

Нейробластома у детей: что изменилось в XXI веке

А.Р. Волкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>, alinarsali@gmail.com

Х.М. Вахитов¹, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Э.Л. Рашитова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>, elina.rashitova@gmail.com

А.М. Закирова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>, azakirova@gmail.com

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Резюме

В структуре онкологической заболеваемости детского возраста нейробластома занимает 4-е место. Данная опухоль впервые была описана в 1865 г. немецким ученым Рудольфом Вирховым и считается самым частым экстракраниальным злокачественным новообразованием у детей. Нейробластома обладает уникальной способностью к повышению уровня дифференцировки клеток с трансформацией в ганглионеврому. В отдельных случаях заболевание может протекать бессимптомно и завершаться самостоятельной регрессией или созреванием до доброкачественной опухоли. Однако нередко нейробластома имеет агрессивное течение с ранним метастазированием. В связи с неоднозначностью клинической симптоматики первичная диагностика нейробластом у детей требует от педиатра онкологической настороженности относительно таких симптомов, как увеличение размеров и асимметрия живота, неврологическая симптоматика, болевой синдром и дизурические расстройства. У пациентов группы низкого риска при минимальной терапии, включающей только хирургическое лечение, удается достичь долгосрочной выживаемости более чем в 90% случаев. Сохранение таких же высоких показателей выживаемости в группе промежуточного риска возможно только при использовании современных схем полихимиотерапии в сочетании с хирургическим лечением и в ряде случаев лучевой терапии. Пациенты группы высокого риска нуждаются в комбинации описанных методов совместно с аутологичной или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом показатели долгосрочной общей выживаемости не превышают 50%. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с локализованной стадией заболевания в возрасте до 1 года. В статье описаны особенности развития опухоли, течения заболевания, а также трансформация диагностического поиска и терапевтической тактики ведения от прошлого к настоящему.

Ключевые слова: нейробластома, дети, клиника, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Волкова АР, Вахитов ХМ, Рашитова ЭЛ, Закирова АМ. Нейробластома у детей: что изменилось в XXI веке. *Медицинский совет*. 2024;18(10):106–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroblastoma in children: What has changed in the 21st century

Alina R. Volkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>, alinarsali@gmail.com

Khakim M. Vakhitov¹, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Elina L. Rashitova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>, elina.rashitova@gmail.com

Alfiya M. Zakirova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>, azakirova@gmail.com

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Trakt, Kazan, 420011, Russia

Abstract

Among the childhood cancers, neuroblastoma ranks fourth. This tumour is considered the most common extracranial malignant neoplasm in children and was first described in 1865 by the German scientist Rudolf Virchow. Neuroblastoma has the unique ability to undergo increased cell differentiation and transform into ganglioneuroma. In some cases, the disease can be asymptomatic and may undergo spontaneous regression or maturation into a benign tumour. However, neuroblastoma often has an aggressive course with early metastasis. Due to the ambiguity of clinical symptoms, the primary diagnosis of neuroblastoma in children requires pediatricians to be acutely aware of oncological emergencies and initial signs such as increased abdominal size and asymmetry, neurological symptoms, pain, and dysuria. In low-risk patients, minimal therapy, including surgery alone, achieves long-term survival in more than 90% of cases. Achieving similarly high survival rates in the intermediate-risk group is possible only with the use of modern polychemotherapy regimens in combination with surgical treatment and, in some cases, radiation therapy. High-risk patients require a combination of the aforementioned methods together with autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, with long-term overall survival rates not exceeding 50%. The most favorable prognosis is seen in patients with localised disease under the age of one year. This article describes the features of tumour development, the course of the disease, and the evolution of diagnostic and therapeutic strategies from the past to the present.

Keywords: neuroblastoma, children, clinic, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Volkova AR, Vakhitov KhM, Rashitova EL, Zakirova AM. Neuroblastoma in children: What has changed in the 21st century. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):106–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-255>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) у детей – это злокачественная опухоль эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы [1]. Впервые описана в 1865 г. немецким ученым R. Virchow, который назвал ее детской глиомой. Позднее, в 1910 г., J. Wright показал, что новообразования забрюшинного пространства и заднего средостения морфологически схожи с незрелой примитивной нервной тканью и предложил название НБ. В 1927 г. H. Cushing и S. Wolbach продемонстрировали, что не все НБ злокачественные, в редких случаях они становятся доброкачественными ганглионевромами, которые могут исчезать сами по себе. НБ обладает уникальной способностью к повышению уровня дифференцировки клеток с трансформацией в ганглионеврому. В отдельных случаях заболевание может протекать бессимптомно и завершаться самостоятельной регрессией или созреванием до доброкачественной опухоли¹. Однако нередко НБ имеет агрессивное течение с ранним метастазированием.

До середины XX в. диагностика НБ ограничивалась патоморфологическими исследованиями опухолевой ткани, а лечение заключалось в хирургическом удалении. С 1950-х гг. начинает активно развиваться лекарственная и лучевая терапия (ЛТ) онкологических заболеваний, добавление этих опций несколько улучшило результаты лечения пациентов с НБ, особенно с не полностью удаленной опухолью. В 1980-е гг. сделан ряд открытий в области биологии опухолей. Обнаружение связи определенных генетических изменений в опухолях с прогнозом заболевания создало предпосылки для разработки более целенаправленных терапевтических стратегий. Им способствовало и развитие в последующие десятилетия лучевых методов диагностики: появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ), а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) и МВIG-сцинтиграфии (метайодбензилгуанидин (МЙБГ) – белок, который поглощается большинством клеток НБ), позволяющих не только определять распространенность НБ, но и оценивать ответ на полученное лечение. В первые десятилетия XXI в. активно разрабатываются и внедряются персонализированные подходы к лечению, основанные на генетических, молекулярных и иммунологических характеристиках опухоли, направленные на конкретные пути ее роста [2]. Современная терапия НБ включает комбинацию хирургического, химиотерапевтического лечения, ЛТ, иммунотерапии и таргетных препаратов, а также поддерживающие и паллиативные меры для улучшения качества жизни пациентов [3].

НБ составляет до 10% всех злокачественных новообразований детского возраста, занимая 4-е место в структуре онкологической заболеваемости у детей [3–6]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 000 детского населения в возрасте 0–14 лет, возрастной пик приходится на детей первых лет жизни (0–5 лет) [1]. Актуальность изучения НБ обусловлена социальной значимостью: несмотря на совместные усилия педиатров, хирургов, онкологов, биологов, генетиков и других специалистов здравоохранения, данная опухоль стабильно занимает 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у детей в экономически развитых странах (до 15%), уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы [1, 7–9]. За последние десятилетия достигнуты существенные успехи в лечении НБ. С 1975 по 2010 г. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) детей с НБ увеличилась с 86 до 95% у пациентов младше 1 года и с 34 до 68% – у детей старше 1 года [10]. Однако среди пациентов высокой группы риска, составляющих около половины всех больных НБ, данный показатель остается низким – 20%, несмотря на применение агрессивного противоопухолевого лечения и таргетной терапии [10, 11].

В статье проанализировано развитие различных научно обоснованных методов диагностики и тактики ведения детей с НБ путем обзора научной литературы, рандомизированных клинических испытаний и метаанализов исследований по детской онкологии.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОБЛАСТОМ

Большинство случаев НБ детского возраста рассматриваются как спорадические [12]. Вклад наследственных факторов в развитие НБ незначителен – до 2% [13]. Проведение технологий полногеномного анализа ассоциаций доказало, что спорадические ненаследственные случаи НБ относятся к сложным заболеваниям, при которых полиморфизм ряда аллелей способствует опухолевой трансформации [13, 14]. Генетические нарушения, лежащие в основе биологической и клинической гетерогенности НБ, могут быть объединены в две группы:

- увеличение числа хромосом без нарушения их структуры;
- сегментарные хромосомные вариации числа копий.

Первая наиболее часто встречается у пациентов первого года жизни и ассоциируется с благоприятным прогнозом заболевания. Вторая обнаруживается у более старших пациентов с агрессивным течением НБ. Почти половина случаев НБ характеризуется дупликацией 17q, в 30% имеется делеция 11q, в 20% – делеция 1p [1, 15]. Ключевой генетической аберрацией в развитии НБ в настоящее время считается амплификация гена *MYCN*, который локализован на 2-й хромосоме и кодирует транскрипционный фактор N-MYC – протоонкоген семейства MYC.

¹ Конева ЕВ. *Нейробластома*. Режим доступа: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/oncologic/neuroblastoma>.

При развитии НБ приблизительно в 20–25% случаев возникает амплификация гена *MYCN* (число повторов – более 10) [15], который был идентифицирован в 1983 г. Установление взаимосвязи его амплификации с неблагоприятным исходом при НБ стало первым объяснением зависимости прогноза НБ от молекулярно-генетических факторов [16]. Повышать риск развития НБ могут как определенные однонуклеотидные полиморфизмы, так и делеции крупных участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Впервые на примере НБ показано, что герминальные микроделеции в локусе 1q21.1 ответственны за ряд спорадических случаев. В этом локусе располагается ген *NBPF23* (Neuroblastoma Breakpoint Family, member 23) [17].

Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических исследований выявлены семейные формы заболевания, при которых имеется агрегация случаев опухолей симпатической нервной системы в семье и генетических синдромов, предрасполагающих к развитию НБ. При этом семейные случаи заболевания НБ могут отсутствовать, так как генетическое событие может происходить *de novo* [13]. Семейные формы НБ гетерогенны даже в пределах одной семьи, могут включать локальные, метастатические формы, а также ганглионевромы. Часть семейных случаев могут сочетаться с такими заболеваниями, как болезнь Гиршпрунга и врожденный синдром центральной гиповентиляции [13, 18–20].

В 2004 г. впервые был описан ген, ответственный за наследственную предрасположенность к НБ, – *PHOX2B* (Paired-like homeobox 2B), расположенный на хромосоме 4 в регионе 4p12. Он кодирует регулятор формирования центральной и нервной системы – транскрипционный фактор из 314 аминокислот. Герминальные мутации в гене *PHOX2B* ответственны менее чем за 10% случаев семейных форм заболевания [13], тип наследования – аутосомно-доминантный [13]. Второй доказанный ген, ответственный за развитие семейных форм НБ, – ген *ALK* – расположен в локусе 2p23 и кодирует рецепторную тирозинкиназу [13]. При НБ в основе изменений этого гена лежат точечные мутации и реже – амплификации. Мутации гена *ALK* ответственны за большинство случаев семейных форм НБ, тип наследования – аутосомно-доминантный. Следует отметить, что иногда они сопровождаются выраженными нарушениями развития, в том числе нейрокогнитивного, что доказывает роль этого гена в формировании нервной системы [1, 13].

Повышение риска возникновения НБ отмечается и при ряде генетических синдромов [13]. К ним относятся синдромы, сопровождающиеся макросомией: синдром Беквита – Видемана, синдром Сотоса (ген *NSD1*), синдром Уивера (ген *EZH2*) и RAS-патии, в основе которых лежат герминальные мутации генов, вовлеченных в сигнальный путь RAS – MAPK: нейрофиброматоз 1-го типа (ген *NF1*), синдром Нунан (ген *PTPN11*), синдром Костелло (ген *HRAS*). В некоторых исследованиях показано вовлечение пути RAS – MAPK в патогенез НБ высокой группы риска [13, 15, 20]. Несмотря на относительную редкость генетической предрасположенности к развитию НБ,

в передовых детских онкологических центрах в команду специалистов, оказывающих помощь пациентам с НБ, включен медицинский генетик², а в клиническую практику внедряются различные генетические тесты, в том числе для поиска герминальных мутаций в генах *ALK* и *PHOX2* [13].

ИЗМЕНЕНИЕ ВЗГЛЯДОВ НА КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОБЛАСТОМ

Врожденная НБ составляет 5% от общего числа пациентов с данным диагнозом и характеризуется благоприятным отдаленным прогнозом. Большинство пациентов стратифицируются в группу низкого риска и не нуждаются в химиотерапии. Однако в ряде случаев при 4S стадии заболевания возможно развитие жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) [21]. Согласно Международной классификации болезней, НБ в детском возрасте принято классифицировать в зависимости от места их возникновения, а стадию заболевания мультифокальных опухолей оценивать по наиболее пораженной стороне, т. е. по объему хирургического вмешательства, и обозначать буквой М [1, 12]. Оценка распространенности процесса при НБ проводится в рамках международной постхирургической системы стадирования INSS (International Neuroblastoma Staging System) [1, 22]. Однако в 2009 г. введена новая предоперационная система стратификации стадирования – INRG (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) с выделением 4 стадий: L1, L2, M и MS, основанная на выявлении факторов риска – IDRF (Image Defined Risk Factors) по данным визуализационных методов исследования – КТ и МРТ [1]. IDRF включают вовлечение опухоли крупных сосудов, нервных стволов, почечной ножки и других факторов, которые могут ограничить объем хирургического вмешательства и предопределить хирургические осложнения [1, 23, 24]. В настоящее время международная система стадирования НБ INSS³ учитывает выявленные по данным КТ и МРТ факторы риска. Грамотное распределение детей с НБ в соответствующие группы риска имеет важное значение для прогноза индивидуального риска пациента при постановке диагноза и выборе наиболее адекватных схем терапии. Также по результатам постоперационного исследования опухоли выделяют степень распространенности процесса [12, 24]. Стратификация детей с НБ по группам риска имеет важное значение при постановке диагноза и выборе терапии.

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОБЛАСТОМ

Клиническая картина заболевания характеризуется неоднородностью симптомов. Так, НБ может протекать бессимптомно и быть случайно обнаруженной при проведении плановых обследований, например, в декретированные сроки. Симптомы НБ зависят от локализации первичной опухоли, степени ее проникновения в прилежащие

² Качанов ДЮ. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2017.

³ Нейробластома. Режим доступа: <https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html>.

органы и ткани и наличия метастазов⁴ [12, 25–28]. Типичные симптомы у детей включают:

- при НБ брюшной полости и забрюшинного пространства:
 - увеличение живота в размерах и (или) пальпируемые опухолевые массы в брюшной полости;
 - болевой синдром;
 - потеря аппетита;
 - раздражительность;
- при НБ средостения:
 - кашель;
 - одышка;
- при проникновении опухоли в спинномозговой канал:
 - неврологические нарушения (парезы, параличи, отек конечностей) из-за сдавления периферических нервных стволов [1, 12, 29–32].

Клиническая картина заболевания в первую очередь обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли, метастазов, степенью инвазии и компрессии прилежащих органов и тканей [1]. Его выявление при проведении диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания при бессимптомном течении может явиться случайной находкой. При обнаружении пальпируемых опухолевых масс проявляется увеличением в размерах живота, болевым синдромом. При локализации опухоли в средостении возможны кашель и одышка. В случаях прорастания в спинномозговой канал наблюдаются парезы, параличи, нарушение функции тазовых органов, отек конечностей [5, 33]. При метастатических формах клиническая симптоматика также варьирует от случайной находки при выполнении обследования до формирования синдромов в зависимости от локализации метастазов:

- анемический синдром – при поражении костного мозга;
- болевой – при наличии метастазов в костях;
- нарушение зрения или его потеря – при поражении орбиты;
- гепатомегалия – при массивном метастазировании в печень и т. д. [1, 33].

В случаях метастазирования НБ в костный мозг возможно развитие анемического синдрома в орбиту глаза – нарушение зрения вплоть до полной слепоты, экзофтальм, темные круги вокруг глаз (гематомы), синдром Горнера (опущение века, сужение зрачка и прекращение потоотделения на одной половине лица)⁵. Наличие и характер паранеопластического синдрома также обуславливает характер клинической симптоматики. НБ представляет собой высокоиммуногенную опухоль, которая наиболее часто сопровождается развитием следующих иммуноопосредованных паранеопластических синдромов:

- первичная и вторичная секреторная диарея;
- запоры;
- артериальная гипертензия;
- опсоклонус-миоклонус синдром и др. [34].

В частности, опсоклонус-миоклонус синдром встречается с частотой 2–4% и известен как синдром танцующих глаз и энцефалопатия Кинсбурна. Указанные симптомы

связаны с поведенческими изменениями, расстройствами сна и когнитивными нарушениями [1, 35].

В связи с неоднозначностью клинической симптоматики первичная диагностика НБ у детей требует от педиатра пристального внимания на приеме. Первоначально симптомы НБ не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания [36]. При локализации объемного образования в области забрюшинного пространства и надпочечника пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе. При первичном осмотре на амбулаторном этапе педиатр может выявить увеличение размеров и асимметрию живота. Напротив, при расположении новообразования в заднем средостении родители пациента указывают на наличие кашля, одышки. При подозрении на пневмонию проведение рентгенографии зачастую может способствовать случайному обнаружению опухоли. В ряде случаев может развиваться синдром Горнера (птоз, миоз и экзофтальм) на стороне поражения при локализации первичного очага в области шеи и задне-верхнего средостения. При расположении НБ в области малого таза могут развиваться болевой синдром, нарушение мочеиспускания и констипация.

В связи с этим при первичном осмотре ребенка необходимо:

- тщательно собрать семейный анамнез;
- выслушать все жалобы: время их появления, динамику развития симптомов, состояние памяти, зрения, слуха;
- проанализировать антропометрические данные, включая окружность живота;
- оценить состояние слизистых, кожи и лимфатических узлов;
- пальпировать живот;
- оценить двигательную активность (мышечную силу) и неврологический статус (равновесие, координацию и рефлексы) [12].
- особое внимание направить на визуальную оценку показателей развития и аномалий, которые могут свидетельствовать о наличии генетических синдромов, таких как пятна «кофе с молоком», асимметрия конечностей, аномалии скелета, наличие нейрофибром и др.

При выявлении описанных проявлений необходима онкологическая настороженность и своевременное направление на консультацию к детскому онкологу, гематологу.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК И СТРАТИФИКАЦИЯ ГРУПП РИСКА

При подозрении на НБ основным методом первичного обследования у всех пациентов детского возраста является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства, которое позволяет определить локализацию первичной опухоли, выявить наличие метастазов и оценить состояние близлежащих органов и систем [12, 32]. При подозрении на внутригрудную локализацию опухоли делают рентгенограмму грудной клетки. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и МРТ проводят с внутривенным контрастированием, что позволяет точно определить локализацию первичной опухоли, ее метастазов, выявить или

⁴ Федякова Ю.С. *Нейробластома у детей. Клинико-эпидемиологическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М.; 2010. 91 с.

⁵ Нейробластома. Режим доступа: <https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html>.

исключить вторичное поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов [12]. МРТ целесообразно использовать у детей раннего возраста для проведения дифференциальной диагностики между 4-й и 4S стадией [1].

При необходимости могут быть назначены:

- скintiграфия в режиме «все тело» или остеосцинтиграфия;
- ПЭТ- или МВIG-сканирование;
- пункция из 4 точек для получения цитологического микропрепарата костного мозга;
- миелограмма с целью цитологического исследования мазка костного мозга;
- аудиологическое обследование и др. [1, 12, 24, 37].

Различают 3 типа опухолей, отличающихся друг от друга степенью дифференциации: ганглионеврому, ганглиоНБ и НБ [38–40].

Окончательный диагноз НБ или ганглиоНБ ставят на основании одного из 3 типов исследований:

1) иммуногистохимическое исследование ткани первичной опухоли / метастаза / трепанобиоптата костного мозга [12, 32];

2) патолого-анатомическое исследование той же ткани и повышение уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и (или) моче (ванилилминдальной и гомованилиновой кислоты)⁶;

3) выявление клеток НБ в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и (или) трепанобиопсии, и повышение уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и (или) моче [1].

Катехоламины выделяются нейробластами. Таким образом, у детей с НБ часто наблюдается их высокий уровень. Кроме того, исследование уровня этих веществ может использоваться для контроля ответа на лечение [1].

В отдельную категорию принято выделять детей до 3 мес. жизни с локализованным образованием надпочечников [1] по результатам УЗИ. Это может быть как НБ надпочечника, так и кровоизлияние. В таких случаях назначаются анализы крови с оценкой функции печени и почек, коагулограмма, УЗИ шеи, ОБП, таза и головного мозга [12]. Если по результатам указанного комплекса исследований не обнаруживают компрессии окружающих органов, метастатических поражений и ребенок находится в удовлетворительном состоянии, то его оставляют под наблюдением до 3-месячного возраста [1, 12]. Если же локализованное образование к этому возрасту сохраняется, то начинают полный комплекс диагностических мероприятий согласно клиническим рекомендациям.

Новорожденные и пациенты в возрасте до 3 мес. в хорошем клиническом состоянии с локализованным образованием надпочечников имеют хороший прогноз даже без специфического лечения [1, 41]. Первичное обследование включает стандартные обследования, проводимые у всех детей в первые 3 мес. жизни. При выявлении у новорожденного локализованного объемного образования надпочечника без компрессии окружающих органов, в отсутствие метастатического поражения по результатам клинического осмотра и по данным УЗИ ОБП на

фоне удовлетворительного соматического статуса ребенка оставляют под динамическим наблюдением до достижения возраста 3 мес. с регулярным анализом состояния и проведением УЗИ ОБП не реже 1 раза в 2 нед. [1]. Дополнительные исследования в этом случае должны быть выполнены в возрасте 3 мес. при условии сохранения объемного образования перед противоопухолевой терапией [1]. При сборе анамнеза важно обращать внимание на наличие жалоб и время их появления. Клиническая симптоматика при НБ обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли и метастазов [33]. Всем пациентам с подозрением на НБ для оценки общего соматического статуса и распространенности заболевания до начала химиотерапии и выполнения хирургических вмешательств рекомендуется проведение первичного осмотра [1, 42] с физикальным обследованием и лабораторно-диагностическими исследованиями, включая:

- клинический и биохимический анализ крови;
- коагулограмма (особенно для пациентов с 4S стадией заболевания при метастатическом поражении печени);
- определение основных групп крови по системе АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактор);
- определение антигенов вирусов гепатита В, С;
- определение антител классов М, G к ВИЧ-1, ВИЧ-2 в крови;
- молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус;
- оценка электролитного баланса;
- определение уровней нейронспецифической енолазы (НСЕ), метаболитов катехоламинов в сыворотке крови;
- общий анализ мочи;
- оценка креатинина и фосфора в моче для исключения сопутствующей патологии;
- проведение аудиологического обследования;
- регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга;
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- рентгенография грудной клетки, МСКТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением [1, 43–45].

В ряде случаев для постановки диагноза при первичной оценке распространенности опухолевого процесса, эффективности проводимой терапии [1] во время динамического наблюдения и перед планированием других терапевтических опций может быть назначено проведение скintiграфии с ¹²³I-МВIG в режиме «все тело», включая протоколы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или совмещенной с КТ, для поиска костных метастазов – скintiграфии костей скелета с ^{99m}Tc фосфатными комплексами в режиме «все тело» [1]. Пациентам с гистологически верифицированной НБ рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в режиме «все тело» для оценки распространенности процесса при первичной МВIG-негативной НБ, при наличии сомнительных/противоречивых результатов скintiграфии с ¹²³I-МВIG и результатов КТ/МРТ, при распространенности процесса у ¹²³I-МВIG-негативных пациентов [1, 45, 46]. Всем пациентам с подозрением на НБ рекомендовано цитологическое исследование мазка костного мозга,

⁶ Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017.

полученного пункционно из 4 точек [1]. Детям старше 1 года необходимо проведение трепанобиопсии из 2 точек, а также патолого-анатомическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для выявления/исключения наличия атипичных клеток и определения стадии заболевания [1, 35, 47]. В некоторых ситуациях возникает необходимость проведения биопсии метастатических очагов, в частности при подкожных метастазах, метастазах печени при 4S стадии НБ, метастатически пораженных отдаленных лимфатических узлов и др. Привлечение специалистов (детский онколог-гематолог, невролог, офтальмолог, детский хирург, анестезиолог-реаниматолог, оториноларинголог) целесообразно для исключения сопутствующей патологии, выбора тактики ведения пациентов с НБ, разработки комплекса реабилитации [1].

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Подходы к терапии НБ эволюционировали на протяжении последних десятилетий. Исторически первым методом лечения этой опухоли, как и всех других новообразований, было хирургическое вмешательство⁷. На сегодняшний день основными задачами оперативного лечения НБ остаются полная резекция опухоли (более 90%), соблюдение ее целостности и предотвращение повреждения окружающих органов и тканей. До сих пор в международной литературе активно ведутся дебаты о способах и объеме хирургической резекции НБ. Единого подхода к ее проведению нет, так как выбор техники и оптимальных сроков операции зависит от локализации и характера НБ⁸ [48]. Следует отметить, что очень хорошие результаты ОВ и бессобытийной выживаемости современными исследовательскими группами продемонстрировало выжидательное наблюдение детей с НБ младше 6 мес. с небольшими (L1) опухолями надпочечников [49]. Поэтому для пациентов с НБ 4S стадии рекомендовано воздержаться от инициального хирургического вмешательства и проводить динамическое наблюдение⁹ [1].

В середине XX в. к хирургическому лечению НБ добавились различные комбинации химиопрепаратов и облучение, что позволило несколько улучшить выживаемость пациентов с НБ¹⁰. Несколько десятилетий назад ЛТ активно использовалась для локального контроля НБ, но в связи с развитием отдаленных осложнений частота ее проведения значительно снизилась: с 60% в 1973–1976 гг. до 25% в 2005–2008 гг. [50]. Тем не менее проведение ЛТ на ложе удаленной опухоли после хирургической резекции и при наличии персистирующих метастатических узлов вносит значительный вклад в профилактику локального рецидива, доказывая свою огромную роль в таких ситуациях¹¹ [51].

Одними из первых лекарственных препаратов, применяемых при НБ, были циклофосфамид и винкристин [13]. Они начали применяться в 1950–1960-е гг. у детей с распространенными формами НБ, что несколько улучшило результаты лечения [1]. Основной прогресс в терапии НБ связан с пониманием гетерогенности опухоли, выделением прогностических факторов и разработкой дифференцированных лечебных подходов в зависимости от группы риска¹². В 1970-е гг. группа исследователей из Детского госпиталя Филадельфии (A. Evans et al.) продемонстрировали, что часть пациентов с локализованными формами заболевания могут быть излечены без применения дополнительной адъювантной терапии, а пациенты с остаточной опухолью должны получать ЛТ на ложе опухоли¹³. Кроме того, они доказали, что комбинация цитостатических препаратов винкристина и циклофосфамида в течение 12 мес. приводит к клиническому улучшению у части пациентов с метастатической формой НБ и костными метастазами¹⁴. Достижение длительных ремиссий у пациентов с 4-й стадией НБ стало возможным с внедрением интенсивной цитостатической терапии в 1980-е гг., когда появились технологии аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга¹⁵.

Понимание того, что в основе онкологических заболеваний лежат генетические изменения в ДНК клетки, послужило началом исследований молекулярно-генетических изменений при злокачественных новообразованиях, в том числе при НБ. Описание амплификации гена *MYCN* как важнейшего прогностического фактора при НБ привело к тому, что дифференцированные терапевтические подходы к ведению пациентов с этой опухолью стали основываться не только на ее клинических, но и молекулярно-генетических особенностях¹⁶.

В последние годы лечение пациентов с НБ группы высокого риска рецидива/прогрессирования стало включать биологическую терапию для лечения минимального остаточного заболевания¹⁷ [52, 53]. Открытие дисганглиозида GD2 на клеточной мембране клеток НБ в 1986 г. Z.L. Wu и дальнейшее доказательство корреляции его концентрации со степенью злокачественности НБ дали старт терапевтическим разработкам, основанным на использовании антигена GD2 для иммунной атаки на клетки НБ. В 2010 г. A.L. Lu et al. доказали успешность применения химерного моноклонального антигена к GD2 у детей с НБ группы высокого риска. В настоящее время применение моноклональных антител к GD2 входит в стандарты поддерживающей терапии НБ высокого риска в большинстве протоколов¹⁸ терапии, в том числе применяемом в Российской Федерации¹⁹ [1]. Стандартом оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НБ является дифференцированный подход к их лечению с проведением

⁷ Шаманская ТВ. Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

⁸ Михайлова ЕА. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2024.

⁹ Там же.

¹⁰ Шаманская ТВ. Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

¹¹ Михайлова ЕА. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2024.

¹² Шаманская ТВ. Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

¹³ Качанов ДЮ. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2017.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Михайлова ЕА. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2024.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Качанов ДЮ. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2017.

анализа различных клинических характеристик и биологических особенностей опухоли, которые влияют на течение и прогноз заболевания, а также к определению объема и интенсивности противоопухолевой терапии [1].

Основной целью терапии является минимализация терапевтического воздействия у детей с благоприятными характеристиками НБ путем снижения доз цитостатических препаратов, ЛТ и проведения объемных хирургических вмешательств [1]. Это способствует уменьшению риска негативных отдаленных последствий терапии, сохраняет высокую частоту показателей бессобытийной выживаемости и ОВ. У пациентов с сочетанием неблагоприятных характеристик НБ терапия является интенсивной и направленной на снижение влияния на прогноз заболевания негативных факторов [1]. Лечение пациентов с НБ комплексное, зависит от стадии заболевания, группы риска и включает диетотерапию, обезболивание и медикаментозную терапию [41].

Объем терапии пациентов определяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса и наличия ЖУС на момент постановки диагноза [1]. Так, пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ рекомендовано относить к группе наблюдения (*низкого* риска) при их соответствии следующим критериям:

- стадия 1, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 2, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*, отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3, возраст 0–2 года, отсутствие амплификации гена *MYCN*, отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 4S [1].

Пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ относят к группе *промежуточного* риска при соответствии критериям:

- стадия 2/3, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*, наличие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3, возраст 2–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 4 [1, 33].

Пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ рекомендуется относить к группе *высокого* риска при их соответствии следующим критериям [33]:

- стадия 4, возраст 1–18 лет, амплификация гена *MYCN* независимо от стадии заболевания и возраста [1].

Лечение детей и подростков с НБ зависит от их возраста на момент постановки диагноза²⁰, стадии заболевания, молекулярно-генетических характеристик опухоли, включая статус гена *MYCN* и делецию 1p [1], и отнесения к группе риска [12]. Тактика лечения пациентов группы *низкого* риска зависит от распространенности опухолевого процесса и наличия ЖУС: тяжелое общее состояние, дыхательная, сосудистая, печеночная/почечная недостаточность, интракраниальное распространение опухоли [12]. Пациентам группы *низкого* риска без инициальных ЖУС не рекомендуется проведение высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) после оперативного вмешательства [12, 33, 54]. Она может быть рекомендована по схеме 4 пациентам группы

наблюдения с установленным диагнозом НБ при наличии инициальных ЖУС или при их появлении в процессе динамического наблюдения после оперативного вмешательства. Интенсивная ПХТ рекомендуется пациентам до 1 года группы промежуточного риска и пациентам старше 1 года группы высокого риска с установленным диагнозом НБ 1–3-й, 4S стадии при констатации трансформации в 4-ю стадию [1]. Дополнительно к основному лечению пациентам с установленным диагнозом НБ 4S стадии при прогрессировании степени тяжести ЖУС за счет массивной гепатомегалии и развития абдоминального компартмент-синдрома рекомендовано проведение ЛТ на область печени, суммарная очаговая доза (СОД) 4,5–6 Гр [1, 55]. Оценка органной дисфункции и выбор терапевтических подходов для своевременной курации ЖУС рекомендованы пациентам с установленным диагнозом НБ 4S стадии при развитии абдоминального компартмент-синдрома как ЖУС, обусловленного большими размерами первичной опухоли и (или) метастатическим поражением печени [1, 56–58]. Динамическое обследование во время лечения должно охватывать следующий диагностический объем:

- клиническое обследование;
- опухолевые маркеры;
- УЗИ зон расположения первичной опухоли и метастазов;
- ЭКГ/ЭхоКГ;
- МРТ/КТ пораженной анатомической области с контрастным усилением;
- 123I-МИБГ-сцинтиграфию, если отмечено накопление до операции [1].

Для анализа эффективности проводимой терапии используются международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с НБ: полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ, смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование. Оценка ответа для пациентов группы наблюдения проводится через 3 мес. после проведения хирургического лечения или окончания ПХТ (для пациентов с ЖУС, которым проводилась химиотерапия) [1].

В группе *промежуточного* риска также проводится удаление первичного очага опухоли, при этом радикальное удаление показано, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким, а сама операция не подразумевает удаление жизненно важного органа [1, 12]. При невозможности вместо удаления опухоли проводят ее биопсию и оценку факторов риска для повторного хирургического вмешательства [12]. Пациентам проводят курсы химиотерапии и назначают поддерживающую терапию и ЛТ [12]. Проведение 6 курсов индукционной терапии по схемам 5 и 6 в альтернирующем режиме (следующий курс начинается на 21-й день от 1-го дня предыдущего курса) рекомендуется пациентам в возрасте 6 мес. и старше с установленным диагнозом НБ группы промежуточного риска после проведения инициального оперативного вмешательства [1]. Пациентам младше 6 мес. при аналогичных условиях проводят указанный курс лечения по схеме 4 [33]. В случае отсутствия признаков прогрессирования и отсроченного оперативного вмешательства после завершения индукционной терапии, рекомендуется проведение 4 курсов

²⁰ Качанов ДЮ. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017.

химиотерапии по схеме 7 [1], а затем проведение дифференцировочной терапии изотретиноином [59]. При наличии метаболически активной остаточной опухоли целесообразно проведение 7 курсов ЛТ одновременно с поддерживающей терапией [1, 33]. С целью контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию пациентам с установленным диагнозом НБ группы промежуточного риска следует проводить обследование в следующем объеме:

- после каждого курса индукционной, поддерживающей терапии и терапии изотретиноином оценивать уровень НСЕ;
- после каждого курса индукционной терапии, после 2-го и 4-го курса поддерживающей терапии и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии изотретиноином проводить УЗИ пораженной области;
- после 2, 4 и 6-го курса индукционной терапии и далее после 6-го и 9-го курса терапии изотретиноином исследовать пораженную анатомическую область КТ/МРТ;
- после 6 курсов индукционной терапии, поддерживающей терапии и ее окончания выполнять МВIG-сцинтиграфию;
- у пациентов до 1 года при 4-й стадии заболевания с поражением костного мозга, у всех пациентов после 2, 4 (в случае отсутствия санации после 2-го курса), 6-го курса и перед завершением терапии следует проводить миелограмму [1, 33].

Оценка ответа для пациентов группы промежуточного риска проводится после завершения этапа индукционной терапии и по окончании всего плана терапии [1].

Пациентам группы *высокого* риска может потребоваться очень интенсивное лечение, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию и ЛТ, аутологичную (ауто-ТГСК) и (или) аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), аферез периферических стволовых клеток, иммунотерапию [12, 52, 53]. Пациентам группы высокого риска с установленным диагнозом НБ после проведения комплексного обследования рекомендовано выполнение хирургического вмешательства, сроки и объем которого определяются индивидуально врачебным консилиумом, включающим детских онкологов, хирургов и специалистов по визуализации, с целью удаления первичного очага опухоли [1, 43, 60]. После оперативного вмешательства целесообразно проведение 6 курсов химиотерапии по схемам 5 и 6 в альтернирующем режиме [33]. Пациентам в возрасте до 6 мес. после оперативного вмешательства рекомендованы 6 курсов химиотерапии по схеме 4, после исполнения 6 мес. – продолжение терапии по схемам 5 и 6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии [1, 41]. В случае подтверждения санации костного мозга по данным миелограммы после 3-го или 5-го курса терапии рекомендуется проведение мобилизации и афереза периферических стволовых клеток [1]. После завершения этапа индукционной терапии, включающего 6 курсов интенсивной ПХТ, и, как правило, отсроченного хирургического вмешательства в случае отсутствия данных о прогрессировании по результатам комплексного обследования целесообразно проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК [1, 61], а затем – дифференцировочной терапии изотретиноином [62]. При сохранении метаболически активной опухоли после 6 курсов

индукционной терапии и хирургического вмешательства перед этапом ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК рекомендуется проведение дистанционной ЛТ в СОД 36–40 Гр при классическом фракционировании (1 раз в день 5 дней в неделю) [1] и разовой очаговой дозе 1,6–1,8 Гр [63]. Объем обследования пациентов группы высокого риска с установленным диагнозом НБ с целью контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию должен включать:

- оценку уровня НСЕ после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и каждого курса терапии изотретиноином;
- УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии изотретиноином;
- КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2, 4, 6-го курса индукционной терапии, далее – через 3, 6, 9 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК;
- МВIG-сцинтиграфию после 4-го и 6-го курса индукционной терапии, через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК (в случае сохранения патологического накопления при предшествующем исследовании), далее – каждые 6 мес. до нормализации;
- оценку миелограммы (у пациентов с поражением костного мозга) после 2-го (в случае отсутствия санации после 2-го и 6-го курса), 4-го курса терапии (в случае отсутствия санации после 2-го курса), через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК (в случае отсутствия санации до ТГСК) и перед завершением терапии [1, 33].

Оценка ответа для пациентов группы высокого риска проводится после завершения этапа индукции, через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и по окончании всего плана терапии [1]. Врачи и ученые постоянно работают над поиском новых методов лечения пациентов с НБ, в частности, активно изучается применение моноклональных антител [1, 12].

Всем пациентам, получающим лечение в стационаре по поводу НБ, при поступлении и далее от 1 до 4 раз в месяц рекомендуется проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [1, 64], а при ее выявлении или риске развития – проведение нутритивной поддержки (парентеральное питание) [1, 65].

Всем пациентам с НБ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости сопроводительная терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни [1, 66]. Хотя не существует однозначного метода профилактики НБ, здоровый образ жизни зачастую позволяет снизить риск возникновения онкозаболеваний. В ситуации, когда у двух или более членов семьи диагностирована НБ, рекомендуется проведение скрининга других членов семьи с осуществлением генетических исследований упомянутых генов и проведением УЗИ [1].

Прогноз при НБ имеет зависимость от стадии заболевания и группы риска на момент постановки диагноза [12]. Показатель выживаемости пациентов группы низкого риска превышает 90% даже после операции по удалению опухоли или просто динамического наблюдения

за пациентами. Вероятность рецидива при этом составляет 5–15%. Пациенты группы промежуточного риска имеют отличные показатели 5-летней ОБ – более 90% при проведении химиотерапии и резекции опухоли [12, 51, 52]. У пациентов группы высокого риска 5-летняя ОБ по-прежнему не превышает 50%, 10-летняя – 20% [12]. Это связано с резистентностью опухолевых клеток к существующей терапии, появлением у них устойчивых к химиотерапии рецидивов, которые могут возникать спустя годы от появления первоначальной опухоли [12]. Для пациентов высокого риска вероятность рецидива достигает 50%. Наиболее часто рецидив наступает в первые 2 года после завершения лечения. При отсутствии признаков заболевания спустя 5 лет с момента завершения лечения вероятность возникновения рецидива крайне низка²¹ [3, 12].

Вероятность выздоровления при НБ зависит:

- от возраста ребенка на момент постановки диагноза;
- особенности опухоли, включая гистологические характеристики, генные изменения и скорость роста клеток;
- группы риска;
- расположения опухоли;
- метастазирования;
- возможности ее полного удаления хирургическим путем;
- реакции опухоли на лечение;
- наличия рецидива заболевания;
- времени до наступления рецидива²² [1].

²¹ Нейробластома. Режим доступа: <https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html>.

²² Там же.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НБ является самой частой экстракраниальной злокачественной опухолью из клеток нервного гребня. Дебют заболевания, как правило, носит неспецифический характер, в связи с чем неоднозначность клинической симптоматики на этапе первичной диагностики НБ у детей требует от педиатра онкологической настороженности. Необходимость выполнения адекватного и грамотного диагностического поиска продиктована важностью постановки четкого диагноза с определением группы риска. Именно с этим связана разработка риск-адаптированных терапевтических подходов и выделение трех групп риска – низкой, промежуточной и высокой. Так, при минимальной терапии у пациентов группы низкого риска удается достичь долгосрочной выживаемости в подавляющем большинстве случаев [12]. В группе пациентов промежуточного риска сохранение подобного прогностически значимого уровня выживаемости возможно благодаря использованию современных схем ПХТ в сочетании с хирургической резекцией и (или) ЛТ. Пациенты группы высокого риска нуждаются в комбинации описанных методов совместно с ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК. В группе высокого риска показатели долгосрочной ОБ достигают 50%. В настоящее время у пациентов первого года жизни с локализованной стадией заболевания наблюдается наиболее благоприятный прогноз.

Поступила / Received 15.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2024
Принята в печать / Accepted 10.06.2024

Список литературы / References

1. Шаманская ТВ, Варфоломеева СР, Качанов ДЮ, Казанцев ИВ, Хисматулина РД, Хамин ИГ и др. Нейробластома: клинические рекомендации. М.; 2020. 100 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/78_1.
2. Качанов ДЮ, Шаманская ТВ, Ильина ЕС, Терещенко ГВ, Ликарь ЮН, Андреев ЕС и др. Особенности нейrogenных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус. *Онкопедиатрия*. 2016;3(3):228–239. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wmgrrp>.
Kachanov DYU, Shamanskaya TV, Ilina ES, Tereshchenko GV, Likar YUN, Andreev ES et al. Features of neurogenic tumors in patients with opsoclonus-mioclonus syndrome. *Oncoepidemiology*. 2016;3(3):228–239. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wmgrrp>.
3. Zhou X, Wang X, Li N, Guo Y, Yang X, Lei Y. Therapy resistance in neuroblastoma: Mechanisms and reversal strategies. *Front Pharmacol*. 2023;14:1114295. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1114295>.
4. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*. 2000;59(6):1261–1277. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059060-00006>.
5. Berthold F, Simon T. Clinical Presentation. In: Cheung NKV, Cohn SL (eds.). *Neuroblastoma*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005, pp. 63–68. https://doi.org/10.1007/3-540-26616-X_7.
6. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203–216. <https://doi.org/10.1038/nrc1014>.
7. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(5):428–432. <https://doi.org/10.1097/00043426-199709000-00004>.
8. Pfeiffer V, Redmond S, Kuonen R, Sommer G, Spycher B, Schindler M et al. *Swiss Childhood Cancer Registry. Annual Report 2014/2015*. Bern: Swiss Childhood Cancer Registry; 2016. 40 p. Available at: https://www.kinderkrebsregister.ch/wp-content/uploads/sites/2/2019/09/FINAL-Annual-Report_2014_2015_with-CC-license.pdf.
9. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, Kaatsch P. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics*. 2015;136(3):e623–632. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0224>.
10. Казанцев АП. Нейробластома. Современные представления о стадировании и прогнозе. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2015;26(3):3–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uyhaxk>.
- Kazantsev AP. Neuroblastoma. Modern conceptions of staging and prognosis. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2015;26(3):3–22. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/uyhaxk>.
11. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3286–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3392>.
12. Киргизов КИ (ред.). Нейробластома. *Childhood Cancer International*. Режим доступа: <https://www.childhood-cancer-support.com/ru-ru/статьи/Нейробластома/a1081.aspx>.
13. Качанов ДЮ, Шаманская ТВ, Шевцов ДВ, Панкратьева ЛЛ, Муфтахова ГМ, Телешова МВ и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):277–287. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xndfnhd>.
Kachanov DYU, Shamanskaya TV, Shevtsov DV, Pankrateva LL, Muftakhova GM, Teleshova MV et al. Genetic predisposition to neuroblastoma in children: own data and literature review. *Oncoepidemiology*. 2016;3(4):277–287. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xndfnhd>.
14. Bosse KR, Maris JM. Advances in the translational genomics of neuroblastoma: From improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations. *Cancer*. 2016;122(1):20–33. <https://doi.org/10.1002/cncr.29706>.
15. Чернышева ОО, Друй АЕ, Качанов ДЮ, Шаманская ТВ. Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(4):178–184. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184>.
Chernysheva OO, Drui AE, Kachanov DYU, Shamanskaya TV. Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(4):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184>.
16. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science*. 1984;224(4653):1121–1124. <https://doi.org/10.1126/science.6719137>.
17. Клименко ЛО, Мельников МЕ, Кулева СА, Кондратьев ГВ. Молекулярно-генетические черты и факторы риска развития нейробластомы. *Педиатрия*. 2023;14(3):97–110. <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>.

- Klimenko LO, Melnikov ME, Kulyova SA, Kondratiev GV. Molecular genetic traits and risk factors for neuroblastoma. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2023;14(3):97–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED14397-110>.
- Maris JM, Kyemba SM, Rebbeck TR, White PS, Sulman EP, Jensen SJ et al. Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1997;33(12):1923–1928. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00265-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00265-7).
- Bolande RP. Neurocristopathy: its growth and development in 20 years. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17(1):1–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9050057/>.
- Elefeld TF, Oldridge DA, Bernard V, Koster J, Colmet Daage L, Diskin SJ et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet*. 2015;47(8):864–871. <https://doi.org/10.1038/ng.3333>.
- Саломатина АС, Качанов ДЮ, Изотова ОЮ, Пухова АА, Лопатина ВА, Терещенко ГВ и др. Врожденная нейробластома: обзор литературы и собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по пренатальной диагностике, клиническому течению и тактике ведения пациентов. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(3):122–133. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-122-133>.
- Salomatina AS, Kachanov DY, Izotova OY, Pukhova AA, Lopatina VA, Tereshchenko GV et al. Congenital neuroblastoma: a bibliographical review and own experience write-up of the National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev on prenatal diagnosis, clinical course and tactics of patient treatment. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(3):122–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-122-133>.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466–1477. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.8.1466>.
- Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876>.
- Bosse KR, Raman P, Zhu Z, Lane M, Martinez D, Heitzeneder S et al. Identification of GPC2 as an Oncoprotein and Candidate Immunotherapeutic Target in High-Risk Neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2017;32(3):295–309.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.003>.
- Tonini GP. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? *BMC Cancer*. 2017;17(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2986-6>.
- Исаков ЮФ (ред.). *Хирургические болезни детского возраста*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. Т. 2. 584 с.
- Шориков ЕВ, Попова ТП, Лемешева ОВ, Вяткин ИН, Вахонина ЛВ, Тупоновов СН и др. Результаты программной терапии пациентов с IVS стадией нейробластомы. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2008;(4):29–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sbtvzz>.
- Shorikov EV, Popova TP, Lemesheva OV, Vyatkin IN, Vakhonina LV, Tuponogov SN et al. Efficacy of program treatment in children with IVS stage of neuroblastoma: retrospective analysis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2008;(4):29–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sbtvzz>.
- Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis JJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):247–256. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X).
- Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, De Bernardi B, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(9):1536–1542. <https://doi.org/10.1002/pbc.25460>.
- Максимова СМ, Самойленко ИГ, Бухтияров ЭВ. Пульмонологическая манифестация нейробластомы у детей. *Здоровье ребенка*. 2013;(6):145–147. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37102>.
- Maksimova SM, Samoilenko IG, Bukhtiyarov EV. Pulmonological manifestation of neuroblastoma in children. *Child's Health*. 2013;(6):145–147. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37102>.
- Соловьев АЕ. *Урология детского возраста*. СПб.: Эко-Вектор; 2018. 291 с.
- Federico SM, Brady SL, Pappo A, Wu J, Mao S, McPherson VJ et al. The role of chest computed tomography (CT) as a surveillance tool in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):976–981. <https://doi.org/10.1002/pbc.25400>.
- Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–593. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0251-3>.
- Liu KX, Joshi S. "Re-educating" Tumor Associated Macrophages as a Novel Immunotherapy Strategy for Neuroblastoma. *Front Immunol*. 2020;11:1947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01947>.
- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243–257. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101352>.
- Соловьев АЕ, Моргун ВВ, Пахольчук АП. Особенности нейробластом у детей. *Онкопедиатрия*. 2015;2(2):145–148. Режим доступа: <https://elibrary.ru/udebin>.
- Solovov AE, Morgun VV, Pakholchuk AP. Features of neuroblastomas in children. *Oncoepidemiologia*. 2015;2(2):145–148. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/udebin>.
- Ikram F, Ackermann S, Kahlert Y, Volland R, Roels F, Engesser A et al. Transcription factor activating protein 2 beta (TFAP2B) mediates noradrenergic neuronal differentiation in neuroblastoma. *Mol Oncol*. 2016;10(2):344–359. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.10.020>.
- Белогурова МБ (ред.). *Детская онкология: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2002. 351 с.
- Дурнов ЛА, Голдобенко ГВ. *Детская онкология*. М.: Медицина; 2002. 608 с.
- Киргизов КИ. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(2):29–39. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39>.
- Kirgizov KI. Late effects in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(2):29–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39>.
- Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2004. 264 p. Available at: https://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf.
- Баранов АА (ред.). *Педиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 2048 с.
- Алиев МД, Поляков ВГ, Менткевич ГЛ, Маяков СА (ред.). *Детская онкология. Национальное руководство*. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина; 2012. 684 с. Режим доступа: <https://fnkc.ru/ppp/ps009.pdf>.
- Wolmer-Solberg N, Baryawno N, Rahbar A, Fuchs D, Odeberg J, Taher C et al. Frequent detection of human cytomegalovirus in neuroblastoma: a novel therapeutic target? *Int J Cancer*. 2013;133(10):2351–2361. <https://doi.org/10.1002/ijc.28265>.
- Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Nissim I, Luvoviy B, Phillips PC, Yudkoff M. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res*. 2006;66(15):7824–7831. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1043>.
- Xia J, Zhang H, Hu Q, Liu SY, Zhang LQ, Zhang A, et al. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: Systemic review and meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(5):649–660. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1785-x>.
- Piccardo A, Lopci E, Conte M, Foppiani L, Garaventa A, Cabria M et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. *Q J Nucl Med Imaging*. 2013;57(1):29–39. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/nuclear-molecular-imaging/article.php?cod=R39Y2013N01A0029>.
- Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, Beltrà R, Caione P, Esposito C et al. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4505–4512. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5506-0>.
- Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1504–1510. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3349>.
- Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397–411. <https://doi.org/10.1038/nrc3526>.
- Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1842–1848. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.9990>.
- Кулева СА, Абаджева АА, Михайлова ЕА, Кулев МА, Федюкова ЮГ, Хабарова РИ. ТанDEMная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2023;10(1):25–32. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32>.
- Kulyova SA, Abadjeva AA, Mikhailova EA, Kulyov MA, Fedukova YuG, Khabarova RI. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32>.
- Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(8):746–755. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11642>.
- Depuydt P, Boeva V, Hocking TD, Cannoodt R, Ambros IM, Ambros PF et al. Genomic Amplifications and Distal 6q Loss: Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(10):1084–1093. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy022>.
- Gupta M, Dhasmana A. Radiation Therapy in Metastatic Neuroblastoma. In: Shahzad A, Bashir S (eds.). *Nuclear Medicine Physics*. IntechOpen; 2019. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.80892>.
- Boztug K, Kiely E, Roebuck DJ, Gaze M, Begent J, Brock P, Michalski A. Successful treatment of MYCN amplified, progressive stage 4S neuroblastoma in a neonate with hepatic artery embolization in addition to multimodality treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):253–257. <https://doi.org/10.1002/pbc.20407>.

57. McGahren ED, Rodgers BM, Waldron PE. Successful management of stage 4S neuroblastoma and severe hepatomegaly using absorbable mesh in an infant. *J Pediatr Surg.* 1998;33(10):1554–1557. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(98\)90497-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(98)90497-3).
58. Roberts S, Creamer K, Shoupe B, Flores Y, Robie D. Unique management of stage 4S neuroblastoma complicated by massive hepatomegaly: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(2):142–144. <https://doi.org/10.1097/00043426-200202000-00017>.
59. Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2003;197(1–2):185–192. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(03\)00108-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(03)00108-3).
60. Thole TM, Lodrini M, Fabian J, Wuenschel J, Pfeil S, Hielscher T et al. Neuroblastoma cells depend on HDAC11 for mitotic cell cycle progression and survival. *Cell Death Dis.* 2017;8(3):e2635. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.49>.
61. Курникова ЕЕ, Кумукова ИБ, Гуз ИВ, Хисматуллина РД, Шаманская ТВ, Фадеева МС и др. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017;16(1):28–39. Режим доступа: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/78>.
62. Kurnikova EE, Kumukova IB, Guz IV, Khismatullina RD, Shamanskaya TV, Fadeeva MS et al. Results of mobilization, apheresis and autoreinfusion of hematopoietic stem cells in children with neuroblastoma: role of monitoring the count of CD34+ cells in peripheral blood. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017;16(1):28–39. (In Russ.) Available at: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/78>.
63. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007–1013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.8925>.
64. Simon T, Hero B, Bongartz R, Schmidt M, Müller RP, Berthold F. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(7):389–394. <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1498-8>.
65. Васильева ЕС, Вашура АЮ, Литвинов ДВ. Нутритивный статус детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся на лечении в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (результаты скринингового исследования). *Современная онкология.* 2016;18(4):48–52. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27094>.
66. Vasilyeva ES, Vashura AYU, Litvinov DV. Nutritional status of children with cancer and hematological malignancies during treatment in FSBI Federal Scientific Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev (screening results). *Journal of Modern Oncology.* 2016;18(4):48–52. Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27094>.
67. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
68. Tanner L, Keppner K, Lesmeister D, Lyons K, Rock K, Sparrow J. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(1):150984. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150984>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова

Концепция и дизайн исследования – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов

Написание текста – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Обзор литературы – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Анализ материала – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Статистическая обработка – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Редактирование – А.Р. Волкова, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova

Study concept and design – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov

Text development – Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Literature review – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Material analysis – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Statistical processing – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Editing – Alina R. Volkova, Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Approval of the final version of the article – Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfya M. Zakirova

Информация об авторах:

Волкова Алина Рамиловна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; alinarsali@gmail.com

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; elina.rashitova@gmail.com

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; azakirova@gmail.com

Information about the authors:

Alina R. Volkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Trakt, Kazan, 420011, Russia; alinarsali@gmail.com

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vhakim@mail.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; elina.rashitova@gmail.com

Alfya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; azakirova@gmail.com