НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-ONCO

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КОМПРЕССИОННЫМ ПЕРЕЛОМОМ ТЕЛА TH_2-ПОЗВОНКА С РАЗВИТИЕМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ФОРМИРОВАНИЯ ИНТРАКОРПОРАЛЬНОГО АНТИПЕРИСТАЛЬТИЧЕСКОГО ИЛЕОТРАНСВЕРЗОАНАСТОМОЗА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРАВОСТОРОННЕЙ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ

1
ТОМ 5 / VOLUME 5
2025

Журнал «MD-Onco» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» *– публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.*

Цель издания *– информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.*

1 ТОМ 5 2025

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза,
3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне

Редактор **Е.М. Печерская**
Корректор **Т.Н. Помилуйко , Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021.

Условия использования статей в соответствии с лицензией CC BY 4.0.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2025.
Том 5, № 1. 1–84.

Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 85727

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, *д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, *д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)*

Мудунов Али Мурадович, *д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)*

Феденко Александр Александрович, *д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, *д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)*

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, *к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Онкология головы и шеи

Кутукова Светлана Игоревна, *к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пужеду Роберто, *профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)*

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., *доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)*

Аллахвердиев Ариф Керимович, *д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)*

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, *к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)*

Гущин Вадим Викторович, *доктор медицины, хирург, Медицинский центр Mercy (Балтимор, США)*

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, *к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Фигурин Константин Михайлович, *д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Гшвенд Юрген, *профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)*

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, *д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Расулов Арсен Османович, *д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Теккис Пэрис, *профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)*

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, *к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)*

Мусаев Эльмар Расимович, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Тепляков Валерий Вячеславович, *д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, *д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)*

Клясова Галина Александровна, *д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Мутлу Арат, *профессор, директор отделения TTCK для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)*

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, *д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Кричевский Лев Анатольевич, *д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)*

Груздев Вадим Евгеньевич, *к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, *д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Куайя Эмилио, *доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)*

Чекалова Марина Альбертовна, *д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)*

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, *врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)*

Чекини Дженнет Ашировна, *к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)*

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, *д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, *д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, *к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)*

Валиев Тимур Теймуразович, *д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

Керимов Полад Акшин оглы, *д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, *д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)*

Давыдов Михаил Иванович, *д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)*

Канер Дмитрий Юрьевич, *к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)*

Каприн Андрей Дмитриевич, *д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)*

Кит Олег Иванович, *д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)*

Левченко Евгений Владимирович, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Парханов Владимир Алексеевич, *д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)*

Строяковский Даниил Львович, *к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)*

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, *д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)*

The journal "MD-Onco " is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses. The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal *is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.*

The purpose of the journal *is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.*

1 VOL. 5 2025

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru
Editor **E.M. Pecherskaya**
Proofreader **T.N. Pomiluyko, E.S. Samoylova**
Designer and maker-up
E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru
Project Manager **A.V. Donskih**
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.

The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the edi-torial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2025.
Volume 5, No. 1. 1–84.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 85727

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd, Moscow, 127273.

3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., *DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., *DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)*

Mudunov, Ali M., *DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Fedenko, Aleksandr A., *DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., *DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)*

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., *PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

Kutukova, Svetlana I., *PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Puxeddu, Roberto, *Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)*

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., *DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)*

Allakhverdiev, Arif K., *DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., *PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Gallyamov, Eduard A., *DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Guschin, Vadim V., *DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)*

Oncological urology

Panakhov, Anar D., *PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Figurin, Konstantin M., *DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Gschwend, Jürgen, *DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)*

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., *DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Rasulov, Arsen O., *DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Tekkis, Paris, *Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)*

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., *PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Musaev, Elmar R., *DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tisue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Teplyakov, Valeriy V., *DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., *DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)*

Klyasova, Galina A., *DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Mutlu, Arat, *DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)*

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., *DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Krichevskiy, Lev A., *DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Gruzdev, Vadim E., *PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., *DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)*

Quaia, Emilio, *DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)*

Chekalova, Marina A., *DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)*

Antitumor therapy

Maria Del Grande, *oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)*

Chekini, Jennet A., *PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)*

Clinical immunology

Grivtsova, Ludmila Yu., *DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., *DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., *PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Valiev, Timur T., *DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Kerimov, Polad A., *DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Mamed Bagir D., *DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Davydov, Mikhail I., *DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)*

Kaner, Dmitry Yu., *PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)*

Kaprin, Andrey D., *DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Kit, Oleg I., *DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)*

Levchenko, Evgeny V., *DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Parkhanov, Vladimir A., *DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)*

Stroyakovsky, Daniil L., *PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Choynzonov, Evgeny L., *DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)*

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Onco» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

– фамилия, имя, отчество полностью,
– занимаемая должность,
– ученая степень, ученое звание,
– персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
– персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
– контактный телефон,
– адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– вклад всех авторов в работу,
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Onco».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.О. Расулов, Ж.М. Мадьяров, А.Э. Куликов, З.Р. Расулов, Р.А. Расулов, М.А. Шпунарская
Клинический пример формирования интракорпорального антиперистальтического илеотрансверзоанастомоза при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии 16

М.М. Давыдов, Ю.Е. Рябухина, Р.Л. Камбиев, В.Н. Рашидов, К.М. Кулаков, А.В. Меладзе, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева
Мультидисциплинарный подход в терапии впервые диагностированной множественной миеломы, осложненной компрессионным переломом тела Th_2-позвонка с развитием неврологического дефицита. Клиническое наблюдение 25

Т.С. Давыдкина, И.А. Карасев, А.М. Строганова, А.С. Вишневский, А.А. Салимова
Зубчатые аденомы толстой кишки: от гистологической картины до молекулярно-генетического патогенеза 32

Ю.В. Топникова, Е.В. Невзорова
Гиперферритинемия как онкомаркер 38

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Е.О. Шебанова, А.О. Курманова, Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, В.Ю. Кирсанов
Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей. 47

Ю.Е. Рябухина, А.А. Ахобеков, А.М. Григорьян, П.А. Зейналова, М.М. Домбровский, Т.И. Копалиани, Т.Т. Валиев
Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с иммунной тромбоцитопенией и ишемической болезнью сердца 59

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В.Х. Харбедия, А.А. Глазырина, Е.Г. Цимбалова, Е.Е. Петряйкина
Особенности нутритивной поддержки у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные проблемы и рекомендации по коррекции. Обзор литературы 66

В.Х. Харбедия, М.А. Капранова, Е.А. Саленко, А.А. Глазырина, Е.Е. Петряйкина, Э.В. Кумирова
Перспективы использования транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации детей с опухолями головного мозга. Обзор литературы. 77

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

A.O. Rasulov, J.M. Madyarov, A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov, R.A. Rasulov, M.A. Shpunarskaya
Clinical example of intracorporeal antiperistaltic ileotransverse anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy **16**

M.M. Davydov, Yu.E. Ryabukhina, R.L. Kambiev, V.N. Rashidov, K.M. Kulakov, A.V. Meladze, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva
Multidisciplinary approach in therapy of newly diagnosed multiple myeloma complicated by compression fracture of the Th_2 vertebral body with neurologic deficit. Clinical observation **25**

T.S. Davydkina, I.A. Karasev, A.M. Stroganova, A.S. Vishnevsky, A.A. Salimova
Serrated adenomas of the colon: from histological picture to molecular and genetic pathogenesis **32**

Yu.V. Topnikova, E.V. Nevzorova
Hyperferritinemia as a tumor marker **38**

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

E.O. Shebanova, A.O. Kurmanova, N.V. Sevyan, E.V. Prozorenko, V.Yu. Kirsanov
Diagnosis and treatment of pediatric brain tumors **47**

Yu.E. Ryabukhina, A.A. Akhobekov, A.M. Grigoryan, P.A. Zeynalova, M.M. Dombrovsky, T.I. Kopaliani, T.T. Valiev
Multidisciplinary approach in management of patients with immune thrombocytopenia and ischemic heart disease **59**

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

V.Kh. Kharbediya, A.A. Glazyrina, E.G. Cimbalova, E.E. Petryaykina
Features of nutritional support in children after hematopoietic stem cell transplantation: main problems and recommendations for correction. Literature review **66**

V.Kh. Kharbediya, M.A. Kapranova, E.A. Salenko, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina, E.V. Kumirova
Prospects for the use of transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of children with brain tumors. Literature review **77**

BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-16-24

Клинический пример формирования интракорпорального антиперистальтического илеотрансверзоанастомоза при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии

А.О. Расулов[1], Ж.М. Мадьяров[1], А.Э. Куликов[1], З.Р. Расулов[1], Р.А. Расулов[2], М.А. Шпунарская[3]

[1]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;
[3]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: *Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru*

В эпоху развития малоинвазивной хирургии при колоректальном раке все больше исследований посвящены усовершенствованию хирургический техники и отработке новых способов не только мобилизации толстой кишки, но и формирования межкишечного соустья. Особенно это касается интракорпорального шва. В статье мы демонстрируем собственный опыт формирования аппаратного, интракорпорального, антиперистальтического илеотрансверзоанастомоза у 3 пациентов после лапароскопической правосторонней гемиколэктомии по поводу рака правой половины ободочной кишки. Методологически правильно сформированный данный вид анастомоза может стать хорошей альтернативой интракорпоральному изоперистальтическому соустью, уменьшая время и стоимость операции.

Ключевые слова: *правосторонняя гемиколэктомия, интракорпоральный анатомоз, антиперистальтический, изоперистальтический, несостоятельность*

Для цитирования: *Расулов А.О., Мадьяров Ж.М., Куликов А.Э. и др. Клинический пример формирования интракорпорального антиперистальтического илеотрансверзоанастомоза при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии. MD-Onco 2025;5(1):16–24.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-16-24

Clinical example of intracorporeal antiperistaltic ileotransverse anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy

A.O. Rasulov[1], J.M. Madyarov[1], A.E. Kulikov[1], Z.R. Rasulov[1], R.A. Rasulov[2], M.A. Shpunarskaya[3]

[1]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;
[3]Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia

Contacts*: Jasur Mahirovich Madyarov jasur2001@mail.ru*

In the era of minimally invasive surgery for colorectal cancer, more and more studies are devoted to improving surgical techniques of intracorporeal ileo-colic anastomosis. In this article, we demonstrate our own experience in performing a hardware, intracorporeal, antiperistaltic ileo-transverse anastomosis in three patients after laparoscopic right hemicolectomy for right colon cancer. This type of anastomosis can become a good alternative to an intracorporeal isoperistaltic anastomosis, reducing the time and cost of the surgical procedure.

Keywords: *right colectomy, intracorporeal anastomosis, antiperistaltic, isoperistaltic, anastomotic leakage*

For citation: *Rasulov A.O., Madyarov J.M., Kulikov A.E. et al. Clinical example of intracorporeal antiperistaltic ileotransverse anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy. MD-Onco 2025;5(1):16–24. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-16-24

BY 4.0

Введение

Наряду с популярным экстракорпоральным способом формирования анастомоза при выполнении малоинвазивных колоректальных резекций немалую популярность в последние годы приобретают интракорпоральные методы формирования межкишечного соустья. Широкой популяризации этих методов препятствуют технические сложности, необходимость наличия хороших мануальных навыков, умения безупречного наложения интракорпоральных швов, наличие в нужном количестве линейных сшивающих аппаратов, кассет для прошивания и т. д. В литературе описаны следующие преимущества интракорпорального анастомоза: меньшая мобилизация кишки (что особенно важно у «тучных» пациентов), меньше манипуляций с кишкой, меньше длина разреза и выбор места минилапаротомии для извлечения препарата, что, соответственно, уменьшает вероятность развития послеоперационной грыжи [1]. Кроме этого, извлечение кишки наружу через мини-доступ при экстракорпоральном способе формирования анастомоза может приводить к тракционным надрывам брыжейки и кишечной стенки [2]. Другие преимущества включают меньшую дозировку наркотических препаратов, быстрое восстановление отхождения газов, меньшее число послеоперационных койко-дней [3]. При этом формирование интракорпорального анастомоза требует использования большого количества эндоскопических степлеров, что приводит к удорожанию себестоимости хирургического вмешательства. Кроме этого, необходима полноценная подготовка толстой кишки во избежание инфицирования брюшной полости.

Формирование таких анастомозов зачастую приводит к увеличению продолжительности хирургического вмешательства и, безусловно, требует высокой квалификации хирурга [4, 5]. Наиболее популярным является изоперистальтический вид анастомоза, который достаточно широко описан в зарубежной и отечественной литературе. Создание такого анастомоза требует хорошего навыка использования мануального шва и дополнительного времени, необходимого для ушивания технологического отверстия после формирования аппаратного соустья «бок-в-бок». Этих недостатков лишен антиперистальтический интракорпоральный илеотрансверзоанастомоз после правосторонней гемиколэктомии. Проведенный нами обзор отечественной литературы не выявил опубликованных статей на эту тему.

Клинические наблюдения

С сентября по октябрь 2024 г. в онкологический центр «Лапино» обратились 3 пациента с раком правой половины ободочной кишки. При эндоскопическом исследовании толстой кишки у 2 пациентов опухоль располагалась в восходящем отделе и у 1 – в слепой кишке. По результатам биопсии верифицирована аденокарцинома. По данным компьютерной томографии отдаленных метастазов не выявлено, опухоль представлена в виде локального утолщения стенок восходящей/слепой кишки без признаков регионарной лимфаденопатии. По результатам клинико-инструментальных обследований проведен онкоконсилиум. С учетом локализации опухоли, ее распространенности и гистологического типа всем 3 пациентам рекомендовано хирургическое лечение в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии.

Техника хирургического вмешательства

Положение пациента на операционном столе на спине, ноги больного разведены в стороны. Расположение хирургической бригады выглядит следующим образом: между ног пациента находится хирург, снаружи у левой ноги – камерамен, с левой стороны от пациента – ассистент. Расстановка троакаров: 1 – 10 мм троакар для использования камеры; 2 – 12 мм троакар для использования источника высокой энергии, клипаппликатора, линейно-режущего сшивающего аппарата – правая рука хирурга; 3 – 12 мм троакар для эндозажима, линейно-режущего сшивающего аппарата – левая рука хирурга; 4 – 5 мм троакар для ассистента (рис. 1).

После ревизии брюшной полости стол переводили в положение умеренного Тренделенбурга с поворотом налево. Петли тонкой кишки перемещали в левую верхнюю область брюшной полости, а большой сальник – в верхний этаж брюшной полости. Для мобилизации правой половины толстой кишки применяли каудо-краниальную мобилизацию с первичным дуоденальным доступом (рис. 2). Рассекали брюшину над двенадцатиперстной кишкой. Путем механической тракции и коагулирования осуществляли отделение

Рис. 1. *Расположение троакаров*
Fig. 1. *Location of trocars*

CC BY 4.0

двенадцатиперстной кишки от корня брыжейки в аваскулярном слое. Визуализировали головку поджелудочной железы, которую также отделяли от корня мезоколон. По мере выделения визуализировали желудочно-ободочный ствол Генле и заднебоковую полуокружность верхней брыжеечной вены, мобилизацию проводили до поперечно-ободочной кишки. Далее складку брюшины рассекали на протяжении в сторону илеоцекального перехода. Приподнимая рассеченный край брюшины, хирург осуществлял мобилизацию в краниальном направлении, отделяя брыжейку ободочной кишки от забрюшинного пространства. После установления салфетки в межфасциальном пространстве подвздошную кишку ротировали в сторону малого таза. Сосудистый этап начинали с натягивания брыжейки илеоцекального перехода и рассечения брыжейки на 1 см ниже *a. et v. ileocolica*, после чего соединяли с хирургической плоскостью между фасцией Тольдта и фасцией Герота. Установленная ранее салфетка позволяла облегчить ориентиры пространства. Рассекая брыжейку вдоль *a. et v. ileocolica* в медиальном направлении, хирург визуализировал подвздошно-ободочные сосуды, после чего, деликатно скелетизируя их, обнажал основание *v. ileocolica* в месте впадения в *v. mesenterica sup*. Производили раздельное клипирование и пересечение артерии и вены (рис. 3, 4). Далее проводили поэтапное пересечение брыжейки, покрывающей верхнюю брыжеечную вену, с обнажением передней стенки последней, что служит определяющим ориентиром нужного слоя (рис. 5). Последовательно и деликатно проводили лимфодиссекцию в краниальном направлении вдоль верхней брыжеечной вены. У 1 пациента выявлено наличие правой ободочной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, которое встречается в 15–20 % [6, 7]. Выполняли раздельное лигирование последней у основания с диссекцией лимфатических узлов 213-й группы (рис. 6). Следующим этапом являлась идентификация венозного желудочно-толстокишечного ствола Генле, отходящего от верхней брыжеечной вены в области нижнего края головки поджелудочной железы. Для облегчения идентификации средней ободочной артерии осуществляли доступ в сальниковую сумку слева от последней. При натягивании вверх поперечно-ободочной кишки с двух сторон производили скелетизацию средней обо-

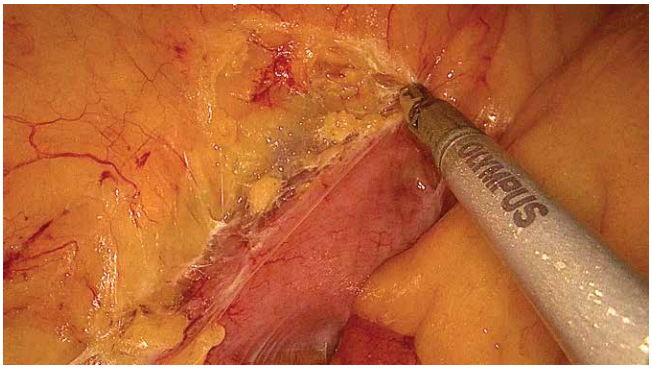

Рис. 2. *Начало мобилизации правой половины толстой кишки дуоденальным доступом*
Fig. 2. *Start of mobilization of the right half of the colon through duodenal access*

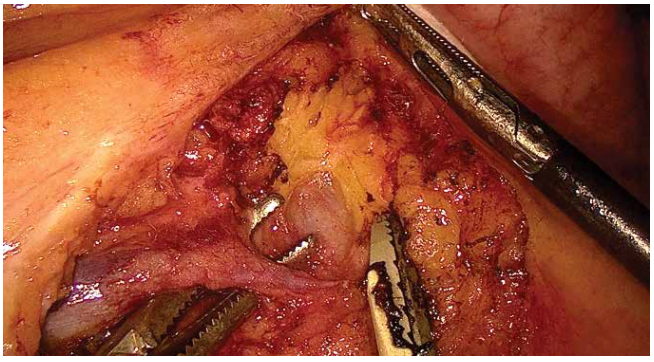

Рис. 3. *Выделение v. ileocolica*
Fig. 3. *Isolation of v. ileocolica*

Рис. 4. *Выделение a. ileocolica*
Fig. 4. *Isolation of a. ileocolica*

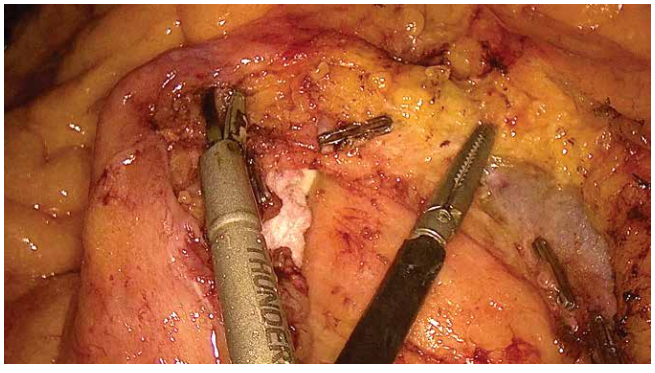

Рис. 5. *Скелетизация верхней брыжеечной вены*
Fig. 5. *Skeletonization of the superior mesenteric vein*

BY 4.0

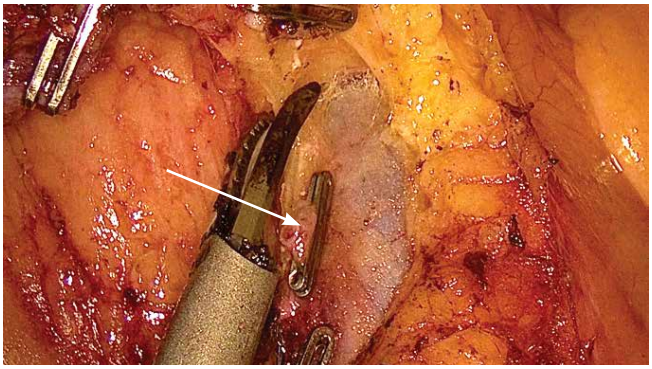

Рис. 6. *Клипирование a. colica dextra (стрелка)*
Fig. 6. *Clipping of a. colica dextra (arrow)*

дочной артерии. Лигировали правую ветвь средней ободочной артерии и вены в области бифуркации последней (рис. 7, 8). В сальниковую сумку устанавливали салфетку. Далее выполняли латеромедиальную мобилизацию правой половины толстой кишки вдоль правого латерального канала до печеночного изгиба и мобилизацию поперечно-ободочной кишки со входом в сальниковую сумку. Большой сальник продольно пересекали на границе средней и дистальной трети с последующим пересечением желудочно-ободочной связки в сторону печеночного изгиба.

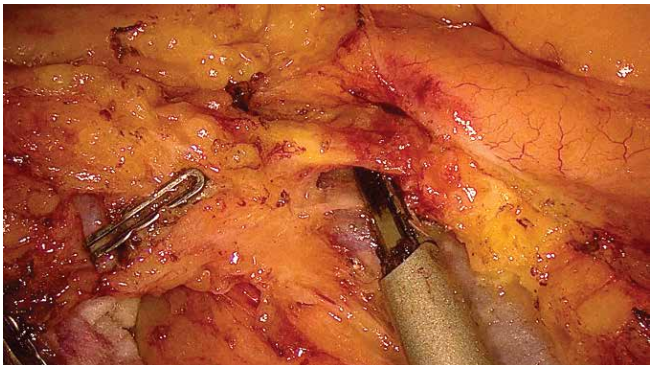

Рис. 7. *Выделение правой ветви a. colica media*
Fig. 7. *Isolation of the right branch of a. colica media*

Рис. 8. *Клипирование правой ветви v. colica media*
Fig. 8. *Clipping of the right branch of v. colica media*

Техника выполнения антиперистальтического интракорпорального анастомоза

После мобилизации правой половины поперечно-ободочную кишку укладывали в антиперистальтическом направлении рядом с подвздошной кишкой таким образом, чтобы площадки для анастомоза были на одном уровне. В зоне предполагаемой резекции с помощью инструмента высокой энергии формировали 2 отверстия в тонкой и толстой кишке (рис. 9). Через энтеротомное и колотомное отверстия вводили бранши сшивающе-режущего эндостеплера с длиной кассеты 60 мм. После адаптации и сопоставления прошивали антибрыжеечную сторону кишечных стенок (рис. 10). Проводили осмотр скрепочного шва для исключения подкравливания со стороны слизистой оболочки (рис. 11).

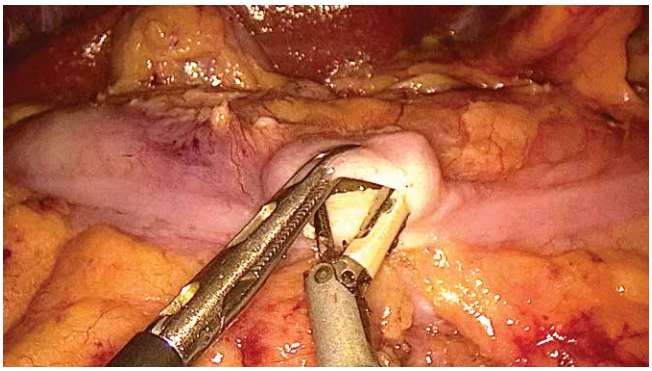

Рис. 9. *Колотомия*
Fig. 9. *Colotomy*

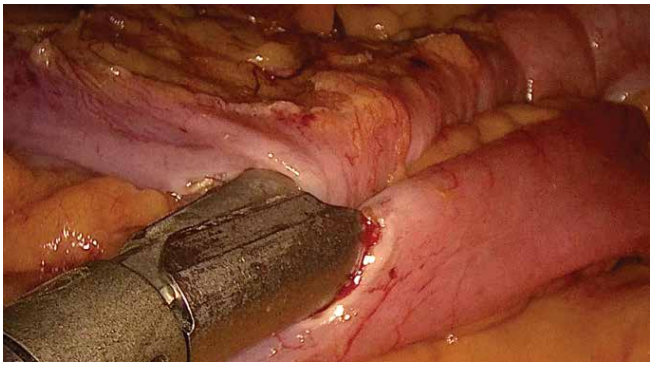

Рис. 10. *Формирование антиперистальтического анастомоза*
Fig. 10. *Performing of antiperistaltic anastomosis*

Сопоставляли передний и задний ряды скрепочного шва таким образом, чтобы они находились на одном уровне, после чего перпендикулярно накладывали линейно-режущий степлер с кассетой 60 мм и производили прошивание с отсечением препарата и технологических отверстий (рис. 12). Препарат погружали в контейнер. Анастомоз дополнительно укрепляли серозно-мышечным швом в области пересечения продольного и поперечного шва и противоположного угла продольного шва между тонкой и толстой кишкой (рис. 13).

CC BY 4.0

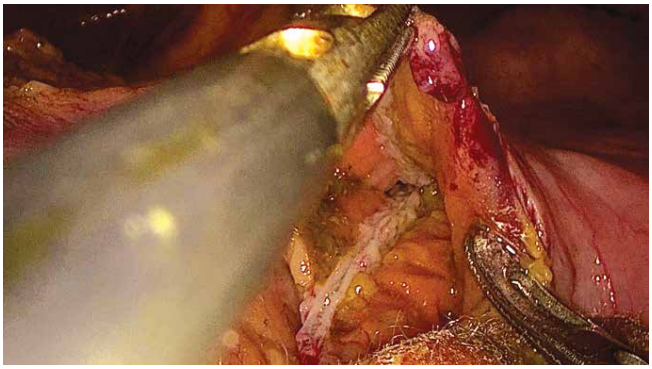

Рис. 11. *Осмотр скрепочного шва*
Fig. 11. *Examination of the staple line*

Продолжительность хирургических манипуляций составила 201–271 мин, объем кровопотери – 50 мл. Послеоперационный период проходил по протоколу ускоренного восстановления: перистальтика и отхождение газов возобновились не позднее 2-х суток, стул – на 3-и сутки. Дренажи удалены на 4–7-е сутки. Сроки пребывания в стационаре составили 6–8 дней. Характеристика пациентов указана в табл. 1.

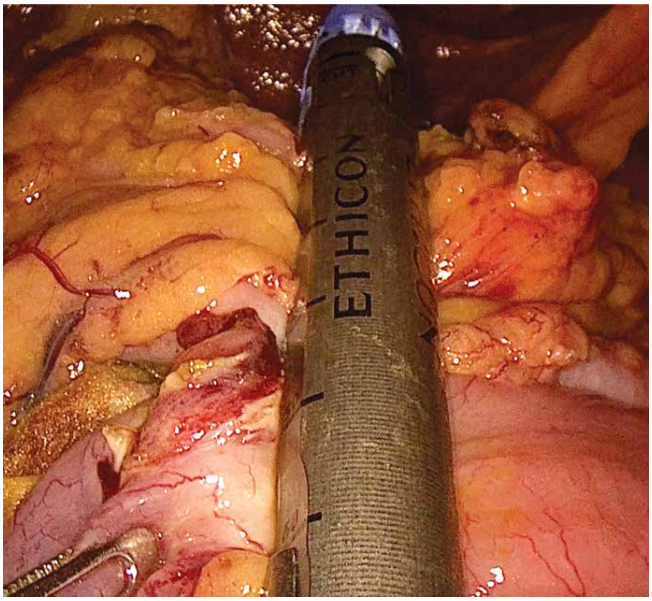

Рис. 12. *Прошивание и отсечение макропрепарата с технологическим отверстием*
Fig. 12. *Suturing and dissection of the gross specimen with an access opening*

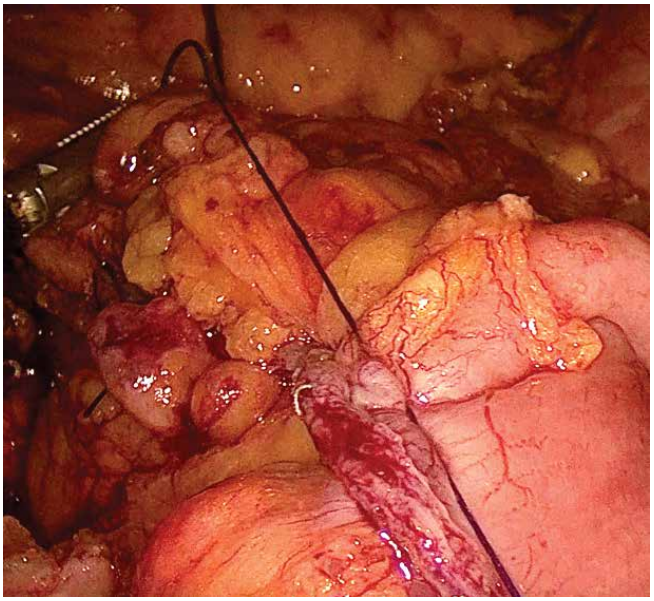

Рис. 13. *Укрепление анастомоза серозно-мышечным швом*
Fig. 13. *Strengthening of the anastomosis using seromuscular suture*

Таблица 1. *Характеристика пациентов и результаты операции*
Table 1. *Patients' characteristics and surgical outcomes*

Пациент Patient	ИМТ, кг/м² BMI, kg/m²	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Время операции, мин Operation time, min	Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	Восстановление отхождения газов, сутки Flatus, day	Восстановление стула, сутки Stool, day	Удаление дренажа, сутки Drain removal, day	Длительность пребывания в стационаре, койко-дни Hospitalization duration, bed-days
1	34	84	Ж W	201	50	2-е 2nd	3-и 3rd	5-е 5th	6
2	26	60	М M	271	50	1-е 1st	3-и 3rd	4-е 4th	7
3	21	42	Ж W	218	50	1-е 1st	3-и 3rd	7-е 7th	8

Примечание. *ИМТ – индекс массы тела; Ж. – женский; М – мужской.*
Note. *BMI – body mass index; W – women; M – man.*

BY 4.0

Обсуждение

Лапароскопический доступ занял прочную позицию в современной онкохирургии колоректального рака. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что малоинвазивные методы в сравнении с открытым не только не уступают по онкологическим результатам, но и улучшают результаты послеоперационного периода и дают возможность пациентам в кратчайшие сроки приступить к химиотерапии. Такие показатели, как перистальтика, отхождение газов и стул, восстанавливаются достоверно быстрее при лапароскопических операциях, снижая риски послеоперационных осложнений, что в свою очередь приводит к уменьшению числа койко-дней и стоимости лечения [8, 9].

Большинство исследований в современной литературе по сравнению интра- и экстракорпорального межкишечных анастомозов посвящены правосторонней гемиколэктомии лапароскопическим или роботическим доступом. Основными факторами сравнительного анализа являются не только отдаленные онкологические результаты, но также непосредственные результаты, связанные с хирургической техникой, интраоперационными особенностями и послеоперационными осложнениями. Первые описания этой методики датируются 2003 г., а к настоящему времени во многих западных клиниках интракорпоральный анастомоз формируют примерно в 70 % случаев [10].

В России ситуация существенно отличается: по результатам проведенного анализа в 22 центрах, в которых выполняется 100 лапароскопических резекций ободочной кишки в год, выявлено, что доступ в надлобковой области (Пфанненштиль) при операциях на правой половине ободочной кишки рутинно применяют лишь 5 % опрошенных, а 65 % используют срединную лапаротомию, 28 % – параумбиликальный разрез для формирования экстракорпорального межкишечного соустья [11].

Ранее в работах было показано, что несостоятельность анастомоза, контаминация брюшной полости кишечным содержимым, увеличение времени операции чаще выявляются после выполнения интракорпоральных анастомозов. К настоящему времени накоплено достаточно данных, доказывающих, что эти опасения преувеличены [12]. В работе C. Tarta и соавт. отмечалась повышенная частота развития несостоятельности интракорпоральных анастомозов по сравнению с экстракорпоральными [13]. Однако стоит отметить, что в указанных работах ушивание технологического отверстия производилось однорядным швом, что могло стать причиной ненадежности такого метода. В подтверждение этой гипотезы говорят и результаты других работ, в которых частота развития несостоятельности не отличалась, а технологическое окно ушивалось двухрядным швом. M. Milone и соавт. показали, что ушивание технологического отверстия двухрядным швом было ассоциировано со снижением частоты несостоятельности: 9 (7,1 %) из 126 случаев при однорядном шве против 29 (4,5 %) из 641 случая при ушивании двурядным ($p = 0,02$) [14]. Кроме этого, кровотечения ($p = 0,001$) из области анастомоза и несостоятельность ($p = 0,005$) достоверно реже встречались при использовании дополнительного прошивания в области угла аппаратного шва. В ретроспективном когортном исследовании A. Nordholm-Carstensen и соавт. проанализированы данные 1414 пациентов после правосторонних гемиколэктомий и показано, что аппаратный анастомоз оказался независимым фактором риска развития несостоятельности (среди 1414 пациентов несостоятельность анастомоза развилась у 45 (3,2 %): у 21 (5,4 %) из 391 в группе аппаратного анастомоза и у 24 (2,4 %) из 1023 в группе ручного анастомоза ($p = 0,004$). Разница была подтверждена при мультивариантном анализе (отношение рисков (ОР) 2,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,53–5,53; $p < 0,001$) [15]. Стоит отметить, что ранее полученные неутешительные данные, возможно, сопряжены с рядом факторов, таких как освоение новой методики, кривая обучения, поиски интраоперационных нюансов хирургической техники для минимизации осложнений.

В более поздних исследованиях разные авторы получили положительные результаты. Так, в опубликованном систематическом обзоре 2013 г. убедительных данных об увеличении частоты несостоятельности после выполнения интракорпоральных анастомозов не было получено (1,13 % против 1,84 % соответственно ($p = 0,81$; ОР 0,90; 95 % ДИ 0,24–3,10; $n = 945$)). Дополнительный анализ также продемонстрировал статистически значимое снижение частоты воспалительных осложнений при использовании интракорпоральной методики – 1 (0,5 %) против 9 (4,6 %) из 195 случаев ($p = 0,034$) [16].

В исследовании INEXA, основной целью которого было сравнить результаты интра- и экстракорпоральных анастомозов после лапароскопических и роботических правосторонних гемиколэктомий, достоверных различий в частоте несостоятельности межкишечных анастомозов, гнойно-воспалительных осложнений, парезов тонкой кишки, болевом синдроме и длительности пребывания в стационаре не получено. Даже несмотря на то, что время формирования интракорпорального анастомоза было больше (17 мин против 13 мин; $p = 0,003$), общее время операции статистически значимо не различалось. Частота интраоперационных осложнений (кровотечения, перфорация) в обеих группах также не отличалась [17].

В исследовании MIRCAST показано отсутствие статистически значимой разницы в частоте несостоятельности межкишечного соустья – 1,27 % против 1,89 % ($p = 0,729$). Другие показатели, такие как частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (9,01 % против 7,01 %; $p = 0,338$), возобновление перистальтики (2 дня против 3 дней; $p = 0,353$), частота

BY 4.0

парезов кишечника (4,31 % против 5,54 %; $p = 0,804$), статистически значимо не различались в обеих группах. Длительность нахождения пациентов в стационаре была меньше на 1 день в группе интракорпорального анастомоза, однако без статистической разницы (5 дней против 6 дней, $p = 0,295$) [18].

В крупном многоцентровом проспективном исследовании, результаты которого были опубликованы в 2022 г., проанализированы следующие параметры у пациентов после лапароскопических и роботических правосторонних гемиколэктомий с различными типами межкишечных анастомозов: коэффициент конверсий, восстановление желудочно-кишечного тракта и показатели осложнений. В исследование вошли 280 пациентов: 156 – в группу интракорпорального анастомоза и 124 – в группу экстракорпоральных анастомозов. Интракорпоральный анастомоз был связан с более длительным временем операции (156,9 мин против 118,2 мин; $p = 0,005$). После операции пациенты группы интракорпорального анастомоза имели более короткий период до отхождения газов (1,5 дня против 1,8 дня; $p \leq 0,0001$), первого стула (1,6 дня против 2,0 дня; $p = 0,0005$), приема протертой пищи (29,0 ч против 37,5 ч; $p = 0,0014$) и меньшую продолжительность пребывания в стационаре (3 дня против 4 дней; $p \leq 0,0001$). Показатели послеоперационных осложнений (несостоятельность анастомоза и воспалительные) были статистически сопоставимы между группами [19].

В проведенном в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих рандомизированном исследовании длительность операции в группе изоперистальтического интракорпорального анастомоза (основная группа), а также и время формирования анастомоза статистически значимо превысили аналогичные показатели в группе экстракорпоральных анастомозов (192,4 ± 62,3 и 144,1 ± 41,3 мин ($p = 0,0002$), 53 и 30 мин соответственно ($p < 0,0001$)). Частота осложнений не различалась, однако число послеоперационных койко-дней в основной группе было статистически значимо меньше (5 койко-дней против 7,3 койко-дня; $p < 0,001$) [20].

Проведенный китайскими коллегами метаанализ с участием 750 пациентов показал, что у пациентов с интракорпоральным анастомозом отмечаются более низкая частота послеоперационных парезов кишечника (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,99; $p = 0,04$), но более длительное время операции (ОР 10,69; 95 % ДИ 2,76–18,63; $p = 0,008$). Статистически значимых различий в частоте осложнений, включая кровотечение (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,12–2,04; $p = 0,33$), несостоятельность швов анастомоза (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,99; $p = 0,85$), гнойно-воспалительные осложнения (ОР 0,15; 95 % ДИ 0,22–1,25; $p = 0,15$), а также в продолжительности пребывания в стационаре (ОР –0,27; 95 % ДИ –0,91...0,38; $p = 0,42$) не получено [21].

В исследованиях последних лет подтверждено, что в условиях высокопотоковых центров интракорпоральный метод формирования илеотрансверзоанастомоза является безопасным и надежным. Дальнейшие разработки были посвящены поиску оптимального метода интракорпорального илеотрансверзоанастомоза [22].

В рандомизированном контролируемом исследовании A. Matsuda и соавт. сравнили изоперистальтические и антиперистальтические межкишечные соустья. В каждой группе было по 20 пациентов. Первичными конечными точками были показатели несостоятельности, кровотечения и стеноза анастомоза. Несостоятельность анастомоза наблюдалась у 2 пациентов группы изоперистальтического анастомоза по сравнению с 1 пациентом группы антиперистальтического ($p = 0,487$). У 1 пациента группы антиперистальтического анастомоза наблюдался стеноз, в то время как в группе изоперистальтического соустья их не было ($p = 1,000$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции была одинаковой в обеих группах ($p = 0,313$) [23].

В слепом рандомизированном проспективном исследовании ISOVANTI, опубликованном N. Ibáñez и соавт., у пациентов с опухолями правой половины толстой кишки, перенесших лапароскопическую правостороннюю гемиколэктомию, сравнили различные модификации межкишечных анастомозов. В 2 группы рандомизировали 108 пациентов. Не выявлено различий в общем времени операции и времени формирования анастомозов. Авторы также не получили существенных различий при анализе частоты несостоятельности илеотрансверзоанастомозов (3,7 % против 5,56 %; $p = 1,00$), однако у пациентов с антиперистальтической модификацией достоверно меньше был период до отхождения газов и первого стула ($p = 0,004$ и $p = 0,017$ соответственно). Авторы пришли к выводу, что оба межкишечных соустья показывают схожие результаты с точки зрения безопасности и функциональности [24].

M. Zhang и соавт. проанализировали данные 214 пациентов с раком толстой кишки, которым в период с 2017 по 2020 г. одна и та же бригада хирургов выполняла лапароскопическую правостороннюю гемиколэктомию с различными типами формирования интракорпоральных анастомозов: антиперистальтическим ($n = 99$) и изоперистальтическим ($n = 115$). Длительность операций (150,0 (88,0–276,0) мин против 148,0 (91,0–264,0) мин; $p = 0,41$), а также объем интраоперационных кровотечений (25 (5–100) мл против 25 (10–200) мл, $p = 0,99$) и частота конверсий (по 1 в каждой группе) статистически не различались. Также авторами не было получено статистически значимых различий по числу несостоятельностей анастомозов: в группе антиперистальтического анастомоза – у 1 (1,0 %), в группе изоперистальтического – у 2 (1,7 %) пациентов, что потребовало проведения повторной операции. Существенной разницы между группами в использовании анальгетиков (6,1 % против 7,0 %; $p = 0,80$), времени до отхождения газов (3 (1–4) дня против 2 (1–5) дней; $p = 0,52$), первого стула (3 (2–6) дня против 3 (2–5) дней; $p = 0,67$) и длительности нахождения

BY 4.0

в стационаре (6 (3–12) дней против 6 (3–15) дней; $p = 0{,}10$) не отмечено. Учитывая полученные данные, авторы сделали выводы, что оба метода формирования интракорпоральных анастомозов являются безопасными и могут быть использованы в рутинной практике [25].

На сегодняшний день в литературе недостаточно высококачественных исследований, которые помогли бы сделать окончательные выводы относительно выбора вида интракорпорального илеотрансверзоанастомоза. Ни в одном из вышеупомянутых исследований не показано каких-либо существенных различий, включая частоту послеоперационных осложнений (несостоятельность, стеноз и кровотечение). Лишь в работе N. Ibáñez и соавт. антиперистальтический анастомоз сопровождался достоверно меньшим периодом до первого отхождения газов и первого стула [24].

При этом очевидно, что технология формирования антиперистальтического анастомоза не требует ручного ушивания технологических отверстий, поскольку они «уходят» в зону резекции препарата. Это потенциально экономит время и снижает риски несостоятельности за счет исключения ручного шва. Кроме этого, такой метод позволяет обойтись двумя 60 мм кассетами, что экономически выгодно в сравнении с изоперистальтическим анастомозом, когда необходимо применять 3 кассеты. Тем не менее может возникнуть потребность в нескольких кассетах при большом диаметре поперечно-ободочной кишки.

Заключение

Анализ литературы свидетельствует, что окончательная точка в вопросе выбора метода интракорпорального анастомоза не поставлена и необходимы дальнейшие исследования в целях сравнения результатов изоперистальтического и антиперистальтического анастомозов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Society of Coloproctology collaborating group. The relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. Colorectal Dis 2017. DOI: 10.1111/codi.13646
2. Samia H., Lawrence J., Nobel T. et al. Extraction site location and incisional hernias after laparoscopic colorectal surgery: should we be avoiding the midline? Am J Surg 2013;205(3):264–7; discussion 268. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.006
3. Ricci C., Casadei R., Alagna V. et al. A critical and comprehensive systematic review and meta-analysis of studies comparing intracorporeal and extracorporeal anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy. Langenbecks Arch Surg 2017;402(3):417–27. DOI: 10.1007/s00423-016-1509-x
4. Parisi A., Scrucca L., Desiderio J. et al. Robotic right hemicolectomy: analysis of 108 consecutive procedures and multidimensional assessment of the learning curve. Surg Oncol 2017;26(1):28–36. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.005
5. Stein S.A., Bergamaschi R. Extracorporeal *versus* intracorporeal ileocolic anastomosis. Tech Coloproctol 2013;17 Suppl 1:S35–9. DOI: 10.1007/s10151-012-0937-z
6. Skinner D., Wehrle C.J., Van Fossen K. Anatomy, abdomen and pelvis: inferior mesenteric artery. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
7. Tajima Y., Ishida H., Ohsawa T. et al. Three-dimensional vascular anatomy relevant to oncologic resection of right colon cancer. Int Surg 2011;96(4):300–4. DOI: 10.9738/cc20.1
8. Van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A. et al.; Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic *versus* open surgery for rectal cancer (COLOR III): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(3):210–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0
9. Ribeiro U. Jr, Tayar D.O., Ribeiro R.A. et al. Laparoscopic *vs* open colorectal surgery: economic and clinical outcomes in the Brazilian healthcare. Medicine (Baltimore) 2020;99(42):e22718. DOI: 10.1097/MD.0000000000022718
10. Casciola L., Ceccarelli G., Di Zitti L. et al. Laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis. Technical aspects and personal experience. Minerva Chir 2003;58(4):621–7.
11. Черниковский И.Л., Мельников П.В., Саванович Н.В. и др. Интракорпоральный анастомоз при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии: обзор методики и опыт одного центра. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019;(8):2065–9. DOI: 10.17116/hirurgia201908265
Chernikovskiy I.L., Mel'nikov P.V., Savanovich N.V. et al. Intracorporeal anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy: a review of evidence and a single-center experience. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;(8):2065–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201908265
12. Widmar M., Aggarwal P., Keskin M. et al. Intracorporeal anastomoses in minimally invasive right colectomies are associated with fewer incisional hernias and shorter length of stay. Dis Colon Rectum 2020;63(5):685–92.
13. Tarta C., Bishawi M., Bergamaschi R. Intracorporeal ileocolic anastomosis: a review. Tech Coloproctol 2013;17(5):479–85. DOI: 10.1007/s10151-013-0998-7
14. Milone M., Elmore U., Allaix M.E. et al. Fashioning enterotomy closure after totally laparoscopic ileocolic anastomosis for right colon cancer: a multicenter experience. Surg Endosc 2020;34(2):557–63. DOI: 10.1007/s00464-019-06796-w
15. Nordholm-Carstensen A., Schnack Rasmussen M., Krarup P.M. Increased leak rates following stapled *versus* handsewn ileocolic anastomosis in patients with right-sided colon cancer: a nationwide cohort study. Dis Colon Rectum 2019;62(5):542–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001289
16. Cirocchi R., Trastulli S., Farinella E. et al. Intracorporeal *versus* extracorporeal anastomosis during laparoscopic right hemicolectomy – systematic review and metaanalysis. Surg Oncol 2013;22(1):1–13. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.09.002
17. Dohrn N., Yikilmaz H., Laursen M. Intracorporeal *versus* extracorporeal anastomosis in robotic right colectomy: a multicenter, triple-blind, randomized clinical trial. Ann Surg 2022;276(5):e294–301. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005254
18. Gómez Ruiz M., Espin-Basany E., Spinelli A.; MIRCAST study group. Early outcomes from the Minimally Invasive Right Colectomy Anastomosis study (MIRCAST). Br J Surg 2023;110(9):1153–1160. DOI: 10.1093/bjs/znad077. Erratum in: Br J Surg 2023;110(12):1906. DOI: 10.1093/bjs/znad306
19. Cleary R.K., Silviera M., Reidy T.J. et al. Intracorporeal and extracorporeal anastomosis for robotic-assisted and laparoscopic right colectomy: short-term outcomes of a multi-center prospective

BY 4.0

trial. Surg Endosc 2022;36(6):4349–58. DOI: 10.1007/s00464-021-08780-9
20. Романова Е.М., Сушков О.И., Суровегин Е.С. и др. Интракорпоральный илеотрансверзоанастомоз при лапароскопической правосторонней гемиколэктомии. Результаты рандомизированного клинического исследования. Колопроктология 2024;23(2):76–84. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-2-76-84
Romanova E.M., Sushkov O.I., Surovegin E.S. et al. Intracorporeal ileotransverse anastomosis in laparoscopic right colectomy. Results of randomized clinical trial. Koloproktologia = Russian Journal of Coloproctology 2024;23(2):76–84. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-2-76-84
21. Zhang T., Sun Y., Mao W. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing intracorporeal *versus* extracorporeal anastomosis in minimally invasive right hemicolectomy: upgrading the level of evidence. Int J Colorectal Dis 2023;38(1):147. DOI: 10.1007/s00384-023-04445-2
22. Symeonidis D., Karakantas K.S., Kissa L. et al. Isoperistaltic *vs* antiperistaltic anastomosis after right hemicolectomy: a comprehensive review. World J Clin Cases 2023;11(8):1694–701. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i8.1694
23. Matsuda A., Miyashita M., Matsumoto S. et al. Isoperistaltic *versus* antiperistaltic stapled side-to-side anastomosis for colon cancer surgery: a randomized controlled trial. J Surg Res 2015;196(1):107–12. DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.059
24. Ibáñez N., Abrisqueta J., Luján J. et al. Isoperistaltic versus antiperistaltic ileocolic anastomosis. Does it really matter? Surg Endosc 2019;33(9):2850–7. DOI: 10.1007/s00464-018-6580-7
25. Zhang M., Lu Z., Hu X. et al. Comparison of the short-term outcomes between intracorporeal isoperistaltic and antiperistaltic totally stapled side-to-side anastomosis for right colectomy: a retrospective study on 214 consecutive patients. Surg Open Sci 2022;9:7–12. DOI: 10.1016/j.sopen.2022.03.006

Вклад авторов
А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;
Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Э. Куликов, Р.А. Расулов, М.А. Шпунарская: обзор литературы;
З.Р. Расулов: подготовка иллюстрационного материала.
Authors' contributions
A.O. Rasulov: editing and final approval of the article;
J.M. Madyarov: review of publications on the topic of the article, article writing;
A.E. Kulikov, R.A. Rasulov, M.A. Shpunarskaya: literature review;
Z.R. Rasulov: preparation of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.О. Расулов / A.O. Rasulov: https://orcid.org/0000-0002-5565-615X
Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: https://orcid.org/0000-0001-9992-3822
А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: https://orcid.org/0000-0002-3024-9283
З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: https://orcid.org/0000-0002-2306-407X
Р.А. Расулов / R.A. Rasulov: https://orcid.org/0000-0002-7804-5335
М.А. Шпунарская / M.A. Shpunarskaya: https://orcid.org/0009-0004-2739-6719

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 05.12.2024. **Принята к публикации:** 26.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 05.12.2024. **Accepted for publication:** 26.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-25-31

Мультидисциплинарный подход в терапии впервые диагностированной множественной миеломы, осложненной компрессионным переломом тела Th_2-позвонка с развитием неврологического дефицита Клиническое наблюдение

М.М. Давыдов[1], Ю.Е. Рябухина[1], Р.Л. Камбиев[1], В.Н. Рашидов[1], К.М. Кулаков[1], А.В. Меладзе[2], П.А. Зейналова[1, 2], О.Л. Тимофеева[1]

[1]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

***Контакты**: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru*

Использование высокоэффективных комбинаций лекарственных агентов в 1-й линии терапии множественной миеломы способствует увеличению выживаемости во всех подгруппах пациентов, в том числе высокого риска. Наличие костных плазмоцитом с мягкотканными компонентами и компрессией спинного мозга, возникновение компрессионных патологических переломов тел позвонков ухудшают прогноз, повышая вероятность появления и быстрого нарастания неврологического дефицита на любом этапе. В связи с этим применение мультидисциплинарного подхода является обоснованным.
В статье представлено клиническое наблюдение пациента 65 лет с множественной миеломой, проявляющейся костными плазмоцитомами с массивными мягкотканными компонентами и осложненной компрессионным патологическим переломом Th_2-позвонка с развитием неврологического дефицита. В кратчайшие сроки от момента появления клинических симптомов компрессии было выполнено оперативное вмешательство (декомпрессивная ламинэктомия, субтотальное удаление опухоли на уровне Th_2—Th_3-позвонков) с частичной активизацией пациента в раннем послеоперационном периоде. Инициирована противоопухолевая лекарственная терапия (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон — режим D-Rd), проводимая с положительным эффектом.

***Ключевые слова:** множественная миелома, мягкотканный компонент, компрессионный перелом тела грудного позвонка, неврологический дефицит, мультидисциплинарный подход, даратумумаб*

***Для цитирования:** Давыдов М.М., Рябухина Ю.Е., Камбиев Р.Л. и др. Мультидисциплинарный подход в терапии впервые диагностированной множественной миеломы, осложненной компрессионным переломом тела Th_2-позвонка с развитием неврологического дефицита. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2025;5(1):25—31.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-25-31

Multidisciplinary approach in therapy of newly diagnosed multiple myeloma complicated by compression fracture of the Th_2 vertebral body with neurologic deficit. Clinical observation

M.M. Davydov[1], Yu.E. Ryabukhina[1], R.L. Kambiev[1], V.N. Rashidov[1], K.M. Kulakov[1], A.V. Meladze[2], P.A. Zeynalova[1, 2], O.L. Timofeeva[1]

[1]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

***Contacts**: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru*

The use of highly effective combinations of pharmaceutical agents in the 1st line therapy of multiple myeloma promotes higher survival in all patient subgroups including high-risk patients. The presence of bone plasmacytoma with soft tissue components and spinal cord compression, pathological compression fractures of vertebral bodies worsen prognosis by increasing the probability of neurologic deficit development and quick progression at any stage. Therefore, the use of multidisciplinary approach is justified.

BY 4.0

A clinical observation of a 65-year-old patient with multiple myeloma manifesting through bone plasmacytomas with massive soft-tissue components and complicated by pathological compression fracture of the Th_2 vertebra with neurologic deficit is presented. After the appearance of clinical symptoms of compression, surgical intervention was urgently performed (decompression laminectomy, subtotal resection of the tumor at the Th_2–Th_3 vertebra level) with partial mobilization of the patient in the early postoperative period. Antitumor drug therapy was started (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone – D-Rd regimen) demonstrating positive effect.

Keywords: *multiple myeloma, soft-tissue component, compression fracture of the thoracic vertebral body, neurologic deficit, multidisciplinary approach, daratumumab*

For citation: *Davydov M.M., Ryabukhina Yu.E., Kambiev R.L. et al. Multidisciplinary approach in therapy of newly diagnosed multiple myeloma complicated by compression fracture of the Th_2 vertebral body with neurologic deficit. Clinical observation. MD-Onco 2025;5(1):25–31. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-25-31

Введение

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин) [1].

Наиболее часто у пациентов с ММ в дебюте заболевания наблюдается литическое поражение костей, обусловленное повышенной активностью остеокластактивирующих факторов, индуцируемых клональными плазматическими клетками, вследствие чего увеличивается резорбция кости с возникновением патологических переломов и болевого синдрома.

Очаги деструкции в костях выявляют с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой у >90 % пациентов. Костные плазмоцитомы характеризуются разрушением кортикального слоя кости и распространением мягкотканного компонента в окружающие ткани или компрессией спинного мозга с развитием неврологического дефицита. В результате наблюдается ограничение мобильности, повышается риск тромбозов, инфекционных осложнений и ухудшается качество жизни пациентов [2–6].

В связи с этим применение хирургического метода лечения, в частности ламинэктомии с декомпрессией спинного мозга и удалением мягкотканного компонента, представляется оправданным, поскольку позволяет повысить вероятность восстановления двигательной функции в кратчайшие сроки [7, 8].

Благодаря успехам в изучении молекулярного патогенеза ММ стало возможным распределять пациентов по группам риска и выделять подгруппы с неблагоприятным или стандартным цитогенетическим прогнозом. При наличии в дебюте заболевания почечной недостаточности, костных или экстрамедуллярных плазмоцитом с мягкотканными компонентами прогноз ухудшается. Риск-адаптированная терапия, выбор режима которой определяется в том числе показаниями к последующей высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), направлена на улучшение отдаленных результатов, увеличение выживаемости.

Целесообразность применения комбинаций противоопухолевых агентов с включением анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба в 1-й линии терапии обусловлена как пониманием биологических особенностей ММ, так и результатами ряда проведенных исследований, показавших большую частоту достижения глубокого и продолжительного противоопухолевого ответа во всех подгруппах больных, а также снижение риска прогрессирования или смерти [9–13].

Показано, что даратумумаб за счет иммунных эффекторных механизмов может связываться с CD38, экспрессируемыми не только опухолевыми клетками, но и предшественниками остеокластов, в результате чего уменьшается активация остеокластов и снижается резорбция костной ткани [14].

Одним из агентов, применяемых в комбинации с даратумумабом в составе триплета, является иммуномодулятор леналидомид, обладающий способностью воздействовать на опухоль как опосредованно через модуляцию различных компонентов иммунной системы (изменение продукции цитокинов, увеличение активности NK-клеток), так и напрямую, блокируя клеточный цикл, вызывая уменьшение пролиферации опухолевых клеток и апоптоз. Кроме того, леналидомид замедляет деструкцию костной ткани, напрямую снижая число остеокластов, нарушает взаимодействие между опухолевыми и стромальными клетками, подавляя остеокластогенез [15].

Представляем клиническое наблюдение пациента 65 лет с ММ, проявляющейся костными плазмоцитомами с массивными мягкотканными компонентами и осложненной компрессионным патологическим переломом Th_2-позвонка с развитием неврологического дефицита. Благодаря применению мультидисциплинарного подхода к тактике ведения пациента, в кратчайшие сроки от момента появления клинических симптомов компрессии было выполнено оперативное вмешательство в объеме декомпрессивной ламинэктомии, субтотального удаления опухоли на уровне Th_2–Th_3-позвонков. В раннем послеоперационном периоде отмечены купирование болевого синдрома,

BY 4.0

частичная активизация пациента, инициирована противоопухолевая лекарственная терапия (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон – режим D-Rd), проводимая с положительным эффектом.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., *65 лет, впервые обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в феврале 2024 г. с жалобами на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, возникшие в августе 2023 г. В связи с нарастанием слабости и усилением болевого синдрома в феврале 2024 г. в одном из медицинских учреждений пациенту была выполнена МРТ грудного отдела позвоночника: обнаружена деструкция тела, дужек, поперечных и остистого отростков Th_2-позвонка с замещением гиперваскулярным мягкотканным образованием (размерами 46 × 64 × 32 мм) с распространением в позвоночный канал и сужением его просвета до 8 × 9 мм. Выявлена деструкция тел Th_5- и Th_6-позвонков, заднего отрезка 6-го ребра с замещением гиперваскулярным мягкотканным компонентом (размерами 61 × 39 × 56 мм), прорастающим в прилежащие отделы костальной плевры и выбухающим в ткань правого легкого, а также распространяющимся в позвоночный канал с сужением его просвета (на уровне тела Th_6-позвонка до 3 × 6 мм) и компрессией спинного мозга.*

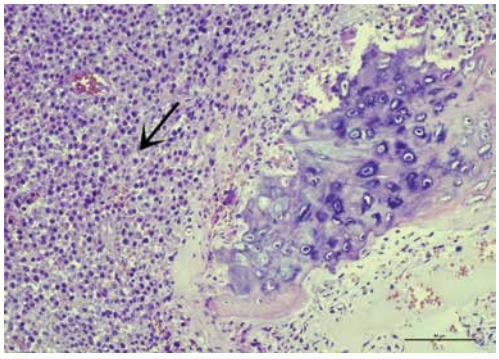

Рис. 1. *Гистологическое исследование биоптата мягкотканного образования на уровне Th_5–Th_6-позвонков (окраска гематоксилином и эозином, ×200). Плазмоклеточная опухолевая инфильтрация с деструкцией кости (стрелка)*

Fig. 1. *Histological examination of the biopsy of soft tissue tumor at the Th_5–Th_6 vertebra level (hematoxylin and eosin staining, ×200). Plasma cell tumor infiltration with bone destruction (arrow)*

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой диагностированы множественные очаги литической деструкции в костях с наличием мягкотканных компонентов, наиболее крупные из которых с пролабированием в спинномозговой канал определялись на уровнях Th_2-, Th_5–Th_6-, L_3-позвонков (размерами 45 × 47, 64 × 88 и 40 × 46 мм соответственно).

Результаты выполненных исследований позволили предположить развитие у пациента ММ, в связи с чем в последующем выполнено иммунохимическое исследование и выявлена секреция моноклонального белка G λ-типа (40,9 г/л), протеинурия Бенс-Джонса λ-типа (0,88 г/сут). При исследовании аспирата и трепанобиоптата костного мозга плазмоклеточная инфильтрация не обнаружена. В клиническом и биохимическом анализах крови обращали на себя внимание нормохромная анемия (уровень гемоглобина 111 г/л), гиперпротеинемия (уровень общего белка 112,5 г/л).

Пациенту выполнена биопсия мягкотканного образования в области Th_5–Th_6-позвонков и при гистологическом исследовании обнаружены скопления опухолевых плазмоцитов с умеренным ядерным полиморфизмом (рис. 1). При последующем иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD138 плазмоцитами (рис. 2, а), отсутствие экспрессии легких к-цепей иммуноглобулинов (рис. 2, б) и наличие экспрессии легких λ-цепей иммуноглобулинов (рис. 2, в).

На основании результатов проведенного комплексного обследования, согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа по множественной миеломе) (2014 г.) [16], установлен диагноз: ММ с секрецией pIgG λ-типа, протеинурией Бенс-Джонса λ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом и множественными патологическими переломами, массивными внекостными компонентами на уровнях Th_2-, Th_5–Th_6-, L_3-позвонков с компрессией спинного мозга. Стадия IIIA (Durie–Salmon).

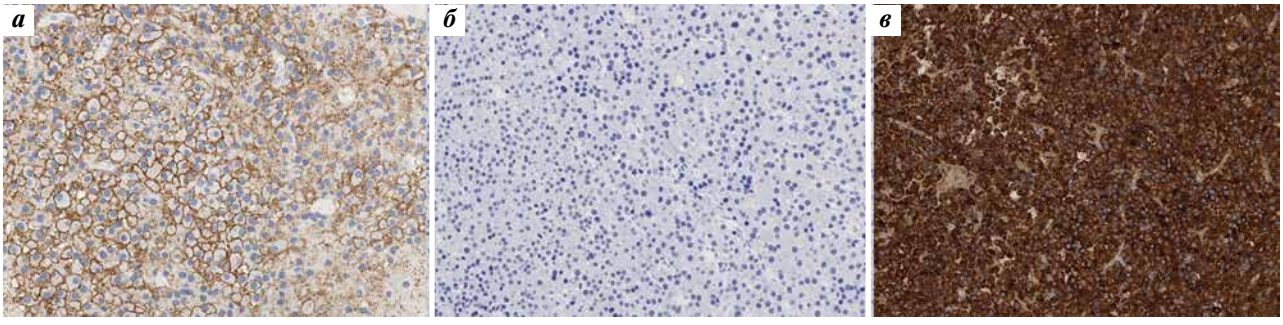

Рис. 2. *Иммуногистохимическое исследование (×400): а – экспрессия CD138; б – отсутствие экспрессии легких к-цепей иммуноглобулинов; в – экспрессия легких λ-цепей иммуноглобулинов*

Fig. 2. *Immunohistochemical examination (×400): a – CD138 expression; б – absence of immunoglobulin light κ chain expression; в – expression of immunoglobulin light λ chain*

BY 4.0

Поскольку пациент не рассматривался в качестве кандидата для последующего проведения ВДХТ с аутоТГСК, то, согласно клиническим рекомендациям, ему была начата терапия даратумумабом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd: даратумумаб 16 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю — в 1–8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели — в 9–24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели — с 25-й недели до прогрессирования; леналидомид по 25 мг внутрь в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов; дексаметазон по 40 мг 1 раз в неделю).

Через 8 дней от начала лечения при изменении положения тела пациент отметил появление интенсивных болей в области лопаток, нарушение чувствительности в конечностях и функции тазовых органов. В неврологическом статусе зафиксирован парез в левой верхней конечности до 2 баллов и нарастание неврологического дефицита до нижней параплегии.

Пациенту была выполнена повторная МРТ грудного отдела позвоночника (рис. 3, 4), результаты которой свидетельствовали о появлении патологического компрессионного перелома тела Th_2-позвонка и дальнейшем увеличении мягкотканного компонента на этом уровне (с 46 × 64 × 32 до 74 × 54 × 38 мм) с прежней распространенностью процесса, компрессией спинного мозга и миелоишемией.

Проведен консилиум в составе нейрохирургов, онкогематологов, анестезиологов-реаниматологов. На основании полученных данных МРТ, свидетельствующих о наличии выраженной компрессии спинного мозга с формированием ранее не определявшихся участков миелоишемии на уровне Th_2—Th_3-позвонков, а также с учетом нарастающей неврологической симптоматики принято решение о необходимости выполнения оперативного вмешательства в объеме декомпрессивной ламинэктомии, субтотального удаления опухоли на уровне Th_2—Th_3-позвонков с резекцией дужек, поперечных отростков, реберно-поперечных суставов и частично тела Th_2-позвонка.

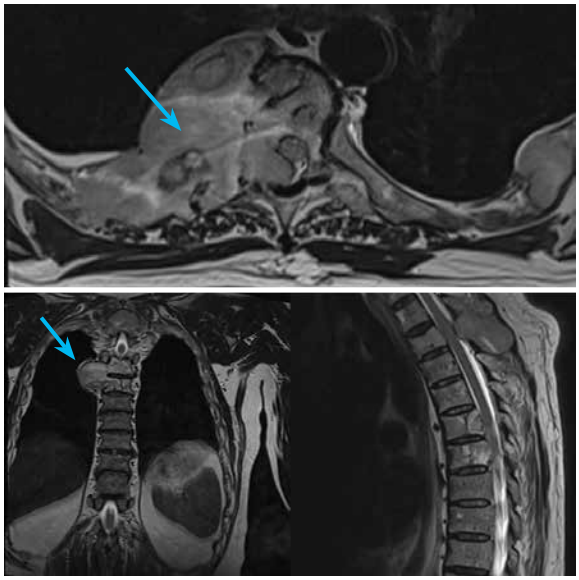

Рис. 3. *Магнитно-резонансные томограммы грудного отдела позвоночника. Мягкотканный компонент (стрелки) в области Th_2-позвонка размерами 74 × 54 × 38 мм с распространением в паравертебральные мягкие ткани дорзально, на межпозвонковые отростки, остистый отросток, в позвоночный канал, с сужением дурального мешка до 9 мм, компрессией и деформацией спинного мозга, очагами миелоишемии*

Fig. 3. *Magnetic resonance images of the thoracic spine. Soft-tissue component (arrows) in the area of the Th_2 vertebral, size 74 × 54 × 38 mm, expanding dorsally into the paravertebral soft tissues, unto the intervertebral processeses, spinous process, into the spinal canal, with narrowing of the dural sac to 9 mm, compression and deformation of the spinal cord, spinal cord infarction*

Рис. 4. *Магнитно-резонансная томограмма грудного отдела позвоночника. Патологический компрессионный перелом тела Th_2-позвонка III степени (стрелка) с формированием очага миелоишемии на фоне компрессии спинного мозга*

Fig. 4. *Magnetic resonance images of the thoracic spine. Grade III pathological compression fracture of the Th_2 vertebral body (arrow) with a spinal cord infarction due to spinal cord compression*

В раннем послеоперационном периоде отмечена положительная динамика в виде восстановления акта дефекации, частичного регресса чувствительных расстройств, преимущественно в левой нижней конечности с уровня Th_3-позвонка, появления спонтанных непроизвольных движений в нижних конечностях.

Через 1 мес после выполненного оперативного вмешательства лекарственная терапия в режиме D-Rd была возобновлена. При оценке противоопухолевого эффекта после 1-го курса лечения (4 введений даратумумаба) зафиксировано снижение секреции патологического иммуноглобулина G λ-типа с 40,9 до 3,5 г/л, белка Бенс-Джонса λ-типа с 0,88 до 0,23 г/сут.

В настоящее время пациенту проводится 4-й курс терапии, выполнено 15 введений даратумумаба.

В межкурсовых интервалах наблюдалась гематологическая токсичность (фебрильная нейтропения), 1 эпизод респираторной вирусной инфекции, повторные эпизоды мочевой инфекции. Других нежелательных явлений не зафиксировано. Пациент отмечает удовлетворительную переносимость проводимого лечения, значимое уменьшение болевого синдрома в позвоночнике. В неврологическом статусе: движения в верхних конечностях в полном объеме, ограничены в нижних конечностях в связи с нижним парапарезом; тонус мышц, а также сухожильные и периостальные рефлексы нижних конечностей снижены;

BY 4.0

наблюдается нарушение поверхностной чувствительности по смешанному типу со снижением в нижних конечностях дистально и преходящими болезненными парестезиями.

По данным МРТ грудного отдела позвоночника, выполненной в декабре 2024 г. (после 15 введений даратумумаба) (рис. 5, б), отмечена положительная динамика: уменьшение зоны миелоишемии на уровне Th_2-позвонка с 40 до 15 мм, уменьшение паравертебрального компонента на уровне Th_5–Th_6-позвонков с 61 × 39 × 56 до 45 × 31 × 31 мм с разрешением явлений стеноза позвоночного канала и миелоишемии на исследуемом уровне.

Пациенту планируется продолжить противоопухолевую терапию в режиме D-Rd с повторной оценкой противоопухолевого эффекта.

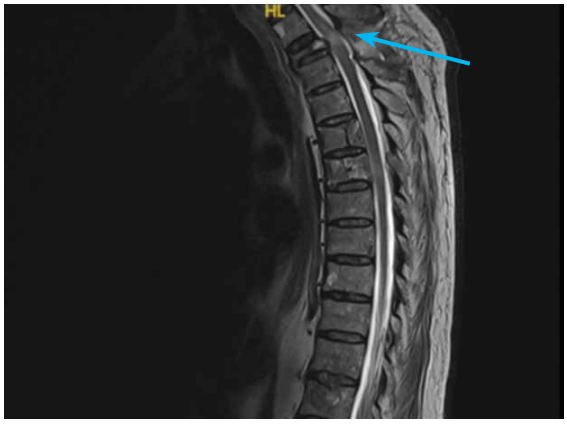

Рис. 5. *Магнитно-резонансная томограмма грудного отдела позвоночника. Картина регресса очага миелоишемии в области патологического перелома тела Th_2-позвонка (стрелка)*

Fig. 5. *Magnetic resonance images of the thoracic spine. Spinal cord infarction regression in the area of pathological fracture of the Th_2 vertebral body (arrow)*

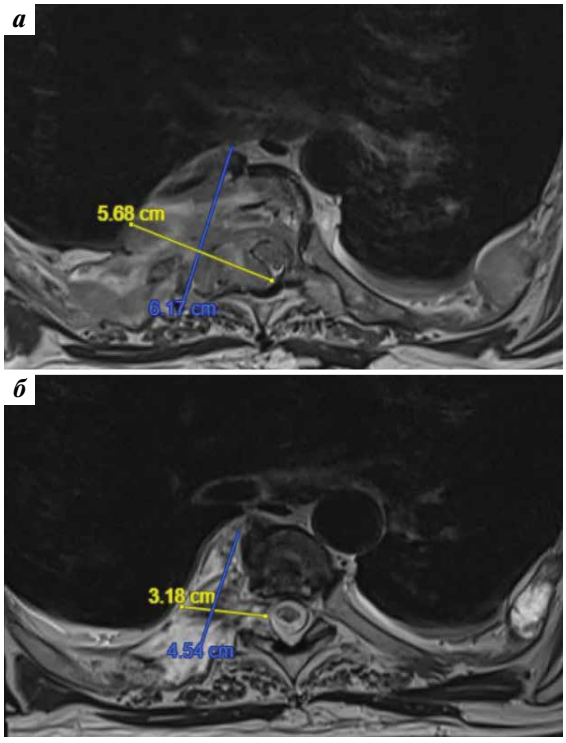

Рис. 6. *Магнитно-резонансные томограммы грудного отдела позвоночника на уровне Th_5–Th_6-позвонков: а – перед началом терапии; б – контрольное исследование через 10 мес (после 15 введений даратумумаба)*

Fig. 6. *Magnetic resonance images of the thoracic spine at the Th_5–Th_6 vertebra level: a – prior to therapy; б – control examination after 10 months (after 15 administrations of daratumumab)*

Обсуждение

В последние годы достигнуты значительные успехи в терапии ММ, однако наличие остеодеструкций и мягкотканных компонентов, вызывающих компрессию спинного мозга, патологические переломы и выраженный болевой синдром, требует персонифицированного подхода. Определение показаний к хирургическому вмешательству наряду с проводимым лекарственным противоопухолевым лечением, применение остеомодифицирующей терапии, а в ряде случаев – локального лучевого метода воздействия, способствуют большему контролю над заболеванием. Однако не всегда возможно определить последовательность применения того или иного метода, и необходимость выполнения хирургического вмешательства может возникнуть на любом этапе. Кроме того, важную роль играет наличие у пациента сопутствующих заболеваний, особенно в дебюте ММ, являющихся одним из факторов отбора больного на последующую ВДХТ с ауто-ТГСК. В такой ситуации обоснована мультидисциплинарная тактика ведения.

Ключевую роль в остеокластогенезе играет сигнальный путь RANK/RANKL/OPG. Процесс ремоделирования кости обусловлен взаимодействием лиганда рецептора активации NF-κB (RANKL) и рецептора активации (RANK), приводящим к дифференцировке остеокластов. Белок OPG нарушает эту связь, инактивируя RANKL, в результате остеокластогенез подавляется. При развитии ММ наблюдается избыточная секреция RANKL, повышается активность остеокластов, возникает резорбция кости. Факторы роста, высвобождаемые в процессе резорбции, инициируют рост опухолевых клеток. Большое значение имеет взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками микроокружения, вызывающее выработку факторов, которые наряду с остеокластами стимулируют ангиогенез и способствуют устойчивости опухоли к проводимой химиотерапии [17].

В исследовании E. Terpos и соавт. было показано, что увеличение сывороточного растворимого RANKL коррелировало с активностью как остеолитического процесса, так и ММ в целом, являясь независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость [18].

Использование даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd) в 1-й линии терапии ММ у больных, не являющихся кандидатами для последующей ВДХТ и ауто-ТГСК, основано на механизме действия этих агентов и результатах ключевого

BY 4.0

анализа MAIA III фазы. В исследование были включены 737 пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами для последующей ВДХТ и ауто-ТГСК и рандомизированных на 2 группы. В одной группе больные получали терапию D-Rd (1-я группа), в другой – Rd (2-я группа). Согласно результатам, полученным при медиане наблюдения 64,5 мес, в 1-й группе (в том числе в подгруппах с высоким цитогенетическим риском, наличием экстрамедуллярных плазмоцитом, с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 75 лет) сохранялось преимущество в достижении выживаемости без прогрессирования, отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ-негативного статуса) и устойчивого МОБ-негативного статуса по сравнению с больными, которым даратумумаб не вводили (61,9 % против 34,4 %, p <0,0001; 32,1 % против 11,1 %, p <0,0001; 18,8 % против 4,1 %, p <0,0001 соответственно). Частота общего ответа в группе D-Rd составила 92,9 %, а в группе Rd – 81,6 % (p <0,0001). Применение режима D-Rd снижало риск смерти на 34 %. Медиана общей выживаемости в группе D-Rd не была достигнута, в то время как во 2-й группе она составила 65,5 мес. При длительном наблюдении >5 лет сохранялся управляемый профиль безопасности даратумумаба. Наиболее часто отмечались эпизоды пневмонии и нейтропении III–IV степени [11].

Согласно обновленным данным, при медиане наблюдения 89,3 мес в группе пациентов, получавших даратумумаб, риск смерти был ниже на 33 % по сравнению со 2-й группой. Медиана общей выживаемости составила 90,3 мес против 64,1 мес соответственно (p <0,0001). Отмечено, что медиана времени до начала 2-й линии терапии в группе D-Rd не была достигнута, тогда как в группе Rd составила 42,4 мес (p <0,0001) [19].

В представленном нами наблюдении наличие у пациента массивных мягкотканных компонентов в области грудных позвонков с компрессией спинного мозга и очагами миелоишемии, возникновение компрессионного патологического перелома тела Th_2-позвонка с неврологическим дефицитом определили необходимость применения мультидисциплинарного подхода. В кратчайшие сроки с момента появления и нарастания неврологического дефицита выполнено хирургическое вмешательство с последующей инициацией лекарственной противоопухолевой терапии (режим D-Rd), проводимой с положительным клиническим эффектом и удовлетворительной переносимостью, без значимых нежелательных явлений. Отмечено, что уже после 1-го курса терапии (4 введений даратумумаба) зафиксировано значимое уменьшение секреции парапротеина – на 91 %, а в процессе лечения – уменьшение мягкотканных компонентов (на уровне Th_5–Th_6-позвонков – на 60 % с разрешением стеноза и очагов миелоишемии).

Наши результаты полностью согласуются с данными литературы, а своевременно выполненное хирургическое вмешательство в сочетании с высокоэффективным режимом D-Rd, применяемым в 1-й линии, позволяют надеяться на благоприятный исход и улучшение качества жизни пациента в целом.

Вероятно, что с внедрением оценки сывороточного RANKL в рутинную клиническую практику наряду с углубленным пониманием особенностей патогенеза поражения костей при ММ станет возможным распределять пациентов на группы риска и разрабатывать новые стратегии лечения, направленные на сигнальный путь RANK/RANKL/OPG.

Заключение

Успехи в терапии ММ, применение новых высокоэффективных комбинаций лекарственных агентов в дебюте заболевания способствуют увеличению выживаемости во всех подгруппах пациентов, в том числе высокого риска. Наличие костных плазмоцитом с мягкотканными компонентами и компрессией спинного мозга, возникновение компрессионных патологических переломов тел позвонков ухудшают прогноз, повышая вероятность появления и быстрого нарастания неврологического дефицита на любом этапе. Мультидисциплинарный подход к тактике ведения пациента в такой ситуации, определение показаний к объему и срокам выполнения хирургического вмешательства повышают вероятность благоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Mateos M.V., Fink L., Koneswaran N. et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. BMC Cancer 2020;20(1):170. DOI: 10.1186/s12885-020-6596-y
3. Di Giuliano F., Picchi E., Muto M. et al. Radiological imaging in multiple myeloma: review of the state-of-the-art. Neuroradiology 2020;62(8):905–23. DOI: 10.1007/s00234-020-02417-9
4. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами. Гематология и трансфузиология 2017;62(2):75–82. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-75-82
Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Clinical features of the extramedullary disease in multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2017;62(2):75–82. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-75-82
5. Семочкин С.В. Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе. Медицинский совет 2023;17(11):75–88. DOI: 10.21518/ms2023-238
Semochkin S.V. Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2023;(11):75–89. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-238

BY 4.0

6. Giuliani N., Colla S., Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL). Exp Hematol 2004;32(8):685–91. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.03.015
7. Liu J.P., Yao X.C., Wu Y. et al. Analysis of the efficacy of separation surgery for severe neurological compression in multiple myeloma: a retrospective analysis of 35 cases. European Spine Journal 2024;33(11):4292–4301. DOI: 10.1007/s00586-024-08269-8
8. Milavec H., Ravikumar N., Syn N.L. et al. Surgical management of multiple myeloma with symptomatic involvement of the spine. Int J Spine Surg 2020;14(5):785–94. DOI: 10.14444/7112
9. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
10. Facon T., Cook G., Usmani S.Z. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Leukemia 2022;36(4):1066–77. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
11. Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) *versus* lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 Maia study. HemaSphere 2023;7(S2):14–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed
12. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood 2020;136(8):936–45. DOI: 10.1182/blood.2020005288
13. Jakubowiak A.J. et al. Daratumumab improves depth of response and progression-free survival in transplant-ineligible, high-risk, newly diagnosed multiple myeloma. Oncologist 2022;27(7):e589–e96. DOI: 10.1093/oncolo/oyac067
14. Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in myeloma bone niche: A rational basis for the use of anti-CD38 immunotherapy to inhibit osteoclast formation. Oncotarget 2017;8(34);56598–611. DOI: 10.18632/oncotarget.17896
15. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. Онкогематология 2010;1(21–31).
Semochkin S.V. The biological basis of the use of immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncogematology 2010;1(21–31).
16. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
17. Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia 2009;23(3);435–41. DOI: 10.1038/leu.2008.336
18. Terpos E., Szydlo R., Apperley J.F. et al. Soluble receptor activator of nuclear factor B ligand–osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. Blood 2003;102(3):1064–9. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0380.
19. Facon T., Kumar Sh., Orlowski R.Z. et al. Abstract P968. Final survival analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA study. Presentation during EHA, 2024. Available at: https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421032/thierry.facon.final.survival.analysis.of.daratumumab.plus.lenalidomide.and.html

Вклад авторов
М.М. Давыдов, П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение рукописи;
Ю.Е. Рябухина: анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Р.Л. Камбиев, В.Н. Рашидов: выполнение диагностических и лечебных процедур, наблюдение за пациентом, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
К.М. Кулаков, А.В. Меладзе: анализ и интерпретация данных;
О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических и лечебных процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение за пациентом.
Authors' contributions
M.M. Davydov, P.A. Zeynalova: development of research design, scientific editing of the article, scientific consulting, final approval of the manuscript;
Yu.E. Ryabukhina: data analysis and interpretation, analysis of publications on the topic of the article, article writing;
R.L. Kambiev, V.N. Rashidov: performing diagnostic and therapeutic procedures, monitoring the patient, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, article writing;
K.M. Kulakov, A.V. Meladze: data analysis and interpretation;
O.L. Timofeeva: performing diagnostic and therapeutic procedures, analyzing and interpreting data, monitoring the patient.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.М. Давыдов / M.M. Davydov: https://orcid.org/0000-0001-5038-9307
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: https://orcid.org/0000-0001-8443-8816
Р.Л. Камбиев / R.L. Kambiev: https://orcid.org/0000-0003-3694-4698
В.Н. Рашидов / V.N. Rashidov: https://orcid.org/0009-0008-7692-2091
К.М. Кулаков / K.M. Kulakov: https://orcid.org/0009-0007-5831-7288
А.В. Меладзе / A.V.Meladze: https://orcid.org/0009-0007-0815-0627
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: https://orcid.org/0000-0002-6229-7300

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 26.12.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 26.12.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37

Зубчатые аденомы толстой кишки: от гистологической картины до молекулярно-генетического патогенеза

Т.С. Давыдкина, И.А. Карасев, А.М. Строганова, А.С. Вишневский, А.А. Салимова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

***Контакты**: Татьяна Сергеевна Давыдкина davydkinatanya@mail.ru*

Цель исследования *– изучить клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики зубчатых образований колоректальной локализации.*

Материалы и методы. *В исследование вошли 73 пациента в возрасте от 28 до 84 лет с 92 зубчатыми образованиями толстой кишки, выявленными при колоноскопии с биопсией. Средний возраст мужчин составил 64,5 года, женщин – 54,7 года. Проведены морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.*

Результаты. *По данным морфологического исследования, чаще всего обнаруживались сидячие зубчатые аденомы (sessile serrated adenomas, SSA) толстой кишки (47,5 %). Гиперпластические полипы (hyperplastic polyp, HP) и традиционные зубчатые аденомы (traditional serrated adenoma, TSA) встречались реже и с одинаковой частотой (по 25,4 %). Наиболее типичным расположением для SSA оказалась правая половина толстой кишки, для TSA – левая. HP встречались равномерно в обеих половинах толстой кишки. При иммуногистохимическом исследовании подтипов образований значимых отличий в экспрессии маркеров не обнаружено. В 50 % SSA выявлена мутация в гене BRAF, в 41,7 % HP имелась генетическая мутация BRAF, в 16,6 % – мутация KRAS. В 58,4 % TSA была выявлена мутация KRAS, в 8,3 % – BRAF, а в 33,3 % мутация генов отсутствовала.*

Заключение. *Установлено, что типы зубчатых аденом имеют существенные различия в зависимости от пола и возраста пациентов, а также от структуры ДНК. Кроме того, они различаются по молекулярно-генетическим характеристикам.*

Ключевые слова: *зубчатая аденома, колоректальный рак, традиционная зубчатая аденома, гиперпластический полип, мутация KRAS, мутация BRAF*

Для цитирования: *Давыдкина Т.С., Карасев И.А., Строганова А.М. и др. Зубчатые аденомы толстой кишки: от гистологической картины до молекулярно-генетического патогенеза. MD-Onco 2025;5(1):32–7.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37

Serrated adenomas of the colon: from histological picture to molecular and genetic pathogenesis

T.S. Davydkina, I.A. Karasev, A.M. Stroganova, A.S. Vishnevsky, A.A. Salimova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

***Contacts**: Tatiana Sergeevna Davydkina davydkinatanya@mail.ru*

Aim. *To study the clinical, morphological and molecular genetic characteristics of serrated formations of colorectal localization.*

Materials and methods. *The study included 73 patients aged from 28 to 84 years with 92 serrated colon formations, who underwent colonoscopy with biopsy. The average age of men is 64.5 years, for women – 54.7 years. Next, a morphological, immunohistochemical and molecular genetic study was carried out.*

Results. *According to histological examination, sessile serrated adenomas (SSA) of the colon were most often found (47.5 %), hyperplastic polyp (HP) and traditional serrated adenoma (TSA) were found less frequently and with the same frequency (25.4 % each). The most typical location for SSA was the right half of the colon, for TSA – the left. HP was determined evenly in both halves of the colon. An immunohistochemical study of the subtypes revealed no significant differences in the expression of markers. In 50 % of SSA, a mutation in the BRAF gene was detected, 41.7 % of HP had a genetic mutation of BRAF, 16.6 % had a mutation of KRAS. In 58.4 % of TSA, a KRAS mutation was detected, in 8.3 % – BRAF, and in 33.3 % there was no gene mutation.*

Conclusion*. As a result of our study, it was found that the types of serrated adenomas have significant differences depending on the gender and age of the patients, as well as on the DNA structure. In addition, they differ in molecular genetic characteristics.*

Keywords: *serrated adenoma, colorectal cancer, traditional serrated adenoma, hyperplastic polyp, KRAS mutation, BRAF mutation*

BY 4.0

For citation: *Davydkina T.S., Karasev I.A., Stroganova A.M. et al. Serrated adenomas of the colon: from histological picture to molecular and genetic pathogenesis. MD-Onco 2025;5(1):32–7.*
DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-32-37

Введение

Колоректальный рак (КРР) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, связанной с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Он занимает 2-е место среди причин смерти от рака в США и 4-е место – во всем мире [1]. КРР представляет собой общую конечную точку широкого спектра генетических (генные мутации, хромосомные аномалии) и эпигенетических изменений, происходящих в нормальных клетках толстой кишки. «Нормальный» эпителий толстой кишки эволюционирует в сторону предраковых поражений, которые приводят к развитию КРР. Предполагают, что в ~85 % случаев КРР развивается в результате злокачественной трансформации доброкачественных образований толстой кишки [2]. Гистологически полипы толстой кишки могут иметь характеристики обычных аденом (трубчатых, тубуловорсинчатых и ворсинчатых), зубчатых поражений и других полипов, таких как ювенильные и воспалительные.

До 2010 г. зубчатые поражения толстой кишки, как правило, считались «безвредными» образованиями и регистрировались патологами и гастроэнтерологами как гиперпластические полипы (hyperplastic polyp, HP) [3].

Однако последние данные показали, что они могут иметь высокий потенциал для развития колоректальной карциномы. Поэтому в классификации Всемирной организации здравоохранения были выделены несколько категорий зубчатых поражений: HP, сидячие зубчатые аденомы (sessile serrated adenomas, SSA), традиционные зубчатые аденомы (TSA) и неклассифицированные зубчатые аденомы. Наиболее распространенными предшественниками колоректальной карциномы являются SSA и TSA [4, 5]. В последние годы проведено несколько исследований, акцентирующих внимание на морфологических и молекулярных аспектах данных образований, что привело к пониманию их патогенеза, диагностических и прогностических критериев. Многие авторы четко описали механизмы последовательности «аденомы – карциномы», однако встречаются немногочисленные публикации, посвященные КРР, связанному с зубчатыми образованиями.

Цель исследования – изучение морфологических, молекулярно-генетических критериев зубчатых образований толстой кишки.

Материалы и методы

За период с 01.01.2024 по 01.09.2024 в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина обследованы 73 пациента с 92 зубчатыми образованиями колоректальной локализации, которым была проведена колоноскопия с биопсией с морфологическим и последующим молекулярно-генетическим исследованием. Возраст пациентов варьировал от 28 до 84 лет и в среднем составил 61,7 года. Средний возраст мужчин составил 64,5 года, женщин – 54,7 года (табл. 1).

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, шифф-реактивом в сочетании с альциановым синим. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью иммуностейнеров Leica Bond-maX (Германия) и Ventana Beuch Mark Ultra (США). Иммуногистохимическая панель включала антитела к Desmin, Podoplanin (D2-40), CK20, CD34, Ki-67, Muc-6, CEA, CDX2. Результаты иммуногистохимической диагностики трактовали на основании качественной и полуколичественной оценки. Для определения мутаций использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением наборов реагентов от фирм производителей. Концентрацию и соотношение A260/A280 выделенной ДНК определяли спектрофотометрически на приборе NanoDrop Lite.

Таблица 1. *Распределение пациентов с зубчатыми аденомами по полу и возрасту*
Table 1. *Distribution of the patients with serrated adenomas per sex and age*

Пациенты Patient	**Число пациентов, *n*** Number of patients, *n*					
	20–39 лет 20–39 years	**40–49 лет** 40–49 years	**50–59 лет** 50–59 years	**60–69 лет** 60–69 years	**70–79 лет** 70–79 years	**≥80 лет** ≥80 years
Женщины Women	9	6	15	12	11	3
Мужчины Men	0	8	5	9	13	1

BY 4.0

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 6.0, используя U-тест Манна–Уитни и корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты

Эпителиальные образования локализовались преимущественно в восходящем и сигмовидном отделах ободочной кишки, при этом у мужчин, в отличие от женщин, они обнаруживались практически равномерно во всех отделах. Размеры образований варьировали от 0,5 до 3,5 см. Чаще всего выявляли SSA толстой кишки (47,5 % наблюдений). HP и TSA встречались реже и с одинаковой частотой (25,4 %).

В процессе сравнительного анализа между различными подтипами зубчатых аденом и их расположением в толстой кишке были получены следующие результаты. Наиболее характерным местоположением SSA являлась правая часть толстой кишки, тогда как TSA чаще встречались в левой части. HP распределялись равномерно по обеим половинам толстой кишки (табл. 2).

При морфологическом исследовании полученного материала учитывали прежде всего архитектурные особенности зубчатого образования.

Для HP характерен зубчатый профиль крипт, который в основном наблюдается в верхней трети и в поверхностном эпителии: крипты прямые, длинные, с расширением к поверхности, а пролиферативная зона симметрична и не имеет признаков дисплазии. В HP, как правило, не отмечается признаков клеточной атипии; исключением служат HP, бедные муцином (MPHP), в ядрах которых иногда присутствуют изменения, предположительно носящие реактивный характер.

В HP крипты прямые и удлиненные, с зубчатой архитектурой, ограниченной верхними двумя третями крипт, и клетки показывают только минимальную цитологическую атипию. Были идентифицированы 2 варианта HP: микровезикулярные HP (MVHP) и HP, богатые бокаловидными клетками (GCHP). GCHP, как следует из их названия, демонстрируют повышенное количество бокаловидных клеток, тогда как MVHP распознаются по наличию небольших «капелек» (микровезикулярных) муцина в цитоплазме большинства клеток. MVHP считаются предшественниками SSA (рис. 1).

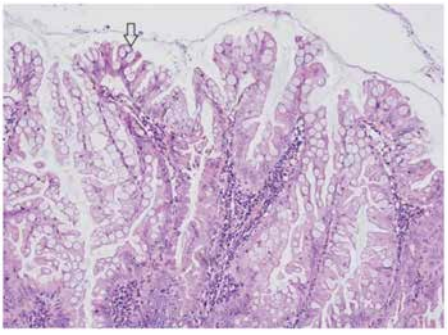

Рис. 1. *Гистологическая картина гиперпластического полипа. Стрелка указывает на везикулы муцина. Окраска гематоксилином и эозином*

Fig. 1. *Histological picture of a hyperplastic polyp. Arrow points at mucin vesicles. Hematoxylin and eosin staining*

SSA представляют собой 2-й по распространенности тип зубчатых поражений и наряду с TSA считаются предшественниками КРР. Основной и патогномоничной гистологической особенностью, которая отличает SSA от HP, является наличие архитектурно

Таблица 2. *Локализация подтипов зубчатых аденом*

Table 2. *Locations of serrated adenoma subtypes*

Локализация Location	Количество аденом по подтипам, *n* Number of detected adenomas per subtype, *n*			Всего, *n* Total, *n*
	HP	SSA	TSA	
Слепая кишка Caecum	1	9	1	11
Восходящая кишка Ascending colon	9	12	5	26
Поперечно-ободочная кишка Transverse colon	4	6	3	13
Нисходящая кишка Descending colon	4	5	3	12
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	10	4	8	22
Прямая кишка Rectum	5	0	3	8

Примечание. *HP – гиперпластические полипы (hyperplastic polyp); SSA – сидячие зубчатые аденомы (sessile serrated adenomas); TSA – традиционные зубчатые аденомы (traditional serrated adenoma).*

Note. *HP – hyperplastic polyp; SSA – sessile serrated adenomas; TSA – traditional serrated adenoma.*

BY 4.0

искаженных зубчатых крипт, что является результатом перекрытия изменений в пролиферативной зоне крипт. Чтобы считаться диагностической для SSA, крипта должна демонстрировать по крайней мере 1 из следующих гистологических особенностей:

- горизонтальный рост вдоль слизистой оболочки (крипта в форме буквы L или перевернутой буквы T);
- расширение основания крипты (базальная треть крипты);
- зубцы, простирающиеся в основание крипты;
- асимметричная пролиферация (смещение зоны пролиферации от основания к латеральной стороне).

В SSA могут отмечаться признаки «обычной» дисплазии (ядра несколько увеличиваются в размерах, становятся удлиненными, гиперхромными, с четко визуализируемыми ядрышками, цитоплазма – более базофильной), однако наряду с ней встречаются фокусы зубчатой дисплазии (рис. 2).

TSA обладает более сложной архитектурой, характеризующейся образованием коротких крипт, которые

Рис. 2. *Гистологическая картина сидячей зубчатой аденомы (SSA). Крипты L- и T-образной формы выделены стрелками. Окраска гематоксилином и эозином*

Fig. 2. *Histological picture of sessile serrates adenoma (SSA). L- and T-shaped crypts are shown by arrows. Hematoxylin and eosin staining*

отходят от основной крипты под прямым углом и имеют зубчатую структуру в поверхностном отделе. Помимо необычной формы образований, к диагностическим критериям TSA относятся зубчатые очертания желез. SSA показывают искаженную ворсинчатую (нитевидную) или трубчато-ворсинчатую архитектуру, и во многих случаях ворсинки имеют луковичные кончики. С цитологической точки зрения TSA преимущественно состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой и базальным/центральным удлиненным ядром (ступенчатыми ядрами). Для TSA характерно наличие дисплазии низкой степени (low grade) на всем протяжении эпителия и крипты (рис. 3).

Довольно редко встречаются смешанные зубчатые аденомы (mixed polyps), которые состоят чаще всего из

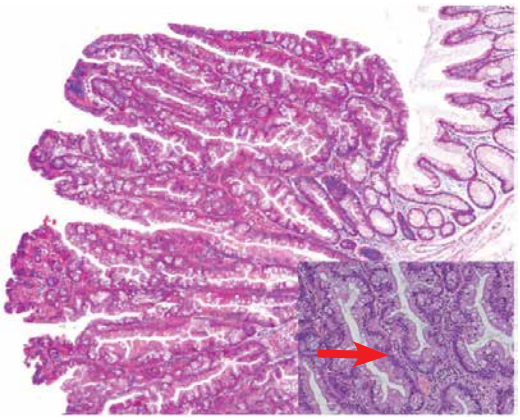

Рис. 3. *Гистологическая картина традиционной зубчатой аденомы (TSA). Пенициллярные ядра обозначены на вставке стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином*

Fig. 3. *Histological picture of traditional serrated adenoma (TSA). Penicillate nuclei are shown in the inset by an arrow. Hematoxylin and eosin staining*

SSA в сочетании с TSA или HP в сочетании с TSA, причем TSA с признаками дисплазии.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало, что в HP при использовании антител к CK20 наблюдается экспрессия как в поверхностном эпителии, так и в верхней трети крипт. В SSA экспрессия была неравномерной, преимущественно сосредоточенной в верхних отделах крипт, тогда как в TSA она также проявлялась неравномерно, но распределялась вдоль всей крипты.

Экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 и его интенсивность определялись симметрично в нижней трети крипт HP (пролиферативной зоне), очагово и несимметрично – вдоль длины крипт у SSA. Для TSA характерно интенсивное окрашивание эктопических крипт, особенно их поверхностного эпителия, в результате чего наблюдается диффузное окрашивание. Применение антител к Muc-6 продемонстрировало отсутствие экспрессии в HP и TSA и локальную слабую активность, преимущественно в основаниях крипт, у SSA.

Следующим этапом исследования стало проведение генетического анализа. По данным нашего исследования, в SSA в 50 % случаев выявлена мутация в гене *BRAF*, в остальных случаях мутация не определялась. HP имели генетическую мутацию *BRAF* в 41,7 % случаев, мутацию *KRAS* – в 16,6 %, в 41,7 % случаев отсутствовали мутации генов *BRAF* и *KRAS*. У TSA мутация *KRAS* выявлена в 58,4 % случаев, *BRAF* – в 8,3 %, а в 33,3 % случаев мутация генов вообще отсутствовала. Однако статистически значимых различий между подвидами образований по молекулярно-генетическому профилю не обнаружено.

BY 4.0

Обсуждение

Наше исследование подтверждает важность подробного изучения зубчатых образований толстой кишки. Все 3 подтипа образований имеют уникальные структуры, отличающиеся друг от друга. Это касается и морфологии, и молекулярно-генетического профиля, и иммуногистохимического фенотипа.

На основе проведенного нами анализа установлено, что характерной для SSA локализацией является правая половина толстой кишки, тогда как для TSA – левая половина, что подтверждает выводы большинства исследований зарубежных экспертов [6]. HP выявлялись равномерно в обеих половинах толстой кишки.

Многие зарубежные авторы акцентировали внимание на локализации зубчатых образований, а не на гистологическом типе [7]. Исходя из этого, аденомы, обнаруженные в правой половине толстой кишки, должны больше настораживать с точки зрения возможности развития КРР, чем аденомы, обнаруженные на левой стороне.

Наряду с особенностями иммунофенотипа HP, TSA и SSA у каждого из этих подтипов зубчатых аденом есть свои отличительные характеристики, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики между этими подтипами. В частности, большую практическую ценность имеют иммуногистохимические маркеры, используемые для исследования аденом с дисплазией и малигнизацией.

Результаты выполненного нами генетического анализа зубчатых аденом согласуются с данными зарубежных авторов, проводивших исследования в Корее, США, Швейцарии и Австралии [8]. Генетический профиль TSA, представленный в отдельных зарубежных научных публикациях, имеет некоторые отличия от данных нашего исследования [8, 9].

Согласно имеющимся данным, в 36–77 % случаев выявлялась мутация *BRAF*, а лишь в 8–9 % случаев – *KRAS*. Однако есть публикации, где представлены результаты генетических исследований TSA, которые могут быть сопоставимы с нашими [10]. В их число входит исследование, проведенное японскими коллегами S. Sekine и соавт., в ходе которого было установлено, что мутация *KRAS* встречается чаще в TSA, но при более внимательном изучении были обнаружены генетические изменения в данном подтипе, такие как PTPRK-RSPO3 и RNF43, которые приводят к активации WNT-путей, также относящихся к *KRAS* или *BRAF* [10].

Научное исследование молекулярно-генетических особенностей данных образцов является одним из важнейших направлений в комплексном исследовании. Оно имеет важное значение для изучения их генетических особенностей и структуры. H. Yang и соавт. выделили 2 пути развития SSA толстой кишки. Первый путь заключается в трансформации из нормальной слизистой оболочки под воздействием мутации *BRAF* p.V600E+. Второй путь связан с микровезикулярным подтипом, который также включает указанную мутацию, но требует дополнительного метилирования других генов [11].

Для трансформации из SSL в SSL с клеточной дисплазией ключевым фактором является MLH-мутирование, которое впоследствии может привести к развитию карциномы толстой кишки (CpG+MSI-H). Таким образом, определение молекулярно-генетического профиля становится необходимым элементом комплексного обследования пациента с зубчатыми аденомами толстой кишки.

Заключение

Зубчатые колоректальные образования, определяемые ранее как HP с небольшим или нулевым злокачественным потенциалом, в настоящее время представляют собой разнообразную группу поражений, подверженных неопластической трансформации с иногда благоприятными, а иногда очень неблагоприятными прогнозами. Активное изучение зубчатых образований позволило разработать специфические методы эндоскопической визуализации и описать ряд их эндоскопических признаков. Однако нередко на основании одних только эндоскопических признаков не удается четко определить тип образования. В связи с этим остается необходимым морфологический контроль выявляемых в толстой кишке образований. Однако классификация, основанная на морфологических критериях, недостаточно точна и не позволяет корректно оценить потенциал малигнизации, в связи с чем требует дополнительной оценки с позиций молекулярно-генетического профиля. Знание молекулярных путей их неопластической эволюции является важной областью исследований не только для фундаментальной науки, но и для возможных клинических исследований, на основе которых должны быть определены точные протоколы последующего скрининга. Крайне важным является комплексный клинико-морфологический подход к изучению зубчатых аденом толстой кишки с обязательной оценкой молекулярно-генетического профиля.

BY 4.0

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
2. Strum W.B. Colorectal adenomas. N Engl J Med 2016;374(11):1065–75. DOI: 10.1056/NEJMra1513581
3. Longacre T.A. Fenoglio-Preiser C.M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990;14(6):524–37. DOI: 10.1097/00000478-199006000-00003
4. Batts K.P. The pathology of serrated colorectal neoplasia: practical answers for common questions. Mod Pathol 2015;28(Suppl 1):S80–7. DOI: 10.1038/modpathol.2014.130
5. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D.C. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. Am J Surg Pathol 2003;27(1):65–81. DOI: 10.1097/00000478-200301000-00008
6. Yang H.M., Mitchell J.M., Sepulveda J.L., Sepulveda A.R. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. Arch Pathol Lab Med 2015;139(6):730–41. DOI: 10.5858/arpa.2014-0424-RA
7. Kim K.M., Lee E.J., Ha S. et al. Molecular features of colorectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea. Am J Surg Pathol 2011;35(9):1274–86. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318224cd2e
8. Yamine L., Scapulatempo-Neto C., Reis R.M., Guimarães D.P. The serrated pathway in colorectal carcinogenesis. World J Gastroenterol 2014;20(10):2634–40. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634
9. Clouston A.D., Walker N.I. Polyps and tumour-like lesions of the large intestine. In: Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Ed. by N.A. Shepherd, B.F. Warren, G.T. William et al. 5th edn. Wiley-Blackwell, 2013. Pp. 647–684.
10. Sekine S., Yamashita S., Tanabe T. et al. Frequent PTPRK–RSPO3 fusions and RNF43 mutations in colorectal traditional serrated adenoma. J Pathol 2016;239(2):133–8. DOI: 10.1002/path.4709
11. Yang H.M., Mitchell J.M., Sepulveda J.L., Sepulveda A.R. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. Arch Pathol Lab Med 2015;139(6):730–41. DOI: 10.5858/arpa.2014-0424-RA

Вклад авторов
Т.С. Давыдкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи;
И.А. Карасев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;
А.М. Строганова: разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ данных;
А.С. Вишневский: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.А. Салимова: написание текста статьи.
Authors' contributions
T.S. Davydkina: development of the concept and design of research, collection and processing of material, statistical analysis, article writing;
I.A. Karasev: development of the research concept and design, editing of the article;
A.M. Stroganova: development of the research concept and design, statistical data analysis;
A.S. Vishnevsky: collecting and processing the material, article writing;
A.A. Salimova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Т.С. Давыдкина / T.S. Davydkina: https://orcid.org/0000-0002-1787-1019
И.А. Карасев / I.A. Karasev: https://orcid.org/0000-0002-7025-970X
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: https://orcid.org/0000-0002-7297-5240
А.С. Вишневский / A.S. Vishnevskii: https://orcid.org/0009-0005-7048-5669
А.А. Салимова / A.A. Salimova: https://orcid.org/0000-0002-5614-8405

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.12.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 11.12.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-38-46

Гиперферритинемия как онкомаркер

Ю.В. Топникова, Е.В. Невзорова

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392036 Тамбов, ул. Интернациональная, 33

***Контакты**: Юлия Викторовна Топникова yulia.smirno@mail.ru*

Уровень сывороточного ферритина повышен при многих злокачественных новообразованиях. Концентрацию ферритина в сыворотке следует рассматривать как клинически полезный опухолевый маркер при онкологии, демонстрирующий значимый и простой параметр для мониторинга активности заболевания.
Цель работы – представить клинический случай пациентки 74 лет с диагнозом «метастазы костей и легких без первичного образования, IV стадия, 2-я клиническая группа» (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: С79.5. Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга), определить диагностическую и прогностическую ценность показателей ферритина при некоторых типах рака.
Из-за ухудшения состояния в виде нарастания слабости, болей в костях, отказа от пищи пациентка обратилась к онкологу и была направлена на госпитализацию в терапевтическое отделение с основным диагнозом «D50.9. Железодефицитная анемия неуточненная» и сопутствующим диагнозом «саркома Капоши кожи?». В биохимическом анализе крови отмечались высокие значения ферритина.
Представленный клинический случай демонстрирует диагностическую и прогностическую ценность уровня ферритина не только как «депо железа», но и как белка острой фазы. Известно, что аберрантная экспрессия ферритина тесно связана со многими злокачественными новообразованиями, а повышенные значения ферритина сопровождают тяжелые заболевания. В случае нашей пациентки повышение данного параметра указывало на прогрессирование онкологического процесса.

***Ключевые слова:** ферритин, гиперферритинемия, анемия тяжелой степени, множественная миелома, вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга, метастазы костей и легких без первичного образования*

***Для цитирования:** Топникова Ю.В., Невзорова Е.В. Гиперферритинемия как онкомаркер. MD-Onco 2025;5(1):38–46. DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-38-46*

Hyperferritinemia as a tumor marker

Yu.V. Topnikova, E.V. Nevzorova

G.R. Derzhavin Tambov State University; 33 Internatsionalnaya St., Tambov 392036, Russia

***Contacts**: Yuliya Viktorovna Topnikova yulia.smirno@mail.ru*

The level of serum ferritin is elevated in many malignant tumors. Ferritin concentration in serum should be considered a clinically useful tumor marker representing a significant and simple parameter for disease activity monitoring.
Aim of the work is to present a clinical case of a 74-year-old female patient with a diagnosis of "bone and lung metastases without primary tumor, stage IV, 2nd clinical group" (per the International Classification of Diseases 10th revision: C79.5. Secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow), determine diagnostic and prognostic value of ferritin levels in some types of cancer.
Due to worsening condition in the form of increased fatigue, bone pain, food refusal, the patient sought a consultation with an oncologist and was referred for hospitalization in a therapy unit with the main diagnosis of "D50.9. Iron deficiency anemia, unspecified" and concomitant diagnosis of "Kaposi's sarcoma of the skin?" Biochemical blood work showed high ferritin levels. The presented clinical case demonstrated high diagnostic and prognostic value of ferritin level as not only iron depot but also as an acute phase protein. It is known that aberrant ferritin expression is associated with various malignant neoplasms, and high ferritin levels accompany severe diseases. In the case of our patient, the increase in this parameter showed progression of oncological process.

***Keywords:** ferritin, hyperferritinemia, severe anemia, multiple myeloma, secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow, bone and lung metastases without primary tumor*

***For citation:** Topnikova Yu.V., Nevzorova E.V. Hyperferritinemia as a tumor marker. MD-Onco 2025;5(1):38–46. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-38-46*

BY 4.0

Введение

Датские ученые провели исследование, в ходе которого выяснилось, что гиперферритинемия – повышение в крови концентрации белкового комплекса ферритина – напрямую связана с продолжительностью жизни. Высокий уровень этого соединения (400–600 мкг/л при норме 200–300 мкг/л) увеличивает риск гибели от онкологии, болезней печени и других патологий. Повышение уровня ферритина сопровождает рост опухолей. Новообразованиям для жизнедеятельности требуется железо, которое организм «убирает» внутрь ферритина, тем самым замедляя рост раковых клеток [1].

Хотя ферритин прежде всего считается цитоплазматическим белком, он также локализуется в ядре, митохондриях и лизосомах, небольшая часть ферритина выявляется в сыворотке. Как основной белок, запасающий железо, ферритин содержит около 4,5–5 тыс. атомов железа и обнаруживается в большинстве живых клеток животных, растений, бактерий и водорослей [2, 3]. Ферритин играет критически важную роль во многих физиологических и связанных с заболеваниями процессах, включая регуляцию микроокружения опухоли и иммунный метаболизм [4]. В частности, ферритин участвует в процессе ферроптоза – способа запрограммированной гибели клеток [5]. Ферроптоз отличается от других классов гибели клеток, например апоптоза, аутофагии и пироптоза [6, 7], поскольку они связаны с накоплением железа и известны сопутствующим увеличением перекисного окисления липидов. Участие ферритина в ферроптозе «актуально» при онкологических заболеваниях и может играть фундаментальную роль в опухолевом иммунитете. Таким образом, терапевтические подходы, направленные на гомеостаз железа и ферритина, могут быть полезны при злокачественных новообразованиях, особенно в сочетании с гаптеновой терапией для усиления противоопухолевого ответа. Ферритин также защищает ДНК и белки от повреждений, вызванных железом [8]. Защищая клетки от токсических свойств свободного железа, ферритин эффективно используется в нескольких различных клеточных процессах, включая иммунную регуляцию (рис. 1) [9].

Цель работы – представить клинический случай пациентки 74 лет с диагнозом «метастазы костей и легких без первичного образования, IV стадия, 2-я клиническая группа» (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: C79.5. Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга), определить диагностическую и прогностическую ценность показателей ферритина при некоторых типах рака.

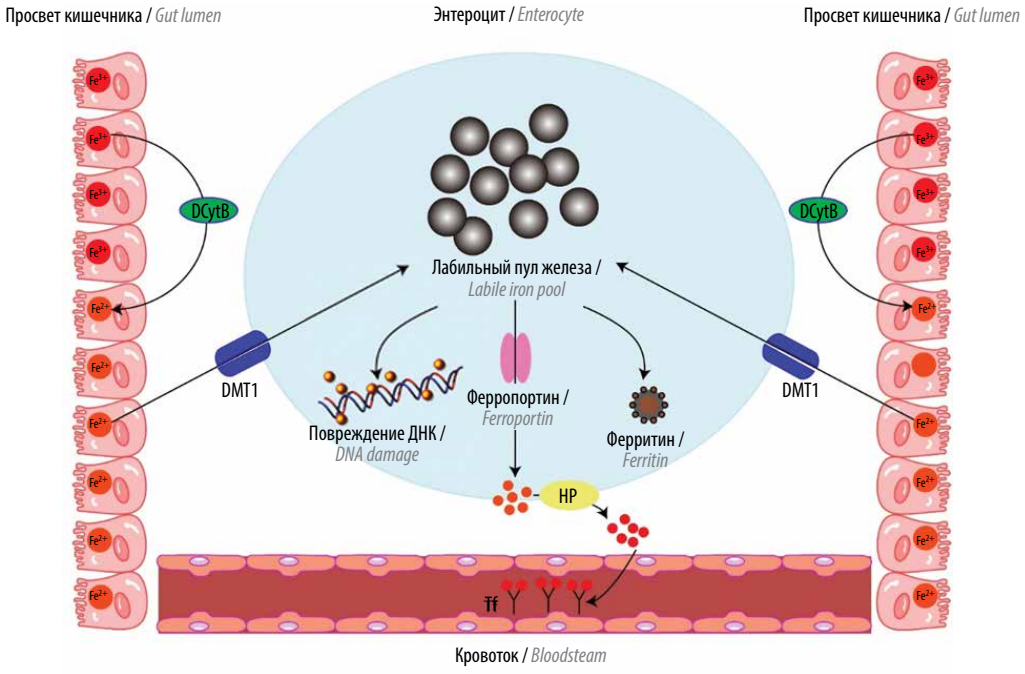

Рис. 1. *Внутриклеточный гомеостаз железа [9]. Ферритин действует как железооксидаза, а железо интернализуется и изолируется в минеральном ядре ферритина, превращая Fe^{2+} в Fe^{3+}. Реактивные вещества (желтые шарики на схеме) могут напрямую повредить ДНК и белки. Абсорбция железа в двенадцатиперстной кишке контролируется посредством экспрессии и транспортной активности переносчика двухвалентного металла 1 (DMT1) на люминальной стороне энтероцитов и ферропортина, единственного известного экспортера железа на базальной стороне, который переносит железо в кровоток. HP – гепсидин; Tf – трансферрин*

Fig. 1. *Intracellular iron homeostasis [9]. Ferritin serves as an iron oxidase and iron is internalized and isolated in the ferritin mineral nucleus where Fe^{2+} to Fe^{3+} conversion occurs. Reactive compounds (yellow spheres in the figure) can directly damage DNA and proteins. Iron absorption in the duodenum is controlled through expression and transport activity of divalent metal transporter 1 (DMT1) on the luminal side of enterocytes and ferroportin, the only known iron exporter on the basal side which transports iron to the bloodstream. HP – hepcidin; Tf – transferrin*

BY 4.0

Клинический случай

Пациентка Р., *1949 года рождения (74 года), 17.01.2024 обратилась в поликлинику по месту жительства к врачу-онкологу Центра амбулаторной онкологической помощи. Со слов пациентки: заболела около 2 мес назад, когда отметила повышение температуры тела до 39 °С, боль в правом бедре и общую слабость, снижение массы тела, потерю аппетита, образование на коже правой стопы.*

Из анамнеза: 2 мес назад переболела простудным заболеванием; проходила обследование в коммерческой медицинской организации, где была назначена антибактериальная и инфузионная терапия; после проведенного лечения симптомы простуды исчезли, но через некоторое время температура вновь стала подниматься и держаться на уровне 38,0–39,0 °С.

На момент осмотра на руках имелись результаты исследований, представленных коммерческой медицинской организацией:

- *компьютерная томография (КТ) от 17.12.2023: КТ-картина респираторного бронхиолита, вероятно вирусного генеза;*
- *КТ от 15.01.2024: КТ-картина диффузных изменений печени, поджелудочной железы; кисты левой доли печени; конкремент желчного пузыря; кисты почек;*
- *рентгенография от 11.01.2023: картина двустороннего коксартроза I–II степени.*

Результаты лабораторного обследования пациентки в поликлинике по месту жительства представлены в табл. 1.

Анамнез жизни: со слов пациентки, она не была инфицирована вирусами гепатита В, С, вирусом иммунодефицита человека; наличие туберкулеза, а также контакта с инфекционными больными в последние 3 нед пациентка отрицала. В 2022 г. переболела COVID-19. Непереносимости лекарственных препаратов не выявлено. Наличие в анамнезе сахарного диабета, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, аллергических реакций, гипертонической болезни, наследственных заболеваний пациентка также отрицала. Жалобы на артериальное давление отсутствовали. Пациентка на постоянной основе принимала препараты курантил 25 мг, кардиомагнил 75 мг 1 раз в день.

Таблица 1. *Результаты лабораторного обследования пациентки в поликлинике по месту жительства*

Table 1. *Results of laboratory examination of the patients at the outpatient clinic at the place of residence*

Показатель Parameter	Результат Result	Референсные значения Reference values	Интерпретация результата Result interpretation
Общий анализ крови от 27.12.2023 **Full blood count from 27.12.2023**			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	115	120–158	Ниже нормы Below normal
Эритроциты, 10^{12}/л Erythrocytes, 10^{12}/L	4,14	3,90–5,20	Норма Normal
Тромбоциты, 10^{9}/л Platelets, 10^{9}/L	403	150–400	Выше нормы Above normal
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	75,17	41,0–75,0	Выше нормы Above normal
Моноциты, % Monocytes, %	13,11	4,0–12,50	Выше нормы Above normal
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	10,03	19,0–48,0	Ниже нормы Below normal
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	82	2–30	Выше нормы Above normal
Биохимический анализ крови от 27.12.2023 **Biochemical blood work from 27.12.2023**			
Общий белок, г/л Total protein, g/L	67,6	66,0–83,0	Норма Normal
СРБ, мг/л CRP, mg/L	124,7	0,0–5,0	Выше нормы Above normal
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/L	1011	10,0 – 120,0	Выше нормы Above normal
АЛТ, ед/л ALT, U/L	91	0–35	Выше нормы Above normal
АСТ, ед/л AST, U/L	167	0–35	Выше нормы Above normal

BY 4.0

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Результат Result	Референсные значения Reference values	Интерпретация результата Result interpretation
Общий анализ крови от 10.01.2024 **Full blood count from 10.01.2024**			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	118	120–158	Ниже нормы Below normal
Эритроциты, 10^{12}/л Erythrocytes, 10^{12}/L	4,24	3,90–5,20	Норма Normal
Тромбоциты, 10^{9}/л Platelets, 10^{9}/L	354	150–400	Норма Normal
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	17,70	19,0–48,0	Ниже нормы Below normal
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	120	2–30	Выше нормы Above normal
Биохимический анализ крови от 10.01.2024 **Biochemical blood work from 10.01.2024**			
СРБ, мг/л CRP, mg/L	150,7	0,0–5,0	Выше нормы Above normal
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/L	1781,1	10,0–120,0	Выше нормы Above normal
АЛТ, ед/л ALT, U/L	161	0–35	Выше нормы Above normal
АСТ, ед/л AST, U/L	259	0–35	Выше нормы Above normal
Коагулограмма от 10.01.2024 **Coagulation test from 10.01.2024**			
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,54	2,0–4,50	Выше нормы Above normal

Примечание. *СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.*
Note. *ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase.*

Результаты диагностики, проведенной по назначению врача-онколога и гематолога:

- *заключение по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 17.01.2024: метастазы многоочаговых изменений крестца, костей таза, правой бедренной кости, более вероятна вторичная деструкция;*
- *заключение по данным ультразвукового исследования щитовидной железы от 30.01.2024: в правой доле по задней поверхности определяется нечеткий участок повышенной эхогенности размерами 5 × 4 мм (участок фиброза), в левой доле очаговых образований не выявлено;*
- *заключение по результатам остеосцинтиграфии от 01.02.2024: с учетом отсутствия патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в большинстве очагов литической деструкции и опухолевого первоисточника вторичный характер их сомнителен; картина не позволяет исключить множественную миелому;*
- *заключение по результатам эзофагогастродуоденоскопии от 02.02.2024: варикозные узелки пищевода, очаговый атрофический гастрит;*
- *заключение по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, от 06.03.2024: признаки литической деструкции костей таза, правой бедренной кости, правой стопы, множественные очаговые поражения легких.*

Результаты лабораторного обследования, выполненного по назначению врача-онколога и гематолога, представлены в табл. 2. Заключение: другие уточненные нарушения белых кровяных клеток.

При осмотре на коже подошвенной поверхности правой стопы выявлены образования размерами 1 × 1 и 0,3 × 0,3 см темно-красного цвета.

Выставлен предположительный диагноз: саркома Капоши кожи правой стопы?

CC BY 4.0

Таблица 2. *Лабораторное обследование пациентки по назначению врача-онколога и гематолога*

Table 2. *Results of laboratory examination of the patient prescribed by oncologist and hematologist*

Показатель Parameter	Результат Result	Референсные значения Reference values	Интерпретация результата Result interpretation
Общий анализ крови от 06.02.2024 **Full blood count from 06.02.2024**			
Лейкоциты, 10^9/л Leucocyte, 10^9/L	13,7	4–8,8	Выше нормы Above normal
Тромбоциты, 10^9/л Platelets, 10^9/L	479	180–320	Выше нормы Above normal
МСНС, г/дл MCHC, g/dL	32,6	30–38	Норма Normal
МСН, пг MCH, pg	25,6	27–34,5	Ниже нормы Below normal
MCV, фл MCV, fL	78,4	81–100	Ниже нормы Below normal
Гематокрит, % Hematocrit, %	27,3	37,5–49,5	Ниже нормы Below normal
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	89	120–158	Ниже нормы Below normal
Эритроциты, 10^{12}/л Erythrocytes, 10^{12}/L	3,48	3,90 – 5,30	Ниже нормы Below normal
Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	2,8	0,2–1	Выше нормы Above normal
СОЭ по Панченкову, мм/ч ESR per Panchenkov, mm/h	76	20	Выше нормы Above normal
Миелограмма от 06.02.2024 **Myelogram from 06.02.2024**			
Миелокариоциты, 10^9/л Total nucleated cell count, 10^9/L	140	41,6–195	Норма Normal
Индекс созревания нейтрофилов, % Neutrophil maturation index, %	0,66	0,5–0,9	Норма Normal
Лейкоэритробластическое соотношение Leukoerythroblast ratio	4,8:1	2–4	Не обнаружено Not found
Мегакариоциты Megakaryocytes	Выше нормы Above normal	0,1–0,2	–
Нормобласты базофильные, % Basophilic normoblasts, %	2	1,4–1,6	Выше нормы Above normal
Плазматические клетки, % Plasma cells, %	2	0,1–1,8	Выше нормы Above normal
Миелоциты нейтрофильные, % Neutrophilic myelocytes, %	18	1–12,2	Выше нормы Above normal
Недифференцированные бласты, % Undifferentiated blasts, %	2	0,1–1,1	Выше нормы Above normal

Примечание. *МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.*
Note. *MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCV – mean corpuscular volume; ESR – erythrocyte sedimentation rate.*

BY 4.0

Из-за ухудшения состояния в виде нарастания слабости, болей в костях, отказа от пищи пациентка обратилась к онкологу по месту жительства и была направлена на госпитализацию в терапевтическое отделение с основным диагнозом «D50.9. Железодефицитная анемия неуточненная» и сопутствующим диагнозом «саркома Капоши кожи?»

Данные объективного обследования: температура тела 36,2 ℃, рост – 158 см, масса тела – 55 кг, индекс массы тела – 22, покровы умеренно бледные, тургор кожи снижен, эластичность снижена, кожные покровы сухие, пастозность голеней и стоп. При общем осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести, сознание ясное.

Данные лабораторного обследования пациентки во время пребывания в стационаре представлены в табл. 3.

Пациентке проводили консервативную терапию: препараты железа, ферменты, ингибитор протонной помпы, гемотрансфузия 2 доз эритроцитарной массы (15.03.2024).

Таблица 3. *Результаты лабораторного обследования пациентки во время пребывания в стационаре*

Table 3. *Results of laboratory examination of the patient during hospitalization*

Показатель Parameter	**Результат** Result	**Референсные значения** Reference values	**Интерпретация результата** Result interpretation
Общий анализ крови от 12.03.2024 Full blood count from 12.03.2024			
Эритроциты, 10^{12}/л Erythrocytes, 10^{12}/L	2,68	3,90–5,30	Ниже нормы Below normal
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	68	120–158	Ниже нормы Below normal
Гематокрит, % Hematocrit, %	23,3	37,5–49,5	Ниже нормы Below normal
МСНС, г/дл MCHC, g/dL	29,2	30–38	Ниже нормы Below normal
МСН, пг MCH, pg	25,4	27–34,5	Ниже нормы Below normal
MCV, фл MCV, fL	86,9	81–100	Ниже нормы Below normal
Лейкоциты, 10^9/л Leucocyte, 10^9/L	12,95	4–8,8	Выше нормы Above normal
Крупные тромбоциты, 10^9/л Giant platelets, 10^9/L	311	180–320	Норма Normal
Биохимический анализ крови от 12.03.2024 Biochemical blood work from 12.03.2024			
ОЖСС, мкмоль/л TIBC, μmol/L	4,58	45,3–77,1	Ниже нормы Below normal
АЛТ, ед/л ALT, U/L	5,6	0–40	Норма Normal
АСТ, ед/л AST, U/L	37,63	0–40	Норма Normal
Ферритин, мкг/л Ferritin, μg/L	2 839	10,0–120,0	Выше нормы Above normal
Исследование гормонов щитовидной железы в сыворотке крови от 13.03.2024 Thyroid hormones in serum from 13.03.2024			
Тироксин (Т4), нмоль/л Thyroxin (T4), nmol/L	94	155	Норма Normal
Т3 рев., нмоль/л rT3, nmol/L	0,61	1,88	Норма Normal
ТТГ, мкМЕ/мл Thyrotropin, μIU/mL	1,08	4	Норма Normal

Примечание. *МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцитов; ОЖСС – общая железосвязывающая способность; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; Т3 рев. – трийодтиронин реверсивный; ТТГ – тиреотропный гормон.*
Note. *MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCV – mean corpuscular volume; TIBC – total iron-binding capacity; ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase; rT3 – reverse triiodothyronine.*

BY 4.0

13.03.2024 выполнена рентгенография тазобедренных суставов. Заключение: визуализируется патологический оскольчатый перелом верхней трети диафиза бедренной кости с угловым смещением и захождением фрагментов на 4 см, перелом малого бугорка. Множественные литические метастазы в пределах визуализации бедренной кости, в крыле и теле подвздошной кости, лонной и седалищных костях справа.

Заключение по результатам осмотра травматологом: патологический перелом верхней трети правого бедра со смещением; множественные метастазы скелета. Оперативное лечение не показано, пациентка нуждается в общем уходе.

14.03.2024 в асептических условиях под местной инфильтрационной анестезией 2 % sol. lidokaini 2,0 проведена инцизионная биопсия образования кожи подошвенной поверхности правой стопы, наложены швы на рану и асептическая повязка. Патологическим бюро г. Тамбов 20.03.2024 выдано прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала. Микроскопическое описание: дерматофиброма; злокачественного роста не выявлено. Заключение: D21.2. Доброкачественное новообразование соединительной и других мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область.

Выставлен диагноз: метастазы костей и легких без первичного образования, IV стадия, 2-я клиническая группа. Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: C79.5. Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга.

После выписки из стационара дальнейшая история наблюдения за пациенткой прекращена по причине летального исхода на фоне прогрессирования онкологического заболевания.

Обсуждение

Онкологические заболевания представляют собой серьезную проблему для систем здравоохранения во всем мире. Рак относится к классу заболеваний, связанных с неопластической трансформацией обычных клеток. Эта трансформация включает ряд последовательных этапов, обусловленных избирательным давлением местной среды. Несмотря на значительные достижения в лечении рака, прогнозируется рост заболеваемости и смертности в ближайшие десятилетия.

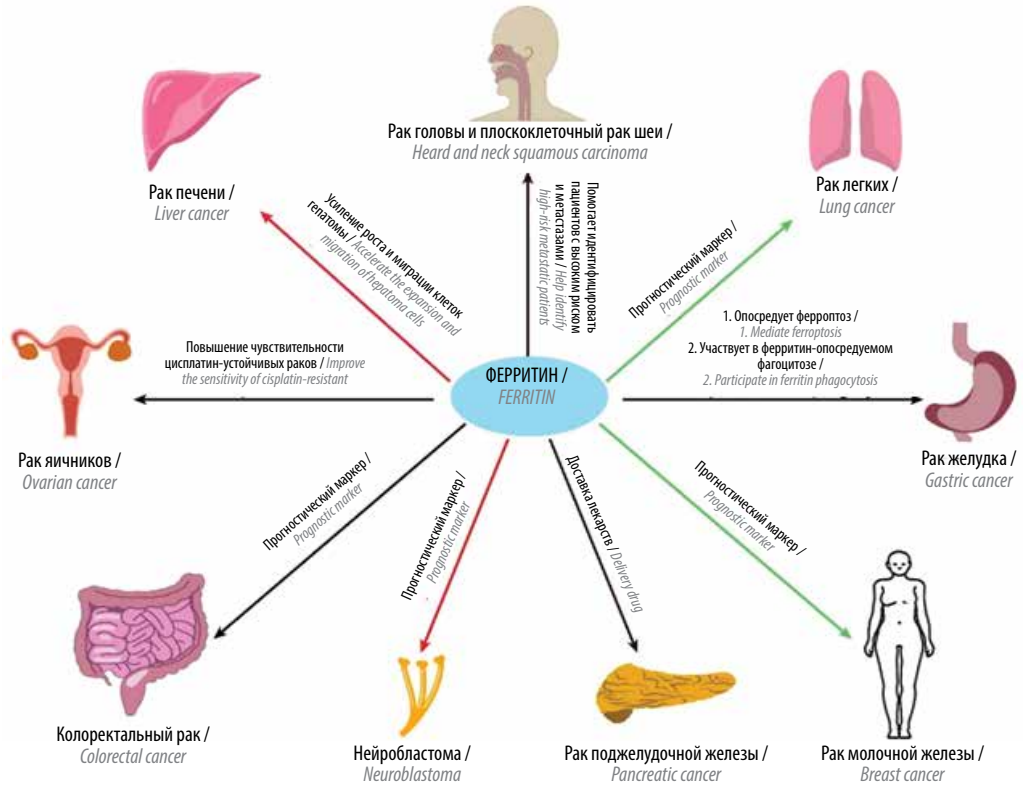

Рис. 2. *Связь между ферритином и раком [9]. Ферритин может быть прогностическим фактором для определенных типов рака, а уровни экспрессии ферритина тесно связаны со многими злокачественными новообразованиями, включая рак молочной железы, яичников, желудка, поджелудочной железы, печени, легких, колоректальный рак, нейробластому, рак головы и плоскоклеточный рак шеи. На рисунке красные стрелки обозначают стимулирование онкогенеза FTH (тяжелой цепи ферритина), зеленые стрелки – ингибирование онкогенеза FTH, черные стрелки указывают на то, что влияние FTH на опухоль неясно*

Fig. 2. *Association between ferritin and cancer [9]. Ferritin can serve as a prognostic factor for certain types of cancer, and ferritin expression levels are closely associated with many malignant neoplasms including breast, ovarian, stomach, pancreatic, lung, colorectal, head, squamous cell neck cancers and neuroblastoma. In the figure, red arrows represent FTH (ferritin heavy chain) oncogenesis stimulation, green arrows – FTH oncogenesis inhibition, black arrows show that the effect of FTH on the tumor is unclear*

BY 4.0

Ферритин позволяет определить прогноз при некоторых типах рака, поскольку аберрантная экспрессия ферритина тесно связана со многими злокачественными новообразованиями (рис. 2) [9].

В представленном нами клиническом наблюдении уровень сывороточного ферритина у пациентки со злокачественным новообразованием костей и костного мозга нарастал значительно больше, чем другие показатели крови. Последовательно сданные анализы крови показали, что уровень сывороточного ферритина является независимым фактором, связанным со злокачественным процессом. Таким образом, показатели сывороточного ферритина могут иметь потенциал для прогнозирования злокачественных образований [10].

Онкомаркер – поддающаяся оценке молекула, количество или качество которой изменяется при наличии неопластического процесса. Его можно использовать для выявления скрытых новообразований, определения ткани происхождения, уточнения прогноза, выявления рецидива опухоли или определения ответа на терапию [11, 12]. Ферритин представляет собой белок запаса железа и белок острой фазы, вырабатываемый гепатоцитами и клетками кроветворного происхождения [13]. У людей гиперферритинемию, не связанную с запасами железа, выявляют при злокачественных новообразованиях, включая опухоли гистиоцитарного происхождения [13].

Кроме того, на показатели сывороточного ферритина влияют печеночные факторы и анемия. В описанном клиническом наблюдении у пациентки была железодефицитная анемия тяжелой степени. Соответственно, сывороточный ферритин (на основании настоящего материала) не может считаться полезным опухолевым маркером при злокачественных новообразованиях. Необходимы дальнейшие исследования по определению карцинофетального изоферритина и других новых онкомаркеров [14].

К сожалению, дальнейшие исследования в рамках представленного случая невозможны по причине смерти пациентки на фоне быстрого прогрессирования онкологического процесса. За период наблюдения за пациенткой данные о показателях ферритина были собраны не настолько последовательно, чтобы проследить их изменения по стадиям заболевания и оценить влияние на прогноз.

Заключение

Сывороточный ферритин имеет решающее значение для гомеостаза железа в организме человека из-за его центральной роли в хранении и высвобождении железа. Чтобы полностью понять роль ферритина в регуляции баланса железа и заболеваний, в будущих исследованиях необходимо изучить связи между механизмом действия, локализацией, структурой и составом ферритина, его взаимодействием с другими молекулами, а также его влиянием на нестабильное железо.

Ферритин также связан с антиоксидантным стрессом, иммунной регуляцией и функциями ангиогенеза. Все в большем числе исследований получают данные, показывающие, что экспрессия ферритина тесно связана со злокачественными новообразованиями [15]. Для большинства типов рака повышение уровня ферритина указывает на плохой прогноз, но сверхэкспрессия ферритина снижает рост опухолевых клеток. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с различной экспериментальной системой и требуют проверки в будущем [9].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попандопуло А. Гиперферритинемия – повышенный ферритин в крови при раке и других тяжелых заболеваниях. Доступно по: https://unclinic.ru/giperferritinemija-povyshennyj-ferritin-v-krovi-pri-rake-i-drugih-tjazhelyh-zabolevanijah/ Popandopulo A. Hyperferritinemia is an increased ferritin in the blood in cancer and other serious diseases. Available at: https://unclinic.ru/giperferritinemija-povyshennyj-ferritin-v-krovi-pri-rake-i-drugih-tjazhelyh-zabolevanijah/ (In Russ.).
2. Jian N., Dowle M., Horniblow R.D. et al. Morphology of the ferritin iron core by aberration corrected scanning transmission electron microscopy. Nanotechnology 2016;27(46):46LT02. DOI: 10.1088/0957-4484/27/46/46LT02
3. Melino G., Stefanini S., Chiancone E., Antonini E. Stoichiometry of iron oxidation by apoferritin. FEBS Lett 1978;86(1):136–8. DOI: 10.1016/0014-5793(78)80115-x
4. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease. Front Mol Biosci 2019;6:116. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00116
5. Conrad M., Pratt D.A. The chemical basis of ferroptosis. Nat Chem Biol 2019;15(12):1137–47. DOI: 10.1038/s41589-019-0408-1
6. Stockwell B.R., Friedmann Angeli J.P., Bayir H. et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. Cell 2017;171(2):273–85. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021
7. Xie Y., Hou W., Song X. et al. Ferroptosis: process and function. Cell Death Differ 2016;23(3):369–79. DOI: 10.1038/cdd.2015.158
8. Knovich M.A., Storey J.A., Coffman L.G. et al. Ferritin for the clinician. Blood Rev 2009;23(3):95–104. DOI: 10.1016/j.blre.2008.08.001
9. Shi X., Zhang A., Lu J. et al. An overview of heavy chain ferritin in cancer. Front Biosci (Landmark Ed) 2023;28(8):182. DOI: 10.31083/j.fbl2808182
10. Zhuge X., Zhou H., Chen L. et al. The association between serum ferritin levels and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms. BMC Cancer 2021;21:1253. DOI: 10.1186/s12885-021-08986-z
11. Kirkali Z., Esen A.A., Kirkali G., Güner G. Ferritin: a tumor marker expressed by renal cell carcinoma. Eur Urol 1995;28(2):131–4. DOI: 10.1159/000475037
12. Tanaka M., Fernández-del Castillo C., Adsay V. et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology 2012;12(3):183–97. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004
13. Friedrichs K.R., Thomas C., Plier M. et al. Evaluation of serum ferritin as a tumor marker for canine histiocytic sarcoma. J Vet Intern Med 2010;24(4):904–11. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0543.x
14. Engelmann U., Büber V., Riedmiller H., Jacobi G.H. Ferritin – another tumor marker for testicular malignancies. Eur Urol 1981;7(6):355–8. DOI: 10.1159/000473264
15. Aulbert E., Schmidt C.G. Ferritin. A tumor marker in myeloid leukemia. Cancer Detect Prev 1985;8(1–2):302.

BY 4.0

Вклад авторов
Ю.В. Топникова: участие в осмотре пациентки, подготовке материалов и описании клинического наблюдения, разработка концепции и написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
Е.В. Невзорова: обсуждение материалов статьи, критический анализ и доработка текста статьи.
Authors' contributions
Yu.V. Topnikova: participating in the examination of the patient, preparing materials and describing clinical observation, developing the concept of the article, article writing, approving the final version of the article;
E.V. Nevzorova: participation in the discussion of materials, critical analysis and revision of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.В. Топникова / Yu.V. Topnikova: https://orcid.org/0009-0005-4044-4938
Е.В Невзорова / E.V. Nevzorova: https://orcid.org/0000-0003-3229-0738

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 11.12.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 11.12.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58

Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей

Е.О. Шебанова, А.О. Курманова, Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, В.Ю. Кирсанов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

***Контакты**: Екатерина Олеговна Шебанова katrina.grebennikova@mail.ru*

Опухоли головного мозга являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями у детей и связаны с высокой смертностью. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наиболее распространенные детские опухоли головного мозга подразделяются на глиомы низкой и высокой степени злокачественности, эпендимомы и эмбриональные опухоли. Достижения в области молекулярной генетики обусловили переход от гистологической диагностики к комплексной диагностике с исследованием молекулярно-генетического статуса опухоли. Впервые эти новые критерии были включены в классификацию ВОЗ, опубликованную в 2016 г., и дополнительно обновлены в издании 2021 г. Комплексная диагностика основана на молекулярно-генетическом сходстве подклассов опухолей и может лучше объяснить различия в клиническом течении гистологически идентичных образований. Значимые достижения есть в детской нейроонкологии. Растущее понимание молекулярно-генетического фона опухолеобразования повысило точность диагностики. Повторная стратификация протоколов лечения и разработка таргетной терапии должны оказать существенное влияние на общую выживаемость и качество жизни. При определенных подгруппах опухолей у детей эти достижения значительно улучшили терапевтический эффект и прогноз для пациентов. Некоторые терапевтические подходы также имеют серьезные долгосрочные последствия, поэтому оптимизированные методы лечения крайне необходимы.

***Ключевые слова:** детская глиома, медуллобластома, эпендимома, таргетная терапия, молекулярная диагностика*

***Для цитирования:** Шебанова Е.О., Курманова А.О., Севян Н.В. и др. Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей. MD-Onco 2025;5(1):47–58.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58

Diagnosis and treatment of pediatric brain tumors

E.O. Shebanova, A.O. Kurmanova, N.V. Sevyan, E.V. Prozorenko, V.Yu. Kirsanov

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

***Contacts**: Ekaterina Olegovna Shebanova katrina.grebennikova@mail.ru*

Brain tumors are the most common solid tumors in children and are associated with high mortality. The most common childhood brain tumors are grouped as low-grade gliomas, high grade gliomas, ependymomas, and embryonal tumors, according to the World Health Organization (WHO). Advances in molecular genetics have led to a shift from pure histopathological diagnosis to integrated diagnosis. For the first time, these new criteria were included in the WHO classification published in 2016 and has been further updated in the 2021 edition. Integrated diagnosis is based on molecular genomic similarities of the tumor subclasses, and it can better explain the differences in clinical courses of previously histopathologically identical entities. Important advances have also been made in pediatric neuro-oncology. A growing understanding of the molecular-genetic background of tumorigenesis has improved the diagnostic accuracy. Re-stratification of treatment protocols and the development of targeted therapies will significantly affect overall survival and quality of life. For some pediatric tumors, these advances have significantly improved therapeutic management and prognosis in certain tumor subgroups. Some therapeutic approaches also have serious long-term consequences. Therefore, optimized treatments are greatly needed.

***Keywords:** pediatric glioma, medulloblastoma, ependymoma, targeted therapy, molecular diagnostics*

***For citation:** Shebanova E.O., Kurmanova A.O., Sevyan N.V. et al. Diagnosis and treatment of pediatric brain tumors. MD-Onco 2025;5(1):47–58. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58

BY 4.0

Введение

Опухоли головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей и связаны с высокой смертностью [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наиболее часто встречающиеся детские опухоли головного мозга подразделяют на глиомы низкой степени злокачественности (low-grade gliomas, LGG), глиомы высокой степени злокачественности (high grade gliomas, HGG), эпендимомы и эмбриональные опухоли [2]. Воздействие радиации – единственный фактор окружающей среды, который, как было показано, связан с повышенным риском развития опухолей головного мозга [1].

Различные регистры опухолей головного мозга (такие как Национальная программа регистров рака (NPCR) и Реестр надзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER)) предоставляют данные о популяции пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Эти данные можно использовать для анализа опухолей головного мозга на основе гистологии, локализации, возраста пациентов, выживаемости, клинических признаков и других характеристик [3]. Согласно объединенному анализу данных, с 2008 по 2017 г. показатели заболеваемости злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС у детей и подростков увеличивались по 0,5–0,7 % в год, тогда как во всех других возрастных группах они снижались [3]. Злокачественные опухоли головного мозга чаще наблюдаются в возрасте от 1 до 4 лет. Опухоли головного мозга низкой степени злокачественности распространены у пациентов младенческого возраста, отмечается рост заболеваемости до подросткового возраста. Пятилетняя относительная выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга составляет в среднем 77 % у детей младше 14 лет и 81 % – у детей в возрасте 15–19 лет. Пятилетняя относительная выживаемость пациентов с опухолями головного мозга составляет почти 100 % (98 и 99 %) в обеих возрастных группах [4].

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики произошел переход от традиционной гистологической диагностики к интегрированной диагностике, которая впервые была включена в классификацию ВОЗ, опубликованную в 2016 г. [5], и дополнительно обновлена в издании 2021 г. [6, 7]. Интегрированная диагностика основана на молекулярно-геномном сходстве подклассов опухолей, что может лучше объяснить различное клиническое течение заболевания при ранее считавшихся гистологически идентичными образованиях. Эта новая классификация в идеале может выявить новые терапевтические мишени для индивидуальной терапии опухолей [8]. За последние 2 десятилетия показатели выживаемости значительно улучшились, главным образом благодаря усовершенствованиям в области нейровизуализации, нейрохирургических методов, лучевой терапии (ЛТ), противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время относительная вероятность 5-летней выживаемости детей со всеми злокачественными новообразованиями головного мозга превышает 65 % [9].

Клиническая оценка

Работа специализированной многопрофильной команды является обязательной для реализации всех современных методов лечения опухолей ЦНС у детей [1]. Симптомы и признаки, связанные с опухолями головного мозга у детей, могут быть неспецифичными, что затрудняет своевременную диагностику. У младенцев и маленьких детей не только сама опухоль, но и связанная с ней гидроцефалия может значительно ухудшить неврологическое развитие и иметь серьезные долгосрочные последствия. Неврологические симптомы при опухолях головного мозга у детей могут отличаться от таковых у взрослых пациентов. Рекомендуется проводить осмотр детей у детского невролога и/или нейрохирурга с большим опытом работы в детской нейроонкологии. Клинической корреляции между типом опухоли и симптомами не существует. Клинические и рентгенологические проявления опухоли значительно различаются и зависят от возраста ребенка и характера роста опухоли [10].

У детей с опухолями головного мозга могут наблюдаться очаговые симптомы [1]. Эти симптомы зависят от локализации опухоли и прилегающих структур. Двигательные и сенсорные нарушения возникают при поражении центральной коры или кортикоспинальных трактов. Дефицит речи является результатом нарушения центров речи или связей этих областей (лобно-теменно-височные опухоли доминантного полушария, например в зонах Брока, Вернике или *fasciculus arcuatus*). Опухоли мозжечка приводят к атаксии и изменениям в мелкой моторике. Однако также могут наблюдаться симптомы нарушения сознания, и, в зависимости от степени поражения ствола мозга, могут также возникать нарушения дыхания и кровообращения [11].

Очаговые симптомы могут сопровождаться общемозговыми проявлениями из-за повышенного внутричерепного давления (ВЧД). Повышенное ВЧД может быть вызвано масс-эффектом опухоли или гидроцефалией. Симптомы часто различаются в зависимости от возрастных групп. Например, признаки повышенного ВЧД у младенцев могут проявляться в виде напряженного родничка, феномена заката и рвоты. Кроме того, неспецифические симптомы, такие как макроцефалия, раздражительность, задержка роста или нарушение этапов развития, могут быть признаками повышенного ВЧД, вызванного опухолью головного мозга или связанной с ней гидроцефалией. У детей старшего возраста высокое ВЧД может проявляться головной болью, тошнотой и рвотой, анизокорией, нарушением зрения и снижением внимания [1]. Для подгруппы

BY 4.0

опухолей, расположенных в супраселлярной области, признаки эндокринной дисфункции также должны вызывать подозрение.

Эпилептические приступы могут быть вызваны супратенториальной локализацией опухоли головного мозга [11] или высоким ВЧД из-за сопутствующей гидроцефалии. У младенцев задержка в развитии может быть единственным признаком опухоли головного мозга. Кроме того, следует обратить внимание на семейный анамнез и наличие возможного генетического заболевания. Существует несколько синдромов с повышенным риском развития опухоли мозга в детстве, к ним относятся нейрофиброматоз типа 1 и типа 2, туберозный склероз, синдромы Ли-Фраумени и Горлина [1]. При появлении у ребенка неврологических симптомов всегда следует рассматривать возможность острого ВЧД и необходимость госпитализации в специализированную клинику, поскольку любая задержка в диагностике и лечении потенциально опасна для жизни.

Диагностика

После клинического обследования и подробного сбора анамнеза педиатром и/или детским неврологом, нейрохирургом любое подозрение на опухоль головного мозга у ребенка следует подтвердить с помощью нейровизуализации как можно раньше. «Золотым стандартом» нейровизуализации при диагностике опухолей ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [12].

Роль базовой анатомической МРТ-визуализации включает определение локализации опухоли, степени поражения опухолью структур мозга, оценку объема опухоли, предоперационное планирование, мониторинг ответа на лечение и обнаружение послеоперационных или посттерапевтических изменений. В дополнение к базовой анатомической визуализации передовые методы, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), диффузионно-тензорная визуализация (DTI), перфузионная визуализация, магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) и функциональная МРТ, дают информацию о клеточности, диффузионности, сосудистых характеристиках, метаболической активности опухоли и функциональных аспектах.

В ноябре 2022 г. Комитет по диагностической визуализации Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), Комитет по онкологии Общества детской радиологии (Society of Pediatric Radiology, SPR) и Американское общество детской нейрорадиологии (American Society of Pediatric Neuroradiology, ASPNR) совместно опубликовали «Белую книгу» по визуализации опухолей головного мозга [6]. В этом документе обобщены ранее опубликованные данные литературы, рекомендации по визуализации RAPNO (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology) и мнения экспертов по стандартизации визуализации опухолей головного мозга у детей.

Рекомендации по визуализации опухолей головного мозга у детей. В целом рекомендуемые последовательности для оценки опухолей головного мозга у детей включают пред- и постконтрастное 3D T1-взвешенное изображение, T2-взвешенное изображение, инверсию-восстановление с ослаблением жидкости (FLAIR), чувствительную к кровотечению последовательность, такую как визуализация с взвешенной восприимчивостью (SWI), и DWI [13].

Платформа 3,0 Тесла предпочтительна для получения изображений с более высоким отношением сигнал/шум (SNR), улучшенным пространственным разрешением и более коротким временем на их получение [14]. Использование контрастных веществ на основе гадолиния рекомендуется во всех случаях при первичной диагностике опухоли и в большинстве случаев при последующем наблюдении. Последовательность T2 является анатомической последовательностью визуализации, чувствительной к обнаружению опухолей, оценке края опухоли и измерениям размеров опухолей. Последовательность T2 также отражает клеточность опухоли, наличие кистозных изменений, некроза и областей отека [15].

Режим визуализации SWI чувствителен к эффекту магнитной восприимчивости, вызванному продуктами крови или минерализацией. Он позволяет обнаруживать кровоизлияния, сосудистые структуры и идентифицировать кальцинаты в опухолях, что может помочь при расширенной диагностике опухолей. Отложения солей кальция и кровеносные сосуды демонстрируют различные фазовые паттерны из-за их различной магнитной восприимчивости, что позволяет проводить дифференциацию.

Режим DWI отображает движение молекул воды в ткани с помощью карты кажущегося коэффициента диффузии (ADC). В целом клеточность опухоли увеличивается с пролиферацией опухоли, что приводит к ограниченной диффузии молекул воды [16]. Когда диффузия воды ограничена, значения ADC становятся низкими, что может указывать на высокозлокачественную опухоль, тогда как при опухолях низкой степени злокачественности значения ADC выше. Это также помогает в дифференциальной диагностике с опухолеподобными поражениями, с эпидермоидной кистой или абсцессами, которые имеют ограниченную диффузию.

Диффузионно-тензорная визуализация – передовая технология диффузионной визуализации, которая позволяет получить представление о диффузии в тканях. DTI объединяет информацию о скорости и направлении движения молекул воды. Обычно используемыми показателями являются средняя диффузионная способность и фракционная анизотропия. Опухоли в головном и спинном мозге могут инфильтрировать, разрушать или смещать окружающие функционально значимые структуры. DTI дает важную информацию для предоперационного планирования и нейронавигации.

BY 4.0

Функциональная МРТ – метод, который косвенно измеряет нейронную активность, позволяя оценивать изменения в оксигенации крови и кровотоке в ответ на нейронную активность, называемую разницей сигнала, зависящей от уровня кислорода в крови (BOLD). При функциональной МРТ, когда область головного мозга более активна, она потребляет больше кислорода, что приводит к увеличению кровотока и увеличению сигнала BOLD в этой области. Это позволяет неинвазивно проводить пространственное картирование вовлеченной коры во время выполнения определенных задач, что может быть полезно для достижения эффективной резекции опухоли при минимизации послеоперационных неврологических дефицитов.

Ангиогенез является ключевым фактором пролиферации опухолевых клеток, что приводит к образованию аномально больших, извилистых, высокопроницаемых сосудов [17]. Перфузия служит маркером ангиогенеза и помогает определить характеристики опухоли. Наиболее широко используется метод динамической восприимчивости контрастной перфузии (DSC), основанный на обнаружении потери сигнала на Т2-взвешенной последовательности с инъекцией гадолиниевого контрастного препарата. Это позволяет определить относительный объем церебральной крови (rCBV) и другие параметры перфузии. Повышенный показатель rCBV наблюдается в опухолях и указывает на ангиогенез, а также положительно коррелирует со степенью глиомы [17].

Магнитно-резонансная спектроскопия – неинвазивный метод получения информации о специфических метаболитах в головном мозге. MRS можно выполнять с помощью одновоксельной или многовоксельной техники. В целом MRS опухолей ЦНС демонстрирует повышенный уровень холина и пониженный уровень N-ацетиласпартата, что отражает повышенный клеточный метаболизм и потерю нормальных нейрональных маркеров [18]. При анализе данных MRS используют соотношения, а не абсолютные высоты отдельных пиков метаболитов.

Сроки послеоперационной визуализации: оптимальным временем для послеоперационной оценки остаточной опухоли считают, как правило, первые 72 ч после хирургической процедуры. Послеоперационная МРТ помогает идентифицировать любую остаточную опухолевую ткань и оценить степень резекции, но в некоторых случаях послеоперационные изменения могут затруднить различение остаточной опухоли и этих изменений. В таких ситуациях следует провести повторную МРТ через 3–4 нед после операции, чтобы дать возможность некоторым острым послеоперационным изменениям разрешиться.

Клинический подход и терапия

Для обеспечения оптимальной стратегии лечения детей с опухолями головного мозга обязательна работа многопрофильной команды врачей-специалистов (онколога, нейрохирурга, химиотерапевта, радиотерапевта). Если подозрение на повышенное ВЧД подтверждается при визуализации, следует рассмотреть экстренное вмешательство из-за связанных с этим опасных для жизни рисков. Лечение включает кратковременную гипервентиляцию [19], введение стероидов [20] и гиперосмолярную терапию (например, маннитол) [19], а также более инвазивные процедуры, такие как установка наружного желудочкового дренажа, установка резервуара Оммайя, эндоскопическая вентрикулостомия или резекция опухоли.

Роль нейрохирургии. Степень резекции опухоли остается наиболее важным фактором в отношении отсутствия рецидивов и общей выживаемости пациентов [21]. Резекция опухоли может обеспечить облегчение неврологических симптомов, связанных с опухолью, и улучшить выживаемость [22]. В случае значительных остаточных или рецидивирующих злокачественных образований следует рассмотреть возможность повторной операции, если это осуществимо и в зависимости от типа опухоли [23]. Новые концепции лечения опухолей головного мозга у детей подчеркивают важность проведения повторных операций при рецидиве заболевания. Проведение стереотаксической или открытой биопсии образования рекомендовано в случаях локализации опухолей в функционально значимых зонах и глубинных структурах мозга [24]. Новые методы молекулярно-генетической диагностики позволили осуществить дальнейшее подразделение и определение подтипов известных опухолевых образований, включенных в новые классификации опухолей ВОЗ (табл. 1) [25].

Роль лучевой терапии. ЛТ является следующим важным методом лечения детей с опухолями ЦНС, особенно при образованиях высокой степени злокачественности [26]. Стратегия ЛТ зависит от типа и подтипа опухоли, а иногда и от возраста пациента. ЛТ у маленьких детей оказывает значительное негативное влияние на нейрокогнитивное развитие, а также на гормональную систему, кроме того, повышает вероятность развития онкологических заболеваний другой экстракраниальной локализации. Нейротоксичность, вызванная ЛТ, зависит от общей дозы облучения, размера фракции и времени, необходимого для восстановления тканей между фракциями. Активно делящиеся опухолевые клетки обладают высокой радиочувствительностью, поскольку это свойство у любой клетки прямо пропорционально ее митотической активности. С другой стороны, покоящиеся клетки, такие как нейроны, относительно радиорезистентны, но в то же время более восприимчивы к кумулятивному воздействию дозы облучения, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему нарушению способности клеток к самовосстановлению и поздним последствиям. Таким образом, применение радиации в дробных дозах повышает терапевтическое соотношение между кон-

Таблица 1. *Подгруппы опухолей согласно 5-й классификации Всемирной организации здравоохранения с молекулярно-генетической информацией (адаптировано из [25])*

Table 1. *Tumor subgroups per the World Health Organization classification, 5th edition, with molecular and genetic characteristics (adapted from [25])*

Тип опухоли Tumor type	**Подтип** Subtype	**Гистологическая классификация** Histological classification	**Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути** Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	**Степень злокачественности** Grade
Глиомы Gliomas				
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа Pediatric-type diffuse low-grade gliomas	Диффузная астроцитома, с мутацией *MYB* или *MYBL1* Diffuse astrocytoma, *MYB* or *MYBL1* altered	Диффузная глиома с низкой пролиферацией Diffuse glioma with low proliferation	*MYB, MYBL1*	1–2
	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Астроцитарная или олигодендроглиальная морфология Astrocytic or oligodendroglial morphology	*MYB*	
	Полиморфная низкозлокачественная нейроэпителиальная опухоль Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor		Семейство *BRAF, FGFR* *BRAF, FGFR* family	
	Диффузная глиома низкой степени злокачественности (измененный путь MARK) Diffuse low-grade glioma (MAPK pathway-altered)		*FGFR1, BRAF*	
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа Pediatric-type diffuse high-grade gliomas	Диффузная срединная глиома, *H3*K27-измененная Diffuse midline glioma, *H3*K27-altered	Глиальная морфология Glial morphology	*H3*K27, *TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP*	3–4
	Диффузная полушарная глиома (мутация *H3*G34) Diffuse hemispheric glioma (*H3*G34-mutant)		*H3* G34, *TP53, ATRX*	
	Диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа, *H3*-дикого типа и *IDH*-дикого типа Diffuse pediatric-type high-grade glioma, *H3*-wildtype and *IDH*-wildtype		*IDH*-дикий тип, *H3*-дикий тип, *PDGFRA, MYCN, EGFR* (метилом) *IDH*-wildtype, *H3*-wildtype, *PDGFRA, MYCN, EGFR* (methylome)	
	Глиома полушария младенческого типа Infant-type hemispheric glioma		Семейство *NTRK, ALK, ROS, MET* *NTRK, ALK, ROS, MET family*	
Ограниченные астроцитарные глиомы Circumscribed astrocytic gliomas	Пилоцитарная астроцитома Pilocytic astrocytoma	Астроцитома Astrocytoma	*KIAA 1549-BRAF, BRAF, NF1*	1–3
	Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками High-grade astrocytoma with piloid features		*BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B* (метилом) *BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B* (methylome)	
	Плеоморфная ксантоастроцитома Pleomorphic xanthoastrocytoma		*BRAF, CDKN2A/B*	
	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома Subependymal giant cell astrocytoma		*TCK1, TCK2*	
	Хордоидная глиома Chordoid glioma		*PRKCA*	
	Астробластома, *MN1*-измененная Astroblastoma, *MN1*-altered		*MN1*	

CC BY 4.0

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Тип опухоли Tumor type	**Подтип** Subtype	**Гистологическая классификация** Histological classification	**Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути** Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	**Степень злокачественности** Grade
Эпендимомы Ependymomas				
Супратенториальная эпендимома Supratentorial ependymoma	Супратенториальная эпендимома, *ZFTA*-слияние-положительная Supratentorial ependymoma, *ZFTA* fusion-positive	Эпендимома Ependymoma	*ZFTA, RELA, YAP1, MAML2*	2–3
	Супратенториальная эпендимома, *YAP1*-слияние-положительная Supratentorial ependymoma, *YAP1* fusion-positive			
Эпендимома задней черепной ямки Posterior fossa ependymoma	Эпендимома задней черепной ямки (группа PFA) Posterior fossa ependymoma (group PFA)		*H3,* K27me3, *EZHIP* (метилом) *H3,* K27me3, *EZHIP* (methylome)	
	Эпендимома задней черепной ямки (группа PFB) Posterior fossa ependymoma (group PFB)			
Эпендимома спинного мозга Spinal ependymoma	Спинальная эпендимома, *MYCN*-амплифицированная Spinal ependymoma, *MYCN*-amplified		*NF2, MYCN*	2–3
Миксопапиллярная эпендимома Myxopapillary ependymoma	Миксопапиллярная эпендимома Myxopapillary ependymoma			2
Субэпендимома Subependymoma	Субэпендимома Subependymoma	Субэпендимома Subependymoma		1
Эмбриональные опухоли мозга Embryonal brain tumors				
Медуллобластома Medulloblastoma	Медуллобластома, молекулярно определенная Medulloblastomas, molecularly defined	Медуллобластома Medulloblastoma		
	Медуллобластома, бескрылая (WNT)-активированная Medulloblastoma, wingless (WNT)-activated		*CTNNB1, APC*	
	Медуллобластома, активированная Sonic Hedghog (SHH) и *TP53*-дикого типа Medulloblastoma, Sonic Hedghog (SHH)-activated and *TP53*-wildtype		*TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2*	
	Медуллобластома, SHH-активированная и *TP53*-мутантная Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant			
	Медуллобластома, не-WNT/не-SHH: группа 3 и группа 4 Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH: group 3 and group 4		*MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A*	

CC BY 4.0

CC BY 4.0

Окончание табл. 1
End of table 1

Тип опухоли Tumor type	Подтип Subtype	Гистологическая классификация Histological classification	Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	Степень злокачественности Grade
Другие эмбриональные опухоли ЦНС Other CNS embryonal tumors	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (ATRT) Atypical teratoid/rhabdoid tumor methylome (ATRT)	Эмбриональная морфология Embryonal morphology	*SMARCB1, SMARCA4*	4
	Крибриформная нейроэпителиальная опухоль Cribriform neuroepithelial tumor			
	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (ETMR) Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR)		*C19MC, DICER1*	
	Нейробластома ЦНС, *FOXR2*-активированная CNS neuroblastoma, *FOXR2*-activated		*FOXR2*	
	Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* CNS tumor with *BCOR* internal tandem duplication		*BCOR*	
	Эмбриональная опухоль ЦНС CNS embryonal tumor			

Примечание. *ЦНС – центральная нервная система.*
Note. *CNS – central nervous system.*

тролем опухоли и уменьшением повреждения других клеток. Как правило, дозы облучения не превышают 2 Гр на фракцию и 5 фракций в неделю, поскольку увеличение размера фракции более чем на 2 Гр при той же общей дозе может привести к большему повреждению нейрональных клеток, чем опухолевых [27–30].

Роль химиотерапии. Химиотерапия является краеугольным камнем нейроонкологии, поскольку нацелена на делящиеся опухолевые клетки [27]. Способы введения лекарственных препаратов включают пероральное, внутривенное, местное (в ложе опухоли) и интратекальное введение (через желудочковый резервуар) [31]. Используются различные химиотерапевтические агенты, такие как алкилаторы, соединения платины или этопозид (блокатор топоизомеразы II) и метотрексат (антагонист фолиевой кислоты). В многочисленных исследованиях изучали химиотерапевтические агенты для различных опухолевых образований, чтобы определить их эффективность в качестве самостоятельной терапии или в сочетании с ЛТ [32]. Рекомендации по химиотерапии и тип химиотерапевтических агентов являются предметом протоколов лечения опухолей. У детей раннего возраста с высокочувствительными к радиоизлучению опухолями высокодозная химиотерапия применяется до возраста 3–5 лет, когда ЛТ менее токсична для развивающегося мозга [24].

Иммунотерапия. Иммунотерапия является дополнительным терапевтическим нейроонкологическим инструментом для усиления собственного противоопухолевого иммунного ответа пациента. Перспективные методы включают применение ингибиторов иммунных контрольных точек (с моноклональными антителами), терапию CAR-T-клетками, онколитические вирусы и вакцинотерапию [33, 34].

Антиангиогенная терапия. Ингибируя ангиогенез, можно напрямую оказывать влияние на рост опухоли, а также улучшать эффекты других терапевтических агентов [35]. Одним из наиболее известных препаратов является бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует активность VEGF. При некоторых детских опухолях (например, LGG и медуллобластома) был продемонстрирован частичный ответ (клинически и по данным МРТ), при других опухолях (например, HGG и эпендимомы) эффект был минимальным [24]. Комбинированная терапия с химиотерапевтическим и цитостатическим агентом продемонстрировала хорошую переносимость и частичный ответ при HGG [36].

Молекулярная диагностика и ее влияние на клиническое ведение пациента

Глиома низкой степени злокачественности у детей (pLGG)

Молекулярная характеристика. Путь MAPK – основной онкогенный драйвер pLGG, чаще всего это слияние BRAF-KIAA1549 или мутация *BRAF* V600E [37].

BY 4.0

Классификация ВОЗ 2021 г. подразделяет pLGG на 4 группы: 1) диффузная астроцитома с мутациями *MYB* или *MYB1*; 2) ангиоцентрическая глиома; 3) полиморфная детская нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности; 4) диффузная LGG, с нарушениями сигнального пути MAPK [6].

Обзор и заболеваемость. pLGG – самая распространенная опухоль ЦНС у детей, на ее долю приходится 30–40 % всех опухолей головного мозга у детей [38]. Опухоли могут быть локализованными или, реже, диссеминированными и возникать в любой части ЦНС. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составляют приблизительно 90 и 50 % соответственно [39]. Традиционно стандартное лечение после хирургического вмешательства включало проведение лучевой и лекарственной терапии с включением карбоплатина и винкристина или монотерапию винбластином с достижением 5-летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости 86–94 и 45–53 % соответственно [40, 41].

Результаты современных исследований. Исследование ингибитора MEK1/2 селуметиниба в рамках фазы II Консорциума по опухолям головного мозга у детей с рецидивирующими/прогрессирующими pLGG, стратифицированных в соответствии с гистологическими данными, локализацией опухоли, статусом NF_1 и BRAF, показало частоту ответа 24–40 % с 2-летней выживаемостью без прогрессирования 70–96 %. Профиль токсичности был благоприятным по сравнению со стандартной химиотерапией [42, 43]. В 2023 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило дабрафениб и траметиниб (D + T) для пациентов с pLGG с мутацией *BRAF* V600E, которым требуется системная терапия, на основании результатов исследования (NCT02684058), сравнивающего комбинацию D + T с винкристином у детей с мутацией *BRAF* V600E и pLGG [39]. Частота ответа и медиана выживаемости без прогрессирования составили 47 % и 20,1 мес соответственно для D + T по сравнению с 11 % и 7,4 мес для группы больных, получавших винкристин [44].

Глиома высокой степени злокачественности у детей (pHGG)

Молекулярная характеристика. Классификация ВОЗ 2021 г. переопределила HGG, выделив отдельные категории для опухолей детского типа, с целью увеличения терапевтических резервов лечения. Диффузная HGG детского типа (pHGG) теперь включает: 1) *H3*K27-измененную глиому с локализацией в мосту (диффузная внутренняя глиома моста) и в других срединных структурах ЦНС (например, в таламусе), в совокупности определяемую как диффузная срединная глиома; 2) диффузную полушарную глиому с *H3*G34-мутацией; 3) диффузный детский тип HGG *H3*-дикого типа и *IDH*-дикого типа; 4) полушарные глиомы младенческого типа, вызванные изменениями рецепторной тирозинкиназы в *ALK, ROS1, NTRK* и *MET*, для которых доступна таргетная терапия [45].

Обзор и заболеваемость. HGG составляют 10–15 % всех опухолей головного мозга у детей [46]. Оценка стадирования для pHGG включает проведение МРТ головного и спинного мозга. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости проводят у пациентов с подозрением на метастатическое распространение опухолевого процесса в пределах ЦНС [47]. Стратификация риска основана на подтипе pHGG. Прогностические клинические факторы включают степень резекции опухоли и отсутствие метастатического распространения. Результаты лечения для детей с диффузной срединной глиомой, диффузной полушарной глиомой и диффузным педиатрическим типом HGG остаются неутешительными – 2-летняя общая выживаемость 10 % [48, 49]. Напротив, пациенты с полушарной HGG младенческого типа имеют более благоприятный прогноз при традиционной терапии, а у пациентов с изменениями рецепторной тирозинкиназы может быть эффективна таргетная терапия.

Результаты современных исследований. В исследовании ACNS0423 (NCT00100802) оценивали двойную алкилирующую терапию темозоломидом и ломустином у детей с HGG. Продемонстрировано умеренное улучшение выживаемости по сравнению с применением только темозоломида в исследовании ACNS0126 [50]. В других недавних исследованиях группы COG не удалось продемонстрировать преимущества новых препаратов при впервые диагностированных HGG (изучались противоопухолевые эффекты бевацизумаба, темозоломида и ингибитора гистондеацетилазы вориностата во время ЛТ с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом и темозоломидом) [51]. В рамках протокола ACNS0927 (NCT01189266) оценивали эффект вориностата во время и после ЛТ у пациентов с диффузной внутренней глиомой моста [52], а при проведении протокола ACNS1721 оценивали эффективность ингибитора PARP велипариба во время ЛТ и в качестве адъювантной терапии с темозоломидом для pHGG без мутации *H3*K27M или *BRAF* V600E [53].

Крайне важно на ранних этапах диагностики проводить молекулярное профилирование опухоли для выявления у детей редких подвариантов злокачественных новообразований и последующей индивидуализации терапии. Так, в протоколе NCT02992964 был продемонстрирован противоопухолевый эффект ингибитора контрольных точек иммунитета ниволумаба при HGG [54].

Медуллобластома

Молекулярная характеристика. Наиболее распространенной злокачественной опухолью ЦНС у детей является медуллобластома, на долю которой приходится 10–20 % новообразований ЦНС и около 40 % всех

BY 4.0

опухолей в задней черепной ямке. Медуллобластомы подразделяют на 4 основные молекулярные группы: Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), группа 3 и группа 4, каждая из которых имеет клинические, молекулярные и прогностические характеристики. Эти группы можно далее подразделить на молекулярные подтипы с учетом прогностической значимости.

Обзор и заболеваемость. Стратификация риска медуллобластомы в зависимости от возраста пациента, степени резекции опухоли и наличия метастатического распространения позволяет распределять пациентов старше 3 лет на группы среднего риска (остаточная опухоль <1,5 см^2 и отсутствие метастатического распространения) и высокого риска (остаточная опухоль или метастатическое распространение). Лечение включает максимальную резекцию опухоли и (в зависимости от возраста и стратификации риска) краниоспинальное облучение и химиотерапию. У пациентов со средней степенью риска медуллобластомы 5-летняя общая выживаемость достигает 80–85 % при использовании краниоспинального облучения и химиотерапии [55], тогда как у пациентов с высокой степенью риска медуллобластомы 5-летняя общая выживаемость составляет приблизительно 70 % (при краниоспинальном облучении и химиотерапии) [56, 57].

Результаты современных исследований. В протоколе ACNS0331 (NCT00085735), исследовании медуллобластомы средней степени риска фазы III, снижение объема ЛТ от всей задней черепной ямки до ложа опухоли не повлияло на выживаемость или показатели местных рецидивов. Однако снижение дозы краниоспинального облучения до 18 Гр для детей в возрасте 3–7 лет привело к снижению выживаемости [58]. В исследовании ACNS0332 (NCT00392327) карбоплатин, назначаемый одновременно с ЛТ, улучшил выживаемость пациентов с медуллобластомой группы 3, но не у пациентов с WNT, SHH или группой 4; одновременный прием изотретиноина во время поддерживающей терапии не показал никаких преимуществ [59]. В протоколе ACNS1221 (NCT02017964) оценивали снижение дозы ЛТ для детей младше 4 лет с неметастатической узловой десмопластической медуллобластомой низкого риска – модифицированный режим HIT SKK 2000, без интратекального введения метотрексата. Исследование было закрыто досрочно из-за неприемлемой частоты рецидивов и подтвердило существование 2 отдельных подтипов SHH у младенцев: SHH-1 и SHH-2 с худшим прогнозом для SHH-1 [60]. ACNS0334 (NCT00336024), рандомизированное исследование, включившее детей младше 3 лет с медуллобластомой высокого риска, продемонстрировало улучшенные ответ и выживаемость при использовании метотрексата [61]. Эти исследования подтвердили ретроспективные наблюдения относительно прогностической значимости молекулярных групп и нескольких молекулярных маркеров внутри групп, которые дополнительно уточняют стратификацию риска [62, 63]. Молекулярные маркеры, связанные с хорошим прогнозом, включают группу WNT и потерю хромосомы 11 в группе 4. Молекулярные маркеры, связанные с плохим прогнозом, включают мутацию *TP53*, амплификацию *GLI2* и потерю 14q в SHH, а также амплификацию *MYC* и изохромосому 17q в группе 3 [64]. Данные COG и других международных проспективных исследований [59] уточнили стратификацию риска, включив молекулярные факторы наряду с клиническими критериями.

Эпендимома

Молекулярная характеристика. Недавние открытия позволили выделить отдельные клинические и молекулярные подгруппы эпендимомы, имеющие терапевтическое и прогностическое значение. Супратенториальные, заднечерепные и спинальные эпендимомы в настоящее время считаются анатомически различными биологическими образованиями с определенными молекулярными группами [65]. Молекулярно определенные группы в классификации ВОЗ 2021 г. включают опухоли PFA и PFB в задней черепной ямке [66]; супратенториальные опухоли с положительным слиянием ZFTA (ранее RELA) и с положительным слиянием YAP [67]; спинальную эпендимому с амплифицированным геном *MYCN* [67]. В то время как слияния и амплификации могут быть идентифицированы с помощью секвенирования ДНК или РНК, эпигенетическая оценка, такая как статус метилирования или статус триметилирования гистона *H3*K27, полезна для дифференциальной диагностики [68].

Обзор и заболеваемость. Эпендимома составляет приблизительно 10 % всех опухолей головного мозга у детей, при этом 90 % из них возникают интракраниально [69]. Эпендимома спинного мозга встречается при нейрофиброматозе 2-го типа или миксопапиллярной эпендимоме. При максимально радикальном хирургическом удалении опухоли и проведении конформной радиотерапии у детей младшего возраста достигнуто увеличение показателей 5-летней бессобытийной и общей выживаемости, но данные показатели далеки от идеальных значений и составляют 60–70 и 80–87 % соответственно, а поздние рецидивы остаются обычным явлением [47].

Результаты современных исследований. Исследование фазы II у пациентов с впервые диагностированной эпендимомой (протокол ACNS0121 (NCT01407744)) продемонстрировало, что хирургическая резекция с последующей ЛТ в качестве стандарта лечения для детей с супратенториальными опухолями II степени позволяет проводить эффективное динамическое наблюдение после полной резекции [47]. В крупнейшем рандомизированном исследовании фазы III (ACNS0831 (NCT01096368)) оценивали эффективность добавления поддерживающей химиотерапии после резекции

BY 4.0

опухоли и ЛТ, однако не было отмечено повышения показателей выживаемости при добавлении поддерживающей терапии [70].

Заключение

Опухоли головного мозга являются 2-й по распространенности злокачественной опухолью у детей. В отличие от взрослых, опухоли головного мозга у детей обычно глиального происхождения; метастатические опухоли и менингиомы встречаются относительно редко. Некоторые опухоли, например медуллобластомы, встречаются почти исключительно у детей с частой локализацией в области задней черепной ямки. Прогноз заболевания при новообразованиях у пациентов детского возраста, как правило, более благоприятный, чем у взрослых. Современные диагностические методы, направленные на изучение молекулярно-генетических характеристик опухоли, позволили повысить точность диагностики и расширить резервы лекарственной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. Neurol Clin 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th edn. Lyon, France: IARC, 2021.
3. Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang L. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis. Oncotarget 2018;9(53):30189–98. DOI: 10.18632/oncotarget.23773
4. Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C. et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71(5):381–406. DOI: 10.3322/caac.21693
5. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
6. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
7. Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В. и др. Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы. Вопросы онкологии 2024;70(4):622–32. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632
Tyurina E.V., Valiev T.T., Kumirova E.V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system in children. Literature review. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2024;70(4):622–32. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632
8. Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т. и др. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). Современная онкология 2023;25(3):385–90. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437
Levashov A.S., Zagidullina S.R., Valiev T.T. et al. International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review). Sovremennaya oncologiya = Journal of Modern Oncology 2023;25(3):385–90. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437
9. Pollack I.F., Agnihotri S., Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. J Neurosurg Pediatr 2019;23(3):261–73. DOI: 10.3171/2018.10.PEDS18377
10. Chu T.P., Shah A., Walker D., Coleman M.P. Pattern of symptoms and signs of primary intracranial tumours in children and young adults: a record linkage study. Arch Dis Child 2015;100(12):1115–22. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307578
11. Reulecke B.C., Erker C.G., Fiedler B.J. et al. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. J Child Neurol 2008;23(2):178–83. DOI: 10.1177/0883073807308692
12. Rao P. Role of MRI in paediatric neurooncology. Eur J Radiol 2008;68(2):259–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.06.033
13. Jaju A., Li Y., Dahmoush H. et al. Imaging of pediatric brain tumors: a COG diagnostic imaging committee/SPR oncology committee/ASPNR white paper. Pediatr Blood Cancer 2023;70(Suppl 4):e30147. DOI: 10.1002/pbc.30147
14. Ellingson B.M., Bendszus M., Boxerman J. et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol 2015;17(9):1188–98. DOI: 10.1093/neuonc/nov095
15. Rowe S.K., Rodriguez D., Cohen E. et al. Switching from linear to macrocyclic gadolinium-based contrast agents halts the relative T1-weighted signal increase in deep gray matter of children with brain tumors: a retrospective study. J Magn Reson Imaging 2020;51(1):288–95. DOI: 10.1002/jmri.26831
16. Cooney T.M., Cohen K.J., Guimaraes C.V. et al. Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro Oncology (RAPNO) working group. Lancet Oncol 2020;21(6):e330–e6. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30166-2
17. Guo B.J., Yang Z.L., Zhang L.J. Gadolinium deposition in brain: current scientific evidence and future perspectives. Front Mol Neurosci 2018;11:335. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00335
18. Warren K.E., Vezina G., Poussaint T.Y. et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro Oncology committee. Neuro Oncol 2018;20(1):13–23. DOI: 10.1093/neuonc/nox087
19. Singhi S.C., Tiwari L. Management of intracranial hypertension. Indian J Pediatr 2009;76(5):519–29. DOI: 10.1007/s12098-009-0137-7
20. McClain C.D., Soriano S.G. Anesthesia for intracranial surgery in infants and children. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27(5):465–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000112
21. Silva A.H.D., Aquilina K. Surgical approaches in pediatric neuro-oncology. Cancer Metastasis Rev 2019;38(4):723–47. DOI: 10.1007/s10555-019-09832-2
22. Karakhan V.B., Prozorenko E.V., Mentkevich G.L. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade. Opuholi Golovy i Sei 2022;3(12):127–35. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135
23. Rudà R., Reifenberger G., Frappaz D. et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. Neuro Oncol 2018;20(4):445–56. DOI: 10.1093/neuonc/nox166
24. Roujeau T., Machado G., Garnett M.R. et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. J Neurosurg 2007;107(1 Suppl):1–4. DOI: 10.3171/PED-07/07/001
25. Fangusaro J., Bandopadhayay P. Advances in the classification and treatment of pediatric brain tumors. Curr Opin Pediatr 2021;33(1):26–32. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000975
26. Ludmir E.B., Grosshans D.R., Woodhouse K.D. Radiotherapy advances in pediatric neuro-oncology. Bioengineering 2018;5(4):97. DOI: 10.3390/bioengineering5040097
27. Wang T., Manohar N., Lei Y. et al. MRI-based treatment planning for brain stereotactic radiosurgery: dosimetric validation

BY 4.0

of a learning-based pseudo-CT generation method. Med Dosim 2019;44(3):199–204. DOI: 10.1016/j.meddos.2018.06.008
28. Mochizuki A.Y., Frost I.M., Mastrodimos M.B. et al. Precision medicine in pediatric neurooncology: a review. ACS Chem Neurosci 2018;9(1):11–28. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00388
29. The Royal College of Radiologists, Clinical Oncology. Radiotherapy dose fractionation. 3rd edn. London, UK: The Royal College of Radiologists, 2019. Pp. 70–74.
30. Park J., Yea J.W., Park J.W. Hypofractionated radiotherapy *versus* conventional radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99(42):e22721. DOI: 10.1097/MD.0000000000022721
31. Levin W.P., Kooy H., Loeffler J.S., DeLaney T.F. Proton beam therapy. Br J Cancer 2005;93(8):849–54. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602754
32. Pearl M.S., Gupta N., Hetts S.W. Interventional neuro-oncology. Handb Clin Neurol 2021;176:361–78. DOI: 10.1016/b978-0-444-64034-5.00002-x
33. Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Близнюков О.П., Севян Н.В. Рецидивная петрозальная опухоль: менингиома или солитарная фиброзная опухоль? Архив патологии. 2023;85(2):27–31. Prozorenko E.V., Karakhan V.B., Bliznyukov O.P., Sevyan N.V. Recurrent petrosal tumor: meningioma or solitary fibrous tumor? Arkhiv Patologii = Russian Journal of Archive of Pathology 2023;85(2):27–31. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20238502127
34. Wang S.S., Bandopadhayay P., Jenkins M.R. Towards immunotherapy for pediatric brain tumors. Trends Immunol 2019;40(8):748–61. DOI: 10.1016/j.it.2019.05.009
35. Hwang E.I., Sayour E.J., Flores C.T. et al. The current landscape of immunotherapy for pediatric brain tumors. Nat Cancer 2022;3(1):11–24. DOI: 10.1038/s43018-021-00319-0
36. Sie M., den Dunnen W.F., Hoving E.W., de Bont E.S. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: an effective strategy? Crit Rev Oncol Hematol 2014;89(3):418–32. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.09.005.
37. Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R. et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. J Neurooncol 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w
38. Jones D.T.W., Kieran M.W., Bouffet E. et al. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. Neuro Oncol 2018;20(2):160–73. DOI: 10.1093/neuonc/nox141
39. De Blank P., Bandopadhayay P., Haas-Kogan D. et al. Management of pediatric low-grade glioma. Curr Opin Pediatr 2019;31(1):21–7. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000717
40. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation
41. Lassaletta A., Scheinemann K., Zelcer S.M. et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34(29):3537–43.
42. Bitterman D.S., MacDonald S.M., Yock T.I. et al. Revisiting the role of radiation therapy for pediatric low-grade glioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2019;37(35):3335–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01270
43. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y. et al. A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. Neuro Oncol 2021;23(10):1777–88. DOI: 10.1093/neuonc/noab047
44. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20(7):1011–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3
45. Bouffet E., Hansford J., Garré M.L. et al. Primary analysis of a phase II trial of dabrafenib plus trametinib (dab + tram) in BRAF V600–mutant pediatric low-grade glioma (pLGG). J Clin Oncol 2022;40(17 Suppl):LBA2002–LBA2002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2002
46. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K. et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. Nat Commun 2019;10(1):4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
47. Ostrom Q.T., Price M., Ryan K. et al. CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. Neuro Oncol 2022;24(Suppl 3):iii1–iii38. DOI: 10.1093/neuonc/noac161
48. Cocito C., Martin B., Giantini-Larsen A.M. et al. Leptomeningeal dissemination in pediatric brain tumors. Neoplasia 2023;39:100898. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100898
49. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol 2011;13(3):317–23. DOI: 10.1093/neuonc/noq191
50. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol 2011;13(4):410–6. DOI: 10.1093/neuonc/noq205.
51. Jakacki R.I., Cohen K.J., Buxton A. et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. Neuro Oncol 2016;18(10):1442–50. DOI: 10.1093/neuonc/now038
52. Hoffman L.M., Geller J., Leach J. et al. TR-14A Feasibility and randomized phase II study of vorinostat, bevacizumab, or temozolomide during radiation followed by maintenance chemotherapy in newly-diagnosed pediatric high-grade glioma: Children Oncology Group study ACNS0822. Neuro Oncol 2015;17(Suppl 3):iii39–iii40. DOI: 10.1093/neuonc/nov061.159
53. Su J.M., Kilburn L.B., Mansur D.B. et al. Phase I/II trial of vorinostat and radiation and maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: a Children's Oncology Group report. Neuro Oncol 2022;24(4):655–64. DOI: 10.1093/neuonc/noab188
54. Karajannis M., Onar-Thomas A., Baxter P. et al. HGG-06. Phase 2 study of veliparib and local irradiation, followed by maintenance veliparib and temozolomide, in patients with newly diagnosed high-grade glioma without H3 K27M or BRAF mutations: a report from the Children's Oncology Group ACNS1721 study. Neuro Oncol 2022;24(Suppl 1):i60–1. DOI: 10.1093/neuonc/noac079.222
55. Das A., Tabori U., Sambira Nahum L.C. et al. Efficacy of nivolumab in pediatric cancers with high mutation burden and mismatch-repair deficiency. Clin Cancer Res 2023;29(23):4770–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0411
56. Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 2006;24(25):4202–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4980
57. Jakacki R.I., Burger P.C., Zhou T. et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. J Clin Oncol 2012;30(21):2648–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2792
58. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S. et al. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03). J Clin Oncol 2021;39(7):822–35. DOI: 10.1200/JCO.20.01372
59. Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G. et al. Children's Oncology Group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk

BY 4.0

medulloblastoma. J Clin Oncol 2021;39(24):2685–97. DOI: 10.1200/JCO.20.02730
60. Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y. et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high-risk medulloblastoma: a randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. JAMA Oncol 2021;7(9):1313–21. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2224
61. Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D. et al. Phase II study of nonmetastatic desmoplastic medulloblastoma in children younger than 4 years of age: a report of the Children's Oncology Group (ACNS1221). J Clin Oncol 2020;38(3):223–31. DOI: 10.1200/JCO.19.00845
62. Mazewski C., Kang G., Kellie S. et al. MBCL-34. Efficacy of methotrexate (MTX) according to molecular sub-type in young children with medulloblastoma (MB): a report from Children's Oncology Group Phase III trial ACNS0334. Neuro Oncol 2020;22(Suppl 3):iii396. DOI: 10.1093/neuonc/noaa222.510
63. Shih D.J.H., Northcott P.A., Remke M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014;32(9):886–96. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9539
64. Goschzik T., Schwalbe E.C., Hicks D. et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. Lancet Oncol 2018;19(2):1602–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30532-1
65. Lazow M.A., Palmer J.D., Fouladi M., Salloum R. Medulloblastoma in the modern era: review of contemporary trials, molecular advances, and updates in management. Neurotherapeutics 2022;19(6):1733–51. DOI: 10.1007/s13311-022-01273-0
66. Pajtler K.W., Mack S.C., Ramaswamy V. et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. Acta Neuropathol (Berl) 2017;133(1):5–12. DOI: 10.1007/s00401-016-1643-0
67. Pajtler K.W., Witt H., Sill M. et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. Cancer Cell 2015;27(5):728–43. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.
68. Ghasemi D.R., Sill M., Okonechnikov K. et al. MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma. Acta Neuropathol (Berl) 2019;138(6):1075–89. DOI: 10.1007/s00401-019-02056-2
69. Panwalkar P., Clark J., Ramaswamy V. et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. Acta Neuropathol (Berl) 2017;134(5):705–14. DOI: 10.1007/s00401-017-1752-4
70. Merchant T.E., Bendel A.E., Sabin N.D. et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2019;37(12):974–83. DOI: 10.1200/JCO.18.01765

Вклад авторов
Е.О. Шебанова, А.О. Курманова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.В. Севян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
Е.В. Прозоренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;
В.Ю. Кирсанов: получение данных для анализа, научное редактирование статьи.
Authors' contributions
E.O. Shebanova, A.O. Kurmanova: review of publications on the topic of the article, development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
N.V. Sevyan: development of research design, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article;
E.V. Prozorenko: development of research design, obtaining data for analysis, scientific editing of the article;
V.Yu. Kirsanov: obtaining data for analysis, scientific editing of the article.

ORCID авторов /ORCID of authors:
Е.О. Шебанова / E.O. Shebanova: https://orcid.org/0009-0000-3571-4909
А.О. Курманова / A.O. Kurmanova: https://orcid.org/0009-0009-9533-1147
Н.В. Севян / N.V. Sevyan: https://orcid.org/0000-0001-5841-7480
Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: https://orcid.org/0000-0001-8880-1758
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: https://orcid.org/0000-0003-0040-3136

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.12.2024. **Принята к публикации:** 31.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 26.12.2024. **Accepted for publication:** 31.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-59-65

Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с иммунной тромбоцитопенией и ишемической болезнью сердца

Ю.Е. Рябухина[1], А.А. Ахобеков[1], А.М. Григорьян[1], П.А. Зейналова[1, 2], М.М. Домбровский[1], Т.И. Копалиани[1], Т.Т. Валиев[2]

[1]Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;
[2]кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

***Контакты**: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru*

Развитие иммунной тромбоцитопении у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими проведения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, может способствовать увеличению риска возникновения не только кровотечений, но и артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. Такая ситуация предполагает особую тактику ведения пациента. Мультидисциплинарный подход актуален у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, в связи с необходимостью назначения двойной или тройной антитромбоцитарной терапии.
В статье представлен собственный опыт ведения пациентов с иммунной тромбоцитопенией и стенокардией напряжения высокого функционального класса, явившейся показанием к выполнению стентирования коронарных артерий.

***Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, стенокардия напряжения высокого функционального класса, элтромбопаг, метилпреднизолон, коронарография, стентирование коронарных артерий, мультидисциплинарный подход*

***Для цитирования:** Рябухина Ю.Е., Ахобеков А.А., Григорьян А.М. и др. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с иммунной тромбоцитопенией и ишемической болезнью сердца. MD-Onco 2025;5(1):59–65.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-59-65

Multidisciplinary approach in management of patients with immune thrombocytopenia and ischemic heart disease

Yu.E. Ryabukhina[1], A.A. Akhobekov[1], A.M. Grigoryan[1], P.A. Zeynalova[1, 2], M.M. Dombrovsky[1], T.I. Kopaliani[1], T.T. Valiev[2]

[1]Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;
[2]Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

***Contacts**: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru*

Immune thrombocytopenia in patients with concomitant cardiovascular disorders requiring antiplatelet and anticoagulant therapy can increase the risk of hemorrhages and arterial and venous thromboembolic complications. This situation necessitates special patient management. Multidisciplinary approach is important for patients requiring myocardial revascularization due to the necessity of administration of double or triple antiplatelet therapy.
The article presents our experience in management of patients with immune thrombocytopenia and high functional class stable angina requiring coronary artery stent.

***Keywords:** immune thrombocytopenia, stable angina of high functional class, eltrombopag, methylprednisolone, coronarography, coronary artery stent, multidisciplinary approach*

***For citation:** Ryabukhina Yu.E., Akhobekov A.A., Grigoryan A.M. et al. Multidisciplinary approach in management of patients with immune thrombocytopenia and ischemic heart disease. MD-Onco 2025;5(1):59–65. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-59-65

BY 4.0

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – заболевание, обусловленное иммуноопосредованным разрушением тромбоцитов, вследствие которого наблюдается изолированная транзиторная или персистирующая тромбоцитопения. С усугублением тромбоцитопении увеличивается риск развития геморрагического синдрома (спонтанного и посттравматического), проявляющегося как петехиями, экхимозами и кровоточивостью десен, так и носовыми, маточными кровотечениями, внутримозговыми кровоизлияниями [1–3].

В основе патогенеза ИТП лежит повышенная продукция В-лимфоцитами антитромбоцитарных антител, действие которых направлено против гликопротеинов поверхности тромбоцитов (IIb/IIIa и Ib/IX) и мегакариоцитов. Большую роль играет нарушение регуляции Т-клеточного ответа. Показано, что цитотоксические Т-лимфоциты могут не только вызывать деструкцию тромбоцитов, но и ингибировать их дифференцировку за счет нарушения созревания мегакариоцитов. У пациентов с ИТП наблюдается снижение концентрации эндогенного тромбопоэтина, нарушается регуляция мегакариоцитопоэза и угнетается тромбоцитопоэз [4–7].

По данным некоторых авторов, при развитии ИТП повышается риск возникновения не только кровотечений, но и артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений, особенно у больных пожилого возраста и после спленэктомии [8, 9].

K. Adelborg и соавт. [10] в когортном исследовании, включившем 3584 пациента с хронической ИТП, показали, что риск развития артериальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кровотечений в течение 1 года составляет 1,9 и 7,5 % соответственно, при этом смертность возрастает в 4–5 раз. Риск возникновения венозных тромбозов составляет 1,2 %.

Наличие у пациентов с ИТП сердечно-сосудистых заболеваний, по поводу которых необходимо проведение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, предполагает особую тактику ведения.

В кардиологической практике применяются антиагрегантные препараты, механизм действия которых обусловлен воздействием на различные рецепторы. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А2, взаимодействующего с тромбоксановыми и простагландиновыми рецепторами тромбоцитов, снижаются их агрегация и адгезия. Активный метаболит клопидогрела ингибирует связывание аденозиндифосфата с P2Y12-рецепторами на тромбоцитах, препятствуя активации гликопротеинового комплекса под действием аденозиндифосфата, в результате чего уменьшается способность тромбоцитов к агрегации. Ацетилсалициловую кислоту применяют для первичной и вторичной профилактики ССО. В комбинации с клопидогрелом ацетилсалициловую кислоту используют при остром коронарном синдроме, а также после выполнения стентирования коронарных артерий (СКА) (двойная антиагрегантная терапия (ДААТ)), обеспечивая снижение риска повторных тромботических эпизодов.

В ряде случаев к ДААТ необходимо добавление пероральных антикоагулянтов, что у пациентов с ИТП наряду с длительностью проводимого лечения может быть сопряжено с высоким риском кровотечений. Такая тактика применяется при наличии у одного больного фибрилляции предсердий или венозных тромбозов в сочетании с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) или СКА. Минимальное время проведения тройной антитромбоцитарной терапии составляет 1 мес [11–13].

Наличие ангинозной симптоматики или подтвержденной ишемии миокарда по результатам функциональных методов диагностики (стресс-электрокардиография, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, стресс-магнитно-резонансная томография) является показанием к реваскуляризации миокарда. В настоящее время с целью реваскуляризации миокарда применяются СКА и аортокоронарное шунтирование. Предпочтение аортокоронарному шунтированию отдается при многососудистом поражении коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом либо при поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Во всех остальных случаях применяется СКА с очень хорошими результатами. Реваскуляризация миокарда при правильном определении показаний приводит к улучшению прогноза и качества жизни [14].

Пациенты с ИТП, которым не требуется оперативное вмешательство, могут в течение продолжительного времени находиться под динамическим наблюдением без специфической терапии в случае отсутствия геморрагического синдрома и если уровень тромбоцитов у них составляет более $20–30 \times 10^9$/л. Перед выполнением СКА необходима коррекция тромбоцитопении. Кроме того, в связи с необходимостью в последующем получать сначала ДААТ (от 3 до 12 мес), а затем лекарственный агент этой фармакологической группы в монорежиме пожизненно у таких пациентов риск кровоточивости значимо повышается. При высоком риске кровотечения проведение ДААТ возможно сократить до 1 мес. Это обусловливает целесообразность мультидисциплинарного подхода. При тромбоцитопении $<50 \times 10^9$/л данное оперативное вмешательство и антиагрегантная терапия не рекомендованы [15].

В статье представлен собственный опыт, связанный с определением тактики ведения пациентов с ИТП и стенокардией напряжения высокого функционального класса (ФК), явившейся показанием к выполнению СКА.

Клинические наблюдения

В период с января 2021 г. по январь 2024 г. за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» обратились

BY 4.0

45 пациентов (медиана возраста составила 57 лет), в клинических анализах крови которых выявлялась тромбоцитопения разной продолжительности наблюдения. У 18 (40 %) больных установлен диагноз вторичной тромбоцитопении, обусловленной различными причинами (инфекционные эпизоды вирусной и бактериальной этиологии, аутоиммунные заболевания и др.). В 13 (29 %) случаях генез тромбоцитопении уточнить не представлялось возможным.

У 14 (31 %) пациентов по результатам проведенного комплексного обследования в Клиническом госпитале «Лапино» или ранее, согласно клиническим рекомендациям, был верифицирован диагноз ИТП. При этом у половины из них заболевание протекало с клинической картиной кожного геморрагического синдрома.

В группе пациентов с ИТП обращало на себя внимание наличие стенокардии напряжения III ФК у 2 больных, что определяло целесообразность выполнения СКА.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Н., *55 лет, обратилась за консультацией кардиолога в Клинический госпиталь «Лапино» в феврале 2023 г. с жалобами на одышку, снижение толерантности к физической нагрузке и давящие боли за грудиной, возникшие впервые около 1,5–2 лет назад. Из анамнеза известно, что пациентка наблюдается у гематолога по поводу диагностированной в 2013 г. ИТП, протекающей без геморрагического синдрома. С учетом наличия тромбоцитопении <30 × 10^9/л проведен 1 курс пероральной терапии глюкокортикостероидом (ГКС) преднизолоном с положительным эффектом наряду с неудовлетворительной переносимостью в виде развития диспепсии. В последующем какое-либо лечение ИТП не проводилось. Количество тромбоцитов сохранялось в интервале от 50 до 100 × 10^9/л.*

На момент обращения за консультацией в Клинический госпиталь «Лапино» в клиническом анализе крови количество тромбоцитов составило 90 × 10^9/л, лейкоцитов – 9 × 10^9/л, уровень гемоглобина – 132 г/л. При исследовании гемостаза нарушения свертываемости не выявлено. Согласно результатам диагностических лабораторных исследований исключена иная причина тромбоцитопении.

Проведено комплексное кардиологическое обследование, по результатам которого установлен диагноз: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, риск ССО – 4.

По результатам коронарографии, ранее выполненной в стороннем учреждении, выявлена хроническая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА).

Учитывая необходимость выполнения стентирования ПКА в ближайшее время, а также принимая во внимание контролируемую артериальную гипертензию на фоне проводимой гипотензивной терапии, отсутствие сопутствующего сахарного диабета, пациентке были назначены терапия метилпреднизолоном (метипредом) в дозе 48 мг – внутрь ежедневно, прием гастропротекторов. Через 7 дней от начала лечения количество тромбоцитов составило 150 × 10^9/л с тенденцией к дальнейшему увеличению, что, согласно клиническим рекомендациям, позволило начать постепенную редукцию дозы, назначить ДААТ и выполнить стентирование симптомозависимой ПКА 3 стентами с лекарственным покрытием (рис. 1, 2).

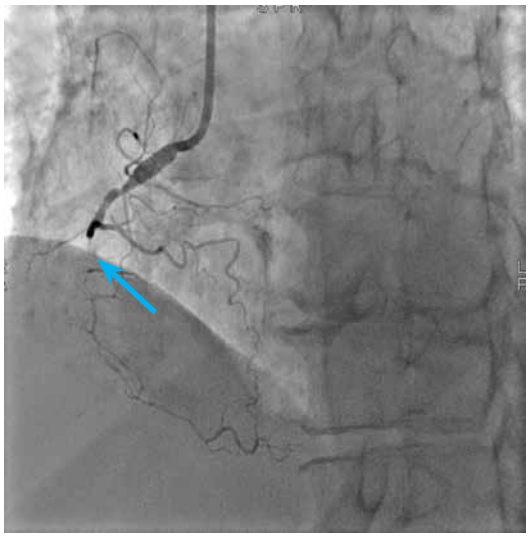

Рис. 1. *Окклюзия правой коронарной артерии (стрелка)*
Fig. 1. *Occlusion of the right coronary artery (arrow)*

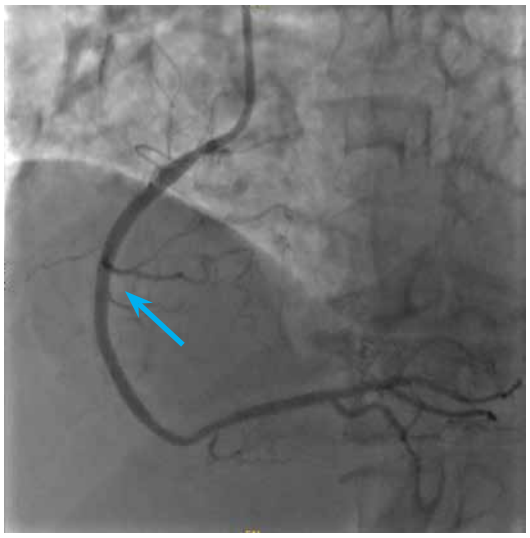

Рис. 2. *Стентирование правой коронарной артерии 3 стентами с лекарственным покрытием (стрелка)*
Fig. 2. *Stenting of the right coronary artery with 3 drug-coated stents (arrow)*

Послеоперационный период протекал без осложнений и на 3-и сутки пациентка была выписана в стабильном удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием кардиотропной терапии и ДААТ.

BY 4.0

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Р., *85 лет, обратилась за консультацией кардиолога в Клинический госпиталь «Лапино» впервые в июне 2022 г. с жалобами на боли за грудиной жгучего характера, возникающие при ходьбе спокойным шагом через 30–40 м, продолжительностью до 5 мин и купирующиеся в покое, а также повышение артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Данные симптомы беспокоили пациентку около 2 лет.*

В процессе проводимого обследования в клиническом анализе крови обнаружена тромбоцитопения (количество тромбоцитов 74 × 10^9/л) наряду с отсутствием изменений в гранулоцитарном и эритроидном ростках, в связи с чем пациентка была консультирована гематологом. После получения результатов диагностических исследований, направленных на уточнение генеза тромбоцитопении, установлен диагноз ИТП без геморрагического синдрома.

Проведено комплексное кардиологическое обследование. Установлен диагноз: ИБС, стенокардия III ФК, артериальная гипертензия III степени, риск ССО – 4, нарушение гликемии натощак.

Результаты коронарографии: правый тип кровоснабжения миокарда; в терминальном отделе ствола – стеноз 40 %; в проксимальной и средней трети передней межжелудочковой ветви – стеноз до 90 %; в проксимальной трети огибающей артерии – стеноз до 50 %, в дистальной трети – до 70 %; в проксимальной трети ПКА – стеноз 60 %, в средней трети – 85 %.

Случай пациентки обсужден на мультидисциплинарном консилиуме в составе гематолога, кардиолога, эндоваскулярного и сердечно-сосудистого хирурга. Консилиумом принято решение о необходимости выполнения поэтапного СКА, которое возможно при количестве тромбоцитов >100 × 10^9/л.

С учетом возраста пациентки, наличия сопутствующих заболеваний, определяющих высокий риск развития осложнений терапии ГКС, методом выбора в лечении ИТП явился агонист тромбопоэтиновых рецепторов (АТПР) элтромбопаг (революлейд). Наряду с приемом революлейда по схеме, утвержденной в клинических рекомендациях, пациентка получала кардиотропную терапию в составе: ацетилсалициловая кислота 100 мг, бисопролол (конкор) 2,5 мг, валсартан 80 мг, амлодипин 5 мг, кардикет ретард 40 мг, аторвастатин (липримар) 40 мг.

На фоне проводимого лечения революлейдом значимых нежелательных явлений не зафиксировано.

Через 2 нед от начала терапии отмечено увеличение количества тромбоцитов до 200 × 10^9/л, что в соответствии с клиническими рекомендациями позволило начать постепенную редукцию дозы, назначить ДААТ и выполнить первый этап операции – стентирование симптомозависимой ПКА 2 стентами с лекарственным покрытием (рис. 3, 4).

На 3-и сутки послеоперационного периода, протекающего без осложнений, пациентка была выписана в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить прием кардиотропной терапии и ДААТ.

При повторной госпитализации в Клинический госпиталь «Лапино» через 1 мес выполнен 2-й этап реваскуляризации системы ЛКА: бифуркационное стентирование ствола ЛКА с переходом на переднюю межжелудочковую и огибающую ветви (рис. 5, 6).

По данным клинического анализа крови количество тромбоцитов составило 250 × 10^9/л.

На 3-и сутки послеоперационного периода, протекавшего без осложнений, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием кардиотропной терапии и ДААТ.

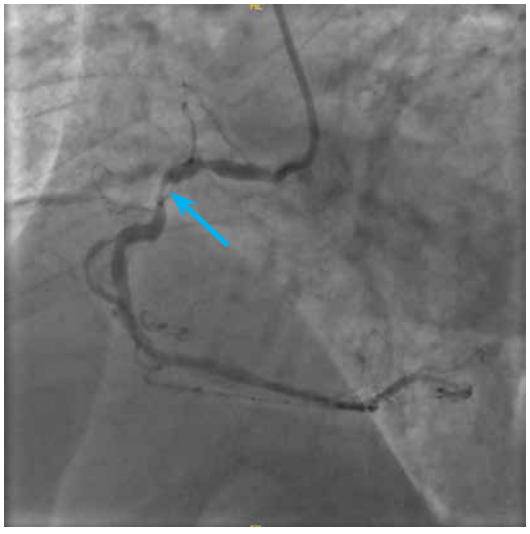

Рис. 3. *Субокклюзия проксимальной трети правой коронарной артерии (стрелка)*

Fig. 3. *Subocclusion of the proximal third of the right coronary artery (arrow)*

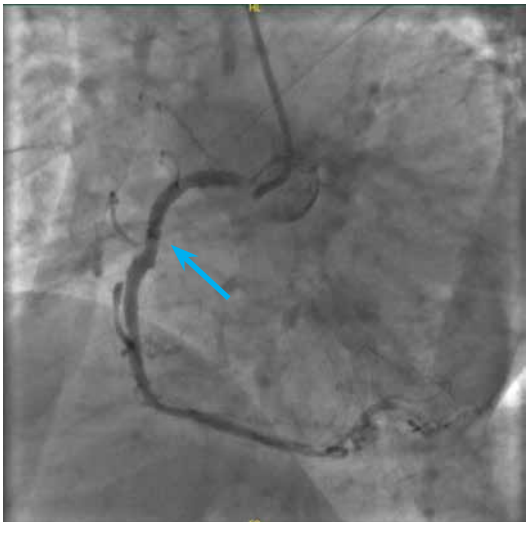

Рис. 4. *Стентирование правой коронарной артерии с имплантацией 2 стентов с лекарственным покрытием (стрелка)*

Fig. 4. *Stenting of the right coronary artery with implantation of 2 drug-coated stents (arrow)*

CC BY 4.0

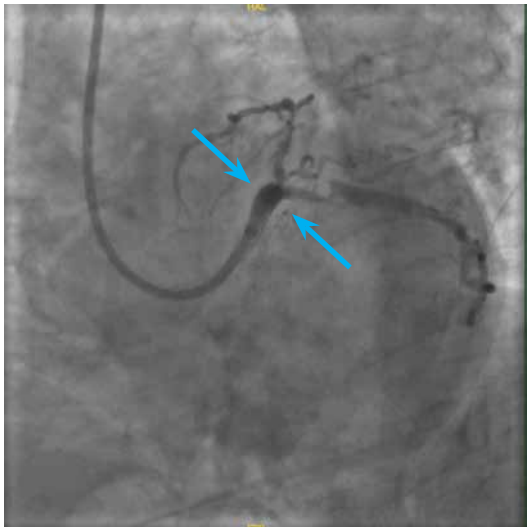

Рис. 5. *Критический стеноз передней межжелудочковой и огибающей ветвей левой коронарной артерии (стрелки)*

Fig. 5. *Critical stenosis of the anterior interventricular and circumflex branches of the left coronary artery (arrows)*

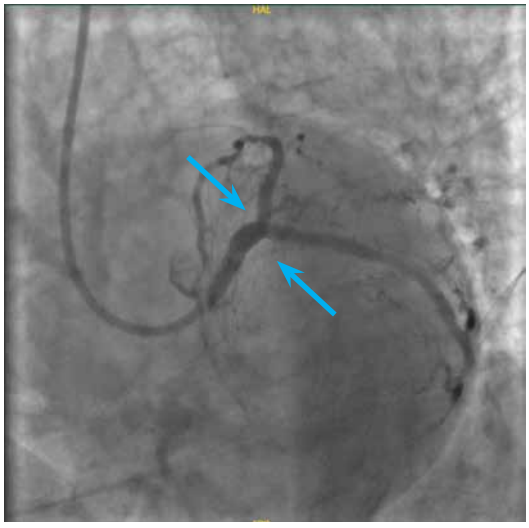

Рис. 6. *Стентирование ствола левой коронарной артерии с переходом на переднюю межжелудочковую и огибающую ветви (стрелки)*

Fig. 6. *Stenting of the left coronary trunk with transition to the anterior interventricular and circumflex branches (arrows)*

В настоящее время пациентка отмечает удовлетворительную переносимость повседневных физических нагрузок, без ангинозной симптоматики. Через 3 мес после СКА была прекращена ДААТ и продолжена монотерапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг/сут. В последовательных гемограммах количество тромбоцитов остается в интервале от 200 до 250 × 10^9/л.

Обсуждение

Пациенты с ИТП и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими проведения медикаментозной терапии, а также выполнения рентгенэндоваскулярных методов лечения, составляют особую группу: мультидисциплинарный подход к тактике их ведения является обоснованным. Отсутствие единых рекомендаций обусловливает необходимость руководствоваться опытом отдельных исследователей, в связи с чем проблема остается в настоящее время актуальной.

Современные принципы терапии ИТП предполагают индивидуальную оценку не только степени выраженности геморрагического синдрома и количества тромбоцитов, но и общего статуса пациента, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Для лечения ИТП применяют ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), иммуноглобулины, АТПР (элтромбопаг, ромиплостим), анти-CD20-антитело ритуксимаб, в ряде случаев – спленэктомию.

Эффективность использования ГКС определяется быстрым увеличением количества тромбоцитов, однако устойчивый ответ после прекращения приема наблюдается в 10–20 % случаев. Кроме того, развитие таких нежелательных явлений, как артериальная гипертензия, гипергликемия, нарушение водно-электролитного и липидного обмена, значимо увеличивающих риск развития ССО при длительном применении, ограничивают использование ГКС у пожилых и коморбидных пациентов.

Механизм действия перорального АТПР элтромбопага основан на активации рецептора к тромбопоэтину, в результате чего стимулируется пролиферация и дифференцировка мегакариоцитов, увеличивается число функционально активных тромбоцитов в крови. Наряду с тем, что АТПР рекомендовано использовать в качестве 2-й и последующих линий терапии ИТП, возможно их применение в 1-й линии у пациентов, имеющих противопоказания к лечению ГКС. Высокая эффективность АТПР доказана в ряде исследований [1, 3, 16, 17].

Результаты анализа, проведенного О.Ю. Виноградовой и соавт. [18], показали, что медиана времени достижения полного ответа (количество тромбоцитов ≥100 × 10^9/л) при применении элтромбопага у 34 пациентов ИТП во 2-ю или последующие линии терапии составила 12 нед, а медиана времени наблюдения после отмены АТПР – 245 нед. Полный ответ после отмены элтромбопага наблюдался в 41 % случаев. В группе пациентов, которым повторно проводилась терапия АТПР при потере ответа, полная ремиссия была достигнута у 70 % больных.

В представленных нами наблюдениях обеим пациенткам необходимо было выполнить СКА в связи со стенокардией напряжения высокого функционального класса. Использовались стенты с лекарственным покрытием, позволяющие при высоком риске кровотечения прекращать ДААТ через 1 мес, что особенно важно в группе пациентов с ИТП [19, 20].

BY 4.0

Наличие ИТП и высокий риск развития осложнений как в периоперационном периоде, так и при последующем использовании антиагрегантов, определили необходимость проведения терапии метилпреднизолоном в одном случае и элтромбопагом – в другом. Выбор в пользу этих агентов был сделан с учетом возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний. Достигнутый полный ответ наряду с удовлетворительной переносимостью лекарственных препаратов и отсутствием нежелательных явлений позволил выполнить запланированные оперативные вмешательства и значимо улучшить качество жизни обеих пациенток. Наши данные полностью согласуются с данными литературы и свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода к тактике ведения таких пациентов.

Заключение

Определение оптимальной тактики ведения пациентов с ИТП и сопутствующей ИБС остается актуальной задачей. Для снижения риска возникновения кровотечений и тромбоэмболических осложнений целесообразен мультидисциплинарный подход, особенно у той категории больных, которым необходимо выполнение реваскуляризации миокарда с последующим проведением двойной или тройной антитромбоцитарной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H. et al. Immune Thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018;41(suppl 5):1–30 DOI: 10.1159/000492187
2. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) for adults. Clinical recommendations. 2021. (In Russ.). Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2
3. Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
4. Perera M., Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. Hematology 2017;22(1):41–53. DOI: 10.1080/10245332.2016.1219497
5. Audia S., Mahévas M., Samson M. et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev 2017;16(6):620–32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.012
6. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:306–12. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.306
7. Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A. et al. ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood 2009;113(26):6511–21. DOI: 10.1182/blood-2009-01-129155
8. Sarpatwari A., Bennett D., Logie J.W. et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica 2010;95(7):1167–75. DOI: 10.3324/haematol.2009.018390
9. Doobaree I.U., Nandigam R., Bennett D. et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. Eur J Haematol 2016;97(4):321–30. DOI: 10.1111/ejh.12777
10. Adelborg K., Kristensen N.R., Nørgaard M. et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2019;17(6):912–24. DOI: 10.1111/jth.14446
11. Яковлев А.Н. Антиагреганты в кардиологии: выбор оптимальной терапии для каждого пациента. Медицинский совет 2015;(12):34–43. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-12-34-43 Yakovlev A.N. Antiaggregants in cardiology: choice of best individual treatment. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(12):34-43. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-12-34-43
12. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
13. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345(7):494e502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
14. Vrints Ch., Andreotti F., Koskinas K.C. et al. ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024;45(36):3415–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
15. McCarthy C.P., Steg G., Bhatt D.L. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. Eur Heart J 2017;38(47):3488–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx531
16. Lebowa W., Zdziarska J., Sacha T. Immune thrombocytopenia: characteristics of the population and treatment methods – one-center experience. Hamostaseologie 2023;43(2):132–41. DOI: 10.1055/a-1767-0304
17. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol 2013;98(1):10–23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0
18. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л. и др. Первичная иммунная тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. Клиническая онкогематология 2023;16(4):413–25. DOI: 10.21320/2500–2139-2023-16-4-413-425 Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Neverova A.L. et al. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptoragonists: feasibilities of treatment discontinuation upon achieving stable complete platelet response. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2023;16(4):413–25. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500–2139-2023-16-4-413-425
19. Ploume E.H., Wolcherink M.J.O., Buiten R.A. et al. Cost-effectiveness of three different new-generation drug-eluting stents in the randomised BIO-RESORT trial at 3 years. Pharmacoecon Open 2025;9(1):137–45. DOI: 10.1007/s41669-024-00539-x
20. Navarese E.P., Kowalewski M., Kandzari D. et al. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. Open Heart 2014;1:e000064. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000064

BY 4.0

Вклад авторов
Ю.Е. Рябухина, А.А. Ахобеков: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение пациентов, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.М. Григорьян, М.М. Домбровский, Т.И. Копалиани: выполнение диагностических и лечебных процедур, наблюдение пациентов;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное одобрение текста статьи;
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.
Authors' contributions
Yu.E. Ryabukhina, A.A. Akhobekov: development of research design, performing diagnostic procedures, of diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, patient observation, analysis of publications on the topic of the article, article writing;
A.M. Grigoryan, M.M. Dombrovsky, T.I. Kopaliani: performing diagnostic and therapeutic procedures, monitoring patients;
P.A. Zeynalova: development of research design, scientific editing of the article, scientific consulting, final approval of the article;
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: https://orcid.org/0000-0001-8443-8816
А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: https://orcid.org/0000-0002-6395-5790
А.М. Григорьян / A.M. Grigoryan: https://orcid.org/0000-0001-9226-0130
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X
М.М. Домбровский / M.M. Dombrovsky: https://orcid.org/0000-0003-1639-7332
Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: https://orcid.org/0009-0009-8543-6017
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 23.12.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 23.12.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-66-76

Особенности нутритивной поддержки у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные проблемы и рекомендации по коррекции Обзор литературы

В.Х. Харбедия[1], А.А. Глазырина[1], Е.Г. Цимбалова[2], Е.Е. Петряйкина[2]

[1]Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 142114 Московская область, Подольск, ул. Высотная, 4а;
[2]Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский пр-кт, 117

Контакты: *Вахтанг Хвичевич Харбедия kharbediya1992@mail.ru*

Нутритивная поддержка является ключевым компонентом сопроводительной терапии у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. На всех этапах лечения могут возникнуть осложнения и побочные эффекты, которые требуют мониторинга и коррекции нутритивного статуса. В статье представлены анализ текущих рекомендаций и обзор исследований по клиническому питанию у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: *трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нутритивная поддержка, детская онкология, детская гематология*

Для цитирования: *Харбедия В.Х., Глазырина А.А., Цимбалова Е.Г., Петряйкина Е.Е. Особенности нутритивной поддержки у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные проблемы и рекомендации по коррекции. Обзор литературы. MD-Onco 2025;5(1):66–76.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-66-76

Features of nutritional support in children after hematopoietic stem cell transplantation: main problems and recommendations for correction. Literature review

V.Kh. Kharbediya[1], A.A. Glazyrina[1], E.G. Cimbalova[2], E.E. Petryaykina[2]

[1]Federal Children's Rehabilitation Center "Korablik" – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 4a Vysotnaya St., Podolsk, Moscow region 142114, Russia;
[2]Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Ave., Moscow 119571, Russia

Contacts*: Vakhtang Khvichevich Kharbediya kharbediya1992@mail.ru*

Nutrition support is a key component of accompanying therapy in children who have undergone hematopoietic stem cell transplantation. Complications and side effects may occur at all stages of treatment, which require monitoring and correction of nutritional status. The article presents an analysis of current recommendations and a review of studies on clinical nutrition in children after hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: *hematopoietic stem cell transplantation, nutritional support, pediatric oncology, pediatric hematology*

For citation: *Kharbediya V.Kh., Glazyrina A.A., Cimbalova E.G., Petryaykina E.E. Features of nutritional support in children after hematopoietic stem cell transplantation: main problems and recommendations for correction. Literature review. MD-Onco 2025;5(1):66–76. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-66-76

CC BY 4.0

Введение

Проведение современных риск-адаптированных программ химиотерапии позволило достичь многолетней общей выживаемости 88–96,5 % больных с лимфомой Беркитта, 97,7 % пациентов с лимфомой Ходжкина и 91,8 % – с острым лимфобластным лейкозом [1–3]. Тем не менее при рецидивах или рефрактерных формах злокачественных опухолей терапия 2-й линии с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может быть единственной куративной опцией [4]. ТГСК как метод лечения в детской онкологии и гематологии применяется с середины XX в. [5]. Первая в мире аллогенная ТГСК была выполнена в 1967 г. ребенку с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. В России (СССР) впервые аллогенная ТГСК у ребенка проведена в Санкт-Петербурге в 1991 г. под руководством профессора Б.В. Афанасьева пациенту с диагнозом острого лимфобластного лейкоза. На сегодняшний день аллогенные и аутологичные ТГСК являются стандартом лечения при злокачественных новообразованиях с факторами неблагоприятного прогноза [6, 7]. Параллельно с развитием технологии ТГСК происходило накопление опыта в комплексной сопроводительной терапии, благодаря чему отмечено достоверное снижение смертности и рецидивов заболевания, а также улучшение качества жизни [8]. Нутритивная поддержка считается неотъемлемой частью сопроводительной терапии у пациентов, перенесших ТГСК [9].

Цель данной работы – анализ современных клинических рекомендаций и исследований по организации питания у детей после ТГСК.

Оценка нутритивного статуса, определение плана питания

Оценка нутритивного статуса базируется на таких факторах, как нутритивный анамнез, дефицит питания, антропометрические данные, биохимические/лабораторные показатели, а также возрастная потребность в микро- и макроэлементах [10]. Вышеперечисленные параметры позволяют определить группы риска для пациентов с развитием дефицита питания. Процесс скрининга у больных, подверженных нутритивной недостаточности, имеет первостепенное значение для своевременной коррекции и улучшения результатов лечения. Результаты исследования M. White и соавт. показали, что у 54 % пациентов детского возраста, перенесших аутологичную и аллогенную ТГСК, был нарушен статус питания до трансплантационного этапа лечения. Авторы установили, что нарушение нутритивного статуса, определяемое по проценту идеальной массы тела, до трансплантации было негативным прогностическим фактором, который потенциально может привести к отсроченному приживлению трансплантата [11]. E.H. Kerby и соавт. провели исследование с участием детей, перенесших аллогенную ТГСК, и пришли к выводу, что такие параметры, как дефицит питания, включая низкий индекс массы тела (ИМТ) и комбинированную переменную риска питания (зависимую от ИМТ), уровень сывороточного альбумина и любое снижение массы тела в течение 30 дней, увеличивали риск развития острой тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в 3–4 раза [12].

Причинами нутритивных нарушений являются алиментарные (связанные с проблемами приема пищи, нарушениями пищевого поведения, аппетита и пр.), гастроинтестинальные (прежде всего ассоциированные с нарушением пищеварительной функции и снижением эффективности энтеральной нутритивной поддержки), метаболические (нарушение обмена макронутриентов со снижением толерантности к проводимой нутритивной терапии, нефро- и гепатопатия, а также инсулинорезистентность) и патологические (с калом, мочой, рвотой и т. д.) потери нутриентов. Кроме того, было отмечено, что потеря массы тела у пациентов в период ТГСК значительно увеличивает срок пребывания в стационаре и приводит к более высоким затратам на лечение [13]. В исследовании, проведенном S.F. Torres и соавт., у детей с диагностированной гипотрофией был более высокий риск смерти (на 42 %) после ТГСК [14].

На основании представленных данных рекомендуется проводить комплексное обследование с оценкой нутритивного статуса пациентов как минимум за 30 дней до ТГСК. Прогнозирование потенциальных осложнений, оценка индивидуальных потребностей и реализация соответствующих мер по предотвращению белково-энергетической недостаточности способствуют снижению риска развития негативных последствий у пациентов во время и после трансплантации. Кроме того, постоянная оценка питания необходима на протяжении всего процесса лечения, поскольку нутритивный статус и потребности в питательных веществах часто подлежат пересмотру и коррекции [15].

Нутритивный анамнез

Анализ истории заболевания с учетом нутритивного статуса у детей в онкологической практике может улучшить результаты лечения и предотвратить развитие осложнений после ТГСК. Ниже представлен краткий перечень факторов, формирующих нутритивный статус пациента:

- текущий рацион, в том числе с ограничениями;
- пищевые аллергены;
- использование дополнительных альтернативных медикаментов или пищевых добавок (витамины, минералы);
- применение пероральных пищевых добавок в анамнезе или текущая нутритивная поддержка;
- физическая активность;
- любые осложнения или заболевания пищеварительного тракта [16].

BY 4.0

Кроме того, необходим подробный наследственный (семейный) анамнез. Семейный анамнез может помочь в составлении индивидуального плана лечения пациентов с трофологической недостаточностью [17].

При сборе анамнеза питания у пациента следует обращать внимание на социальные аспекты, такие как культурные и религиозные практики, барьеры в обучении или коммуникации со сверстниками, социально-экономический статус семьи и психическое здоровье ребенка [18].

Дополнительные факторы, которые могут повлиять на питание пациента в период лечения, включают инфекционные осложнения, продолжительную нейтропению, объем хирургического лечения и послеоперационный период, интенсивность режима химиотерапии, а также другие развившиеся осложнения [18].

Диагностика дефицита питания

Скрининг нутритивного статуса, сбор анамнеза и выявление патологических состояний или осложнений, способствующих дефициту питания, должны проводиться врачом-диетологом совместно с детским онкологом/гематологом [13]. Согласно практическим рекомендациям по скринингу нутритивного риска в онкологии при работе со взрослыми пациентами используют двухэтапную шкалу NRS-2002 [19]. Однако на сегодняшний день отсутствует единое пособие, адаптированное к применению в детской онкологии. Академия питания и диетологии США (The Academy of Nutrition and Dietetics) в 2015 г. выпустила клинические рекомендации по диагностике, мониторингу и стратегии нутритивной поддержки, которые могут быть применены в практической деятельности. Контрольные измерения антропометрических параметров – необходимая и обязательная часть диагностики нутритивного статуса [20]. Академия питания и диетологии совместно с Американским обществом парентерального и энтерального нутритивного питания (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) разработали критерии антропометрических показателей для выявления детской гипотрофии [21]. Пациентам, у которых запланирован или проведен этап ТГСК и в анамнезе имеются данные о потере веса или низком ИМТ, рекомендуется на постоянной основе проводить антропометрические исследования, а также отслеживать нутритивный статус.

C. Rodgers и соавт. провели исследование, в котором отмечено снижение антропометрических показателей у детей до и после аллогенной ТГСК [22]. Выводы по результатам данного исследования были дополнены P.A. Hoffmeister и соавт., которые сообщили, что снижение антропометрических показателей способствует ухудшению бессобытийной выживаемости, а также развитию острой и хронической РТПХ [23]. D. Suluhan и соавт. опубликовали данные, согласно которым у 61 % детей была выявлена потеря массы тела >5 % к 14-му дню после ТГСК [24]. В совокупности результаты этих исследований свидетельствуют о том, что первостепенное значение при своевременном выявлении дефицита ИМТ имеет мониторинг антропометрических показателей на протяжении всего периода лечения.

Определение белково-энергетической недостаточности

Изменения энергетических потребностей на протяжении всего периода госпитализации у детей со злокачественными новообразованиями связаны с объемом и осложнениями специального лечения. Стандартом оценки энергетических потребностей является использование непрямой калориметрии. В основе непрямой калориметрии лежит учет колебания энергетических потребностей в течение времени, неточностей в энергетических уравнениях, изменения мышечной массы и дегидратации. В качестве альтернативы методу непрямой калориметрии выступает клиническая оценка состояния наряду с общими формулами для расчета энергии (при условии мониторинга питания) [15, 25]. Расчет базового обмена веществ (скорости метаболизма) является первым шагом в определении общей энергетической потребности. Такие факторы, как рост, активность, стресс, вносят коррективы в калькуляцию базового обмена веществ. В табл. 1 представлены общие рекомендации ASPEN для компенсации энергетических потребностей у детей после выполнения ТГСК.

Коррекция белково-энергетической недостаточности, согласно существующим рекомендациям, предотвращает потерю мышечной массы тела, а также стимулирует репарацию тканей. Хотя в настоящее время не существует руководств для этой группы пациентов, клиницисты должны оценивать потребности в белке до манифестации потенциальных осложнений, которые могут возникнуть в период лечения, например инфекции, лихорадка, мукозит, в том числе побочные действия от использования лекарственной терапии [25].

Определение гидратации

В процессе лечения онкологического заболевания у ребенка могут возникнуть такие осложнения, как мукозит, диарея, рвота, лихорадка, дисфункция органов, веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции, РТПХ. Все вышеперечисленные осложнения могут оказывать воздействие на суточную потребность организма в жидкости, в связи с чем необходим тщательный ежедневный мониторинг уровня гидратации. Дисфункция печени и почек после ТГСК, массивная инфузионная и заместительная гемотрансфузионная терапия зачастую приводят к задержке жидкости в организме – гипергидратации. Расчет потребности при поддерживающем введении жидкости на единицу массы тела осуществляется по формуле Holliday Segar and Mostelle [26]. Однако при коррекции суточной потребности в жидкости должны учитывать-

CC BY 4.0

Таблица 1. *Суточные белково-энергетические потребности детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**
Table 1. *Daily protein and energy requirements in children after hematopoietic stem cell transplant**

Возраст Age	Энергетическая потребность, калории/сут Energy requirement, calories/day	Потребность в белке, г/кг/сут Protein requirement, g/kg/day
0–12 мес 0–12 months	ПБМ × 1,6–1,8 BMR × 1.6–1.8	3,0
1–6 лет 1–6 years	ПБМ × 1,6–1,8 BMR × 1.6–1.8	2,5
7–10 лет 7–10 years	ПБМ × 1,4–1,6 BMR × 1.4–1.6	2,4
11–14 лет 11–14 years	ПБМ ×1,4–1,6 BMR × 1.4–1.6	2
15–18 лет 15–18 years	ПБМ ×1,5–1,6 BMR × 1.5–1.6	1,8
>18 лет >18 years	ПБМ × 1,3 BMR × 1.3	В зависимости от возраста Depends on the age

**Таблица создана на основании данных "Oncology, Hematopoietic Transplant, Gastrointestinal Supportive Care Medications, and Survivorship"; "Medical Nutrition Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation" [16].*
Примечание. *ПБМ – показатель базального метаболизма (базальная скорость метаболизма).*
**The table was composed based on the data from "Oncology, Hematopoietic Transplant, Gastrointestinal Supportive Care Medications, and Survivorship", "Medical Nutrition Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation" [16].*
Note. *BMR – basal metabolic rate.*

ся многофакторный анализ состояния пациента и дальнейшая программа лечения.

Коррекция витаминно-минерального баланса

На сегодняшний день существуют клинические рекомендации по коррекции потребности в витаминах и минералах у детей при таких синдромах, как диарея, рвота, дисфагия, мальабсорбция, однако в них не учитываются пациенты детского онкологического профиля. Зачастую у 1 пациента в разные периоды лечения могут встречаться несколько факторов, влияющих на витаминно-минеральный баланс [15]. У детей после ТГСК наиболее распространен дефицит таких витаминов и микроэлементов, как тиамин, цинк, витамин D, кальций и витамин K [27].

Ввиду отсутствия рекомендаций по дозировке и приему витаминов и минералов для детей при проведении ТГСК следует принимать во внимание возможные осложнения в ходе лечения и своевременно назначать прием поливитаминно-минеральных добавок, не содержащих железа. Основанием для исключения железа служит потенциальная перегрузка компонентом в период гемотрансфузий [28].

Рекомендации по пероральному поддерживающему питанию

Обеспечение нутриентами в оптимальных дозах на всех этапах роста и развития ребенка является основой питания и диетологии. Врачи-диетологи путем индивидуальной коррекции нутритивного статуса компенсируют как медицинские, так и социальные и психоэмоциональные потребности. В течение длительного ухода за детьми на всех этапах ТГСК возможны многочисленные изменения в пероральной диете.

Нейтропеническая диета

Исторически нейтропеническая диета (низкомикробная) была призвана свести к минимуму риск заболеваний, связанных с питанием, у пациентов с ослабленным иммунитетом. В общепринятом формате нейтропеническая диета исключает все свежие фрукты и овощи, рекомендуются расфасовка мясных блюд и особый способ термической обработки (микроволновая обработка в течение 15–30 с), ограничивается прием мясных деликатесов и рекомендуется полное приготовление яиц и мяса. Дети со злокачественными новообразованиями, перенесшие химиотерапию и ТГСК, находятся в состоянии глубокой иммуносупрессии. В связи с этим практика нейтропенической диеты внедрена по всему миру. Хотя предпосылки нейтропенической диеты логичны, ее диетические возможности ограничены и могут влиять на качество жизни пациентов [29]. На сегодняшний день рекомендации по реализации нейтропенической диеты резко разнятся в сравнении с общим подходом к безопасности пищевых продуктов.

Четырехэтапные рекомендации по безопасности пищевых продуктов от центров контроля и профилактики заболеваний базируются на правилах о чистоте, разделении, приготовлении и охлаждении продуктов для детей со злокачественными опухолями [29]. Проведено несколько научных исследований, в которых отмечена прямая корреляции развития инфекционных осложнений и нарушений нейтропенической диеты [30]. За период длительного лечения у пациентов возникают сложности в соблюдении строгой диеты. Врач-диетолог должен определять особенности и рекомендации по питанию и на основании этого выстраивать индивидуальный план питания.

BY 4.0

Нутритивная поддержка и реакция «трансплантат против хозяина»

Коррекция нутритивного статуса в трансплантационном периоде способна снизить риски развития осложнений. Например, РТПХ является частым осложнением аллогенной ТГСК, которое доказанно влияет на рацион питания и «определяет» те продукты, которые пациент может употреблять [31]. Острая РТПХ проявляется в течение первых 100 дней после трансплантации, тогда как хроническая – после 100-го дня. При остром развитии РТПХ обычно поражаются кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и/или печень, а при хронической РТПХ в патологический процесс вовлекаются печень, ротовая полость, глаза, легкие, половые органы и опорно-двигательный аппарат [4]. Общими симптомами РТПХ в ЖКТ принято считать эметический синдром (тошнота, рвота), анорексию, диарею, боли в животе и мальабсорбцию [32]. Мониторинг этих симптомов позволяет предотвратить нарушение нутритивного статуса. При поражении ЖКТ при РТПХ мероприятия по коррекции питания включают ограничение пищевых аллергенов, таких как лактоза, клетчатка и жир, а также сопроводительную нутритивную поддержку (энтерально или парентерально) [24]. Ввиду отсутствия единого руководства по нутритивному сопровождению данной когорты пациентов большинство учреждений разрабатывают протоколы курации исходя из собственного опыта. Мониторинг состояния пациента и индивидуализация диеты необходимы для обеспечения адекватного нутритивного статуса. В табл. 2 приведены рекомендации по нутритивной поддержке в соответствии с симптомами РТПХ ЖКТ.

Таблица 2. *Рекомендации по нутритивной поддержке при симптомах реакции «трансплантат против хозяина» желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*

Table 2. *Guidelines on nutritional support in case of transplant versus host symptoms of the gastrointestinal tract (GIT)*

Тип питания Nutrition type	Симптомы Symptoms	Рекомендации Guidelines
Парентеральное Parenteral	Диарея (>500 мл/сут) Спазм ЖКТ Тонкокишечная непроходимость ЖКТ-колики Эметический синдром Нарушение биохимических показателей крови Diarrhea (>500 mL/day) GIT spasm Small bowel obstruction GIT colic Emetic syndrome Blood biochemistry abnormalities	Пероральное питание исключено сроком до 1 мес Поддержка нутритивного статуса осуществляется только парентеральным способом Oral feeding is ruled out for a period up to 1 month Support of nutritional status is performed only through the parenteral route
Парентеральное + введение энтерального питания (зонд/стома) Parenteral + enteral administration (feeding tube/stoma)	Диарея (>500 мл/сут) Появление волн перистальтики Снижение тяжести эметического синдрома Снижение колики и болевого синдрома ЖКТ Diarrhea (>500 mL/day) Peristalsis waves Decreased severity of emetic syndrome Decreased GIT colic and pain syndrome	Энтерально: изотонические растворы, безлактозное, обезжиренное питание Продолжение внутривенного парентерального питания Enterally: isotonic solutions, lactose-free, fat-free nutrition Continued intravenous parenteral nutrition
Энтеральное (начало перорального питания – прикорм твердой пищей) Enteral (start of oral nutrition – supplementation with solid food)	Отсутствие или минимальные проявления симптомов нарушения работы ЖКТ Регулярный оформленный стул Absent or minimal symptoms of GIT functioning abnormalities Regular formed stool	Перорально: твердая пища с низким содержанием лактозы, клетчатки, жира Парентерально: по мере необходимости Orally: solid food with low lactose, fiber, fat content Parenterally: as needed
Расширение рациона питания перорально Expansion of oral nutrition	Отсутствие или минимальные проявления симптомов нарушения работы ЖКТ Регулярный оформленный стул Absent or minimal symptoms of GIT functioning abnormalities Regular formed stool	Перорально: продукты с низким содержанием лактозы, клетчатки, низкой кислотности, добавление жиров Парентерально: по мере необходимости Orally: products with low lactose, fiber content, low acidity, addition of fats Parenterally: as needed
Диетический стол Diet table	Отсутствие симптомов нарушения функции ЖКТ Absent symptoms of GIT functioning abnormalities	Перорально: регулярный рацион питания в соответствии с индивидуальными особенностями Перорально: по мере необходимости Orally: regular diet in accordance with individual characteristics Orally: as needed

CC BY 4.0

Осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, ассоциированные с питанием

Осложнения ТГСК связаны с типом трансплантата. Наиболее частые осложнения у пациентов в период химиотерапевтического и/или лучевого лечения – тошнота, рвота, диарея, мукозит, потеря аппетита и изменение вкуса [33].

В табл. 3 приведены общие рекомендации по нутритивной поддержке для купирования или облегчения основных симптомов, однако необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Тошнота и рвота. Эметический синдром часто ассоциирован со схемами лечения и используемыми препаратами, инфекциями, электролитным дисбалансом, запорами, тревожными расстройствами [33]. Перед коррекцией нутритивного статуса врач-диетолог должен комплексно оценить основную причину эметического синдрома (см. табл. 3, табл. 4).

Диарея. Регулярное назначение препаратов антибактериального спектра действия у детей со злокачественными опухолями приводит к обеднению микробиотической флоры, развитию дисбактериоза. В тяжести диареи важную роль играет частота предшествовавших эпизодов бактериемии и инфекций [32]. Доказана связь дисбактериоза с общей выживаемостью: у детей с ТГСК трехкратно повышен риск смерти среди пациентов с дисбактериозом по сравнению с теми, у кого была нормальная микрофлора (53 % против 9 %) [34]. Диетические пребиотики и пробиотики считаются более безопасными в применении у иммунокомпрометированных пациентов. Отклонения от строгой нейтропенической диеты с использованием свежих фруктов, овощей, молочных продуктов поддерживает разнообразие микрофлоры [35]. Однако ввиду малого количества информации и исследований применения пребиотиков, в том числе у детей с ТГСК, рекомендуется применять коррекцию нейтропенической диеты индивидуально с мониторингом состояния пациента.

Мукозит. При развитии симптомов мукозита ротовой полости, как правило, помимо медикаментозно-симптоматического лечения пациентам необходимо проводить коррекцию нутритивной поддержки. По данным Международной ассоциации по поддерживающей терапии рака (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), у детей с ТГСК была доказана эффективность метода лазерной терапии полости рта при мукозите [33]. В рандомизированном контролируемом исследовании M.C. Vitale и соавт. у пациентов с мукозитом, получавших лазерную терапию, отмечено снижение болевого синдрома, уменьшение изъязвлений и исчезновение эритемы после 3-го дня лечения. Все случаи мукозита купированы к 7-му дню после лазерной терапии в комбинации с ежедневной санацией ротовой полости. Авторы пришли к выводу, что использование комбинированного метода предупреждает развитие мукозита у детей с ТГСК [33].

Потеря аппетита (анорексия). Стимуляторы аппетита. С момента манифестации злокачественного заболевания возникают сложности в поддержке должного роста и развития у ребенка. Во избежание развития осложнений применяется медикаментозная терапия, стимулирующая аппетит. К таким препаратам относятся мегестрола ацетат, ципрогептадин и дронабинол [36].

Таблица 3. *Рекомендации по коррекции нутритивного статуса у пациентов с осложнениями химио-/лучевой терапии (адаптировано из [30])*

Table 3. *Guidelines on nutritional status correction in patients with chemo-/radiotherapy complications (adapted from [30])*

Эметогенный синдром Emetic syndrome	Диарея Diarrhea	Мукозит Mucositis	Анорексия Anorexia	Дисгевзия Dysgeusia
• Дробное питание (за 3–4 ч до терапии) • Преимущественно охлажденная пища • Диета с преобладанием легко усваиваемой пищи • Избегать продуктов с резким запахом • Не голодать/не переедать • Практиковать питание перед отходом к сну • Split meals (3–4 h prior to therapy) • Primarily cooled foods • Diet of predominantly easy to digest foods • Avoid foods with strong smell • No fasting/no overeating • Practice food intake before bed	• «Стол» протертый • Дробное питание небольшими порциями • Исключение лактозы, глютена, сахара, кофеина • Ограничение жирной и сладкой пищи • Коррекция цинка • Strained diet • Split meals with small portions • Exclusion of lactose, gluten, sugar, caffeine • Limited fatty and sweet foods • Zinc correction	• «Стол» протертый (каши, бульоны) • Избегать приема газированных напитков • Исключить сладкое и твердую пищу • Добавить в рацион пищу из холодильника • Strained diet (porridge, bullion) • Avoid carbonated beverages • Exclude sweets and solid foods • Add foods from a refrigerator to the diet	• Дробное питание малыми порциями • Уменьшение объема и изменение консистенции пищи • Умерить потребление жидкости • Увеличить калорийность блюда (порции) • Split meals with small portions • Decreased food volume and changes in food texture • Smaller liquid consumption • Increased food (portion) caloric capacity	• Изменить способ приготовления и подачи блюд • Частое дробное кормление • Увеличение калорийности пищи • Потребление преимущественно горячей пищи • Change cooking method and food presentation • Frequent split meals • Increased food caloric capacity • Consumption of predominantly hot foods

CC BY 4.0

Таблица 4. *Антиэметики, используемые в детской онкологии*
Table 4. *Antiemetics used in pediatric oncology*

Препараты Drugs	Эффект Effect
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов: • ондансетрон • гранисетрон • палоносетрон 5-HT_3 receptor antagonists: • ondansetron • granisetron • palonosetron	Основные препараты в профилактике эметического синдрома Main drugs for emetic syndrome prevention
Антагонисты NK_1-рецепторов: • фосапрепитант • препитант NK_1 receptor antagonists: • fosaprepitant • prepitant	Вспомогательная опция, возможно назначение с другими антиэметиками Additional option, can be prescribed with other antiemetics
Глюкокортикостероиды: • дексаметазон Glucocorticoids: • dexamethasone	Рекомендован в протоколах лечения при использовании химиотерапии с выраженным эметическим синдромом, однако ограничен к применению при некоторых видах опухоли. Вызывает достаточное количество побочных эффектов Recommended in treatment protocols for chemotherapy with marked emetic syndrome, but its use is limited in some tumor types. Has a significant number of side effects
Препараты альтернативных групп: • бензодиазепины (лоразепам) • антагонисты дофаминовых рецепторов (прохлорперазин, метоклопрамид) • атипичные антипсихотики (оланзапин) Alternative pharmaceuticals: • benzodiazepines (lorazepam) • dopamine receptor antagonists (prochlorperazine, metoclopramide) • atypical antipsychotics (olanzapine)	Особенно эффективны для предупреждения эметического синдрома (не для курации). Также используются как стимуляторы аппетита Are especially effective for emetic syndrome prevention (not for treatment). Also used as appetite stimulants

Гормональная группа препаратов, стимулирующих аппетит, – прогестины и глюкокортикоиды. К сожалению, глюкокортикоиды при длительном применении могут иметь побочные эффекты, такие как остеопороз, асептический некроз, катаракта и атрофия мышц [34]. Одним из осложнений при использовании мегестрола ацетата является подавление функции надпочечников у детей [36]. Гораздо меньше побочных эффектов у ципрогептадина, но в то же время он не оказывал значительного влияния на общую массу тела или ИМТ в ретроспективной когорте пациентов. Дронабинол можно использовать в качестве стимулятора аппетита. Дозы дронабинола для стимуляции аппетита по сравнению с использованием противорвотных средств значительно ниже (2,5 мг 2 раза в день), поэтому реже встречаются осложнения [36]. Во избежание потенциальных осложнений необходим регулярный мониторинг эффективности лекарств, стимулирующих аппетит. Выбор стимулятора аппетита у детей с ТГСК должен базироваться на следующих факторах: 1) показания к применению; 2) преимущества использования; 3) оптимальные дозировка и продолжительность приема; 4) побочные эффекты; 5) успешность терапии [37].

Изменения вкуса. Важная роль отведена врачам-диетологам в периоды снижения аппетита и изменения вкуса у пациентов. Искажение вкуса – дисгевзия – может привести к уменьшению перорального приема пищи и значительной потере массы тела у детей с ТГСК [38]. Зачастую пациенты жалуются на ощущение металлического, горького или гнилого привкуса у пищи. Изменение способа приготовления пищи может сделать ее более привлекательной для употребления. Разнообразие рациона и способа приготовления могут помочь формированию привычки здорового питания у детей. Подход диетолога в детской онкологической практике базируется на индивидуализации плана питания исходя из личных предпочтений ребенка.

Энтеральное и парентеральное питание

Энтеральное питание. К преимуществам энтерального питания у детей с ТГСК относятся сохранение функции кишечника, стимуляция восстановления слизистой оболочки, снижение риска инфицирования [39]. Противопоказания к использованию энтерального питания, конечно, существуют и связаны с рисками кровотечения во время установки назогастрального

Таблица 5. *Смеси для организации нутритивной поддержки*

Table 5. *Mixtures for nutritional support organization*

Тип смеси Mixture type	Продукт Product	Минимальный возраст применения Minimal age of administration	Энергия, ккал/100 мл Energy, kcal/100 mL	Белок, г/100 мл Protein, g/100 mL	Тип белка Protein type	Жиры, г/100 мл Fats, g/100 mL	Углеводы, г/100 мл Carbohydrates, g/100 mL	Пищевые волокна, г/100 мл Fiber, g/100 mL
Смеси для перорального питания (сипинги) **Mixtures for oral nutrition (sipping)**								
Полимерная гиперкалорийная с пищевыми волокнами Polymeric hypercaloric with fiber	НутриниДринк с пищевыми волокнами NutriniDrink Multi fibre	С 1 года After 1 year	153	3,4	Цельный белок Whole protein	6,8	18,8	1,5 (MF6)
Полимерная с изо- или гиперкалорийным разведением* Polymeric with iso- or hypercaloric dilution*	Нутризон Эдванст Нутридринк Nutrison Advanced Nutridrink	С 1 года After 1 year	100	3,9	Цельный белок Whole protein	3,9	12,2	–
			150	5,9		5,9	18,3	–
Элементная с изо- или гиперкалорийным разведением* Elemental with iso- or hypercaloric dilution*	Неокейт Джуниор Neocate Junior	С 1 года After 1 year	100	2,8	Белковый эквивалент (аминокислоты) Protein equivalent (amino acids)	4,6	11,8	–
			150	4,2		6,9	17,7	–
Смеси для перорального или зондового питания **Mixtures for oral or feeding tube nutrition**								
Полимерная с пищевыми волокнами Polymeric with fiber	Инфатрини Infatrini	С рождения Since birth	101	2,6	Цельный белок Whole protein	5,4	10,3	0,6 (ГОС/ФОС) 0.6 (GOS/FOS)
Полуэлементная изокалорийная Semi-elemental isocaloric	Нутризон Эдванст Пептисорб Nutrison Advanced Peptisorb	С 6 лет After 6 years	100	4,0	Гидролизованный белок Hydrolyzed protein	1,7	17,7	–
Смеси для зондового питания **Mixtures for feeding tube nutrition**								
Полимерная изокалорийная Polymeric isocaloric	Нутрини Nutrini	С 1 года After 1 year	100	2,5	Цельный белок Whole protein	4,4	12,5	–
Полимерная изокалорийная с пищевыми волкнами Polymeric isocaloric with fiber	Нутрини с пищевыми волокнами Nutrini Multi fibre	С 1 года After 1 year	101	2,5	Цельный белок Whole protein	4,4	12,5	0,8 (MF6)
Полимерная гиперкалорийная Polymeric hypercaloric	Нутрини Энергия Nutrini Energy	С 1 года After 1 year	150	4,0	Цельный белок Whole protein	6,7	18,5	–

**Для сухой смеси предусмотрено изокалорийное и гиперкалорийное разведение.*
**Dry mixture can be prepared with isocaloric and hypercaloric dilution.*

CC BY 4.0

CC BY 4.0

зонда у больных с тромбоцитопенией, задержкой опорожнения желудка (эвакуации пищи из желудка), нарушением всасывания питательных веществ, кишечной непроходимостью, неконтролируемой рвотой и диареей. Исторически предпочтительным методом для нутритивной поддержки у детей с ТГСК было парентеральное питание, однако ASPEN и Европейское общество парентерального и энтерального питания (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) рекомендуют для коррекции нутритивного статуса использовать энтеральное питание [38]. Кроме того, Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation) рекомендует в качестве 1-й линии нутритивной поддержки использовать энтеральное питание. Назначать парентеральное питание следует только в тех случаях, когда энтеральное питание противопоказано.

S. Azarnoush и соавт. сравнили энтеральное и парентеральное питание у детей, перенесших аллогенную ТГСК, и выявили, что в когорте энтерального питания наблюдалась более короткая продолжительность госпитализации (p <0,001) и более быстрое восстановление тромбоцитов (p = 0,01). Тяжелая острая РТПХ наблюдалась в группе пациентов на парентеральном питании (p = 0,004). Авторы пришли к выводу, что парентеральное питание следует начинать только у тех пациентов, которые не могут удовлетворить (компенсировать) потребности организма пероральным и энтеральным вариантом питания [40]. Энтеральное питание через назогастральный зонд и/или чрескожную гастростомическую трубку эффективно для коррекции нутритивного статуса, снижения риска бактериемий и развития РТПХ ЖКТ.

В настоящее время в России доступны специализированные продукты для пациентов как при пероральном, так и при энтеральном типе питания (табл. 5).

Парентеральное питание. Хотя представленные выше данные показывают положительные стороны энтерального типа питания, существует ряд пациентов, которым может потребоваться нутритивная поддержка парентеральным путем. Парентеральное питание может применяться у пациентов с тяжелым течением мукозита, обильной рвотой и диспепсическими явлениями, РТПХ ЖКТ, а также при наличии противопоказаний к энтеральному типу питания [39]. Стойкая тромбоцитопения может служить показанием к назначению парентерального питания. При белково-энергетической недостаточности на протяжении 3–5 дней от начала энтерального питания рекомендовано дополнить сопроводительную нутритивную терапию парентеральным питанием [40]. При парентеральном питании чаще всего возникают такие осложнения, как воспалительная реакция, катетер-ассоциированная инфекция, перегрузка жидкостью (гиперволемия) и снижение трофики кишечника. Кроме того, было показано, что использование парентерального питания в течение >14 дней оказывает негативное влияние на функцию печени, что приводит к развитию холестаза, и веноокклюзионной болезни [41]. На основании представленных данных рекомендуется отменять парентеральное питание, как только пациенты могут удовлетворить >50 % белково-энергетических потребностей перорально или энтерально [42].

Заключение

Обеспечение нутритивной поддержкой ребенка с ТГСК представляет собой сложную задачу, требующую вовлечения мультидисциплинарной команды врачей. К сожалению, отсутствуют рекомендации по сопроводительной нутритивной поддержке пациентов с ТГСК. Недостаточно данных по выявлению макро- и микронутритивных потребностей на протяжении всего периода ТГСК. Отсутствуют рекомендации по назначению типа питания. Многие исследования и публикации, включенные в обзор, проводились на малой выборке пациентов, и часть информации представлена по данным пособий по педиатрии или на примере лечебного питания у взрослых пациентов с ТГСК.

Отсутствие единого консенсуса по вопросу нутритивной поддержки создает пробел в знаниях клиницистов, что влечет за собой некорректное назначение сопроводительной терапии. Представленные данные подтверждают потребность в едином руководстве по коррекции нутритивного статуса в детской онкологии. История трансплантологии берет свое начало в 1950-х годах. За прошедшее время сопроводительная терапия подверглась многочисленным изменениям, которые положительно повлияли на результат лечения. Параллельно с сопроводительным медикаментозным лечением детей с ТГСК развивалась и нутрициология. Коррекция нутритивного статуса пациента происходит на всех этапах специального лечения, однако отсутствие единого протокола по нутритивному сопровождению больных является актуальной проблемой в их адекватной курации. Основная роль в реализации универсального алгоритма по коррекции метаболических нарушений должна быть отведена врачам-диетологам при совместной работе с детскими онкологами. Прогресс в обеспечении оптимальной нутритивной поддержки пациента возможен только при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

BY 4.0

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short high-intensity protocol for the treatment of adult berkitt-like lymphoma BPL-M-04: interim results. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2006;51(6):3–11.
2. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2014. Valiev T.T. Modern strategy of diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2014.
3. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология 2022;15(2):119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129 Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. Klinicheskaya oncogematologiya = Clinical Oncohematology 2022;15(2):119–29. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
4. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154 Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. RMZh. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–54. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
5. Granot N., Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. Haematologica 2020;105(12):2716–29. DOI: 10.3324/haematol.2019.245688
6. Tarlock K., Sulis M.L., Chewning J.H. et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes: guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther 2022;28(9):530–45. DOI: 10. 1016/j.jtct.2022.06.005
7. Brown P., Inaba H., Annesley C. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(1):81–112. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0001
8. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. Гематология и трансфузиология 2007;52(1):41–3. Baryakh E.A., Valiev T.T., Yatskov K.V. et al. Intensive care for Burkitt's lymphoma: a description of two clinical cases. Gematologiya i transfuziologiya Hematology and Transfusiology 2007;52(1):41–3.
9. Ifversen M., Meisel R., Sedlacek P. et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Front Pediatr 2021;9:705179. DOI: 10.3389/fped.2021.705179
10. Abridged Nutrition Care Process Terminology (NCPT) reference manual: standardized terminology for the nutrition care process. Academy of Nutrition and Dietetics. 2017.
11. White M., Murphy A.J., Hastings Y. et al. Nutritional status and energy expenditure in children pre-bone-marrow-transplant. Bone Marrow Transplant 2005;35(8):775–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704891
12. Kerby E.H., Li Y., Getz K.D. et al. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer 2018;65(2):e26853. DOI: 10.1002/pbc.26853
13. Алымова Ю.А., Вашура А.Ю., Ефимова А.И. и др. Оценка изменений состава тела у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием метода разведения дейтерия и рентгеноденситометрии: результаты пилотного исследования. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024;23(2):78–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-78-89 Alymova Yu.A., Vashura A.Yu., Efimova A.I. et al. Evaluation of body composition changes in children after hematopoietic stem cell transplantation using the deuterium dilution method and double-energy X-ray absorptiometry: results from a pilot study. Voprosy gematologii/onkologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024;23(2):78–89. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-78-89
14. Torres S.F., Iolster T., Reyes Haczek P.J. et al. Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: analysis of survival and predictors of mortality. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):230–7. (In Engl., Spanish). DOI: 10.5546/aap.2021. eng.230
15. St. Jude Children's Research Hospital. Clinical nutrition services. Hematopoietic stem cell transplant, clinical nutrition guidelines. 2022.
16. Harper K., McMillen K. Medical nutrition therapy for hematopoietic cell transplantation. In: Oncology Nutrition for Clinical Practice. Ed. by A.C. Voss, V. Williams. 2nd edn. Academy of Nutrition and Dietetics, 2021. Pp. 305–329.
17. Hill R., Sacks N., Ringwald-Smith K., Caceres J. Nutritional management of the pediatric oncology patient. In: Oncology Nutrition for Clinical Practice. Ed. by A.C. Voss, V. Williams. 2nd edn. Academy of Nutrition and Dietetics, 2021. Pp. 250–277.
18. Altschwager D., Carney A.N. Nutritional supportive care. In: Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. Ed. by: S.M. Blaney, P.C. Adamson, L.J. Helman. 8th edn. Wolters Kluwer, 2021. Pp. 1014–23.
19. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2016;4(спецвыпуск 2): 434–50. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450 Snegovoy A.V., Besova N.S., Veselov A.V. et al. Practical recommendations on nutritional support in cancer patients. Malignant tumors 2016;4(S2):434–50. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450
20. Becker P., Carney L.N., Corkins M.R. et al. Academy of Nutrition and Dietetics, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutr Clin Pract 2015;30(1):147–61. DOI: 10.1177/ 0884533614557642
21. Academy of Nutrition and Dietetics. Pediatric nutrition care manual. Oncology, biochemical data, medical tests, and procedures. 2017.
22. Rodgers C., Wills-Alcoser P., Monroe R. et al. Growth patterns and gastro- intestinal symptoms in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. Oncol Nurs Forum 2008;35(3):443–8. DOI: 10.1188/08.ONF.443-448
23. Hoffmeister P.A., Storer B.E., Macris P.C. et al. Relationship of body mass index and arm anthropometry to outcomes after pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(7):1081–6. DOI: 10. 1016/j.bbmt.2013.04.017
24. Suluhan D., Koacaerkek H., Yildiz D. et al. Determining the appetite and nutritional status of children undergoing stem cell transplantation. Authorea Preprint posted online. 2021. DOI: 10.22541/au.163251708.82245419/v1
25. Charuhas P.M., Lipkin A., Lessen P., McMillen K. Hematopoietic stem cell transplantation. In: The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual. Ed. by R.J. Merritt, M. DeLegge, B. Holcombe et al. 2nd ed. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2005. Pp. 187–199.

BY 4.0

26. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. The National Academies Press, 2005. DOI: 10.17226/10490
27. Pediatric nutrition. Ed. by R.E. Kleinman, F.R. Greer. 8th edn. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, 2019.
28. Pulsipher M.A., Naik S., Heslop H.E. General principles of hematopoietic stem cell transplantation. In: Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. Ed. by S.M. Blaney, P.C. Adamson, L.J. Helman, 8th edn. Wolters Kluwer, 2021. Pp. 362–384.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Four steps to food safety: clean, separate, cook, chill. U.S. Department of Health and Human Services. 2023. Available at: https://www.cdc.gov/foodsafety/keep-food-safe.html
30. Ringwald-Smith K., Hillman H., Gibbons K., Epperly R. Nutrition management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: guidelines, gaps, and research. Nutr Clin Pract 2023;38(4):731–47. DOI: 10.1002/ncp.11018
31. Tavil B., Koksal E., Yalcin S.S., Uckan D. Pretransplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. Exp Clin Transplant 2012;10(1):55–61. DOI: 10.6002/ect.2011.0082
32. D'Amico F., Biagi E., Rampelli S. et al. Enteral nutrition in pediatric patients undergoing hematopoietic SCTpromotes the recovery of gut microbiome homeostasis. Nutrients 2019;11(12):2958. DOI: 10.3390/nu11122958
33. Vitale M.C., Modaffari C., Decembrino N. et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemo- therapy (CT). Lasers Med Sci 2017;32(6):1423–8. DOI: 10. 1007/s10103-017-2266-y
34. Hawes C., Gomes A., Byham-Gray L., Henderson S. The effect of oral nutrition supplements and appetite stimulants on weight status among pediatric cancer patients: a systematic review. Nutr Clin Pract 2023;38(4):761–74. DOI: 10.1002/ ncp.10919
35. Cuvelier G.D.E., Baker T.J., Peddie E.F. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy. Pediatr Blood Cancer 2014;61(4):672–9. DOI: 10.1002/pbc.24828
36. Ringwald-Smith K., Evanoff L., Gibbons K. et al. Evaluation of the impact of cyproheptadine hydrochloride on weight status and nutrition diagnosis in pediatric oncology patients. Oncol Nutr Connect 2021;28(3):9–12.
37. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017;36(1):11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
38. August D.A., Huhmann M.B.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33(5):472–500. DOI: 10.1177/0148607109341804
39. Gonzales F., Bruno B., Alarcón Fuentes M. et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children undergoing MAC allo-SCT. Clin Nutr 2018;37(6 Pt A):2113–21. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.005
40. Azarnoush S., Bruno B., Beghin L. et al. Enteral nutrition: a first option for nutritional support of childrenfollowing allo-SCT. Bone Marrow Transplant 2012;47(9):1191–5. DOI: 10.1038/bmt.2011.248
41. Zama D., Muratore E., Biagi E. et al. Enteral nutrition protects children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from blood stream infections. Nutr J 2020;19(1):29. DOI: 10.1186/s12937-020-005379
42. Alsalamah S., Alramyan R., Alakel R. et al. The outcome and complications of total parenteral nutrition in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Tranplant 2022;26(3):e14198. DOI: 10.1111/petr.14198

Вклад авторов
В.Х. Харбедия: анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.А. Глазырина, Е.Г. Цимбалова, Е.Е. Петряйкина: анализ публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, научное консультирование.
Autors' contributions
V.Kh. Kharbediya: analysis of publications on the topic of the article, collection and processing of material, article writing;
A.A. Glazyrina, E.G. Cimbalova, E.E. Petryaikina: analysis of publications on the topic of the article, editing of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID authors
В.Х. Харбедия / V.Kh. Kharbediya: https://orcid.org/0000-0001-7574-335X
А.А. Глазырина / A.A. Glazyrina: https://orcid.org/0000-0002-2397-3484
Е.Г. Цимбалова / E.G. Cimbalova: https://orcid.org/0009-0005-0927-4977
Е.Е. Петряйкина / E.E. Petryaykina: https://orcid.org/0000-0002-8520-2378

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.11.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 18.11.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.

CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-77-83

Перспективы использования транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации детей с опухолями головного мозга. Обзор литературы

В.Х. Харбедия[1], М.А. Капранова[1], Е.А. Саленко[1], А.А. Глазырина[1], Е.Е. Петряйкина[2], Э.В. Кумирова[3]

[1]Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 142114 Московская область, Подольск, ул. Высотная, 4а;
[2]Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский пр-кт, 117;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контакты: *Вахтанг Хвичевич Харбедия kharbediya1992@mail.ru*

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – технология нейромодуляции, позволяющая целенаправленно стимулировать и ингибировать корковые области головного мозга. В настоящее время ТМС зарекомендовала себя как метод с доказанной эффективностью для лечения некоторых психоневрологических расстройств у детей, в связи с чем возрастает интерес к изучению новых вариантов применения ТМС у пациентов с острыми и хроническими неврологическими дефицитами. У детей с опухолями головного мозга выявляют до 90 % неврологических нарушений. Однако на сегодняшний день недостаточно данных об использовании технологии ТМС в детской онкологической нейрореабилитации.

Ключевые слова: *реабилитация, опухоль головного мозга, центральная нервная система, онкология, транскраниальная магнитная стимуляция*

Для цитирования: *Харбедия В.Х., Капранова М.А., Саленко Е.А. и др. Перспективы использования транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации детей с опухолями головного мозга. Обзор литературы. MD-Onco 2025;5(1):77–83.*
DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-77-83

Prospects for the use of transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of children with brain tumors. Literature review

V.Kh. Kharbediya[1], M.A. Kapranova[1], E.A. Salenko[1], A.A. Glazyrina[1], E.E. Petryaykina[2], E.V. Kumirova[3]

[1]Federal Children's Rehabilitation Center "Korablik" – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 4a Vysotnaya St., Podolsk, Moscow region 142114, Russia;
[2]Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Ave., Moscow 119571, Russia;
[3]Morozovskaya City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninsky Ln., Moscow 119049, Russia

Contacts*: Vakhtang Khvichevich Kharbediya kharbediya1992@mail.ru*

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a neuromodulation technology capable of targeted stimulation and inhibition of cortical areas of the brain. Currently, TMS has established itself as a method with proven effectiveness in the treatment of some psychoneurological disorders in children. In this regard, there is increasing interest in studying new options for the use of TMS in patients with acute and chronic neurological deficits. In children with brain tumors, up to 90 % of neurological disorders are determined. However, to date, there is insufficient data on the use of TMS technology in pediatric oncological neurorehabilitation.

Keywords: *rehabilitation, brain tumor, central nervous system, oncology, transcranial magnetic stimulation*

For citation: *Kharbediya V.Kh., Kapranova M.A., Salenko E.A. et al. Prospects for the use of transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of children with brain tumors. Literature review. MD-Onco 2025;5(1):77–83. (In Russ.).*
DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-77-83

CC BY 4.0

Введение

Среди онкологических заболеваний детского населения гемобластозы и опухоли центральной нервной системы встречаются наиболее часто. И именно при данных вариантах опухолей получены наиболее высокие показатели выживаемости. Так, при лимфомах у детей многолетняя общая выживаемость достигает 85,6–91,2 % даже при распространенных (III–IV) стадиях заболевания, а при медуллобластоме – 76,4 % [1–3]. Но не менее важной проблемой является токсичность проведенного лечения [4, 5], для коррекции которой все большее значение приобретает реабилитация детей, перенесших онкологическое заболевание.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – неинвазивный метод стимуляции головного мозга, в основе которого лежит применение магнитных токов для индукции электрической активности, способной деполяризовать определенные участки коры головного мозга [6]. Важно отметить, что возможно применение ТМС прицельно к «заинтересованным» областям головного мозга с использованием бескаркасных стереотаксических методов. Генерируемое электрическое поле может быть модулировано на основе формы волны магнитного импульса, частоты и схемы стимуляции, а также таких переменных, как ориентация линий тока, индуцированных в головном мозге при возбуждении нейронов [7]. Таким образом, вышеперечисленные элементы позволяют индивидуально настраивать параметры стимуляции, специфичные для каждого пациента.

Существует 3 типа общих протоколов ТМС, включая одиночные (монофазные), парные (бифазные) и повторяющиеся (ритмичные) импульсы ТМС. Наиболее часто протокол ритмической ТМС (рТМС) используют как для снижения уровня возбуждения, так и с целью торможения работы корковых областей головного мозга. В рТМС несколько одиночных импульсных стимулов доставляются с заданными частотой, интенсивностью и продолжительностью по времени, причем эффект зависит от заданных параметров стимуляции [8]. Медленная рТМС, например при частоте 1 Гц или 1 магнитном импульсе в секунду, продемонстрировала ингибирующий эффект, тогда как быстрая рТМС (10 или 20 Гц) продемонстрировала возбуждающие эффекты на функцию головного мозга [9–11].

Достоверные клинические данные, свидетельствующие об эффективности применения ТМС, получены в результате исследований в психоневрологической практике. Депрессия является наиболее изученным состоянием (диагнозом), при котором применяют ТМС [12, 13]. Для уменьшения симптомов депрессии у пациентов с рефрактерной формой заболевания и отсутствием клинического эффекта от медикаментозной терапии 1-й линии Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2008 г. одобрило проведение рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры в качестве вспомогательного лечения [14]. Также существуют исследования, показывающие положительный эффект применения рТМС при таких состояниях, как болевой синдром, двигательные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, зависимость (аддикция) и другие расстройства сознания [6].

Концепция использования рТМС в нейрореабилитации не нова, и в первую очередь метод был внедрен у пациентов после инсульта и с церебральным параличом. В реабилитации данной когорты пациентов обычно применяют протокол, известный как стимуляция тета- (θ) вспышкой, который продемонстрировал отсутствие побочных эффектов лечения по сравнению с традиционными протоколами рТМС [15]. Этот протокол подразделяется на доставку низкочастотной, ингибирующей θ-вспышки в контралатеральное полушарие (непрерывная θ-вспышка) или высокочастотного, стимулирующего импульса в ипсилатеральное пораженное полушарие (прерывистая θ-вспышка). Полученные данные позволяют предположить, что подавление возбудимости неповрежденного или контралатерального полушария путем использования θ-вспышек в каждом конкретном случае приводит к улучшению функции у пациентов с парезами языка, повышению внимания, восстановлению памяти и соматосенсорной обработки в сочетании с физической реабилитацией [16, 17]. ТМС с прерывистой θ-вспышкой также продемонстрировала восстановление функции мелкой моторики и речеобразования у детей с церебральным параличом [18, 19].

С учетом опыта применения ТМС для реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями есть основания полагать, что данная технология может быть дополнительной опцией в восстановительном лечении детей с опухолями головного мозга (ОГМ). По данным литературы, ТМС эффективно используется до и во время нейрохирургических операций для коркового картирования речевых и двигательных функций [20]. Однако в настоящее время недостаточно исследований, демонстрирующих результаты применения ТМС в реабилитации детей с ОГМ.

Материалы и методы

Обзор литературы выполнен на основе научных данных, поиск которых осуществлялся на информационном профильном ресурсе PubMed, за прошедший 5-летний период (до декабря 2024 г.). Первоначально запрос сформулировали с использованием набора терминов на английском языке – «транскраниальная магнитная стимуляция, опухоль головного мозга, реабилитация». В результате было найдено и в последующем проанализировано 26 работ. Только в 8 работах было описано использование ТМС в качестве реабилитации у пациентов с ОГМ, при этом не было ни одного исследования, связанного с применением этого метода у детей.

CC BY 4.0

Дальнейший поиск выполнен с использованием другого набора терминов – «транскраниальная магнитная стимуляция, нейрохирургическая операция, опухоль головного мозга», – что, в свою очередь, позволило найти 133 работы, однако все они были посвящены диагностическим методам до и во время хирургического лечения. При добавлении в поисковую строку уточнения «в детском возрасте» отображалось 16 результатов, из которых только в 1 исследовании методика ТМС использовалась в качестве навигации при нейрохирургической операции. Также было найдено и включено в обзор 1 двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с применением рТМС у нейроонкологических пациентов в реабилитационных целях.

Результаты

Транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации пациентов с опухолями головного мозга

В обзор литературы включены 3 исследования с описанием клинических случаев в общей сложности 4 пациентов [21–23] и 1 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 39 пациентов [24]. Для подтверждения концепции применения данной технологии у детей была рассмотрена публикация об использовании ТМС у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [18]. Также рассмотрена работа по данной теме, включившая данные 34 пациентов с глиомой головного мозга после краниотомии [20].

В работе W. Kakuda и соавт. [21] представлен случай пациента с диагнозом «субфронтальная глиома слева» после хирургического лечения с осложнением в виде остаточного гемипареза правой верхней конечности, в статусе 5-летней ремиссии. Для реабилитации пациента использовали (без навигации) контралатеральную ингибиторную ТМС для воздействия на правую моторную кору головного мозга. Низкочастотную (1 Гц) рТМС применяли на каждом сеансе в объеме 1200 импульсов. В процессе терапии по самым большим вызванным двигательным потенциалам в 1-й фаланге левой верхней конечности (дорсальной межкостной мышце) было определено оптимальное место для стимуляции в коре головного мозга. Интенсивность стимуляции была установлена на уровне 90 % от двигательного порога мышцы. Пациент испытывал головную боль и тошноту в течение 3-недельного курса лечения, никаких других побочных эффектов или ухудшения неврологических симптомов при терапии не зафиксировано. Пациент прошел 22 ежедневных сеанса ТМС, в результате которых отмечено улучшение функции левой верхней конечности со стойким положительным эффектом за период наблюдения продолжительностью 4 нед от последнего сеанса лечения.

В работе J.A. Barcia и соавт. [22] описан клинический случай пациента с олигодендроглиомой левой прецентральной извилины, субтотальным поражением в зоне Брока, который перенес хирургическое лечение в объеме краниотомии, субтотальной резекции новообразования головного мозга. Через 9 мес после операции отмечено прогрессирование заболевания с ухудшением клинической симптоматики в виде экспрессивной афазии. Пациенту начата терапия по протоколу ипсилатерально возбуждающей ТМС в зону Брока ежедневно в течение 12 дней. Использовали нейронавигатор BrainSight (Rogue Research, Inc., Канада) для направления центра стимуляции в заднюю часть нижней лобной извилины (непосредственно перед опухолью). Патологическая активность зоны Брока была подтверждена по данным магнитно-резонансной томографии. Параметры стимуляции зоны головного мозга: мощность 60 %, частота 45 Гц, объем – 3 импульса и 5 вспышек за 40 циклов с продолжительностью цикла 1,0 с. За период лечения пациента сразу после каждого сеанса ТМС констатировали ухудшение функции речеобразования, также отмечалось нарушение сознания в виде трудностей в понимании и осмыслении речи. Однако после занятий с логопедом и нейропсихологом зафиксировано улучшение вышеуказанных параметров по сравнению с исходными значениями. Исследование продемонстрировало, что базовые показатели функции зоны Брока улучшались при комбинации с логопедической коррекцией в ходе эксперимента, но наблюдалась тенденция возврата к исходным параметрам после каждого сеанса ТМС. Ученые отметили сложность в интерпретации результатов ввиду прогрессирования опухоли в период восстановительного лечения.

В работе C.M. O'Neal и соавт. [23] описано 2 клинических случая с использованием контралатеральной ингибирующей ТМС (M1-сегмент средней мозговой артерии правой области) у 1 больного (пациент 1) и в области нижней лобной извилины у другого (пациент 2). Пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме резекции анапластической астроцитомы левой островковой области и глиобластомы левой височной области соответственно. Навигационная ТМС с использованием устройства MagVenture MagPro была начата обоим пациентам в раннем послеоперационном периоде (24–48 ч от нейрохирургического лечения). Оба пациента получили медленную рТМС: 5 Гц с 200 импульсами при 80 % максимального значения двигательного порога. Пациент 1 получил всего 1 процедуру ТМС, в то время как другой пациент – 3 сеанса ТМС. Ни у одного из пациентов не наблюдалось улучшения показателей двигательной функции и компенсации возникшей афазии. Хотя результаты данной работы не подтверждают эффективность применения рТМС, авторы отметили отсутствие побочных реакций или нежелательных явлений. Также

BY 4.0

не было зафиксировано ни одного эпилептического приступа, несмотря на присутствие в анамнезе судорожной готовности у пациента 2.

В 2021 г. S. Ille и соавт. (коллектив авторов из Мюнхена, Германия) опубликовали данные двойного слепого рандомизированного исследования у пациентов с глиомой головного мозга, которым проводилась навигационная ТМС в рамках восстановительного лечения [24]. В результате исследования ученые пришли к выводу о безопасности и эффективности метода ТМС в реабилитации у 39 больных с ОГМ.

В рандомизированное контролируемое исследование Y. He и соавт. включили 31 пациента детского возраста с ДЦП после контралатеральной ингибирующей ТМС под навигацией в двигательных областях коры головного мозга [18]. Несмотря на разнородность группы пациентов с ДЦП и детей с ОГМ по диагнозам, их объединяли осложнения, возникшие вследствие основного заболевания, такие как острый парез конечностей. Протокол исследования для группы пациентов с ДЦП включал ежедневные сеансы ТМС на низкой частоте (1 Гц) в течение 30 мин (1800 импульсов с интенсивностью 110 % от двигательного потенциала конечности) дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 4 нед. Исследование продемонстрировало эффективность рТМС в сочетании с традиционной физиотерапией в неврологической реабилитации детей с ДЦП и гемиплегией. Авторы отметили значимую роль ТМС в реабилитационной практике у детей с ДЦП и с учетом полученных данных сделали вывод о высоком потенциале применения ТМС в восстановительном лечении у детей с ОГМ.

Исследование группы ученых (A. Poologaindran и соавт.) из университета Кембриджа (Великобритания) подтвердило концепцию безопасного применения ТМС в рамках реабилитационного лечения 34 пациентов с глиомой головного мозга [25]. Авторы использовали комбинацию протоколов ТМС на основе специфических для пациента аномалий нейронных связей головного мозга, которые были идентифицированы при сравнении с нормальными показателями у здоровых лиц. Таким образом, аномально гипосвязанные регионы в ипсилатеральном полушарии получали ТМС для повышения функциональной компенсации за счет снижения транскаллозального торможения на аномально гиперсвязанные регионы в контралатеральном полушарии. Такой протокол лечения ТМС, основанный на индивидуальных показателях пациентов, применяли в течение 2 нед после нейрохирургической операции по удалению глиомы. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые улучшения как двигательных функций (p <0,001), так и процесса речеобразования (p = 0,001). Важно отметить, что за время исследования не было зарегистрировано ни одного случая судорог у пациентов, а побочные эффекты ограничивались лишь умеренной головной болью у 4 пациентов. Анатомические ориентиры при проведении ТМС на головной мозг представлены на рис. 1.

Таким образом, по данным литературы, нейрореабилитация с использованием ТМС продемонстрировала положительные результаты лечения в ходе нескольких рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов у пациентов как с острыми, так и с хроническими двигательными нарушениями, а также дефектами речеобразования [16–19]. Нейрохирургическая операция – метод выбора при опухолях головного мозга. Тем не менее при вовлечении определенных областей головного мозга в патологический процесс оперативное лечение несет риск неврологических осложнений с дефицитами, затрагивающими двигательную и речевую функции пациента.

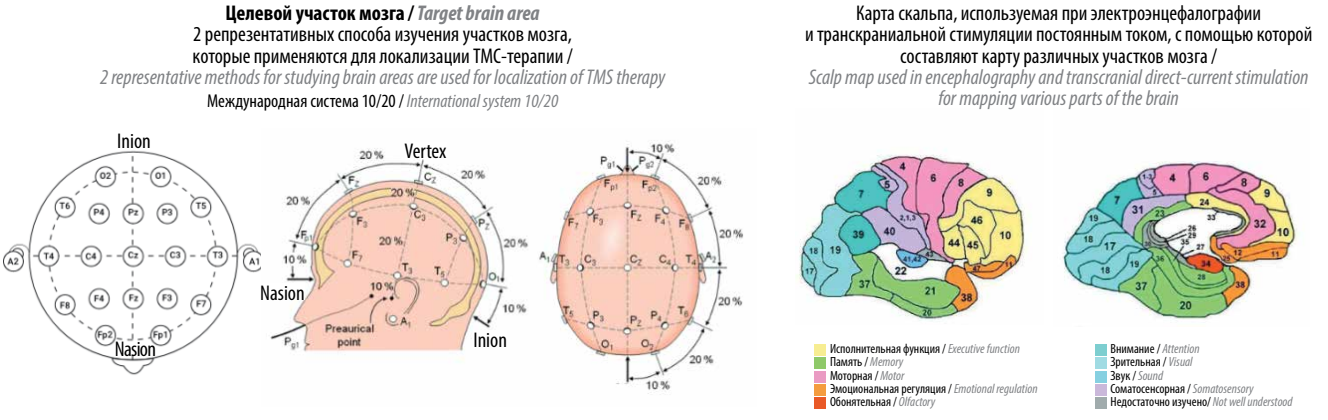

Рис. 1. *Анатомические ориентиры при проведении транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) (по данным руководства «Инфомед-нейро» по протоколам лечения с применением ТМС)*

Fig. 1. *Anatomical landmarks for transcranial magnetic stimulation (TMS) (per the "Infomed-Neuro" guidelines for treatment protocols using TMS)*

CC BY 4.0

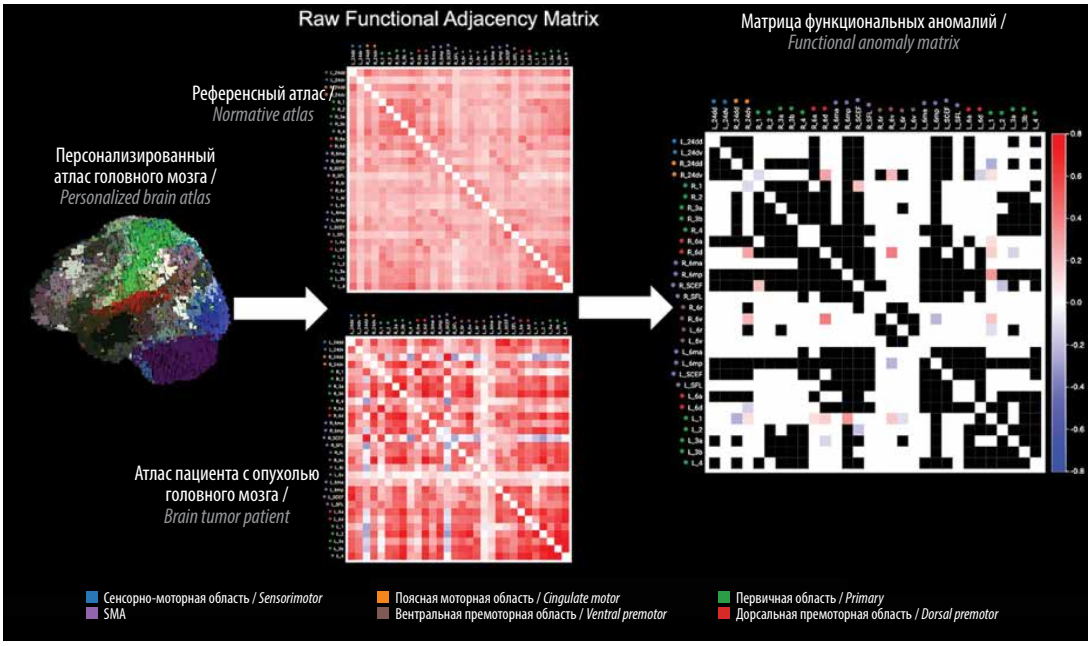

Рис. 2. *Возможности применения персонализированной навигационной транскраниальной магнитной стимуляции при опухолях головного мозга в соответствии с аномалиями нейронных связей (по данным [32])*

Fig. 2. *Possibilities of using personalized navigated transcranial magnetic stimulation in brain tumors in accordance with anomalies of neural connections (according to [32])*

Проявление данных нарушений может быть вызвано хирургическим повреждением критических корковых и подкорковых путей головного мозга, сосудистым повреждением или нарушением критических сетевых связей, участвующих в системе сложных неврологических функций. Проведение проб и разметки с помощью ТМС до хирургического вмешательства способствует картированию (дифференцировке) здорового участка головного мозга от пораженного, и как следствие, обеспечению сохранности нейронных функциональных путей [20]. Однако область применения ТМС в реабилитационных целях недостаточно изучена у когорты онкологических пациентов с двигательными и речевыми нарушениями. Принимая во внимание полученный эффект ТМС у пациентов с ДЦП, можно сделать вывод о потенциале использования методики у детей с ОГМ.

Важно отметить, что восстановительное лечение при помощи ТМС продемонстрировало отсутствие побочных и нежелательных явлений в популяции нейроонкологических больных старшего возраста. Однако имеется риск судорог у пациентов с повышенной эпиактивностью, что является наиболее серьезным известным осложнением при ТМС, тем не менее зарегистрированных случаев, по данным мировой литературы, было менее 1 % [26]. По результатам проводимых крупных исследований, не зафиксировано судорог во время ТМС у пациентов с диагнозом глиомы головного мозга [24, 25]. Этот факт наряду с отсутствием каких-либо существенных побочных эффектов после использования ТМС у пациентов с ОГМ делает методику привлекательной для дальнейшего изучения и использования на практике. Тем не менее риск развития тех или иных осложнений должен оцениваться в каждом конкретном случае.

С точки зрения эффективности ТМС у пациентов с ОГМ анализ данных литературы показывает преимущества метода как для восстановления речи, так и для возврата функции мелкой моторики. Согласно общим данным, полученным при обзоре литературы, у 90 % больных с ОГМ отмечено улучшение функции мелкой моторики. Однако положительный эффект ТМС возможен только при курсовом лечении продолжительностью от несколько недель до месяца.

Перспективы формирования протоколов восстановительного лечения детей с опухолями головного мозга с помощью транскраниальной магнитной стимуляции

С учетом опубликованных данных о безопасности и эффективности ТМС в нейроонкологической реабилитации для более глубоко понимания потенциала метода необходимо продолжить научные исследования, которые помогут оптимизировать алгоритмы восстановительного лечения у детей с ОГМ. Исходя из описанного в международной литературе опыта применения ТМС у детей с церебральным параличом и при психоневрологических заболеваниях, становится ясно,

CC BY 4.0

что положительные результаты возможны благодаря индивидуализации метода – адаптации под конкретные цели лечения определенных групп больных [27–29]. Учитывая связь клинических проявлений симптомов с локализацией патологического процесса в головном мозге, в дальнейшем возможно персонализировать методику ТМС [30].

Важно отметить, что многие неинвазивные протоколы стимуляции основаны на стандартных краниометрических измерениях, в то время как миллиметровые отклонения при установке ТМС на коже головы пациента могут выборочно модулировать совершенно разные корковые и подкорковые связи. Однако эффективность терапии обеспечивается индивидуальным подходом на основе нейровизуализации, при котором используется анатомически точная ТМС в лечении специфических для пациента нарушений связей головного мозга (рис. 2) [25, 31, 32].

Заключение

В настоящее время отсутствуют опубликованные данные о нейрореабилитации с применением ТМС у детей с опухолями головного мозга. Также нет достоверных сведений о безопасности метода в восстановительном лечении у детей с нейроонкологической патологией. В связи с этим применение ТМС в реабилитации у данной когорты пациентов требует проведения рандомизированных контролируемых исследований. Дальнейшая работа должна включать сравнение различных параметров и протоколов ТМС с целью определения наиболее эффективных в реабилитации детей с ОГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология 2012;57(1):3–9.
Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphomas in children. Hematologiya i transfuzilogiya = Hematology and Transfusiology 2012;57(1):3–9. (In Russ.).
2. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология 2016;9(4):420–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-42 0-437
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children: 25 years of therapy. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;9(4):420–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
3. Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т. и др. Опыт применения протокола LIKE-SJMB03 в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: результаты межцентрового пилотного исследования. Современная онкология 2024;26(1):80–6. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202594
Levashov A.S., Zagidullina S.R., Valiev T.T. et al. Experience of LIKE-SJMB03 protocol in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years: results of an intercenter pilot study. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2024;26(1):80–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202594
4. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Белышева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкогематология 2022;17(3):137–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):137–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
5. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gemaologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60-70. (In Russ.)
DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
6. Пирадов М.А., Бакулин И.С., Забирова А.Х. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике. Под ред. акад. РАН М.А. Пирадова. М.: Научное издание, 2024. 584 с.
Piradov M.A., Bakulin I.S., Zabirova A.Kh. et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice. Ed. by M.A. Piradov. Moscow: Nauchnoye izdaniye, 2024. 584 p.
7. Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Ann Phys Rehabil Med 2015;58(4):208–13. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
8. Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2021;15(4):5–14.
DOI: https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.1
Lagoda D.Yu., Dobrynina L.A., Suponeva N.A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2021;15(4):5–14.
DOI: https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.1
9. Maeda F., Keenan J.P., Tormos J.M. et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 2000;111(5):800–5. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00323-5
10. Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J.C. et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. Exp Brain Res 1998;122(1):79–84. DOI: 10.1007/s002210050493
11. George M.S., Lisanby S.H., Avery D. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2010;67(5):507–16. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46
12. George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. Am J Psychiatry 1997;154(12):1752–6. DOI: 10.1176/ajp.154.12.1752
13. O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry 2007;62(11):1208–16. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018
14. Yan J. FDA approves new option to treat major depression. Psychiatric News 2008;43(22):2–17. DOI: 10.1176/pn.43.22.0002"10.1176/pn.43.22.0002

CC BY 4.0

15. Chung S.W., Hill A.T., Rogasch N.C. et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2016;63:43–64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.008
16. Hoyer E.H., Celnik P.A.. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. Restor Neurol Neurosci 2011;29(6):395–409. DOI: 10.3233/RNN-2011-0611
17. Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? Lancet Neurol 2006;5(8):708–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
18. He Y., Zhang Q., Ma T.T. et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation-assisted training on lower limb motor function in children with hemiplegic cerebral palsy. BMC Pediatr 2024;24(1):136. DOI: 10.1186/s12887-024-04605-5
19. Xie Y.-J., Chen Y., Tan H.-X. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for lower extremity motor function in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis. Neural Regeneration Research 2021;16(6):1168–76. DOI: 10.4103/1673-5374.300341
20. Tarapore P.E., Picht T., Bulubas L. et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. Clin Neurophysiol 2016;127(3):1895–900. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.042
21. Kakuda W., Abo M., Kobayashi K. et al. Low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after brain tumour resection. Brain Injury 2010;24(12):1505–10. DOI: 10.3109/02699052.2010.523040
22. Barcia J.A., Sanz A., González-Hidalgo M. et al. rTMS stimulation to induce plastic changes at the language motor area in a patient with a left recidivant brain tumor affecting Broca's area. Neurocase 2012;18(2):132–8. DOI: 10.1080/13554794.2011.568500
23. O'Neal C.M., Stephens T.M., Briggs R.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation following awake craniotomy for resection of glioma: description of two cases. Surg Neurol Int 2020;11:433. DOI: 10.25259/SNI_628_2020
24. Ille S., Kelm A., Schroeder A. et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation improves the outcome of postsurgical paresis in glioma patients – a randomized, double-blinded trial. Brain Stimul 2021;14(4):780–7. DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.026
25. Poologaindran A., Profyris C., Young I.M. et al. Interventional neurorehabilitation for promoting functional recovery post-craniotomy: a proof-of-concept. Sci Rep 2022;12(1):3039. DOI: 10.1038/s41598-022-06766-8
26. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurophysiol 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003
27. Hausmann A., Kemmler G., Walpoth M. et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(2):320–2.
28. Siddiqi S.H., Taylor S.F., Cooke D. et al. Distinct symptom-specific treatment targets for circuit-based neuromodulation. Am J Psychiatry 2020;177(5):435–46. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19090915
29. Rosen A.C., Bhat J.V., Cardenas V.A. et al. Targeting location relates to treatment response in active but not sham rTMS stimulation. Brain Stimul 2021;14(3):703–9. DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.010
30. Dadario N.B., Brahimaj B., Yeung J., Sughrue M.E. Reducing the cognitive footprint of brain tumor surgery. Front Neurol 2021;12:711646. DOI: 10.3389/fneur.2021.711646
31. Moreno-Ortega M., Kangarlu A., Lee S. et al. Parcel-guided rTMS for depression. Translational Psychiatry 2020;10(1):283 DOI: 10.1038/s41398-020-00970-8
32. Einstein E.H., Dadario N.B., Khilji H. et al. Transcranial magnetic stimulation for post-operative neurorehabilitation in neuro-oncology: a review of the literature and future directions. J Neurooncol 2022;157(3):435–43. DOI: 10.1007/s11060-022-03987-9

Вклад авторов
В.Х. Харбедия: анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
М.А. Капранова, Е.А. Саленко, А.А. Глазырина, Е.Е. Петряйкина, Э.В. Кумирова: анализ публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, научное консультирование.
Authors' contributions
V.Kh. Kharbediya: analysis of publications on the topic of the article, collection and processing of material, article writing;
M.A. Kapranova, E.A. Salenko, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina, E.V. Kumirova: analysis of publications on the topic of the article, editing of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID authors
В.Х. Харбедия / V.Kh. Kharbediya: https://orcid.org/0000-0001-7574-335X
А.А. Глазырина / A.A. Glazyrina: https://orcid.org/0000-0002-2397-3484
Е.Е. Петряйкина / E.E. Petryaykina: https://orcid.org/0000-0002-8520-2378
Э.В. Кумирова / E.V. Kumirova: https://orcid.org/0000-0001-6125-2410

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.12.2024. **Принята к публикации:** 24.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.03.2025.
Article submitted: 17.12.2024. **Accepted for publication:** 24.01.2025. **Published online:** 14.03.2025.