3 – моносиалированные ганглиозиды; CD9 и CD82 – гликопротеины семейства тетраспанинов

Figure 2

A schematic representation of modulating effects of monosialogangliosides GM3 and GM2 and GM2/GM3 complex in glycosynapse (according to S.I. Hakomori et al. [23])

Red arrows show enhancing effects; blue lines show inhibitory effects. c-Met is hepatocyte growth factor receptor; HGF is hepatocyte growth factor; GM2 and GM3 are monosialogangliosides; CD9 and CD82 are glycoproteins belonging to the tetraspanin family



активируемой митогеном протеинкиназой (МАРК), участвующих в контроле клеточной адгезии, подвижности и роста [23]. Интегральное представление о роли моносиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ представлено в таблице 1.

Роль дисиалированных ганглиозидов в модуляции сигнальных путей, вовлеченных в онкогенез

В отличие от моносиалированных ганглиозидов большинство дисиалированных ганглиозидов потенцируют лиганд-зависимую активацию тирозинкиназных рецепторов.

Н. Shibuya и соавт. показали, что клеточные сублинии остеосаркомы с гиперэкспрессией ганглиозида GD2 и коэкспрессией ганглиозидов GD2 и GD3 характеризуются большим злокачественным потенциалом в сравнении с сублиниями, негативными по обоим ганглиозидам или экспрессирующими только ганглиозид GD3 [24]. Исследования А. Cazet и соавт. доказали, что GD3-синтаза (GD3S) в клетках рака молочной железы человека MDA-MB-231 способствует накоплению ганглиозидов серий b и c, включая ганглиозиды GD3, GD2 и GT3, при этом GD3S-положительные клетки демонстрировали пролиферативный фенотип в отсутствие факторов роста [25]. Более поздние исследования этой группы на клеточных линиях рака молочной железы доказали участие GD2 в конститутивной активации c-Met и последующей активации сигнальных путей MEK/Erk и PI3K/Akt, при этом подавление GD3S в GD2-позитивной сублинии потенцировало снижение фосфорилирования c-Met, по-видимому, за счет дефицита ганглиозида [26, 27].

Известно, что воздействие на GD2-позитивные клетки GD2-специфичных антител (анти-GD2 мАт) приводит к подавлению роста и снижению активации МАРК, что может быть связано с активацией каспазы-3, поскольку добавление ингибиторов каспаз подавляет развитие апоптоза [28]. Участие каспазы-3 при воздействии анти-GD2 мАт на опухолевые клетки также представлено и в других работах [29]. Кроме того, было показано, что в процесс апоптоза вовлечены актиновые микрофиламенты [30]. Результаты исследований, полученные при проведении конкурентного анализа с использованием моноклональных анти-GD2 мАт доказали ингибирование фосфорилирования c-Met с последующим подавлением пролиферативного потенциала клеток [27]. Таким образом, гиперэкспрессия ганглиозида GD2 в клетках может усиливать онкогенность и агрессивность ряда опухолей за счет модуляции сигнальных путей, регулируемых c-Met (рисунки 3).

Интересной особенностью метаболизма GD2 является то, что именно GD3-синтаза является ферментом, определяющим уровень его биосинтеза

Таблица 1
Роль моносиалированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ

Table 1
The role of monosialogangliosides in the modulation of receptor kinase activity

Рецепторная киназа Receptor kinase	Ганглиозид Ganglioside	Эффект* Effect*	Клеточные линии Cell lines	Источник Reference
PDGFR	GM1	–	Мышиные эмбриональные фибробласты (3T3) Murine embryonic fibroblasts (3T3)	[7]
TRKA	GM1	–	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[8]
	GM1	+	Мышиная нейробластома (Neuro2a) Murine neuroblastoma (Neuro2a)	[9, 10]
EGFR	GM1	–	Рак молочной железы человека (MCF-7, MDA-MB-231) Эпителий молочной железы человека (MCF-10A) Human breast adenocarcinoma (MCF-7, MDA-MB-231) Human mammary epithelium (MCF-10A)	[12]
	GM1	+	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[13]
c-Met	GM3 GM2/ GD3	–	Нормальный мочевой пузырь (HCV29) и рак мочевого пузыря (YTS1) человека Normal urinary bladder (HCV29) and human urinary bladder cancer (YTS1)	[14, 15]
VEGFR-2	GM3	–	Эндотелий пупочной вены человека Human umbilical vein endothelium	[16]
		–	Мышиная астроцитома (CT-2A) Murine astrocytoma (CT-2A)	[17]
FGFR	GM3	–	Эмбриональные фибробласты легкого человека (WI38) и их онкогенный трансформант (VA13) Human embryonic lung fibroblast cells (WI38) and their oncogenic transformants (VA13)	[19]
FGFR	GM3	–	Крысиные клетки мюллеровской глии Rat Müller glial cells	[18]

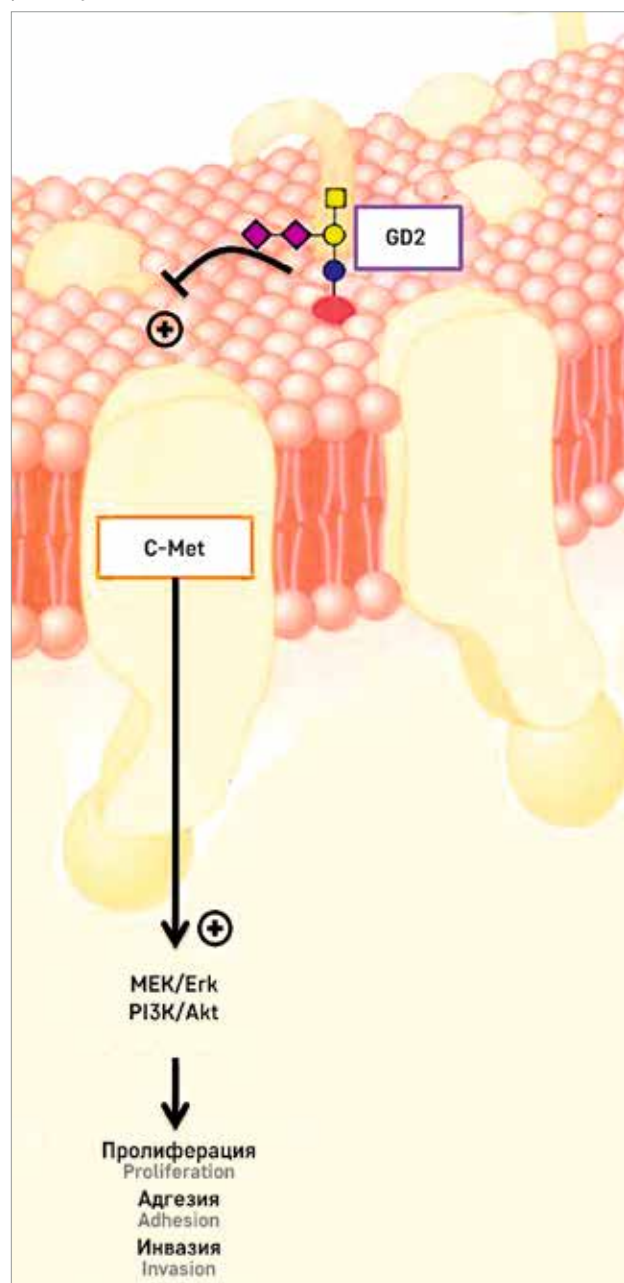
Примечание. Здесь и в таблице 2: * – ингибирующий эффект (–), активирующий эффект (+).

Note. Here and in table 2: * – inhibitory effect (–), activating effect (+)

[31]. Экспериментальное применение ингибиторов GD3-синтазы значительно уменьшало метастатическую нагрузку у мышей и рост первичной опухоли, при этом наблюдалось значительное снижение мезенхимальных маркеров (N-кадгерина, фиброне-

Рисунок 3
GD2-ассоциированная активация сигнальных путей, опосредованная c-Met
GD2 – дисиаialogанглиозид; c-Met – рецептор фактора роста гепатоцитов; MEK/Erk и PI3K/Akt – компоненты сигнальных путей

Figure 3
GD2-associated activation of signaling pathways mediated by c-Met
GD2 – disialoganglioside; c-Met – hepatocyte growth factor receptor; MEK/Erk and PI3K/Akt – the components of signal pathways



ктина и виментина). Таким образом, GD3-синтаза и GD2 могут потенцировать метастатический потенциал клеток, в том числе опосредованно через эпителиально-мезенхимальный переход [32]. Также, вероятно, ганглиозид GD2 может принимать участие в поддержании метастатической активности опухоли, поскольку известно, что распространенные формы нейробластомы харак-

теризуются наиболее высокими показателями экспрессии и сброса с поверхности клеток (шеддинг) GD2 в сравнении с локализованными формами [33].

Хорошо известна способность GD1a к усилению связывания и димеризации EGFR в клетках нормальных фибробластов кожи человека [34]. Фосфорилирование EGFR значительно снижается при ингибировании фермента ST3Gal II, ответственного за синтез GD1a, что подавляет дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток человека в остеобласты [35]. Трансфекция гена GD3-синтазы приводила к гиперэкспрессии ганглиозидов GD1b/GT1b и непрерывному фосфорилированию TRKA, что сопровождалось активацией сигнальных каскадов Ras/MEK/ERK и усилением пролиферации крысиной клеточной линии феохромоцитомы PC12 [36].

Однако в эксперименте на клеточной линии MYCN-амплифицированной нейробластомы человека NBL-W ганглиозиды GD1a и GT1b продемонстрировали ингибирование фосфорилирования EGFR, что приводило к супрессии пролиферации клеток [37], это подчеркивает комплексность эффектов ганглиозидов на сигнальные пути клеток, которые зависят как от конкретного рецептора, так и от гистологического типа опухоли.

Особого внимания заслуживает другой представитель дисиаилированных ганглиозидов – ганглиозид GD3. Иммунофенотипирование клеток кожной Т-клеточной лимфомы продемонстрировало высокую экспрессию GD3 в злокачественной популяции в сравнении с доброкачественными представителями пула. Экспрессия GD3 в злокачественных Т-клетках обратно коррелировала с продукцией известного активатора транскрипции IL-17A доброкачественными Т-лимфоцитами, что не исключает индуцирующего влияния GD3 на продукцию этого онкопротеина [38]. G. Zeng и соавт. отметили низкую васкуляризацию GD3-негативных ксенотрансплантатов опухоли, коррелирующую с низкой продукцией фактора роста эндотелия, что показывает важную роль GD3 в ангиогенезе [39].

Ганглиозид GD3 в составе липидных рафтов играет важную роль в активации сигнальных каскадов, опосредованных рецепторными тирозинкиназами. Так, GD3-позитивные мышинные астроциты показали значительную экспрессию PDGFR α по сравнению с GD3-негативными клетками [40]. Также взаимодействие GD3 с EGFR отвечает за поддержание его экспрессии и последующую передачу сигналов самообновления нервных стволовых клеток мыши *in vitro* [41].

Гиперэкспрессия GD3 в клетках меланомы может детерминировать конвергенцию сигналов, опосре-

двух рецепторами фактора роста и адгезии, что приводит к генерации наиболее сильных стимулов, детерминирующих формирование злокачественного фенотипа [42]. Исследования на трансфектантных GD3-позитивных клонах, полученных из клеток человеческой меланомы SK-MEL-28-N1, продемонстрировали участие молекул p130Cas, паксиллина [43], а также FAK [44, 45] в усилении злокачественных свойств меланомы. Позднее К. Наматуга и соавт. обосновали роль GD3 как активатора аутофосфорилирования киназы Yes, которая принимает участие в активации молекул FAK и p130Cas, при этом нокаунт GD3-синтазы приводил к снижению туморогенности клеток [46].

Н. Shibuya и соавт. показали, что введение GD3-синтазы в сублинию GD2/GD3-негативной остеосаркомы аналогично клеткам меланомы потенцирует фосфорилирование молекул p130Cas, FAK и паксиллина, что приводит к усилению злокачественных свойств, при этом была продемонстрирована гиперэкспрессия киназы Lyn и ее роль в активации паксиллина в GD2/GD3-позитивной сублинии по сравнению с исходными клетками [47]. Общее представление о функционировании GD2/GD3-ассоциированного липидного рафта представлено на рисунке 4.

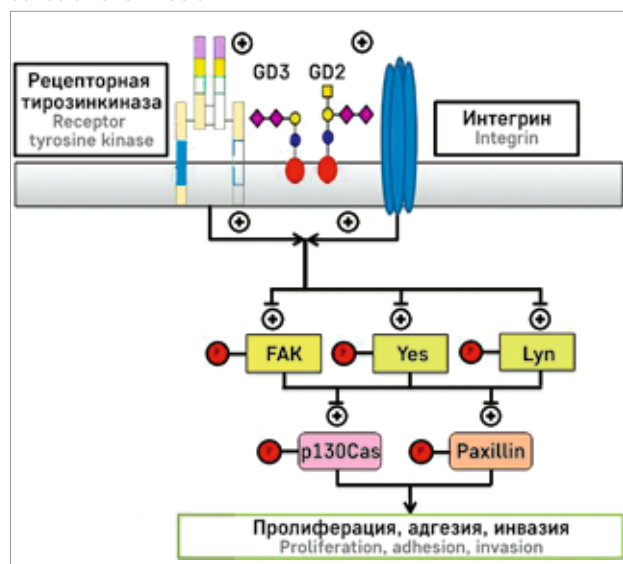
Интегральное представление о роли дисаилированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ представлено в таблице 2.

Рисунок 4

Общее представление о функционировании GD2/GD3-ассоциированного липидного рафта
GD2/GD3 – моносиалированные ганглиозиды; Yes и Lyn – киназы семейства Src; p130Cas и Paxillin – молекулы-адаптеры, активирующие пролиферацию, адгезию и инвазию

Figure 4

An overview of the functioning of a GD2/GD3-associated lipid raft
GD2/GD3 are monosialogangliosides; FAK is a focal adhesion kinase; Yes and Lyn are kinases of the Src family; p130Cas and Paxillin are adaptor molecules that activate proliferation, adhesion and invasion



Роль GD2 как опухолевого маркера и функциональной молекулы при нейробластоме: нерешенные вопросы и перспективы

Изучение роли ганглиозидов в модуляции канцерогенеза, безусловно, является одним из перспективных векторов развития современной онкологии, в особенности в контексте терапии и диагностики нейробластомы.

Так, индуцированная гиперэкспрессия сложных ганглиозидов GM1, GD1a, GD1b и GT1b в клетках нейробластомы человека IMR32 приводит к значительному подавлению подвижности и метастатического потенциала исходной линии IMR32, для которой характерны простые ганглиозиды GM2, GD2, GM3 и GD3 [48]. Важность ганглиозидного состава при нейробластоме также подчеркивает тот факт, что высокая экспрессия GD1b, GT1b и GQ1b ($\geq 35\%$ от общего количества ганглиозидов) является сильным предиктором благоприятного исхода: показатели бессобытийной выживаемости составляют 90% против 60% через 25 мес ($p = 0,001$) в контрольной группе [49].

В то же время наиболее значимым ганглиозидом в фенотипе опухолевых клеток нейробластомы является GD2, что подтверждается широким применением анти-GD2 мАТ в клинической практике. Во многом это объясняется тем, что клетки низкодифференцированной нейробластомы характеризуются высокими показателями экспрессии GD2 и максимально ограниченной экспрессией в здоровых тканях организма, это подчеркивает высокие характеристики GD2 как опухолевого маркера. Так, показатель экспрессии GD2 составляет 3–195 nmol LBSA/g опухолевой ткани при нейробластоме и менее 1–4 nmol LBSA/g опухолевой ткани при ганглионевроме, ганглионейробластоме [50].

Говоря о перспективах применения ганглиозида GD2 в качестве терапевтической мишени при нейробластоме, необходимо подчеркнуть, что активные исследования GD2-направленной иммунотерапии были инициированы еще в середине 80-х годов XX века [51]. При этом целым рядом клинических исследований было показано улучшение прогноза у пациентов с нейробластомой группы высокого риска при применении как антител ch14.18 [52], ch14.18/CHO [53], так и 3F8 [54]. На сегодняшний день активно ведутся разработки различных иммунотерапевтических агентов. Основными тенденциями развития GD2-направленной иммунотерапии являются улучшение противоопухолевого действия анти-GD2 мАТ, разработка иммуноконъюгатов и таргетных наночастиц, использование биспецифических антител и адоптивной иммунотерапии (главным образом CAR-T-клеток) [55].

Таблица 2
Роль дисиалярированных ганглиозидов в модуляции активности рецепторных киназ

Table 2
The role of disialogangliosides in the modulation of receptor tyrosine kinase activity

Рецепторная киназа Receptor tyrosine kinase	Ганглиозид Ganglioside	Эффект* Effect*	Клеточные линии Cell lines	Источник Reference
c-Met	GD2	+	Рак молочной железы человека (MDA-MB-231) Human breast adenocarcinoma (MDA-MB-231)	[26, 27]
TRKA	GD1b	+	Крысиная феохромоцитома (PC12) Rat pheochromocytoma (PC12)	[36]
PDGFR α	GD3	+	Мышиные астроциты (A1) Murine astrocytes (A1)	[40]
EGFR	GD3	+	Мышиные нервные стволовые клетки Mouse neural stem cells	[41]
	GD1a	+	Мезенхимальные стволовые клетки человека Human mesenchymal stem cells	[35]
	GD1a	+	Нормальные фибробласты кожи человека Normal human dermal fibroblasts	[34]
	GD1a GT1b	-	Нейробластома человека с амплификацией гена <i>MYCN</i> (NBL-W) <i>N-myc</i> amplified human neuroblastoma cell line (NBL-W)	[37]

Иммунологическая идентичность, детерминируемая ганглиозидным паттерном при нейробластоме, обосновывает возможность совершенствования не только терапевтических, но и диагностических подходов к применению ганглиозида GD2 [56]. Так, уровень экспрессии GD2 на опухолевых клетках нейробластомы может служить прогностическим фактором резистентности к GD2-направленной иммунотерапии, что обусловлено внутриопухолевой гетерогенностью или низким уровнем экспрессии GD2. Чувствительность клеточных линий нейробластомы к лизису, опосредованному естественными киллерами, зависит от доли GD2-позитивных клеток в присутствии антитела ch14.18, кроме того, низкая доля GD2-позитивных клеток до иммунотерапии может быть связана с высокой вероятностью развития рецидива [57].

Для ганглиозидов характерен шеддинг, что приводит к появлению в кровотоке циркулирующих ганглиозидов, преимущественно в составе липопротеинов низкой плотности. Для нейробластомы, характеризующейся гиперэкспрессией GD2, характерен также высокий уровень циркулирующего GD2, что

становится предпосылкой к разработке и совершенствованию методов мониторинга статуса опухоли в режиме реального времени, основанных на анализе циркулирующих опухолевых биомаркеров. Высокие уровни сброса GD2 в кровоток коррелируют с более агрессивным течением и быстрым прогрессированием заболевания, а также могут повышать токсичность иммунотерапии через системную активацию иммунитета [33].

Помимо значимой прогностической роли опухоль-ассоциированных ганглиозидов гипотеза о значимой роли ганглиозидов в усилении туморогенности новообразований представляет собой вызов перед научным сообществом в реалиях эпохи технологического прогресса. Исходя из представленного анализа становится очевидно, что гетерогенность эффектов, наблюдаемых при ганглиозид-опосредованной стимуляции молекул-мишеней и ассоциированных с ними сигнальных путей сопряжена со структурной организацией липидных рафтов, ганглиозидный паттерн которых связан с гистологическим типом опухолей.

Удивительная особенность нейробластомы дозревать в ганглионеврому [58], утрачивая способность к экспрессии и шеддингу GD2, позволяет взглянуть на проблему причинно-следственной связи под другим углом. Являются ли экспрессия и шеддинг GD2 следствием молекулярно-генетической программы нейробластомы или же данная молекула еще играет значимую роль в формировании и/или поддержании злокачественного фенотипа, например, через упреждение дозревания посредством регуляции проонкогенных сигнальных путей?

Ответом на этот вопрос должны стать расширенные фундаментальные и доклинические исследования, направленные на ингибирование экспрессии ганглиозида GD2 при нейробластоме с оценкой влияния на опухолевый процесс. Такой анализ позволит расширить знания не только об уникальных свойствах ганглиозида GD2, но и применить его к другим ганглиозидам на широком спектре опухолей.

Систематизация клинико-эпидемиологических особенностей и анализ взаимосвязи ганглиозидных детерминант с морфологией могут способствовать поиску новых прикладных точек, основанных на регуляции ганглиозидной организации мембранных микродоменов, что может оптимизировать способы контроля за течением заболевания, минимизировать неблагоприятные события и увеличить показатели общей и бессобытийной выживаемости в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение количественного и качественного состава ганглиозидов в процессе онкогенеза харак-

теризуется определенной специфичностью в зависимости как от гистологического типа опухоли, так и от функционального статуса в пределах даже одного новообразования.

Современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликофинголипидов в контексте формирования липидных рафтов продемонстрировали возможность участия ганглиозидов в ингибирующем и активирующем влиянии на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Большинство моносиалированных ганглиозидов (GM1, GM2 и GM3) принимают участие в лиганд-зависимом ингибировании тирозинкиназных рецепторов, в то же время дисиалированные ганглиозиды (GD1b, GD1aGD2, GD23), напротив, способствуют усилению лиганд-зависимой активации тирозинкиназных рецепторов. Полученные результаты дают основание полагать, что реализация индуцирующего или ингибирующего потенциала ганглиозидов может зави-

сеть от структурной организации липидных рафтов, а также от гистологического типа опухоли.

На сегодняшний день ганглиозиды, в частности GD2, являются привлекательной мишенью для разработки и внедрения в клиническую практику новых иммунотерапевтических и диагностических подходов, представляя собой одну из перспективных тенденций развития современной онкологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ivanov N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Kholodenko R.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6083-6588>

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

Larin S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>

Mollaev M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0539-6393>

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

Литература

- Schnaar R.L. The Biology of Gangliosides. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 2019; 76: 113–48. DOI: 10.1016/bs.accb.2018.09.002
- Kolter T., Sandhoff K. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. *Angew Chem Int Ed Engl* 1999; 38 (11): 1532–68. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990601)38:11<1532::AID-ANIE1532>3.0.CO;2-U
- Sandhoff R., Sandhoff K. Emerging concepts of ganglioside metabolism. *FEBS Lett* 2018; 592 (23): 3835–64. DOI: 10.1002/1873-3468.13114
- Lopez P.H., Schnaar R.L. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19 (5): 549–57. DOI: 10.1016/j.sbi.2009.06.001
- Hakomori S. Traveling for the glycosphingolipid path. *Glycoconj J* 2000; 17 (7–9): 627–47. DOI: 10.1023/a:1011086929064
- Sasaki N., Toyoda M., Ishiwata T. Gangliosides as Signaling Regulators in Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (10): 5076. DOI: 10.3390/ijms22105076
- Mitsuda T., Furukawa K., Fukumoto S., Miyazaki H., Urano T., Furukawa K. Overexpression of ganglioside GM1 results in the dispersion of platelet-derived growth factor receptor from glycolipid-enriched microdomains and in the suppression of cell growth signals. *J Biol Chem* 2002; 277 (13): 11239–46. DOI: 10.1074/jbc.M107756200
- Nishio M., Fukumoto S., Furukawa K., Ichimura A., Miyazaki H., Kusunoki S., et al. Overexpressed GM1 suppresses nerve growth factor (NGF) signals by modulating the intracellular localization of NGF receptors and membrane fluidity in PC12 cells. *J Biol Chem* 2004; 279 (32): 33368–78. DOI: 10.1074/jbc.M403816200
- Chiricozzi E., Pomè D.Y., Maggioni M., Di Biase E., Parravicini C., Palazzolo L., et al. Role of the GM1 ganglioside oligosaccharide portion in the TrkA-dependent neurite sprouting in neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2017; 143 (6): 645–59. DOI: 10.1111/jnc.14146
- Chiricozzi E., Biase E.D., Maggioni M., Lunghi G., Fazzari M., Pomè D.Y., et al. GM1 promotes TrkA-mediated neuroblastoma cell differentiation by occupying a plasma membrane domain different from TrkA. *J Neurochem* 2019; 149 (2): 231–41. DOI: 10.1111/jnc.14685
- Mallei A., Rabin S.J., Mocchetti I. Autocrine regulation of nerve growth factor expression by Trk receptors. *J Neurochem* 2004; 90 (5): 1085–93. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02568.x
- Zhuo D., Guan F. Ganglioside GM1 promotes contact inhibition of growth by regulating the localization of epidermal growth factor receptor from glycosphingolipid-enriched microdomain to caveolae. *Cell Prolif* 2019; 52 (4): e12639. DOI: 10.1111/cpr.12639
- Nishio M., Tajima O., Furukawa K., Urano T., Furukawa K. Overexpression of GM1 enhances cell proliferation with epidermal growth factor without affecting the receptor localization in the microdomain in PC12 cells. *Int J Oncol* 2005; 26 (1): 191–9.
- Todeschini A.R., Dos Santos J.N., Handa K., Hakomori S.I. Ganglioside GM2-tetraspanin CD82 complex inhibits met and its cross-talk with integrins, providing a basis for control of cell motility through glycosynapse. *J Biol Chem* 2007; 282 (11): 8123–33. DOI: 10.1074/jbc.M611407200
- Todeschini A.R., Dos Santos J.N., Handa K., Hakomori S.I. Ganglioside GM2/GM3 complex affixed on silica nanospheres strongly inhibits cell

- motility through CD82/cMet-mediated pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (6): 1925–30. DOI: 10.1073/pnas.0709619104
16. Chung T.W., Kim S.J., Choi H.J., Kim K.J., Kim M.J., Kim S.H., et al. Ganglioside GM3 inhibits VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis: direct interaction of GM3 with VEGFR-2. *Glycobiology* 2009; 19 (3): 229–39. DOI: 10.1093/glycob/cwn114
 17. Seyfried T.N., Mukherjee P. Ganglioside GM3 Is Antiangiogenic in Malignant Brain Cancer. *J Oncol* 2010; 2010: 961243. DOI: 10.1155/2010/961243
 18. Meillet E., Cremel G., Dreyfus H., Hicks D. Differential modulation of basic fibroblast and epidermal growth factor receptor activation by ganglioside GM3 in cultured retinal Müller glia. *Glia* 1996; 17 (3): 206–16. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199607)17:3<206::AID-GLIA3>3.0.CO;2-Z
 19. Toledo M.S., Suzuki E., Handa K., Hakomori S. Cell growth regulation through GM3-enriched microdomain (glycosynapse) in human lung embryonal fibroblast WI38 and its oncogenic transformant VA13. *J Biol Chem* 2004; 279 (33): 34655–64. DOI: 10.1074/jbc.M403857200
 20. Prinetti A., Aureli M., Illuzzi G., Prioni S., Nocco V., Scandroglio F., et al. GM3 synthase overexpression results in reduced cell motility and in caveolin-1 upregulation in human ovarian carcinoma cells. *Glycobiology* 2010; 20 (1): 62–77. DOI: 10.1093/glycob/cwp143
 21. Prinetti A., Cao T., Illuzzi G., Prioni S., Aureli M., Gagliano N., et al. A glycosphingolipid/caveolin-1 signaling complex inhibits motility of human ovarian carcinoma cells. *J Biol Chem* 2011; 286 (47): 40900–10. DOI: 10.1074/jbc.M111.286146
 22. Mitsuzuka K., Handa K., Satoh M., Arai Y., Hakomori S. A specific microdomain ("glycosynapse 3") controls phenotypic conversion and reversion of bladder cancer cells through GM3-mediated interaction of alpha3beta1 integrin with CD9. *J Biol Chem* 2005; 280 (42): 35545–53. DOI: 10.1074/jbc.M505630200
 23. Hakomori S.I., Handa K. GM3 and cancer. *Glycoconj J* 2015; 32 (1–2): 1–8. DOI: 10.1007/s10719-014-9572-4
 24. Shibuya H., Hamamura K., Hotta H., Matsumoto Y., Nishida Y., Hattori H., et al. Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3. *Cancer Sci* 2012; 103 (9): 1656–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02344.x
 25. Cazet A., Groux-Degroote S., Teylaert B., Kwon K.M., Lehoux S., Slomianny C., et al. GD3 synthase overexpression enhances proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells. *Biol Chem* 2009; 390 (7): 601–9. DOI: 10.1515/BC.2009.054
 26. Cazet A., Lefebvre J., Adriaenssens E., Julien S., Bobowski M., Grigoriadis A., et al. GD3 synthase expression enhances proliferation and tumor growth of MDA-MB-231 breast cancer cells through c-Met activation. *Mol Cancer Res* 2010; 8 (11): 1526–35. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0302
 27. Cazet A., Bobowski M., Rombouts Y., Lefebvre J., Steenackers A., Popa I., et al. The ganglioside G(D2) induces the constitutive activation of c-Met in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the G(D3) synthase. *Glycobiology* 2012; 22 (6): 806–16. DOI: 10.1093/glycob/cws049
 28. Yoshida S., Fukumoto S., Kawaguchi H., Sato S., Ueda R., Furukawa K. Ganglioside G(D2) in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61 (10): 4244–52.
 29. Вишнякова П.А., Доронин И.И., Холоденко И.В., Рязанцев Д.Ю., Молотковская И.М., Холоденко Р.В. Активность каспаз в клеточной гибели, индуцированной GD2-специфичными антителами. *Биоорганическая химия* 2014; 40 (3): 305–14.
 30. Доронин И.И., Холоденко И.В., Зубарева А.А., Ярыгин К.Н., Деев С.М., Холоденко Р.В. Участие актиновых филаментов в реализации цитотоксического действия GD2-специфичных антител. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2018; 4: 220–31.
 31. Battula V.L., Shi Y., Evans K.W., Wang R.Y., Spaeth E.L., Jacamo R.O., et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012; 122 (6): 2066–78. DOI: 10.1172/JCI59735
 32. Sarkar T.R., Battula V.L., Werden S.J., Vijay G.V., Ramirez-Peña E.Q., Taube J.H., et al. GD3 synthase regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Oncogene* 2015; 34 (23): 2958–67. DOI: 10.1038/onc.2014.245
 33. Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (4): 47–59. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
 34. Liu Y., Li R., Ladisch S. Exogenous ganglioside GD1a enhances epidermal growth factor receptor binding and dimerization. *J Biol Chem* 2004; 279 (35): 36481–9. DOI: 10.1074/jbc.M402880200
 35. Yang H.J., Jung K.Y., Kwak D.H., Lee S.H., Ryu J.S., Kim J.S., et al. Inhibition of ganglioside GD1a synthesis suppresses the differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts. *Dev Growth Differ* 2011; 53 (3): 323–32. DOI: 10.1111/j.1440-169X.2010.01240.x
 36. Fukumoto S., Mutoh T., Hasegawa T., Miyazaki H., Okada M., Goto G., et al. GD3 synthase gene expression in PC12 cells results in the continuous activation of TrkA and ERK1/2 and enhanced proliferation. *J Biol Chem* 2000; 275 (8): 5832–8. DOI: 10.1074/jbc.275.8.5832
 37. Mirkin B.L., Clark S.H., Zhang C. Inhibition of human neuroblastoma cell proliferation and EGF receptor phosphorylation by gangliosides GM1, GM3, GD1A and GT1B. *Cell Prolif* 2002; 35 (2): 105–15. DOI: 10.1046/j.1365-2184.2002.00228.x
 38. Kume M., Kiyohara E., Matsumura Y., Koguchi-Yoshioka H., Tanemura A., Hanaoka Y., et al. Ganglioside GD3 May Suppress the Functional Activities of Benign Skin T Cells in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Immunol* 2021; 12: 651048. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651048
 39. Zeng G., Gao L., Birklé S., Yu R.K. Suppression of ganglioside GD3 expression in a rat F-11 tumor cell line reduces tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor production. *Cancer Res* 2000; 60 (23): 6670–6.

40. Ohkawa Y., Momota H., Kato A., Hashimoto N., Tsuda Y., Kotani N., et al. Ganglioside GD3 Enhances Invasiveness of Gliomas by Forming a Complex with Platelet-derived Growth Factor Receptor and Yes Kinase. *J Biol Chem* 2015; 290 (26): 19043–58. DOI: 10.1074/jbc.M114.635755
41. Wang J., Yu R.K. Interaction of ganglioside GD3 with an EGF receptor sustains the self-renewal ability of mouse neural stem cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (47): 19137–42. DOI: 10.1073/pnas.1307224110
42. Furukawa K., Ohkawa Y., Yamauchi Y., Hamamura K., Ohmi Y., Furukawa K. Fine tuning of cell signals by glycosylation. *J Biochem* 2012; 151 (6): 573–8. DOI: 10.1093/jb/mvs043
43. Hamamura K., Furukawa K., Hayashi T., Hattori T., Nakano J., Nakashima H., et al. Ganglioside GD3 promotes cell growth and invasion through p130Cas and paxillin in malignant melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102 (31): 11041–6. DOI: 10.1073/pnas.0503658102
44. Ohkawa Y., Miyazaki S., Hamamura K., Kambe M., Miyata M., Tajima O., et al. Ganglioside GD3 enhances adhesion signals and augments malignant properties of melanoma cells by recruiting integrins to glycolipid-enriched microdomains. *J Biol Chem* 2010; 285 (35): 27213–23. DOI: 10.1074/jbc.M109.087791
45. Ohkawa Y., Miyazaki S., Miyata M., Hamamura K., Furukawa K., Furukawa K. Essential roles of integrin-mediated signaling for the enhancement of malignant properties of melanomas based on the expression of GD3. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373 (1): 14–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.149
46. Hamamura K., Tsuji M., Hotta H., Ohkawa Y., Takahashi M., Shibuya H., et al. Functional activation of Src family kinase yes protein is essential for the enhanced malignant properties of human melanoma cells expressing ganglioside GD3. *J Biol Chem* 2011; 286 (21): 18526–37. DOI: 10.1074/jbc.M110.164798
47. Shibuya H., Hamamura K., Hotta H., Matsumoto Y., Nishida Y., Hattori H., et al. Enhancement of malignant properties of human osteosarcoma cells with disialyl gangliosides GD2/GD3. *Cancer Sci* 2012; 103 (9): 1656–64. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02344.x
48. Dong L., Liu Y., Colberg-Poley A.M., Kaucic K., Ladisch S. Induction of GM1a/GD1b synthase triggers complex ganglioside expression and alters neuroblastoma cell behavior; a new tumor cell model of ganglioside function. *Glycoconj J* 2011; 28 (3–4): 137–47. DOI: 10.1007/s10719-011-9330-9
49. Hettmer S., Malott C., Woods W., Ladisch S., Kaucic K. Biological stratification of human neuroblastoma by complex "B" pathway ganglioside expression. *Cancer Res* 2003; 63 (21): 7270–6.
50. Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986; 46 (1): 440–3.
51. Cheung N.K., Lazarus H., Miraldi F.D., Abramowsky C.R., Kallick S., Saarinen U.M., et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5 (9): 1430–40. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.9.1430
52. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreisman S.G., Chen H.X., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123
53. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309
54. Cheung N.K., Cheung I.Y., Kushner B.H., Ostrovskaya I., Chamberlain E., Kramer K., et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 2012; 30 (26): 3264–70. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.3807
55. Kholodenko I.V., Kalinovskiy D.V., Doronin I.I., Deyev S.M., Kholodenko R.V. Neuroblastoma Origin and Therapeutic Targets for Immunotherapy. *J Immunol Res* 2018; 2018: 7394268. DOI: 10.1155/2018/7394268
56. Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17 (10): 889–904. DOI: 10.1080/14737140.2017.1364995
57. Terzic T., Cordeau M., Herblot S., Teira P., Cournoyer S., Beauvois M., et al. Expression of Disialoganglioside (GD2) in Neuroblastic Tumors: A Prognostic Value for Patients Treated With Anti-GD2 Immunotherapy. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21 (4): 355–62. DOI: 10.1177/1093526617723972
58. Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 277–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-167-170

Формирование единой профилактической среды в детской онкологии-гематологии: что можно сделать?

Ф.Н. Костин

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

В статье представлен обобщенный анализ информации о формировании единой профилактической среды в системе здравоохранения. Проанализирован опыт специалистов и медицинских организаций, а также представлена оценка существующих и разрабатываемых методик.

Ключевые слова: формирование единой профилактической среды, здоровый образ жизни, медицинские организации, детская онкология, гематология, организация здравоохранения

Костин Ф.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 167–170. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-167-170

Formation of a single preventive environment in children's oncology-hematology: what can be done?

F.N. Kostin

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

The article presents a generalized analysis of information on the formation of a unified preventive environment in the healthcare system. The experience of specialists and medical organizations was analyzed, as well as the assessment of existing and developed methods.

Key words: formation of a unified preventive environment, healthy lifestyle, medical organizations, pediatric oncology, hematology, healthcare organization

Kostin F.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 167–170. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-167-170

Создание и внедрение системы мер по сохранению и укреплению здоровья граждан является приоритетным направлением государственной политики и, как показывает опыт ведущих европейских стран, позволяет значительно снизить показатели смертности среди взрослого населения, а инвестиции в профилактику болезней в детском возрасте – существенное вложение в здоровье нации и развитие страны в целом. Единая профилактическая среда – это совокупность объединенных одной целью и территорией разноотраслевых объектов здоровьесбережения населения этой территории. Цель формирования – создание объектов инфраструктуры, способствующих формированию поведенческих факторов здоровья в противовес поведенческим факторам риска развития неинфекционных хронических заболеваний.

В 2013 г. в Российской Федерации для развития здравоохранения, в том числе по вопросам профилактической медицины, была создана Правительственная комиссия по вопросам охраны здоровья граждан,

которая до настоящего времени является координационным органом, образованным для обеспечения согласованных действий заинтересованных органов исполнительной власти по разработке и реализации единой государственной политики в сфере охраны здоровья граждан [1]. Данная комиссия организована для предупреждения распространения неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни (ЗОЖ) у населения Российской Федерации. На заседаниях представлены доклады о практике применения региональных целевых программ профилактики с учетом существующих проблем в системе здравоохранения. В заседаниях принимают участие руководители министерств и ведомств, главы регионов, представители медицинского сообщества, общественных и конфессиональных организаций.

Основные методики Российской Федерации для формирования единой профилактической среды и предупреждения развития неинфекционных заболеваний были определены в федеральных нормативных документах, концептуально определяющих политику

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.04.2022

Принята к печати 13.05.2022

Контактная информация:

Костин Филипп Николаевич, врач-методист научно-организационного отдела по работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: kostin9940@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.04.2022

Accepted 13.05.2022

Correspondence:

Philipp N. Kostin, a public health specialist at the Regional Outreach Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: kostin9940@mail.ru

борьбы с табакокурением, наркоманией, злоупотреблением алкоголем, создание условий для здорового питания населения, а также стратегию действий в интересах здоровья детей и работающего населения. Однако данные направления нуждаются в постоянных модернизации и развитии на всех уровнях исполнительной власти [2].

Т.В. Яковлева и соавт. (2015 г.) выявили существенные проблемы в субъектах Российской Федерации по принятию подзаконных актов на основании уже имеющихся положений федерального закона, а также недостатки при проведении диспансеризации и профилактических осмотров [2].

А.Г. Сухарев и соавт. (2015 г.) определили необходимость оценки образа жизни школьников как важного звена в профилактической медицине. Была разработана методика, которая позволяет проводить сравнительный анализ образа жизни детей разных возрастных групп и организованных коллективов, а также дает возможность своевременно разрабатывать профилактические и коррекционные мероприятия по формированию ЗОЖ в условиях общеобразовательной организации [3].

Другим важным шагом в исследовании профилактической медицины стало изучение М.В. Авдеевой и соавт. (2013 г.) организационно-технологических аспектов своевременного выявления факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в условиях деятельности центра здоровья для взрослого населения [4]. Согласно представленным данным, внедрение организованного скрининга в практическую деятельность центра здоровья дало положительные результаты в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями. Ими подчеркнута важность проведения реформ в нормативно-правовой базе, организации межведомственного взаимодействия, а также информационной поддержке средствами массовой информации и создании должной инфраструктуры для формирования ЗОЖ у населения Российской Федерации.

С.В. Бакуттов и соавт. (2014 г.) изучили роль центров здоровья в профилактике неинфекционных заболеваний на основе анкетирования и обследования большого числа пациентов, у которых выявили факторы риска, включая лишний вес, курение, стресс, артериальную гипертензию, что подчеркивает важнейшую роль данных учреждений в формировании у населения ЗОЖ [5].

М.З. Берулава и Э.С. Даниелян (2019 г.) провели анализ по информированности людей о неинфекционных заболеваниях и мерах их предотвращения [6]. Целью их исследования была оценка информированности разных возрастных групп о неинфекционных заболеваниях. Как показали результаты исследования, процент информированности о неин-

фекционных заболеваниях был крайне мал во всех возрастных группах, что подтверждает низкую эффективность проводимых мер по информационной работе государства в этом направлении.

Л.И. Каспрук и Р.Р. Жданов (2018 г.) проанализировали данные опроса врачей медицинских учреждений г. Оренбурга [7]. Результаты показали, что 25 из 35 опрошенных врачей отметили крайнюю неудовлетворенность организацией и методами проведения медицинским персоналом узкоспециализированных тематических лекций и занятий по формированию и регулированию ЗОЖ с пациентами и их близкими родственниками. Авторы отметили необходимость в повышении тенденции в проведении мероприятий по пропаганде здорового питания, борьбы с вредными привычками, физической активности пациентов и населения в целом.

Система оказания специализированной медицинской помощи детям по профилю «детская онкология и гематология» не стала исключением в здравоохранении по количеству проблем, связанных с формированием единой профилактической среды.

Л.Ю. Жукова и соавт. (2016 г.) проанализировали 172 случая впервые выявленной железодефицитной анемии (ЖДА) у детей первого года жизни, находившихся на стационарном лечении в отделении общей гематологии [8]. Данное исследование показало отсутствие приоритетности профилактической работы, кадровый дефицит специалистов, а также их низкую информированность по вопросам профилактики, что способствует увеличению числа детей первого года жизни с ЖДА.

Американские коллеги F. Bray и соавт. (2015 г.) в своей работе отразили, что онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти во всем мире и основным компонентом бремени неинфекционных заболеваний. Прогнозируемое увеличение бремени рака может быть уменьшено только в том случае, если стратегия первичной и вторичной профилактики злокачественных новообразований (ЗНО) станет приоритетом профилактической работы врача. Неинфекционным заболеваниям, включая ЗНО, необходимо уделять большое внимание, а их профилактика является хорошей инвестицией. Хотя введение скрининга в онкологию – это дорогостоящий процесс и не может быть поддержано существующей инфраструктурой здравоохранения в большинстве медицинских организаций, большинство профилактических мероприятий относительно дешево и осуществимы, включая борьбу против табака (высокие налоги на табак, кампании по распространению рисков курения для здоровья, ограничения на курение в общественных местах), советы по питанию и политику в отношении цен, которая способствует здоровому питанию. Продвижение национальных

универсальных систем здравоохранения может стать скачком вперед в борьбе с раком в каждой стране в сочетании с разумными инициативами в области общественного здравоохранения, поэтому внедрение профилактики должно быть интегрировано с диагностикой и лечением онкологических заболеваний [9].

Повышение осведомленности медицинских и педиатрических онкологических сообществ и улучшение образования по конкретным вопросам ЗНО являются важными аспектами в области их ранней диагностики и своевременного лечения, по мнению А. Ferrari и соавт. [10]. Кроме того, авторы выделяют важность обращения пациентов в специализированные и финансово поддерживаемые медицинские организации, поскольку это позволяет расширить доступ к клиническим исследованиям новых методов терапии и, следовательно, улучшить результаты лечения онкологических заболеваний. Повышение осведомленности среди пациентов о ЗНО и просвещение медицинских работников крайне важно для оптимального оказания онкологической помощи.

С.Л. Кремлев и соавт. (2017 г.) считают, что мировое онкологическое сообщество прилагает колоссальные усилия в профилактике ЗНО у детского населения, однако успешными из них можно признать только те, что не требуют радикального изменения поведения или образа жизни ребенка (например, вакцинация от вируса папилломы человека) [11]. Эта проблема требует персонификации и деликатного подхода в профилактической работе с подрастающим поколением.

Что касается профиля «детская онкология и гематология», то среди главных проблем, связанных с формированием единой профилактической среды, можно выделить дефицит мотивации и недостаток знаний у педиатров, наблюдающих своих пациентов.

Приоритетным направлением в решении проблем профилактики и ранней диагностики ЗНО является совершенствование уровня онкологической настороженности и тематической подготовки по онкологии и профилактической медицине врачей первичного звена системы здравоохранения, которые, по результатам социологических исследований, явно недостаточны. Так, по данным Л.М. Александровой и соавт. (2017 г.), более 30% врачей, участвовавших в анкетировании, показали недостаточный уровень знаний о распространенности и смертности от ЗНО, более 40% недостаточно осведомлены о возрастных особенностях онкологической заболеваемости, более 20% не имели четких представлений о наиболее эффективных методах лечения злокачественных опухолей. Недостаточная онкологическая настороженность врачей-специалистов способствует низкому уровню выявления ЗНО на ранних стадиях, в том числе и визуальных локализаций. К сожалению, следует

отметить, что такое положение связано с малоэффективной работой онкологической службы с первичным звеном здравоохранения, слабой связью специализированных учреждений с общей лечебной сетью. Также обязательным условием повышения эффективности профилактической составляющей деятельности онкологической службы является разработка региональных противораковых программ с учетом территориальных особенностей доминирующих факторов риска возникновения ЗНО, структуры и уровня онкологической заболеваемости и смертности населения [12].

Для более эффективного ведения неинфекционных заболеваний, выявления и лечения этих патологий, а также оказания паллиативной помощи требуется дополнительное финансирование [13]. При этом основные эффективные мероприятия могут проводиться уже на базе первичной медико-санитарной помощи, что позволит обеспечить раннее диагностирование и адекватную терапию.

С позиции экономики такие мероприятия являются выгодной инвестицией, поскольку снижают потребность в более дорогом и сложном лечении.

Также необходимо развивать существующие позиции организации здравоохранения по профилактике онкогематологических заболеваний, такие как своевременная вакцинация ребенка (вирус папилломы человека, вирус гепатита), правильное питание, формирование активного образа жизни ребенка, просветительская работа о вреде алкогольной и табачной продукции и прохождение регулярных медицинских осмотров и диспансеризации [14].

К сожалению, статистика неумолима – с каждым годом все больше детей сталкиваются со страшным диагнозом. Это связано с качеством продуктов питания, экологической ситуацией, наследственностью и другими неблагоприятными факторами [15].

Активное участие государства, профильных медицинских организаций, а также повышение квалификации работающего медицинского персонала, просветительская работа среди родителей – первоочередные задачи, стоящие перед системой здравоохранения Российской Федерации для формирования единой профилактической среды [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня профилактика рассматривается как активный метод укрепления и сохранения здоровья населения, при этом существующие в настоящее время подходы в пропаганде основ ЗОЖ преимущественно направлены на профилактику поведенческих факторов риска: табакокурения, нерационального питания, недостаточной физической активности и пагубного употребления алкоголя. По оценкам

экспертов, воздействие на них позволит предотвратить по меньшей мере 40% случаев ЗНО.

Информационная составляющая системы здравоохранения является основополагающей частью профилактической медицины и играет значительную роль в формировании ЗОЖ населения, включая в себя обучающие лекции о негативном влиянии вредных привычек на здоровье пациентов, а также санитарно-гигиенические семинары по воспитанию ЗОЖ. Выявленные проблемы в системе здравоохранения требуют разработки реальных мер по формированию единой профилактической среды за счет модернизации, активной финансовой и информационной поддержки со стороны государства. Важно отметить, что существует крайняя необходимость дополнить

эти разделы рассмотрением аспектов правильного и сбалансированного питания, методов борьбы с вредными привычками и эмоциональным стрессом посредством занятия культурно-массовыми и спортивными мероприятиями, а также улучшать работу школ здоровья.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kostin F.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.10.2012 №1018 (ред. от 29.07.2016) «О Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан» (вместе с «Положением о Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан»).
2. Яковлева Т.В., Иванова А.А., Альбицкий В.Ю. Механизмы формирования единой профилактической среды в Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал* 2015; 18 (3): 28–31.
3. Сухарев А.Г., Игнатова Л.Ф., Стан В.В. Методика оценки образа жизни школьников. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2015; (3): 3–16.
4. Авдеева М.В., Лобзин Ю.В., Лучкевич В.С. Современные подходы к повышению эффективности первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний. *Вестник Российской военной-медицинской академии* 2013; (3): 144–8.
5. Бакутов С.В., Волкова Н.Ю., Менлажиева Ю.С. Роль центров здоровья в профилактике неинфекционных заболеваний. *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)* 2014; 4 (5).
6. Берулава М.З., Даниелян Э.С. Информационная профилактика НИЗ как механизм формирования ЗОЖ. Сборник студенческих научных работ по биоэтике. Ростов н/Д.; 2019. С. 17–20.
7. Каспрук Л.И., Жданов Р.Р. Роль фельдшеров в профилактической работе и формировании здорового образа жизни у населения. *Оренбургский медицинский вестник* 2018; (3): 46–9.
8. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Колобова О.Л., Соколова Н.Е., Тарасенко А.Н. Железодефицитная анемия у детей первого года жизни: поиск формулы успеха амбулаторного ведения пациентов. *Педиатр* 2016; (3): 11–6.
9. Bray F., Jemal A., Torre L.A., Forman D., Vineis P. Long-Term Realism and Cost-Effectiveness: Primary Prevention in Combatting Cancer and Associated Inequalities Worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (12): djv273. DOI: 10.1093/jnci/djv273
10. Ferrari A., Stark D., Peccatori F.A., Fern L., Laurence V., Gaspar N., et al. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPe). *ESMO Open* 2021; 6 (2): 100096. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100096
11. Кремлев С.Л., Спичак И.И., Огошков П.А., Маркина А.Ю. Вопросы первичной профилактики злокачественных новообразований у детей за рубежом: основные направления и проблемы. *Дневник Казанской медицинской школы* 2017; 1 (15): 82–7.
12. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболе-
- ваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения. *Исследования и практика в медицине.* -2017. №4. С. 74–80.
13. СПб ГБУЗ «Городская больница №20». Методические рекомендации. [Электронный ресурс] URL: <https://hospital20.spb.ru/data/editor/profilaktika-neinfekcionnyh-zabolevaniy.pdf>. Дата обращения 04.05.2022.
14. Чемакина Д.С. Усовершенствованный подход к внедрению вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции у детей и подростков в Российской Федерации. Дис... канд. мед. наук. [Электронный ресурс] URL: <http://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/07/diss-chemakina.pdf>. Дата обращения 04.05.2022.
15. ГБУЗ «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Методические рекомендации. [Электронный ресурс] URL: <https://crbdin.ru/services/recomendations/1000/>. Дата обращения 04.05.2022.
16. Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015–2030 гг. [Электронный ресурс] URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/023/688/original/Протокол_№13_Приложение_3a.pdf?1423140528. Дата обращения 04.05.2022.