

На правах рукописи

Уталиева Динара Тиморкановна

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.1.21. – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Шаманская Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент

Новичкова Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Скоробогатова Елена Владимировна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Жуков Николай Владимирович

доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нейробластома (НБЛ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 8 – 10% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей 0 – 14 лет. НБЛ – наиболее распространенное ЗНО у детей на первом году жизни, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 12 месяцев и в 90% случаев заболевание диагностируется к 5 годам.

Отмечено много факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, включая распространенность опухолевого процесса, гистологические, молекулярно-генетические особенности опухоли, в частности амплификацию онкогена *MUCN*. Все это положено в основу стратификации пациентов на группы риска и разработки современной риск-адаптированной терапии. Лечение у пациентов с НБЛ группы низкого риска может ограничиваться только хирургическим удалением опухоли, при наличии показаний – терапией со сниженными кумулятивными дозами химиопрепаратов, или динамическим контролем, при этом сохраняя высокие показатели бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). Пациенты группы высокого риска получают интенсивную мультимодальную терапию, включающую полихимиотерапию (ПХТ) с хирургическим лечением, лучевую терапию (ЛТ), терапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I - МЙБГ), высокодозную химиотерапию (ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), иммунотерапию и дифференцировочную терапию 13-цис-ретиноевой кислотой (13 – цис - РК). В настоящее время активно внедряются новые методы лечения ингибиторами потенциальных мишеней опухоли, с учетом понимания молекулярных механизмов НБЛ, участвующих в инициации регрессии/созревания или прогрессии опухоли. Благодаря риск-адаптированному подходу к терапии НБЛ отмечено улучшение 5-летней ОВ для пациентов группы наблюдения более 90% и для пациентов группы высокого риска более 50%.

Тем не менее, улучшение результатов лечения, особенно в группе пациентов высокого риска, обусловлено интенсификацией терапии и, следовательно, значительным риском развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ) терапии, включая вторичные доброкачественные (ВДО) и злокачественные опухоли (ВЗО), патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, костно-мышечной, зрительной, пищеварительной, мочевыделительной систем, нарушение слуха, нарушение социальной адаптации, приводящие к снижению качества жизни. Развитие ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ напрямую зависит от вида, объема полученной терапии, возраста на момент лечения, пола, генетической предрасположенности, локализации первичной опухоли и метастазов. Пациенты, перенесшие НБЛ в детстве, включая пациентов с 1 – 2 стадией,

в 95% случаев имеют по крайней мере по одному хроническому заболеванию, и со временем наблюдения частота встречаемости ОПЭ терапии увеличивается. Кроме того, выжившие пациенты с НБЛ подвергаются повышенному риску развития социальной дезадаптации, ухудшения качества жизни. Согласно результатам многих исследований, лица, пережившие лечение НБЛ, демонстрируют более высокий уровень тревожности, депрессии, хронической усталости.

Проблема ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ в нашей стране изучена недостаточно, не разработана программа диспансерного наблюдения с акцентом на частоту и сроки выявления ОПЭ. В РФ публикации на тему ОПЭ у выживших после НБЛ ограничены, посвящены описанию небольших групп пациентов либо единичным клиническим наблюдением. Поскольку ОПЭ терапии НБЛ, учитывая младший возраст пациентов с НБЛ, вероятно, окажут существенное влияние на их жизнь и социальную адаптацию, адекватный мониторинг ОПЭ будет способствовать их раннему выявлению, лечению и профилактике в рамках специальной программы катamnестического наблюдения.

Цель исследования

Оптимизировать программу катamnестического наблюдения у пациентов с НБЛ после завершения специфического лечения на основании оценки частоты и характера ОПЭ терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости и характер ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ, завершивших специфическое лечение с учетом различных групп риска.
2. Провести комплексный анализ частоты встречаемости и структуры ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ группы низкого риска в зависимости от объема проведенной терапии.
3. Провести комплексный анализ частоты встречаемости и структуры ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска в зависимости от объема проведенной терапии.
4. Определить факторы риска развития ОПЭ у пациентов с НБЛ после завершения противопухолевого лечения.
5. Оценить характер и частоту встречаемости вторичных опухолей у пациентов с НБЛ, завершивших проведение специфической терапии.
6. Проанализировать влияние ОПЭ на социальную адаптацию пациентов с НБЛ на основании анкетирования родителей.

7. Оптимизировать план катамнестического наблюдения с целью раннего выявления и профилактики ОПЭ у детей и подростков, перенесших НБЛ с помощью разработки соответствующих алгоритмов.

Научная новизна

Впервые в РФ на большой группе пациентов, перенесших лечение по поводу НБЛ, проведен анализ частоты возникновения и структуры ОПЭ за длительный период катамнестического наблюдения.

Впервые в РФ определены сроки и оценена кумулятивная вероятность выявления ОПЭ на крупной когорте пациентов, перенесших НБЛ групп низкого, промежуточного, высокого риска.

Впервые установлен широкий спектр ОПЭ терапии в группе пациентов с НБЛ высокого и промежуточного риска в сравнении с группой низкого риска, что подчеркивает важность длительного наблюдения и разработки алгоритма катамнестического наблюдения за выжившими пациентами после завершения комплексного противоопухолевого лечения.

В исследовании впервые показана частота встречаемости развития вторичных опухолей как доброкачественных, так и злокачественных в группе пациентов с НБЛ промежуточного и высокого риска.

Впервые в РФ на основании анкетирования родителей были выявлены факторы, влияющие на социальную адаптацию выживших пациентов с НБЛ.

Предложен алгоритм долгосрочного катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими НБЛ в РФ.

Создана проспективная унифицированная база данных для регистрации, мониторинга развития и течения ОПЭ у детей и подростков, перенесших НБЛ.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования продемонстрировали вероятность развития и разнообразие ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ, завершивших специфическое лечение, во всех группах риска.

На основании оценки частоты и характера ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ группы низкого, промежуточного и высокого риска выявлены факторы, позволяющие прогнозировать риск развития ОПЭ и разработать алгоритмы наблюдения за пациентами в зависимости от объема проведенной терапии. Алгоритм мониторинга, диагностики ОПЭ терапии у детей и подростков, перенесших НБЛ представлены в Приложении Б.

Показана возможность развития и кумулятивная частота вторичных доброкачественных и злокачественных образований у детей с НБЛ после завершения терапии и подчеркнута

необходимость консультации врача – генетика с проведением молекулярно-генетического исследования у этих больных.

Обоснована необходимость мультидисциплинарного подхода при проведении катамнестического наблюдения, разработан план диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий для детей, перенесших лечение по поводу НБЛ, с различными видами ОПЭ.

В данной работе определена необходимость проведения мероприятий, направленных на социальную адаптацию и реабилитацию у детей с НБЛ после завершения терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с задачами исследования и носит ретроспективный и проспективный характер. На первом этапе были проанализированы данные пациента, объем лечения, ОПЭ терапии НБЛ; с использованием однофакторного и многофакторного анализа определены основные прогностические факторы риска; с использованием метода Каплана-Мейера проводилась оценка кумулятивной вероятности развития ОПЭ терапии. Вторая часть работы была посвящена оценке влияния ОПЭ на социальную адаптацию пациентов на основании данных анкетирования родителей. Результаты работы были проанализированы с использованием методов математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Специфическое противоопухолевое лечение НБЛ у детей приводит к поздним осложнениям со стороны различных органов и систем у 55% пациентов с медианой количества выявленных нарушений состояния здоровья — 2 (диапазон 1–7). Наиболее частыми ОПЭ было нарушение слуха (45%), патология со стороны костно-мышечной (39%) и пищеварительной систем (23%).

2. У пациентов с НБЛ группы низкого риска ОПЭ терапии встречались в 44% случаев. Большинство больных (48%) имело только одно нарушение в состоянии здоровья. Наиболее частыми ОПЭ в группе низкого риска были проблемы со стороны костно-мышечной системы (26%) в виде стоматологических и ортопедических нарушений. Второй по частоте встречаемости была патология пищеварительной системы, которая выявлялась у 16% пациентов.

3. Большинство пациентов (92%) с НБЛ группы промежуточного и высокого риска имеют ОПЭ после проведенной специфической терапии. При этом 23% детей имеют как минимум три нарушения состояния здоровья. Снижение слуха было выявлено у 45% больных. Проведение ВХТ и ауто-ТГСК увеличивает риск развития эндокринологической патологии и нарушений со стороны костной системы.

4. Пациенты с НБЛ имеют повышенный риск развития вторичных доброкачественных и злокачественных опухолей. Кумулятивная вероятность развития ВЗО через 5 лет составляет 1,7% (95% ДИ: 0,4; 6,5). Необходимо включение в мультидисциплинарную команду врача – генетика с проведением углубленного молекулярно-генетического исследования для исключения или подтверждения синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

5. На основании проведенного анкетирования родителей было выявлено, что дети с НБЛ имеют трудности при обучении в школе (22%), снижение памяти (11%) и снижение активности (8%), проблемы с коммуникацией (8%), необходимость в психологической поддержке (14%), что прямо коррелировало с наличием двух и более ОПЭ терапии и группой риска.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» и 3.1.21. «Педиатрия» и соответствует паспорту специальностей.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоял в сборе информации о больных и их специфическом лечении; анализе медицинской документации, данных анкетирования врачей и родителей. Диссертантом была разработана оригинальная база данных для регистрации ОПЭ терапии НБЛ у детей и подростков в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проведен расчет и анализ статистических параметров, положенных в основу выводов данной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, все из них в изданиях Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия, а также получен патент РФ № 2024625234, электронная база данных «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков».

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание используемых в работе материалов и методов исследований, результаты собственных исследований, заключения по каждому разделу, выводы и практические рекомендации. Объем работы составляет 206 страниц машинописного текста (включая приложения). Работа иллюстрирована 89 таблицами и 46 рисунками (без учета приложений). Библиография содержит 135 источников литературы, включая 9 отечественных и 126 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критерии отбора пациентов и процедура сбора данных

Ретроспективное и проспективное исследование было проведено на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период 01.01.2012 – 31.12.2023 годах (95 мес.) (генеральный директор Центра А.Г. Румянцев в 2012-2019 годах, Г.А. Новичкова с 2019 г. по 2023 год, Н.С. Грачев с 2023 года по настоящее время, главный врач Д.В. Литвинов с 2012 года по настоящее время).

В исследовательскую базу данных было включено 674 детей и подростков от 0–18 лет с диагнозом «нейробластома», который устанавливался на основании международных критериев [Brodeur G.M., 1993]. Под термином «нейробластома» принимали НБЛ и ганглионейробластому (ГНБ), которые относили к злокачественным вариантам опухолей, включенных в диагностическую группу IV Международной классификации ЗНО детского возраста, подгруппу IVa (НБ, код по ICD-O-3 – 9500/3; ГНБ, код по ICD-O-3 – 9490/3). Пациенты были стратифицированы на группы риска и получали лечение в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB2004 за период с января 2012 по декабрь 2019 год. Схема терапии пациентов с НБЛ групп низкого, промежуточного, высокого риска представлена на Рисунке 1, 2, 3.

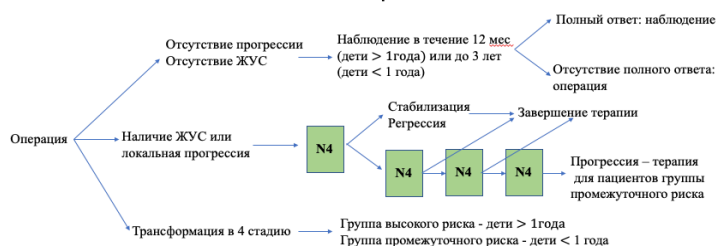


Рисунок 1 – Схема терапии для пациентов группы низкого риска по модифицированному протоколу GPOH NB2004



Рисунок 2 – Схема химиотерапии для пациентов группы промежуточного риска по протоколу GPOH NB2004



Рисунок 3 – Схема химиотерапии для пациентов группы высокого риска по протоколу GPOH NB2004

Противорецидивная терапия

В качестве противорецидивной терапии у пациентов промежуточного и высокого риска использованы различные курсы ПХТ, количество которых зависело от характера рецидива, от переносимости терапии и оценки ответа на терапию. С целью консолидации при достижении очень хорошего частичного или полного ответа пациентам с рецидивом в группе промежуточного риска рекомендовано проведение ВХТ с последующей ауто – ТГСК. Пациентам группы низкого риска предусматривалась ПХТ по схеме N4 в том случае, если локализованная прогрессия/рецидив заболевания наблюдались в возрасте до 12 месяцев или метастатический характер в рамках 4S стадии. Пациенты группы низкого риска при трансформации заболевания в 4 стадию до 12 месяцев получали лечение по схеме, предусмотренной для группы промежуточного риска, при возрасте старше 12 месяцев по схеме лечения в рамках группы высокого риска.

Критерии включения в исследование:

1. Все пациенты в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом НБЛ.
2. Специфическое лечение в рамках протокола GPOH NB2004 для пациентов группы низкого, промежуточного, высокого риска с 2012 по 2019 год.
3. Завершение специфического лечения до 31.12.2019 года, чтобы минимальный срок наблюдения составлял 4 года.
4. Наличие информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

1. Пациенты, находящиеся на терапии, в том числе противорецидивной, таргетной после 31.12.2019 анализу не подвергались, так как ранние токсические эффекты могли быть связаны с проведением специфического лечения, либо с течением основного заболевания.

2. Отсутствие подписанного информированного согласия.

Минимальный срок наблюдения составил 48 месяцев (4 года), максимальный – 143 месяца (11,9 лет). Точкой цензурирования данных явилась дата 31.12.2023г.

Сбор информации проводили самостоятельно с использованием первичной медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты, медицинские выписки, заключение инструментальных исследований), которые были получены в ходе очной консультации у детского онколога или других специалистов профильной специализации консультативного

отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России». Часть информации о состоянии пациента была получена в ходе обследования в условиях Лечебно-реабилитационного научного центра (ЛРНЦ) «Русское поле». Параллельно анализу медицинской документации проводилось анкетирование родителей пациентов после планового приема профильных специалистов или после проведения инструментальных исследований, а также для получения информации о текущем статусе пациента проводилось анкетирование врачей с места жительства пациента, путем направления запросов в регионарные специализированные учреждения. Анкеты для родителей или подростков старше 15 лет и анкеты для врачей разработаны совместно с профессором, заведующим отделением детской гематологии и онкологии Детской больницы Святой Софии (Афины, Греция), членом исполнительного комитета SIOPEN – International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma (Группа по изучению нейробластомы Международного общества детских онкологов) Vassilios Papadakis с целью оценки ОПЭ каждого ребенка, перенесшего НБЛ. Каждый родитель или подросток старше 15 лет подписывал информированное согласие на проведение анкетирования в рамках научного проекта по изучению ОПЭ. Собранные данные проспективно и ретроспективно регистрировались в научной базе данных в программе Microsoft Excel 2010, содержащей 150 регистрационных полей.

Общая характеристика пациентов

Всего в научной базе данных было зарегистрировано 674 пациентов с НБЛ за период с 2012 по 2019 гг. Двести тридцать семь пациентов группы промежуточного и высокого риска были зарегистрированы в научной базе данных, из которых 119 (50,2%) пациентов были включены в настоящее исследование. В группе низкого риска всего было зарегистрировано 437 пациентов, в анализ были включены 399 пациентов (93%). Таким образом, суммарно в анализ исследования включены 518 пациентов с НБЛ группы низкого, промежуточного, высокого риска. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБЛ составила 10,6 мес (разброс: 0,06 мес – 205 мес), на момент сбора данных – 100 мес. (разброс: 39 – 305 мес.). Распределение по полу: мальчиков было 254 (49%), девочек – 264 (51%).

Определение положения отдаленных побочных эффектов

Отдаленными побочными эффектами (ОПЭ) считали любые проблемы со здоровьем, вызванные специфическим лечением, включая патологии со стороны сердечной-сосудистой, эндокринной, костно-мышечной, пищеварительной, выделительной системы, развитие ВЗО и ВДО, социальная дезадаптация, приводящая к снижению качества жизни, возникшие в отсроченном периоде после завершения специфического лечения и очевидно связанные с ее

проведением. Под вторичными опухолями понимали доброкачественные и злокачественные образования, которые развивались в периоде после завершения этапа специфического лечения и были связаны с лечением первичного ЗНО. Оценка ОПЭ проводилась согласно результатам комплексного обследования с учетом клинических рекомендации утвержденным Минздравом РФ 2020 по лечению НБЛ и международных рекомендаций по скринингу. Оценку социальной адаптации как интеграции ребенка/подростка в окружающую его среду проводили путем анкетирования родителя или пациента в возрасте старше 15 лет, где основными критериями явились: социальная активность (посещение детских садов и школ), успеваемость, наличие образовательных трудностей, трудности общения ребенка со сверстниками, снижение активности, нарушение концентрации внимания и памяти, требование психологической поддержки в зависимости от возраста и объема терапии.

Статистический анализ

Накопление и первичный анализ данных проводился с использованием табличного процессора “Microsoft Office Excel 2019”. С целью оценки соответствия распределения полученных количественных данных нормальному закону распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Сравнительный межгрупповой одномерный анализ для количественных несвязанных переменных был выполнен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для частотных переменных сравнение несвязанных групп проводилось с помощью критерия Хи-квадрат либо точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода была менее 10%). При наличии статистически значимых различий между группами по частотным параметрам дополнительно рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительный интервалом (ДИ). С целью исследования цензурированных данных проводилось построение кривых кумулятивной вероятности развития осложнения методом Каплана-Мейера и вычисление таблиц дожития. Проверка предположения о пропорциональности рисков осуществлялась с помощью логарифмического рангового теста (лог-ранг тест). Статистический анализ с оценкой кумулятивных вероятностей развития осложнений при отсутствии дат манифестации патологии не проводился. Для оценки влияния факторов риска (многофакторный анализ) на время до развития осложнения выполнялся анализ выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Откорректированные отношения рисков (корр. ОР) с 95% ДИ были рассчитаны для оценки степени влияния факторов риска на вероятность развития осложнения. Критический уровень значимости p (p -value) был установлен на уровне 0,05 (двусторонний). Статистический анализ данных, полученных в ходе диссертационного исследования, проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27 (IBM SPSS

Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp) и Stata 18 (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные побочные эффекты терапии у пациентов с нейробластомой группы низкого, промежуточного и высокого риска

Из 518 пациентов с диагнозом НБЛ группы низкого, промежуточного, высокого риска ОПЭ терапии были выявлены у 285 (55%). В структуре ОПЭ 96/285 (34%) больных имели 1 ОПЭ, 71/285 (25%) – 2 ОПЭ, 42/285 (15%) – 3 ОПЭ, 35/285 (12%) – 4 ОПЭ, 23/285 (8%) – 5 ОПЭ, 14/285 (5%) – 6 ОПЭ, 4/285 (1%) – 7 ОПЭ. Медиана ОПЭ на одного больного для всех групп риска составила – 2 (разброс 1–7) (Рисунок 4). Наиболее частыми ОПЭ в общей популяции явились патология костно-мышечной, пищеварительной и мочевыделительной систем. Нарушение слуха встречалось в группе промежуточного и высокого риска (Таблица 1).

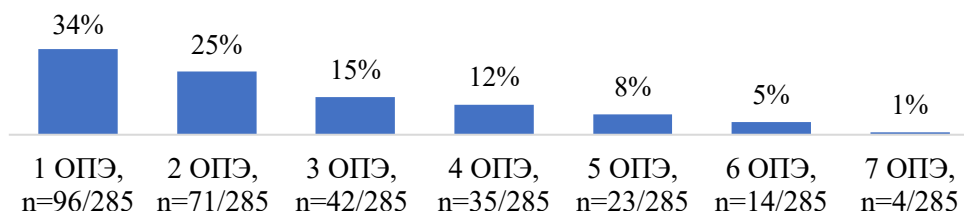


Рисунок 4 – Количество ОПЭ на одного пациента в общей группе пациентов, перенесших НБЛ

Таблица 1 – Частота встречаемости и характер ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ группы низкого, промежуточного и высокого риска

Параметры	Общее количество пациентов, n=518
Нарушение слуха	49/109 (45%)
Патология костно-мышечной системы	190/493 (39%)
Патология пищеварительной системы	114/496 (23%)
Патология мочевыделительной системы	95/492 (19%)
Патология дыхательной системы	57/487 (12%)
Патология эндокринной системы	56/499 (11%)
Патология нервной системы	41/487 (8%)
Патология зрительной системы	37/493 (7,5%)
Патология сердечно-сосудистой системы	28/491 (6%)
Вторичные доброкачественные опухоли	7/518 (1,4%)
Вторичные злокачественные опухоли	6/518 (1,2%)

Частота, характер, сроки и факторы риска развития отдаленных побочных эффектов у пациентов с нейробластомой группы низкого риска

В исследование включено 399 пациентов с НБЛ группы низкого риска. Химиотерапия проводилась 117/399 пациентам (29%) из-за наличия ЖУС/прогрессии заболевания. 177/399 пациентов (44%) имели ОПЭ терапии, медиана поздних осложнений на одного пациента составила 1 (разброс 1-5). В структуре ОПЭ 85/177 (48%) пациентов имели 1 ОПЭ, 50/177 (28%) – 2 ОПЭ, 17/177 (10%) – 3 ОПЭ, 21/177 (12%) – 4 ОПЭ, 4/177 (2%) – 5 ОПЭ (Рисунок 5).

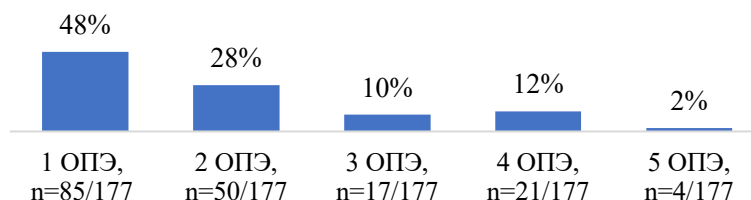


Рисунок 5 – Количество ОПЭ на одного пациента с НБЛ группы низкого риска

Наиболее частыми ОПЭ в группе низкого риска явились патология костно-мышечной системы (26%), пищеварительной системы (16%), мочевыделительной системы (11,3%) (Рисунок 6).

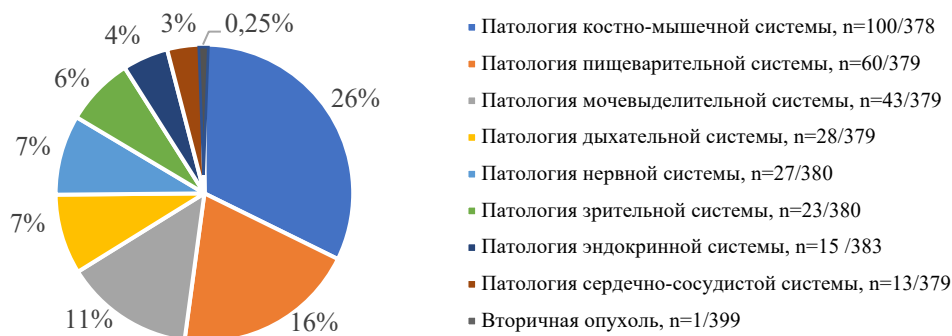


Рисунок 6 – Общая характеристика и частота встречаемости ОПЭ терапии у детей и подростков с НБЛ группы низкого риска

Патология костно-мышечной системы и патология зубов

Были проанализированы данные у 378/399 (95%) пациентов. Патология костно-мышечной системы выявлена в 100/378 случаев (26%), включая деформацию позвоночника (n=29), снижение мышечной силы (n=18), патология зубов (n=64), остеосклероз (n=1).

Патология зубов

Патология зубов была выявлена в 18% случаев (n=64/362). Наиболее часто наблюдались кариес зубов в 84% (n=54/64), патология эмали в 16% (n=10/64), ранняя смена зубов в 3% (n=2/64), гипоплазия зубов в 3% (n=2/64). Химиотерапия в этой группе проводилась в 55% случаев (n=35/64). В результате одномерного анализа статистически значимым фактором риска, влияющим на риск развития патологии зубов, явилось только проведение ПХТ ($p = 0,004$; ОШ=2,3 (ДИ 95%: 1,3; 4,1)), при этом возраст на момент постановки диагноза НБЛ (до 12 месяцев, до 36 месяцев и старше 36 месяцев) и пол статистически значимого влияния не оказывали.

Деформация позвоночника

Деформация позвоночника была обнаружена в 8% случаев (n=29/378). В дебюте заболевания эпидуральная компрессия (ЭК) спинного мозга была в 48% случаев (n=14/29), в 17%

случаев ($n=5/29$) отмечалось распространение опухоли в позвоночный канал без сдавления спинного мозга. Нейрохирургическое вмешательство выполнялось в 41% случаев ($n=12/29$), операция торакотомическим доступом проводилась в 38% ($n=11/29$), ЛТ проводилась 1/29 пациенту. В результате одномерного анализа было выявлено, что у пациентов с деформацией позвоночника, статистически значимыми факторами риска были: нейрохирургическая операция ($p < 0,001$), торакотомия ($p < 0,001$; ОШ=11,2 (ДИ 95%: 4,6; 27,3)), ЭК спинного мозга ($p < 0,001$; ОШ=28,7 (ДИ 95%: 11,2; 73,7)), интраканальное распространение опухоли ($p = 0,033$; ОШ=3,4 (ДИ 95%: 1,2; 9,9)). Возраст на момент постановки диагноза НБЛ (до 12 месяцев, до 36 месяцев и старше 36 месяцев) и пол статистически значимого влияния не оказывали на риск развития деформации позвоночного столба.

Патология пищеварительной системы

Проанализированы данные 379/399 пациентов (95%). Патология пищеварительной системы выявлена у 60/379 (16%). В структуре патологии пищеварительной системы наблюдались запоры в 52% ($n=31/60$), заболевания желчных протоков в 27% ($n=16/60$), фиброзные изменения печени в 12% ($n=7/60$) и редкие состояния, такие как спаечная кишечная непроходимость в 3,3% ($n=2/60$), фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) печени в 2% ($n=1/60$). Полихимиотерапия в этой группе проводилась в 45% случаев ($n=27/60$), медиана количества курсов ПХТ – 2 (разброс 1-4). Абдоминальная хирургия проводилась в 73% случаев ($n=44/60$), где лапаротомия проведена в 80% случаев ($n=35/44$), а лапароскопия в 20% случаев ($n=9/44$). Лучевая терапия на область живота была в 3% случаев ($n=2/60$). В результате проведения одномерного анализа значимым фактором риска, влияющими на патологию пищеварительной системы, явилось проведение ПХТ ($p = 0,005$; ОШ = 2,3 (95% ДИ: 1,3; 4)). При этом возраст на момент постановки диагноза НБЛ и пол не оказывали статистического влияния.

Патология мочевыделительной системы

Проанализированы данные 379/399 (95%) пациентов. Патология мочевыделительной системы выявлена в 43/379 случаях (11%): нейрогенный мочевой пузырь в 30% случаев ($n=13/43$), рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (МВП) в 14% ($n=6/43$), кисты в почках в 12% ($n=5/43$), наличие одной почки после нефрэктомии в 12% ($n=5/43$), хроническая болезнь почек в 9% ($n=4/43$), состояние пиелозктазии в 9% ($n=4/43$), уменьшение объема одной почки в 5% ($n=2/43$), состояние гидронефроза в 5% ($n=2/43$), нефросклероз в 2% ($n=1/43$). Химиотерапия проводилась в 65% ($n=28/43$), ЛТ на область брюшной полости с захватом почек в 7,5 % ($n=3/43$), хирургическое лечение с проведением нефрэктомии проводилась в 12% ($n=5/43$).

Патология эндокринной системы

Проанализированы данные 383/399 (96%) пациентов. Патология эндокринной системы выявлена в 4% (n=15/383) случаев: патология щитовидной железы (n=14/15), надпочечниковая недостаточность (n=1/15). В структуре патологии щитовидной железы наблюдались гипотиреоз в 36% случаев (n=5/14), доброкачественные узлы щитовидной железы в 21% (n=3/14), диффузный нетоксический зоб в 50% (n=7/14), гипоплазия щитовидной железы в 21% (n=3/14). При одномерном анализе пол, возраст пациента на момент постановки диагноза, проведение ПХТ статистически значимо не повышали риск развития патологии щитовидной железы.

Осложнения со стороны других органов и систем

В Таблице 2 представлены редкие патологии, которые были выявлены в ходе оценки частоты и характера ОПЭ у детей и подростков, перенесших НБЛ в группе низкого риска.

Таблица 2 – Частота встречаемости и характер ОПЭ терапии у детей и подростков, перенесших НБЛ группы низкого риска

Патологии (количество проанализированных случаев, абс, %)	Количество пациентов (абс, %)
Патология дыхательной системы, 379/399, 95%	28/379, 7%
Одышка при физических нагрузках	14/28, 50%
Рецидивирующий бронхит	15/28, 54%
Рецидивирующая пневмония	4/108, 14%
Патология нервной системы, 380/399, 95%	27/380, 7%
Парез	15/27, 56%
Нарушение функции тазовых органов	11/27, 41%
Нарушение чувствительности кожи конечностей	10/27, 37%
Плегия	5/27, 19%
Радикулопатия	8/27, 8%
Пирамидный синдром	1/27, 4%
Синдром Рейно	1/27, 4%
Патология зрительной системы*, 380/399, 95%	23/380, 5%
Синдром Горнера:	
-до операции	10/23, 44%
-после операции	12/23, 52%
-после постановки ЦВК	1/23, 4%
Патология сердечно-сосудистой системы, 379/399, 95%	13/379, 3 %
Различные виды аритмии	8/13, 62%
Артериальная гипертензия	3/13, 23%
Вторичная кардиомиопатия	1/13, 8%
Гипертрофия левого желудочка	1/13, 8%
Клапанные нарушения	3/13, 23%
Илеофemorальный тромбоз	1/13, 8%

Вторичные опухоли

В ходе анализа истории болезни 399 пациентов с НБЛ группы низкого риска у 1/399 пациента (0,25%) отмечено развитие атипической папилломы хоройидного сплетения мозжечка и 4 желудочка, Grade II. Предшествующая терапия по поводу НБЛ включала 2 курса по схеме N4

и хирургическое лечение в объеме удаления опухоли левого надпочечника. По результатам молекулярно-генетического исследования мутации в гене *Trp53* не обнаружено.

Частота, характер, сроки и факторы риска развития отдаленных побочных эффектов у пациентов с нейробластомой группы промежуточного и высокого риска

В исследование включено 119 пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска. Химиотерапия проводилась всем пациентам (100%), ВХТ с ауто-ТГСК проводилась 63/119 (53%), ^{131}I -МЙБГ терапия 17/119 (14%), ЛТ 35/119 (29%), иммунотерапия анти-GD2 направленными антителами 5/119 (4%) пациентам. Противорецидивная терапия проводилась 22/119 пациентам (18%). В анализируемой группе 109/119 (92%) пациентов имели ОПЭ терапии, где медиана поздних осложнений на одного пациента составила 3 (разброс 1-7). В структуре ОПЭ 12/109 (11%) пациентов имели 1 ОПЭ, 21/109 (19%) – 2 ОПЭ, 25/109 (23%) – 3 ОПЭ, 14/109 (13%) – 4 ОПЭ, 19/109 (17%) – 5 ОПЭ, 14/109 (13%) – 6 ОПЭ, 4/109 (4%) – 7 ОПЭ (Рисунок 7).

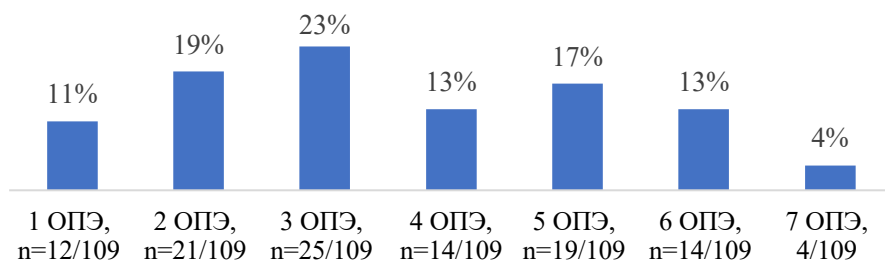


Рисунок 7 – Количество ОПЭ на одного пациента в группе промежуточного и высокого риска

Наиболее частым ОПЭ в данной группе явились патология костно-мышечной (78%) системы, пищеварительной системы (46%), мочевыделительной системы (46%) и нарушение слуха (45%). Характер ОПЭ и их общая встречаемость у детей и подростков, перенесших НБЛ группы промежуточного и высокого риска представлена на Рисунке 8.

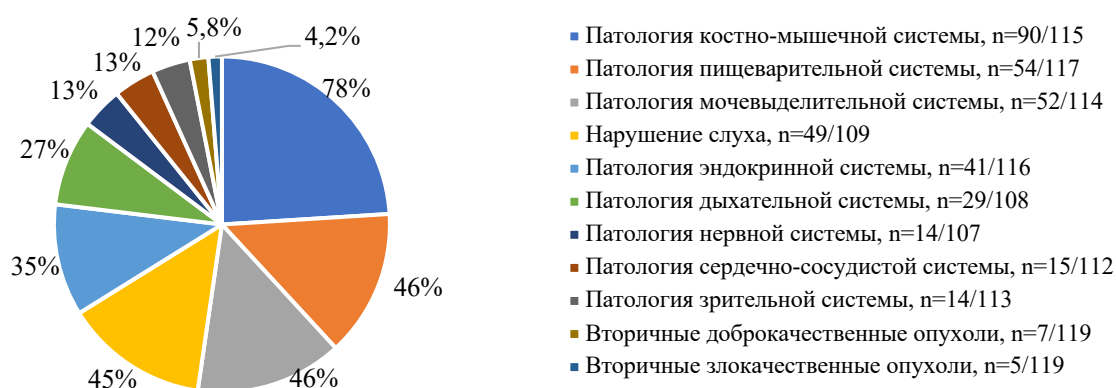


Рисунок 8 – Общая характеристика и частота встречаемости ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска

Патология костно-мышечной системы и патология зубов

Всего проанализированы данные 115/119 (97%) пациентов, в ходе анализа патология костно-мышечной системы выявлена в 90/115 случаев (78%) и включала: деформацию позвоночника (n=35/90, 39%), верхних (n=2/90, 2%) и нижних конечностей (n=37/90, 41%), костей лицевого скелета (n=1/90, 1%), укорочение конечности (n=12/90, 13%), нарушение роста (n=18/90, 20%), эпифизиолиз головки бедренной кости (n=4/90, 4%), асептический некроз (n=1/90, 1%), снижение минеральной плотности костной ткани (n=19/90, 21%), переломы костей скелета (n=10/90, 11%), патологию зубов (n=59/90, 66%), эностоз (n=2/90, 2%), остеосклероз (n=2/90, 2%), снижение мышечной силы (n=12/90, 13%).

Патология зубов

Проанализированы данные 104 /115 (90%) пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска, где патология зубов выявлена в 59/104 (57%) случаев: кариес зубов в 71% случаев (n=42/59), патология эмали 44% (n=26/59), отсутствие зачатков зубов в 20% (n=12/59), ранняя смена зубов в 12% (n=7/59), гипоплазия зубов в 10% (n=6/59). Часть пациентов имели сочетанную патологию зубов (n=6). В этой группе ПХТ проводилась всем больным, ВХТ с ауто-ТГСК проводилась 37% (n=13/59) пациентам, ЛТ на область головы - в 5,1% (n=3/59). В результате одномерного анализа значимыми факторами риска, влияющими на риск развития патологии зубов, явилось проведение ВХТ с ауто –ТГСК ($p = 0,029$; ОШ = 2.4 (95% ДИ: 1,1; 5,3)). Группа пациентов в возрасте с 12,1 до 36 месяцев на момент постановки НБЛ имели статистически значимо ($p = 0,038$) более высокий шанс развития патологии зубов в 2,6 раза (95% ДИ: 1,04; 6,3) в сравнении с группой пациентов, которым установлена НБЛ в возрасте младше 12 месяцев или старше 36 месяцев.

Деформация нижних конечностей

Деформация нижних конечностей выявлена у 37/115 (32%). Четырем пациентам (11%) проводилась ортопедическая операция с целью устранения искривления голеней аппаратом Илизарова. Всем пациентам в этой группе проводилась терапия 13-цис-РК (100%), ВХТ с ауто-ТГСК в 24 случаях (64,9%). В этой группе 26/37 пациентов наблюдались эндокринологом, патология эндокринной системы установлена в 18/37 случаев (49%) (первичный гипотиреоз n=15/18, узлы щитовидной железы n=5/18), в то время как патология почек диагностирована у 24/37 пациентов (65%) (ХБП ≥ 2 стадии n=11/24, нефрэктомия n=4/24, уменьшенный объем одной почки n=5/24, афункциональность почки n=3/24, тубулоинтерстициальный нефрит n=3/24). В ходе одномерного анализа статистически значимым фактором риска, влияющим на развитие деформации нижних конечностей, было наличие сопутствующей патологии почек ($p = 0,004$;

ОШ=3,3 (95% ДИ:1,4;7,5)). Проведение ВХТ с ауто - ТГСК повышало риск развития деформации нижних конечностей, но без статистической значимости ($p = 0,08$). Пол и возраст на момент постановки диагноза НБЛ не повышали риск развития деформации нижних конечностей.

Деформация позвоночника

Деформация позвоночника была выявлена у 35/113 пациентов (31%). Восемь пациентов (22,9%) имели в дебюте заболевания ЭК, у двоих пациентов (6%) опухоль распространялась в позвоночный канал без сдавления спинного мозга (менее чем 1/3), нейрохирургическое вмешательство проводилось 3 пациентам (9%). Операция торакотомическим доступом проводилась 5 пациентам (14,3%). Лучевая терапия с захватом тел позвонков была у 10 пациентов (28,6%). В результате одномерного анализа значимыми факторами риска, влияющими на развитие деформации позвоночника, явились хирургическое лечение и распространение опухоли в позвоночный канал: нейрохирургическая операция ($p = 0,028$), торакотомия ($p = 0,023$; ОШ = 6,3 (1,2; 34,4)), ЭК спинного мозга ($p = 0,022$; ОШ=4,3 (1,3; 14,4)). Пол и возраст на момент постановки диагноза НБЛ статистически значимо не повышали риск деформации позвоночника.

Нарушение костной минеральной плотности костной ткани и переломы костей скелета

Нарушение костной минеральной плотности и переломы костей скелета были обнаружены у 23/114 пациентов (20%). Переломы костей скелета в этой группе встречались у 10/114 (8,8%): перелом фаланг пальцев ($n=4/10$), перелом костей голени ($n=3/10$), компрессионный перелом тел позвонков ($n=2/10$), перелом костей черепа (1/10); выявление остеопении по данным денситометрии у 10/23, также наблюдались двусторонний асептический некроз шеек бедер ($n=1/23$), деструктивные изменения тел позвонков ($n=5/23$). Высокодозная ХТ с ауто-ТГСК проведена в 73,9% (ТРЕОМЕЛ $n=13/17$, СЕМ $n=4/17$). Факторами риска развития нарушений костной минеральной плотности и переломов костей скелета при одномерном анализе явились проведение ВХТ с ауто-ТГСК ($p = 0,022$; ОШ = 3,1 (95% ДИ: 1,1; 8,7)), сопутствующая патология почек ($p < 0,001$; ОШ = 7,8 (95% ДИ: 2,4; 24,9)). Пациенты с возрастом на момент постановки НБЛ старше 12 месяцев (78,3%) имеют статистически значимо ($p = 0,018$; ОШ=3,5 (95% ДИ: 1,2; 10,1)) более высокий шанс развития данной патологии костей скелета в 3,5 (95% ДИ: 1,2; 10,1) раза, чем пациенты младше 12 месяцев.

Нарушение роста

Нарушение роста выявлено 18/104 случаев (17%). Высокодозная ХТ с ауто-ТГСК проводилась в 72% (ТРЕОМЕЛ $n=11/13$, СЕМ $n=2/13$), ЛТ на область позвоночника проводилась

в 38,9% (n=7/18). Все пациенты были осмотрены эндокринологом, показаний к назначению заместительной терапии не было, уровень гормона роста был в норме. У пациентов с нарушением роста выявлены сочетанные патологии костно-мышечной системы: закрытие зон роста (n=4), деформация позвоночника (n=5), деформация нижних конечностей (n=9), укорочение одной конечности (n=4), эпифизиолиз головок бедренной кости (n=4). В результате проведения одномерного анализа было выявлено, что значимыми факторами риска развития нарушения роста явилось проведение ЛТ на область позвоночника ($p = 0,042$; ОШ = 3,6 (1,2; 11,1)), ВХТ с ауто-ТГСК ($p = 0,027$; ОШ = 3,3 (95% ДИ: 1,1; 10,2)); возраст старше 12 месяцев ($p = 0,001$; ОШ = 9,2 (95% ДИ: 2; 42,5) и возраст старше 36 месяцев ($p = 0,029$; ОШ = 3,5 (95% ДИ: 1,2; 10,3)).

Патология пищеварительной системы

Проанализированы данные 117/119 пациентов (98%). Патология пищеварительной системы выявлена у 54/117 (46%) больных: спаечная кишечная непроходимость в 1,7% (n=2/117), диарея в 3,4% (n=4/117), синдром раздраженного кишечника в 4% (n=5/117), хронический гастродуоденит в 6,8% (n=8/117), запоры в 13% (n=15/117), заболевание билиарных путей в 14,5% (n=17/117), ФНГ печени в 22% (n=26/117).

Фокальная нодулярная гиперплазия печени выявлена у 26/117 пациентов (22%). Диагноз был установлен на основании ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гепатоспецифическим контрастом. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ была выполнена 16 больным для исключения метастатического рецидива/прогрессии НБЛ с поражением печени. Высокодозная ХТ с ауто-ТГСК в этой группе проводилась 15 пациентам (58%), ЛТ на область брюшной полости в 6 случаев (23%). В результате одномерного анализа, который включал возраст пациента, проведение ЛТ или ВХТ с аутоТГСК, статистически значимых факторов риска развития ФНГ печени у детей и подростков, перенесших НБЛ не выявлено. Кумулятивная вероятность развития ФНГ печени через 5 и 10 лет после постановки диагноза составила 10,3 (95% ДИ: 6; 17,4) и 23,1 (95% ДИ: 15,8; 33,2) в группе пациентов, перенесших НБЛ промежуточного и высокого риска (Рисунок 9).

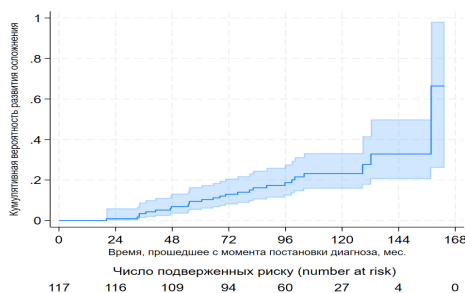


Рисунок 9 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития ФНГ печени с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ группы промежуточного и высокого риска. Примечания: ДИ, доверительный интервал

Патология мочевыделительной системы

Проанализированы данные 114/119 (96%) пациентов. Патология мочевыделительной системы выявлена в 52/114 случаях (46%): ХБП ≥ 2 стадии (n=33/52), кисты в почках (n=17/52), наличие одной почки после нефрэктомии (n=10/52), афункциональность почки (n=6/52), тубулоинтерстициальный нефрит (n=6/52), уменьшенный объем одной почки (n=5/52). Часть пациентов имели сочетанную патологию почек (n=21). Нефрэктомия проводилась в 19% (n=10/52), ЛТ на область брюшной полости в 23% (n=12/52), ВХТ с ауто-ТГСК в 63% (n=33/52) случаях: СЕМ в 21% (n=7/33), TREOMEL в 79% (n=26/33).

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 2 стадии была выявлена у 33/73 пациентов (45%). При ХБП ≥ 2 стадии скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца равнялась ≤ 89 мл/мин/1,73м². Медиана СКФ по формуле Шварца для пациентов с ХБП ≥ 2 стадии составляла 79 мл/мин/1,73м² (разброс 59-89) в анализируемой группе. Пациентам с ХБП почек ≥ 2 стадии проводилась нефрэктомия или операция, приведшая к блоку функции почки и ее склерозу в 9% (n=3/33), ЛТ на область брюшной полости в 24% (n=8/33), ВХТ с ауто-ТГСК в 60,6% (n=20/33): СЕМ в 5% (n=1/20), TREOMEL в 95% (n=19/20). В результате одномерного анализа, который включал возраст пациента на момент постановки диагноза НБЛ, проведение ЛТ на область почек или ВХТ с аутоТГСК, статистически значимых факторов риска развития ХБП у детей и подростков, перенесших НБЛ не выявлено.

Кисты в почках

Кисты в почках были обнаружены у 17/115 пациентов (15%). Диагноз установлен на основании данных УЗИ почек, КТ ОБП и забрюшинного пространства с внутривенным КУ. В этой группе ЛТ на область брюшной полости у 29% (n=5/17) пациентов, ВХТ с ауто-ТГСК у 65% (n=11/17): по схемам СЕМ в 36% (n=4/11), TREOMEL в 64% (n=7/11). Полногеномное секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из периферической крови пациента, в целях поиска герминальных мутаций в генах, ассоциированных с синдромами предрасположенности к опухолям, проводилось 6/17 (35%) пациентам с кистами в почках. При этом патогенный вариант в сайте сплайсинга гена *PKHD1* с.7264Т > G в рамках аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек был выявлен в одном случае. В результате одномерного анализа, который включал возраст пациента, проведение ЛТ или ВХТ с аутоТГСК, статистически значимых факторов риска развития кист почек у детей и подростков, перенесших НБЛ не выявлено. Однако возраст старше 12 месяцев на момент постановки диагноза НБЛ

повышал риск развития кист в почках, но статистически не значимо ($p = 0,07$). Кумулятивная вероятность развития кист почек у детей через 5 и 10 лет после постановки диагноза НБЛ составила 0,9% (95% ДИ: 0,1;6,1) и 15,5 % (95% ДИ: 8,9; 26,3), соответственно (Рисунок 10).

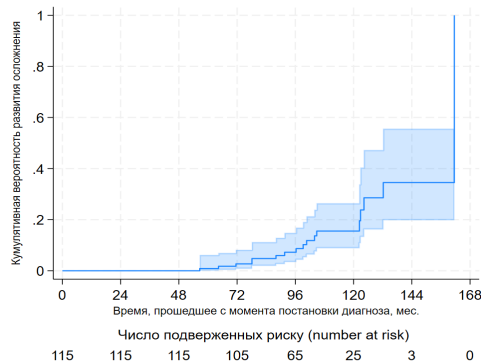


Рисунок 10 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития кист почек с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ промежуточной и высокой группы риска. Примечания: ДИ, доверительный интервал

Нарушение слуха

Для оценки функции слухового анализатора были проанализированы данные у 109/119 пациентов (92%), группу исключенных из анализа составили пациенты, которые не были консультированы сурдологом и не прошли аудиологический скрининг (по причине отказа родителей). Тугоухость обнаружена у 49/109 больных (45%): 1 степень в 73,5% (n=36), 2 степень – 20,4% (n=10), 3 степень – 4,1% (n=2), 4 степень – 2% (n=1). Слухопротезирование применялось у 3/49 пациентов (6%) со 2-3 степенью тугоухости. Платиносодержащие курсы ПХТ получили все пациенты с тугоухостью, в 47/49 (96%) случаев применялся цисплатин, в 8/49 (4%) случаев карбоплатин. Пациенты могли получить сочетанные курсы с циплатином и карбоплатином (n=7). Лучевая терапия на область головы проводилась 3/49 пациентам (6%). При одномерном анализе показано, что применение цисплатина в курсовой дозе более 400 мг/м² повышает шанс развития нарушения слуха в 3,7 раз (95% ДИ: 1,45; 9,1) в сравнении с группой пациентов, получившие курсовую цисплатина ≤ 399 мг/м². Статистически значимым фактором, влияющим на нарушение слуха, явился так же возраст старше 12 месяцев на момент постановки НБЛ ($p = 0,034$; ОШ 95%-й ДИ 2,3 (1,1;5,0)). В результате проведения многофакторного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса статистически значимых факторов, выявленных при одномерном анализе, влияющих на развитие тугоухости, обнаружено не было. Кумулятивная вероятность нарушения слуха у пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска через 5 и 10 лет после постановки диагноза составила 19,3 (95% ДИ: 13,1; 28,1) и 50,8 (95% ДИ: 40,3; 62,2), соответственно (Рисунок 11).

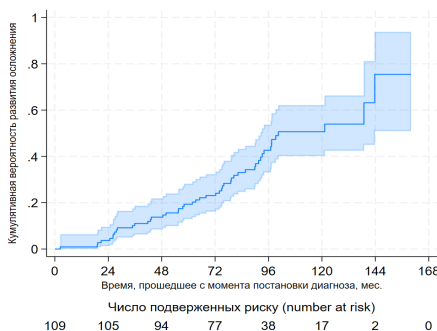


Рисунок 11 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности нарушения слуха с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ промежуточной и высокой группы риска. Примечания: ДИ, доверительный интервал

Патология эндокринной системы

Проанализированы данные 116/119 (97%) пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска. В ходе анализа патология со стороны эндокринной системы выявлена в 35% случаев (n=41/116) и была представлена: патологией щитовидной железы (n=40), нарушением репродуктивной функции (n=7), нарушением метаболизма (n=3).

Патология щитовидной железы

Патология со стороны щитовидной железы была выявлена в 98% случаев (n=40/41) из всех пациентов с эндокринной патологией в группе промежуточного и высокого риска. Наиболее часто был установлен диагноз – первичный гипотиреоз (n=34, 85%) и доброкачественные узлы щитовидной железы (n=12, 30%). В этой группе ^{131}I -МЙБГ терапия проводилась в 35% (n=14/40) случаев, ВХТ с ауто-ТГСК в 67,7% (n=27/40) по схемам: СЕМ в 7% (n=2/27), TREOMEL в 93% (n=25/27), ЛТ на область головы и шеи в 7,5% (n=3/40). В результате одномерного анализа значимыми факторами риска, влияющими на развитие патологии щитовидной железы, явились проведение ВХТ с ауто-ТГСК ($p = 0,020$; ОШ = 2,6 (95% ДИ: 1,2; 5,7)) и ^{131}I -МЙБГ терапии ($p < 0,001$; ОШ = 13,1 (95% ДИ: 3,5; 49,3)). Статистически значимых различий между пациентами мужского, женского пола и разных возрастных групп не было выявлено. В результате многофакторного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что проведение ^{131}I -МЙБГ терапия статистически значимо ($p < 0,001$) повышало риск развития патологии щитовидной железы в 5,22 раза (95% ДИ: 2,49; 10,95), в то время как выполнение ВХТ с ауто-ТГСК не оказывало статистически значимого влияния на развитие выявленного осложнения ($p = 0,731$). Кумулятивная вероятность развития патологии щитовидной железы через 5 и 10 лет после постановки диагноза НБЛ в группе пациентов промежуточного и высокого риска составили 15,5 % (95% ДИ: 10,1; 23,5) и 39,7 % (95% ДИ: 29,9; 51,3), соответственно (Рисунок 12).

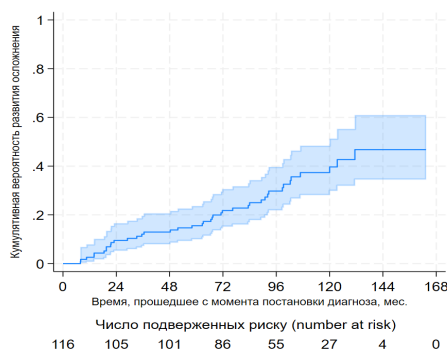


Рисунок 12 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития патологии щитовидной железы с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ промежуточной и высокой группы риска. Примечания: ДИ, доверительный интервал

Различия в кумулятивной вероятности развития патологии щитовидной железы в зависимости от проведения ^{131}I -МЙБГ терапии являются статистически значимыми: через 10 лет после постановки диагноза НБЛ кумулятивная вероятность развития патологии щитовидной железы после ^{131}I -МЙБГ терапии составляет 76,5 % (95% ДИ: 55,1; 92,7) против 32,9 % (95% ДИ: 22,9; 45,9) в группе пациентов без ^{131}I -МЙБГ терапии (лог-ранг тест, $p < 0.001$) (Рисунок 13). Статистически значимой разницы между кривыми кумулятивной вероятности у пациентов в зависимости от проведения ВХТ с ауто -ТГСК обнаружено не было (лог-ранг тест, $p = 0.064$).

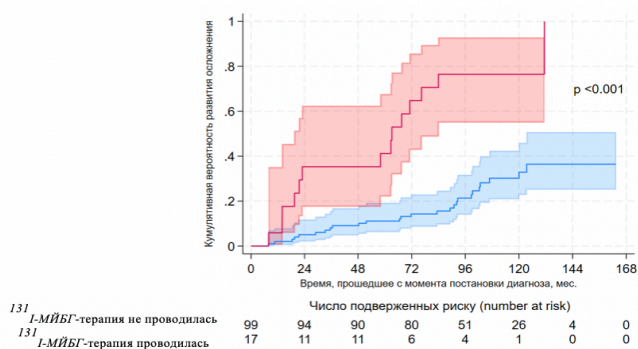


Рисунок 13 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития патологии щитовидной железы у пациентов НБЛ группы промежуточной и высокой группы риска с ^{131}I -МЙБГ терапией (красная линия и красная область 95% ДИ) и без нее (синяя линия и синяя область 95% ДИ)

Осложнения со стороны других органов и систем

В таблице 3 представлены другие редкие патологии со стороны внутренних органов и систем у детей и подростков, перенесших НБЛ групп промежуточного и высокого риска (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости и характер ОПЭ терапии у детей и подростков, перенесших НБЛ групп промежуточного и высокого риска

Патологии (количество проанализированных случаев, абс, %)	Количество пациентов (абс, %)
Патология дыхательной системы, 108/119, 90%	29/108, 27%
Одышка при физических нагрузках	12/108, 11%
Рецидивирующий бронхит	18/108, 17%
Рецидивирующая пневмония	1/108, 1%
Патология нервной системы, 107/119, 90%	14/107, 13%
Симптоматическая эпилепсия	1/107, 0,93%
Пирамидный синдром	1/107, 0,93%
Периферическая полинейропатия	5/107, 4,7%
Парез	5/107, 4,7%
Моноплегия	1/107, 0,93%
Радикулярный синдром	1/107, 0,93%
Патология зрительной системы, 113/119, 95%	14/113, 12,3%
Синдром Горнера:	7/14, 50%
-до операции	4/7, 57%
-после операции	2/7, 29%
-после постановки ЦВК	1/7, 1%
Косоглазие	4/14, 29%
Частичная атрофия зрительного нерва	2/14, 14%
Сухость роговицы	1/14, 7%
Амблиопия	1/14, 7%
Патология сердечно-сосудистой системы, 112/119, 94%	15/112, 13 %
Артериальная гипертензия	4/15, 27%
Вторичная кардиомиопатия	2/15, 13%
Различные виды аритмии	10/15, 67%
Клапанные нарушения	4/15, 27%
- недостаточность митрального клапана	3/4
- стеноз аортального клапана	1/4

Вторичные доброкачественные образования

Вторичные доброкачественные образования (ВДО) были обнаружены у 7/119 пациентов (5,8%). В общей структуре ВДО преимущественно представлены остеохондромами $n=6/119$ (5%), пиломатриксомой кожи шеи $n=1/119$ случае (0,8%). Кумулятивная вероятность ВДО через 5 лет и 10 лет после постановки диагноза в общей группе пациентов составляет 0,9% (95% ДИ:0,1;5,9) и 7,1 % (95% ДИ:3,4; 14,5) (Рисунок 14).

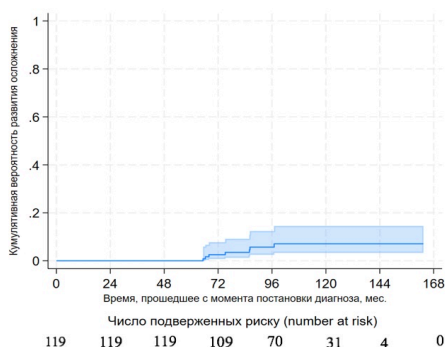


Рисунок 14 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития ВДО с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ промежуточной и высокой группы риска. Примечания: ДИ, доверительный интервал

Вторичные злокачественные опухоли

Вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) выявлены у 5/119 пациентов (4%). В общей структуре ВЗО отмечались вторичный миелоидный лейкоз, $n=2$ (40%), папиллярный рак щитовидной железы, $n=2$ (40%), периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (пекома), $n=1$ (20%). В результате одномерного анализа значимых факторов риска не выявлено. Однако проведение ВХТ с ауто-ТГСК повышает риск развития ВЗО, но статистически не значимо ($p=0,059$). При этом различия в кумулятивной вероятности развития ВЗО в группе пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска в зависимости от проведения ВХТ с ауто-ТГСК являются статистически значимыми: через 10 лет после постановки диагноза данный показатель составляет 0 % (95% ДИ: 22,9; 45,9) у пациентов, которым не проводили ВХТ с ауто-ТГСК против 8,2% (95% ДИ: 3,5; 18,6) у пациентов, которым данную терапию проводили ($p=0,035$; Рисунок 15).

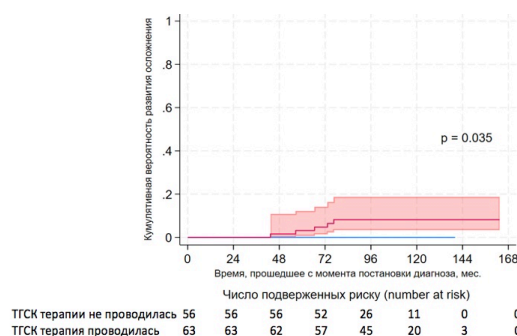


Рисунок 15 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития ВЗО у пациентов с НБЛ промежуточной и высокой группы риска, в зависимости от проведения ВХТ с ауто-ТГСК (красная линия и красная область 95% ДИ) и без ВХТ с ауто-ТГСК (синяя линия и синяя область 95% ДИ)

Кумулятивная вероятность развития ВЗО через 5 и 10 лет после постановки диагноза в общей группе пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска повышалась в течение длительного периода наблюдения и составила 1,7 % (95% ДИ: 0,4; 6,5) и 4,4% (95% ДИ: 1,9; 10,3), соответственно (Рисунок 16).

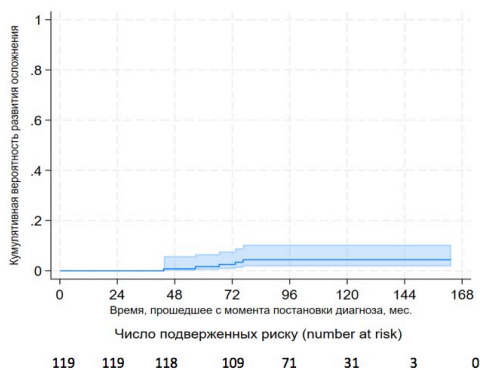


Рисунок 16 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной вероятности развития ВЗО с 95% ДИ у пациентов, перенесших НБЛ промежуточной и высокой группы риска

Влияние отдаленных побочных эффектов на социальную адаптацию пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию

В работе была проведена оценка социальной адаптации на основании проведения анкетирования родителей. Проанализировано 459/518 (89%) анкет. Нарушение социальной адаптации выявлено у 135/459 (29%). В 22% (n=81/368) нарушение социальной адаптации наблюдалось у пациентов группы низкого риска против 59% (n=54/91) пациентов группы промежуточного/высокого риска (Рисунки 17 и 18).

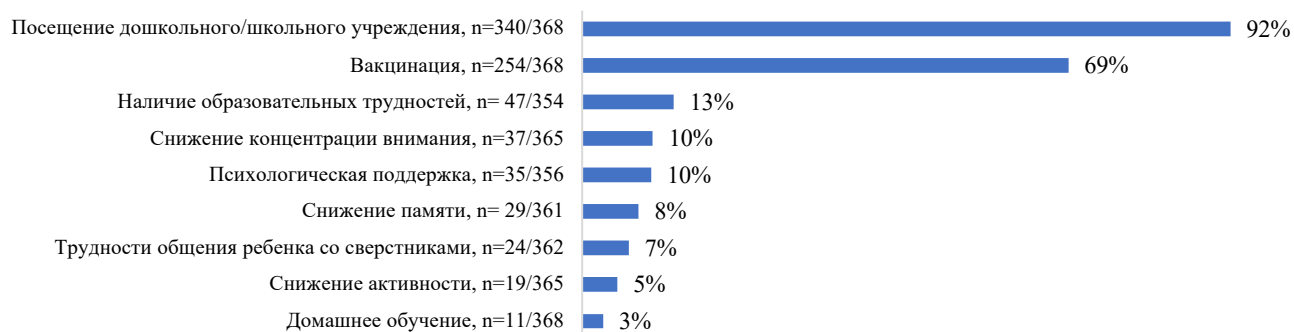


Рисунок 17 – Общая структура социальной адаптации пациентов с НБЛ группы низкого риска

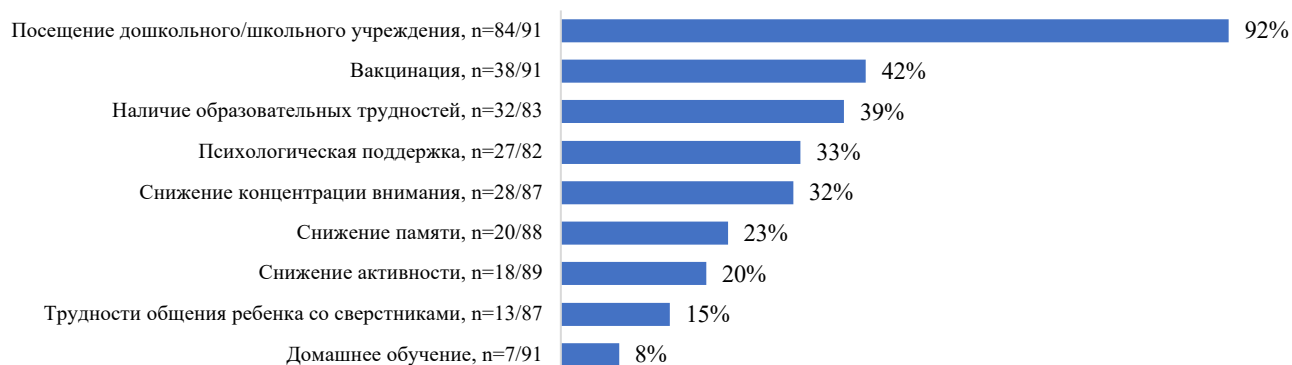


Рисунок 18 – Общая структура социальной адаптации пациентов с НБЛ группы промежуточного и высокого риска

При анализе полученных данных показано, что пациенты группы промежуточного и высокого риска статистически значимо чаще имели снижение памяти ($p < 0,001$), снижение активности ($p < 0,001$), нарушение концентрации внимания ($p < 0,001$), образовательные трудности ($p < 0,001$), проблемы с коммуникацией ($p = 0,011$), необходимость в психологической поддержке ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами группы низкого риска. У пациентов, перенесших терапию по поводу НБЛ и имевших более двух ОПЭ, статистически значимо чаще отмечались снижение памяти ($p < 0,001$), снижение активности ($p < 0,001$), нарушение концентрации внимания ($p < 0,001$), образовательные трудности ($p < 0,001$), необходимость обучения на дому ($p < 0,001$), сложности во взаимодействии со сверстниками ($p < 0,001$), а также потребность в психологической поддержке ($p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска нарушения социальной адаптации у детей и подростков, перенесших НБЛ

Параметр	Группа низкого риска (n, %)	Группа промежуточного /высокого риска (n, %)	p-value	Менее двух ОПЭ (n, %)	Более двух ОПЭ (n, %)	p-value
Снижение памяти	8% (n=29/361)	23% (n=20/88)	$p < 0,001$	7% (n=23/336)	26% (n=26/99)	$p < 0,001$
Снижение активности	5% (n=19/365)	20% (n=18/89)	$p < 0,001$	4,4% (n=15/339)	22% (n=22/101)	$p < 0,001$
Нарушение концентрации внимания	10% (n=37/365)	32% (n=28/87)	$p < 0,001$	8,2% (n=28/341)	38% (n=37/97)	$p < 0,001$
Образовательные трудности	13% (n=47/354)	39% (n=32/83)	$p < 0,001$	13,7% (n=45/327)	35% (n=34/96)	$p < 0,001$
Проблемы с коммуникацией	7% (n=24/362)	15% (n=13/87)	$p = 0,011$	6% (n=19/334)	18% (n=18/101)	$p < 0,001$
Психологическая поддержка	10% (n=35/356)	33% (n=27/82)	$p < 0,001$	9% (n=30/333)	35% (n=32/91)	$p < 0,001$
Домашнее обучение	3% (n=11/368)	8% (n=7/91)	$p = 0,063$	1,8% (n=6/336)	12% (n=12/103)	$p < 0,001$

Выводы

1. Отдаленные побочные эффекты со стороны различных органов и систем развиваются у 55% детей и подростков, перенесших терапию по поводу НБЛ. В структуре ОПЭ преобладают патологии со стороны костно-мышечной системы (39%), пищеварительной системы (23%), мочевыделительной системы (19%), эндокринной системы (11%).

2. В группе пациентов с НБЛ низкого риска ОПЭ встречаются менее чем у половины больных (44%) при медиане количества поздних осложнений на одного пациента – 1 (разброс 1 – 5). Наиболее частым ОПЭ в группе низкого риска явились патология костно-мышечной (26%), пищеварительной системы (16%), мочевыделительной системы (11,3%). Выявлена значимая взаимосвязь с проведением ПХТ и патологией зубов ($p = 0,004$) и пищеварительной системы ($p = 0,005$). Структурные изменения печени у больных с 4S стадией НБЛ чаще наблюдались после проведения ХТ ($p < 0,001$) и ЛТ ($p = 0,004$). К факторам риска развития деформации позвоночника у пациентов группы низкого риска относилось выполнение нейрохирургического вмешательства ($p < 0,001$), торакотомии ($p < 0,001$), распространение опухоли в позвоночный канал ($p < 0,001$).

3. У большинства пациентов с НБЛ промежуточной и высокой группы риска (92%) при длительном катемнестическом наблюдении выявлялись ОПЭ терапии с медианой количества поздних осложнений 3 (разброс 1 – 7). Наиболее частым ОПЭ в данной группе явились патология костно-мышечной (78%), пищеварительной системы (46%), мочевыделительной системы (46%), нарушение слуха (45%), патология эндокринной системы (35%).

А) В структуре патологии костно-мышечной системы в группе пациентов с НБЛ промежуточного и высокого риска были патология зубов (66%), деформация нижних конечностей (41%), деформация позвоночника (39%), нарушение минеральной плотности

костной ткани и переломов костей скелета (20%), нарушение роста (17%). Факторами риска развития патологии костно-мышечной системы у пациентов группы промежуточного и высокого риска явились 1) проведение ВХТ с ауто-ТГСК при стоматологических проблемах ($p = 0,029$), при снижении минеральной плотности костной ткани и переломах костей скелета ($p = 0,022$); 2) патология почек при деформации нижних конечностей ($p = 0,004$) и при снижении минеральной плотности костной ткани и переломах костей скелета ($p < 0,001$); проведение нейрохирургического вмешательства ($p = 0,028$), торакотомии ($p = 0,023$) и интраканального распространения более чем на 33% опухоли ($p = 0,022$) при деформации позвоночника; риск нарушения роста (17%) повышает применение ВХТ с ауто-ТГСК ($p = 0,027$); задержка роста дополнительно обусловлена облучением тел позвоночника ($p = 0,042$).

Б) Нарушение слуха было выявлено у 45% пациентов с НБЛ в группе промежуточного и высокого риска. Факторами риска развития нарушения слуха является применение цисплатина более 400 мг/м² ($p = 0,004$).

В) В структуре нарушений эндокринной системы в группе промежуточного и высокого риска наиболее частой была патология щитовидной железы (98%). Риск развития патологии щитовидной железы повышается при наличии таких факторов как проведение ¹³¹I-МЙБГ терапии ($p < 0,001$) и ВХТ с ауто-ТГСК ($p = 0,002$);

4. Вторичные опухоли у пациентов с НБЛ групп промежуточного и высокого риска встречались в 1,4% случаев. В структуре ВДО опухолей подавляющее большинство представлено остеохондромами ($n=6/7$, 86%). В структуре ВЗО наблюдались такие опухоли как вторичный миелоидный лейкоз ($n=2/119$), папиллярный рак щитовидной железы ($n=2/119$), периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль ($n=1/119$).

5. Наличие более двух ОПЭ, терапия в рамках промежуточной и высокой группы риска приводит к нарушению социальной адаптации у 29% детей и подростков. В общей группе пациентов наблюдались: снижение памяти в 11%, снижение активности в 8%, нарушение концентрации внимания в 14%, образовательные трудности в 18%, проблемы с коммуникацией в 8%, психологическая поддержка в 14%, домашнее обучение в 4%. Наибольшая частота встречаемости снижения адаптации отмечается в группах пациентов промежуточного и высокого риска 59%.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам, завершившим лечение по поводу НБЛ, показано проведение длительного катамнестического наблюдения и обследования в зависимости от анатомических характеристик опухоли и объема проведенной терапии.

2. Учитывая широкий спектр ОПЭ терапии у пациентов группы высокого и промежуточного риска показано совместное ведение со смежными специалистами, в том числе с участием различных профильных медицинских центров.

3. Необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на раннее выявление ОПЭ с целью своевременной терапии, включая беседы с родителями о возможных рисках развития ОПЭ до начала терапии, на этапах лечения и после завершения терапии по поводу НБЛ.

4. С целью осуществления своевременной диагностики тугоухости у детей и подростков после терапии по поводу НБЛ группы промежуточного и высокого риска показано проводить ежегодно аудиометрию и консультацию сурдолога.

5. С целью выявления эндокринных осложнений у пациентов с НБЛ необходима регулярная оценка уровня гормонов щитовидной железы и половых желез, пальпация щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, осмотр эндокринолога. Для исключения патологии репродуктивной системы необходима оценка полового созревания эндокринологом, гинекологом.

6. Пациентам, развившим ВЗО и ВДО, кисты в почках, показано проведение генетических исследований, направленных на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию данных образований.

7. Повышенная необходимость в психологической поддержке пациентов группы промежуточного и высокого риска требует своевременной консультации психолога на всех этапах лечения и после завершения терапии.

8. Применение алгоритмов плана катамнестического наблюдения, диагностики ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ позволяет использовать его не только детскими онкологами, но и врачами общей практики. Разработанные алгоритмы помогут своевременно профилактировать развитие тяжелой степени выраженности ОПЭ и назначить необходимое лечение данной группе больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Случай развития вторичного миелоидного лейкоза у пациента с нейробластомой / Уталиева Д.Т., Калинина И.И., Качанов Д.Ю., Евсеев Д.А., Щербаков А.П. и др. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. — 2020. — С. 105-113
2. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска и использованием химерных антител ch14.18 / Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. — 2020. — С. 173-188
3. Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ¹³¹I- МЙБГ-терапии: описание клинического наблюдения и обзор литературы / Д.Т. Уталиева, С.Б. Бабаханова, Е.Ю. и др. // **Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского**. — 2021. — Т. 100. — Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ¹³¹I- МЙБГ-терапии. — № 3. — С. 258-266.
4. Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы) / Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, Д.Ю., Т.В. Шаманская и др. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 124-133.
5. Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра / Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. — 2024. — Т. 23. — № 3. — С. 59-67.

6. Патент РФ № 2024625234, 14.11.2024. Уталиева Д.Т., Шаманская Т.В. Электронная база данных «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков»

7. Social adaptation of patients with high-risk neuroblastoma after completion of therapy: results of a survey of parents (pilot project)/ Utalieva D. T., Yadgarov M. Ya, Kachanov D. Yu, Shamanskaya T.V // **56th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2024)** | October 17-20, 2024 | Honolulu, Hawaii, 2024.

8. Long-term complications in survivors of neuroblastoma of the intermediate/high risk group/ Dinara Utalieva, Denis Kachanov, Tatyana Shamanskaya // **Advances in Neuroblastoma Research Association ANR 2025** in Washington DC from May 25th – 28th, 2025, 2025.

9. Long-Term Complications in Survivors of Neuroblastoma: Clinical Data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology/ Dinara Utalieva, Denis Kachanov, Tatyana Shamanskaya // **SIOP ASIA 2025**, 2025.

Список сокращений

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

БСВ - бессобытийная выживаемость ОВ – общая выживаемость

ВХТ – высокодозная химиотерапия

ВЗО – вторичные злокачественные опухоли

ВДО – вторичные доброкачественные опухоли

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественное (-ые) новообразование (-ия)

КУ – контрастное усиление

ЛТ - лучевая терапия

ЛРНЦ - Лечебно-реабилитационный научный центр

МВП – мочевыводящие пути

МРТ – магнитно-резонансная томография

НБЛ – нейробластома

ОПЭ – отдаленные побочные эффекты

ОШ – отношение шансов

ПХТ – полихимиотерапия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм.Рогачева» МЗ РФ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия

ХТ – химиотерапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦВК - центральный венозный катетер

ЭК- эпидуральная компрессия

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

¹³¹I-МЙБГ - ¹³¹I-метайодбензилгуанидин (¹²³I-МЙБГ - ¹³¹I-метайодбензилгуанидин)

13-цисРК – 13-цис ретиноевая кислота

GPOH - German Society for Pediatric Oncology and Hematology

СЕМ - carboplatin, etoposide, melphalan (карбоплатин, этопозид, мелфалан)

SIOPEN - International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma (Международная европейская педиатрическая онкологическая группа по изучению нейробластомы)

TreoMel - treosulfan, melphalan (треосульфан, мелфалан)