

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ежеквартальный научно-практический | quarterly scientific-and-practical
рецензируемый журнал | peer-reviewed journal



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

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

2020

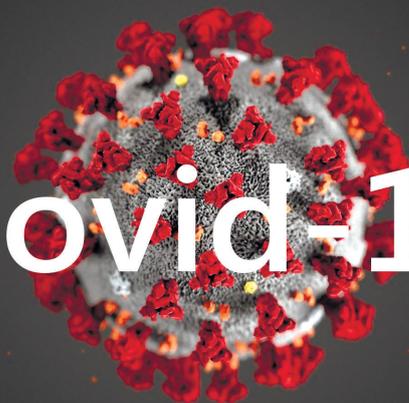
Онлайн-версия журнала: <http://journal.nodgo.org>

Издается с 2014 года



Пандемия COVID-19:
своевременный ответ
на вызов пандемии для детей
со злокачественными
новообразованиями
от SIOP, COG, SIOP-E,
SIOP-PODC, IPSO, PROS,
CCI и St. Jude Global*

Covid-19



НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

Пандемия COVID-19: своевременный ответ на вызов пандемии для детей со злокачественными новообразованиями от SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI и St. Jude Global*

Michael Sullivan¹, Eric Bouffet², Carlos Rodriguez-Galindo³, Sandra Luna-Fineman⁴, Muhammad Saghir Khan⁵, Pam Kearns⁶, Douglas S. Hawkins⁷, Julia Challinor⁸, Lisa Morrissey⁹, Jörg Fuchs¹⁰, Karen Marcus¹¹, Adriana Balduzzi¹², Luisa Basset-Salom¹³, Miguela Caniza¹⁴, Justin N. Baker¹⁵, Rejin Kebudi¹⁶, Laila Hessissen¹⁷, Richard Sullivan¹⁸, Kathy Pritchard-Jones¹⁹

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Г.Б. Сагоян, Т.З. Алиев, Я.А. Ердумаева, М.М. Ефимова, Н.В. Сидорова, Н.Г. Степанян, А.М. Сулейманова, Д.В. Шевцов, С.Р. Варфоломеева

Контактные данные ведущего автора:

Профессор детской онкологии Kathy Pritchard-Jones
 Президент Международного общества детской онкологии (SIOP)
 Грэйт Ормонд Стрит – Институт здоровья детей при Университетском колледже Лондона
 30 Гилфорд-стрит,
 Лондон, WC1N 1EH
 Великобритания
 E-mail: k.pritchard-jones@ucl.ac.uk

Пандемия COVID-19 является одним из наиболее серьезных глобальных вызовов, связанных с оказанием доступного и одинаково качественного лечения детям с онкологическими заболеваниями, свидетелями которой мы стали в последние несколько десятилетий. Данный обзор направлен на определение общих принципов функционирования службы детской онкологии во время пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19). При содействии руководства Международного общества детской онкологии (SIOP), Детской онкологической группы (COG), Глобальной программы Детского исследовательского госпиталя St. Jude и Всемирной организации родителей детей, больных раком (CCI), мы стремились создать основное руководство для коллективов, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями во время пандемии. Ожидается, что ситуация будет особо тяжелой для детей, их семей и онкологических служб в развивающихся странах. Данный обзор подготовлен совместными усилиями лидеров клинического направления Европейского подразделения SIOP, COG и SIOP-PODC (Комитет развивающихся стран SIOP), чтобы сосредоточить внимание на 6 наиболее излечимых формах детских злокачественных новообразований и дать практические рекомендации по адаптации протоколов диагностики и лечения во время пандемии, а также мерам, принятым для сдерживания пандемии (например, социальная дистанция), и формате выхода из нее.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, детский рак, педиатрия, острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, ретинобластома, опухоль Вильмса, нефробластома, глиома низкой степени злокачественности, глобальная инициатива ВОЗ по детской онкологии

От имени всех авторов и организаций, внесших свой вклад, перечисленных в дополнительной таблице 1.

Сокращения

SIOP	International Society of Paediatric Oncology – Международное общество детской онкологии
COG	Children's Oncology Group – Детская онкологическая группа
SIOP-E	SIOP Europe – Европейское подразделение Международного общества детской онкологии
SIOP-PODC	SIOP Paediatric Oncology in Developing Countries – Комитет SIOP по детской онкологии в развивающихся странах
IPSO	International Society of Paediatric Surgical Oncology – Международное общество детских хирургов-онкологов
PROS	Paediatric Radiation Oncology Society – Общество детских радиологов-онкологов
CCI	Childhood Cancer International – Всемирная организация родителей детей, больных раком
St. Jude Global	Global Pediatric Medicine, St. Jude Children's Research Hospital – Отдел глобальной педиатрии Детского исследовательского госпиталя St. Jude
R4HC	Research for Health in Conflict partnership – Институт конфликтного исследования здоровья

*Оригинальная статья "The COVID-19 Pandemic: A Rapid Global Response for Children With Cancer From SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St. Jude Global" опубликована в журнале *Pediatr Blood Cancer* 2020 Jul;67(7):e28409. doi: 10.1002/pbc.28409. Стиль и оформление статьи сохранены. Все права защищены.

Сведения о соавторах:

1. Michael Sullivan: Children's Cancer Centre, Royal Children's Hospital and Department of Paediatrics, Faculty of Medicine Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia; michael.sullivan@rch.org.au; Continental President SIOP Oceania and Co-Chair SIOP-PODC
2. Eric Bouffet: Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; eric.bouffet@sickkids.ca; Immediate Past President SIOP
3. Carlos Rodriguez-Galindo: Department of Global Pediatric Medicine, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, Carlos.Rodriguez-Galindo@STJUDE.ORG; Director St. Jude Global
4. Sandra Luna-Fineman: Hematology/Oncology/SCT Children's Hospital Colorado, University of Colorado, Aurora, CO, USA; Sandra.Luna-Fineman@childrenscolorado.org, Co-Chair SIOP-PODC
5. Muhammad Saghir Khan: Pediatric Hematology Oncology, Tawam Hospital, Al Ain Abu Dhabi, United Arab Emirates; drsaghirkhan@hotmail.com, Co-Chair SIOP-PODC
6. Pam Kearns: Birmingham Children's Hospital and Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham; P.R.Kearns@bham.ac.uk; Director of the Cancer Research UK Clinical Trials Unit (CRCTU) President European Society of Paediatric Oncology (SIOP-E)
7. Douglas S. Hawkins: Pediatric Hematology/Oncology, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA; doug.hawkins@seattlechildrens.org; Chair, Children's Oncology Group, USA
8. Julia Challinor: School of Nursing, University of California San Francisco, San Francisco, CA USA; jmchallinor@gmail.com, Secretary General (elect) SIOP and SIOP PODC Nursing
9. Lisa Morrissey: Division of Nursing, Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, Boston, MA USA; Lisa.Morrissey@childrens.harvard.edu, SIOP PODC Nursing
10. Jörg Fuchs, Department of Pediatric Surgery Children's Hospital, University of Tuebingen, Germany; Joerg.Fuchs@med.uni-tuebingen.de; President of IPSO
11. Karen Marcus, Dana Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School; Karen_Marcus@dfci.harvard.edu; President of PROS
12. Adriana Balduzzi, Paediatric Department, University of Milano Bicocca, MBBM Foundation, ASST Monza Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; abalduzzi@fondazionembbm.it
13. Luisa Basset-Salom, Parent representative, Board secretary, Childhood Cancer International (www.childhoodcancerinternational.org) and International representative of Fed. Española de Padres de NIÑOS CON Cáncer (www.cancerinfantil.org); lbasset@mes.upv.es
14. Miguela Caniza: Departments of Global Pediatric Medicine and Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA; Miguela.Caniza@STJUDE.ORG
15. Justin N Baker: Division of Quality of Life and Palliative Care, Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA, Co-chair SIOP PODC Palliative care; Justin.Baker@STJUDE.ORG
16. Rejin Kebudi: Pediatric Hematology-Oncology, Oncology Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey; rejinkebudi@yahoo.com; Co-chair, SIOP Supportive Care
17. Laila Hessissen, Pediatric Hematology and Oncology, Mohamed V University of Rabat, Rabat, Morocco; lailahsn@gmail.com; Continental President SIOP Africa
18. Richard Sullivan, Institute of Cancer Policy & Conflict and Health Research Group, School of Cancer Science, King's College London UK, and Research for Health Care in Conflict (<https://r4hc-mena.org/>); Richard.sullivan@kcl.ac.uk

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) представляет собой беспрецедентную глобальную угрозу безопасной и эффективной помощи детям с онкологическими заболеваниями. В текущей быстроменяющейся и неопределенной обстановке в системе здравоохранения у медицинских работников и семей детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) существует острая необходимость в подробном руководстве относительно возможностей разумной и безопасной адаптации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями при соблюдении мер защиты здоровья персонала, пациентов и их семей. Данный материал представляет собой максимально быстро подготовленные рекомендации от международного сообщества по борьбе со ЗНО у детей. Материал направлен на то, чтобы представить конкретные решения проблем, с которыми сталкиваются врачи и медсестры при оказании помощи детям со ЗНО, независимо от того, в какой стране живет ребенок.

Статья представляет собой международный консенсус в отношении того, где и каким образом в условиях пандемии должны получать медицинскую помощь дети, у которых подозревается ЗНО. Описано, как должны проводиться клиническая диагностика и соответствующие исследования для подтверждения диагноза и эффективного лечения в рамках имеющихся ресурсов при одновременной профилактике риска заражения COVID-19.

Глобальная инициатива Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе со ЗНО у детей, стартовавшая в 2018 г., поставила перед собой амбициозную задачу повышения уровня выживаемости для 90 % детей в мире, которые проживают в развивающихся странах (LMIC – Low and Middle Income Countries), до 60 % к 2030 г.^{1, 2}. Были выделены 6 наиболее распространенных оцениваемых детских онкологических заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), лимфома Беркитта (ЛБ) и лимфома Ходжкина (ЛХ), ретинобластома (РБ), опухоль Вильмса (ОВ) и глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ). Все они имеют очень хороший прогноз в странах с высоким уровнем дохода (HIC – High Income Countries) и потенциально курабельны в LMIC при использовании установленных стандартов лечения или адаптированных к имеющимся ресурсам протоколов лечения, например, ранее опубликованных SIOP-PODC^{3, 4-8}. Так как на указанные заболевания приходится большинство случаев ЗНО у детей, наблюдаемых в HIC и LMIC, и они являются показательными, им уделяется особое внимание в данной работе, а основные принципы лечения этих онкологических заболеваний могут быть применены для большинства других ЗНО детского возраста.

Уже сейчас очевидно, что поддержание служб в обычном режиме во время пандемии COVID-19 во многих случаях невозможно⁹. Крайне необходимо, чтобы все медицинские организации оценили возможности оказания медицинской помощи, чтобы обеспечить как можно более эффективную непрерывность куративной и паллиативной помощи. Необходимо рассмотреть вопрос о том, каким образом семьи могут получить доступ к медицинской помощи в условиях карантинных мер и ограничений передвижения с возможной адаптацией работы персонала клиники для уменьшения передвижений (подбор подходящего места проживания). Более того, в эти времена неопределенности и страха поддержка пациентов и их семей на момент постановки диагноза и во время лечения имеет решающее значение для обеспечения прохождения и завершения терапии. Не менее важно, что профессиональное врачебное сообщество детских онкологов должно защищать здоровье и безопасность среднего, младшего и обслуживающего вспомогательного персонала. Именно сохранение их активности гарантирует, что дети с онкологическими заболеваниями выживут в этой пандемии.

Данная статья представляет собой своевременно подготовленный международный клинический консенсус, основанный на текущем опыте и фактических данных (при их наличии), в целях формирования разумных модификаций для адаптации работы службы детской онкологии в случае недостатка ресурсов системы здравоохранения в связи с пандемией. Также представлены рекомендации по подготовке к периоду выхода из пандемии, когда, к сожалению, будут обнаружены случаи поздней диагностики ЗНО у детей из-за ограниченного доступа к медицинской помощи, связанного с пандемией, и общественного страха перед инфекцией, препятствующей тому, чтобы родители обращались за помощью при своевременной оценке наличия симптомов ЗНО у своего ребенка.

МЕТОДОЛОГИЯ

В течение 3 недель, с 27 марта 2020 г. по 17 апреля 2020 г., ведущие специалисты в рамках консультаций и координации совместных действий с руководством основных детских организаций по борьбе со ЗНО: SIOP, SIOP-E, COG, SIOP-PODC, IPSO, PROS, ICPCN, St. Jude Global и ВОЗ сформировали 10 рабочих групп по конкретным заболеваниям и специальностям (представлены ниже) как из HIC, так и из LMIC. Группы встречались и общались по электронной почте при координации и поддержке административной команды SIOP. Общие рекомендации по организации службы и рекомендации по конкретным заболеваниям основаны на коллективном экспертном мнении, чтобы определить безопасные и эффективные модификации лечения. Был также найден неопубликованный опыт коллег, работающих в странах, где уже был отмечен значительный уровень инфицирования COVID-19, особенно в Ломбардии на севере Италии.

ОБЩЕЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ АДАПТАЦИИ СЛУЖБЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Истинное влияние инфекции COVID-19 на детей, проходящих лечение от онкологических заболеваний, в настоящее время неизвестно. В статье обозначен принцип, согласно которому стандарты диагностики, лечения и поддерживающей терапии для детей со ЗНО не должны быть нарушены или выборочно изменены во время пандемии. Во всем мире большинство детских онкологических служб находятся в крупных многопрофильных больницах для взрослых и/или детей. В этих центрах риск перекрестного заражения медицинского персонала и пациентов может быть очень высоким, а доступ к различным видам помощи, таким как лучевая диагностика, патология и терапия, особенно хирургия и радиотерапия, может быть значительно уменьшен в дополнение к перераспределению медицинских ресурсов на оказание помощи взрослым пациентам с COVID-19. Если ограничение ресурсов требует модификации лечения, это должно быть сделано на уровне общего подхода ко всей службе детской онкологии, а не путем принятия индивидуальных клинических решений, и в идеале должно быть одобрено руководством медицинской организации или региональной/национальной профессиональной организацией.

Авторы статьи советуют всем онкологическим центрам наладить плановый упреждающий процесс адаптации системы оказания медицинской помощи к потенциальным ограничениям ресурсов (пример – опыт Ломбардии, см. ниже и приложение II). Необходимо ограничить количество посещений пациентами клиники и число госпитализаций за счет временного прекращения

планового и катанестического наблюдения, чтобы освободить медицинский и сестринский персонал для оказания текущей медицинской помощи. Там, где это возможно, все элементы лечения онкологических заболеваний должны продолжаться без изменений, если ресурсы не будут перегружены. Рекомендуется создать список пациентов, обследование и помощь которым были приостановлены, и оказать им их в приоритетном порядке, когда ресурсы вновь станут доступны.

ОПЫТ ЛОМБАРДИИ (ИТАЛИЯ)

Коллеги, отвечающие за оказание медицинской помощи в главном детском онкологическом центре, обслуживающем регион Ломбардия (Северная Италия), представили практическую информацию о том, как им удалось оказывать стандартную помощь пациентам со ЗНО, одновременно сводя к минимуму риск заражения COVID-19 (приложение II)¹⁰. Ключевые факторы при высокой потребности в оказании медицинской помощи были следующими:

1. Принцип единоначалия.
2. Стандартизация помощи.
3. Тестирование всего персонала и всех пациентов на SARS-CoV-2 перед избранными процедурами или госпитализацией.
4. Профессиональный мониторинг мытья рук и использования соответствующих средств индивидуальной защиты (СИЗ) со стороны персонала и семей пациентов при входе и выходе из определенных зон.
5. Ограничение числа сопровождающих лиц до 1 человека на каждого пациента.
6. Разработка графика для персонала, содержащего периоды работы и отдыха.
7. Физическое отделение специалистов, работающих со ЗНО, от персонала, задействованного в зонах COVID-19.
8. Выборочное сокращение процедур высокого риска (CAR-T-терапия и применение стволовых клеток), чтобы уменьшить потребность в интенсивной терапии.

Во многих службах уже реализованы некоторые аналогичные меры, но ключевой смысл опыта Ломбардии заключается в необходимости использовать упреждающий подход в целях быстрой реконфигурации службы, внедрения строгих и контролируемых требований к СИЗ для спасения всех пациентов и персонала, а также поддержания безопасной, но гибкой и объемной медицинской помощи. В случае заражения медицинского работника повторный выход на работу требует получения 2 отрицательных результатов мазков подряд, выполненных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ И В ОНКОПЕДИАТРИИ

Появляющийся опыт в регионах с высоким уровнем заражения вирусом SARS-CoV-2 позволяет предположить, что картина инфекции верхних и нижних дыхательных путей легкой и средней степеней тяжести является наиболее распространенным проявлением COVID-19 у детей, однако имеются сообщения об очень тяжелом клиническом течении с жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью¹¹⁻¹⁵. COVID-19 также может проявляться как системное заболевание, например, миокардит, менингоэнцефалит, синдром активации макрофагов и вызывать тромбоэмболические явления. На момент подготовки статьи данные о клинических проявлениях и результатах лечения детей со ЗНО при развитии у них COVID-19 были ограничены, ожидается дополнительная информация¹⁶. Необходимо учитывать, что другие коронавирусы могут вызывать более тяжелые заболевания у детей с ослабленным иммунитетом и повышенным риском развития сопутствующих патологии легких или инфекции нижних дыхательных путей^{17,18}. На текущий момент нет четких доказательств того, что вирус SARS-CoV-2/COVID-19 более опасен в данной ситуации, но имеется опыт длительной персистенции коронавирусов (~ 21 день) у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), особенно в условиях применения стероидов и миелоаблативных режимов кондиционирования¹⁹. Невозможность справиться с инфекцией у данных пациентов имеет значение не только с точки зрения профилактики, из-за риска ее внутрибольничной передачи, но и также в контексте продолжения терапии. Клинический опыт контроля других респираторных вирусов у пациентов после ТГСК показывает, что прогрессирование от легкой инфекции, такой как неосложненная инфекция верхних дыхательных путей, до более тяжелой, такой как инфекция нижних дыхательных путей, является потенциально опасным для жизни осложнением и клиническое ухудшение может произойти позже в ходе ее развития²⁰.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АДАПТАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В данном разделе изложены разумные и безопасные модификации диагностики и лечения детей с онкологическими заболеваниями в центрах со значительным ограничением ресурсов, связанном с пандемией. Поскольку на текущий момент нет доказательной базы для руководства службой детской онкологии во время пандемии, эти рекомендации сформированы на основе общего мнения экспертов и основаны на принципах детской онкологии. Более того, в настоящее время нет четких доказательств того, что объем лечения ЗНО у детей должен быть сокращен для предотвращения или смягчения течения COVID-19, но перенос определенных элементов программы лечения высокого риска может повысить безопасность пациентов и сохранить ресурсы для помощи другим группам больных в рамках пандемии.

Инициальная диагностика детского рака

Все дети с подозрением на наличие онкологического заболевания должны быть обследованы без промедления. Поскольку многие элементы последующего лечения зависят от тщательности диагностики заболевания, мы рекомендуем придерживаться существующих протоколов и стандартных операционных процедур (СОП), чтобы подтвердить диагноз, стадию и группу риска, которые будут определять лечение после пандемии. Мы можем предвидеть обстоятельства, при которых доступ к диагностическим исследованиям согласно СОП может быть ограничен в связи с пандемией. Если у пациента имеются прогрессирующее онкологическое заболевание и сопутствующий COVID-19 (либо симптоматический, либо выявленный при скрининге), необходимо провести требуемые исследования для установления точного диагноза и проведения сдерживающей терапии для контроля заболевания, возможно, такой подход обеспечит возможность выздоровления от COVID-19 до начала основного этапа лечения. При наличии клинических случаев без экстренности с одновременным течением COVID-19, таких как небольшой объем опухоли в брюшной полости, внутриглазная РБ или ЛХ в начальной стадии, разумнее и безопаснее отложить диагностические исследования до тех пор, пока ребенок не выздоровеет, а затем приступить к полному списку исследований с учетом доступности ресурсов. Заседания

междисциплинарного совета (“tumor board”) по определению тактики лечения ЗНО для принятия решений должны обязательно продолжаться, при необходимости посредством телефонной связи/телеконференции для обеспечения социальной дистанции.

Мы обеспокоены тем, что дети с ранними клиническими признаками ЗНО могут оставаться в социуме, и не будут направлены на обследование из-за ограничений на поездки, боязни обращения в больницу или семейных финансовых проблем. К сожалению, уже есть свидетельства отсроченного проявления острого заболевания у детей в районах с высокой распространенностью инфекции²¹.

1. ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

ОЛЛ является наиболее распространенным видом ЗНО у детей и характеризуется наибольшей продолжительностью лечения, поэтому многие онкологические службы будут испытывать затруднения, связанные с COVID-19 в рамках лечения ОЛЛ у детей в условиях пандемии. До настоящего времени сообщалось о небольшом числе случаев детей с ОЛЛ с положительным статусом COVID-19. У данных пациентов клиническое течение представляло собой респираторный синдром от легкой до умеренно тяжелой степени, хотя были зарегистрированы неподтвержденные сообщения о тяжелых инфекциях и летальных исходах^{15, 16}. Таким образом, главной угрозой для детей, страдающих ОЛЛ, может быть вызванное COVID-19 прерывание лечения или, в некоторых случаях, его прекращение.

Мы рекомендуем детям с ОЛЛ пройти полное обследование, чтобы установить точный диагноз и группу риска и начать лечение в соответствии с внутренними СОП, протоколами или клиническими рекомендациями. Дети с сопутствующим COVID-19 и гиперлейкоцитозом должны начать немедленное лечение с должной сопроводительной терапией и предфазой с глюкокортикостероидами, а основное лечение необходимо начать после выздоровления от COVID-19²². Если диагностическая проточная цитометрия и/или молекулярная диагностика временно недоступны, пациентам следует начать лечение на основе цитоморфологии костного мозга (КМ)/крови, возраста и общего анализа крови (ОАК)²³. Несколько дополнительных неокрашенных мазков аспирата КМ следует хранить для более подробной диагностики. Там, где риск-адаптивная терапия невозможна, большинство детей с ОЛЛ можно лечить и излечить с помощью стандартной химиотерапии (ХТ), стратифицированной по морфологическому ответу, а не по молекулярной классификации и минимальной остаточной болезни (МОБ). Мы не рекомендуем какую-либо модификацию поддерживающей ХТ, но в регионах с высокой распространенностью COVID-19 визиты в клинику должны быть сведены к минимуму – связь с врачом возможна в онлайн-формате с дистанционным клиническим контролем. В данном случае поддержка семьи может обеспечить сохранение комплаентности, что позволит избежать отказа от терапии.

В приложении I, таблице 1 мы даем рекомендации по адаптации медицинской помощи пациентам, если пандемия COVID-19 приводит к снижению доступности диагностических исследований и необходимой противоопухолевой ХТ.

2. ЛИМФОМА БЕРКИТТА

ЛБ – это наиболее агрессивная злокачественная опухоль, наблюдаемая в детском возрасте; эндемичная и спорадическая ЛБ зачастую начинается в виде прогрессирующего заболевания с высоким риском быстро развивающихся осложнений, связанных с лечением. В условиях нехватки ресурсов у детей могут наблюдаться прогрессирование заболевания и значительные сопутствующие патологии, в частности крайне низкий нутритивный статус и длительное течение инфекции^{4, 24}. ЛБ чрезвычайно чувствительна к ХТ, и даже запущенное заболевание можно вылечить при условии полного завершения терапии с тщательным уходом. При постановке диагноза при появлении выраженной клинической картины в полностью обеспеченных ресурсами странах НИС никакие ограничения, связанные с пандемией, не должны изменить алгоритм постановки диагноза, даже если у ребенка имеется сопутствующий COVID-19. В условиях ограниченных ресурсов, особенно в эндемичных регионах стран LMIC, упрощенная оценка, основанная на совокупности клинических признаков, минимально инвазивной биопсии и диагностической визуализации с помощью рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) и ультразвукового исследования (УЗИ), достаточна для установления диагноза и начала сопроводительной терапии (приложение I, таблица 2)²⁵. Эффективные схемы ХТ в условиях НИС и LMIC кратко описаны в приложении I, таблице 2. В случае прогрессирующей ЛБ с сопутствующей патологией проводится предфаза со ступенчатым повышением доз моноглюкокортикостероидов с адекватной сопроводительной терапией и последующим переходом на противоопухолевую ХТ, что является безопасным подходом для достижения немедленного контроля заболевания и позволяет уменьшить риски угрожающего жизни синдрома лизиса опухоли (СЛО).

3. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Мы рекомендуем всем детям и подросткам, у которых отмечается прогрессирующая лимфаденопатия, незамедлительно пройти клиническое обследование и выполнить наиболее полную доступную диагностическую визуализацию и биопсию. При лечении только ХТ или ХТ в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) классическая ЛХ характеризуется высокими шансами на выздоровление, даже в условиях ограниченных ресурсов^{26, 27}. Однако, как и в случаях других ЗНО у детей, лечение ЛХ требует четкой стратификации по группе риска, основанной на стадии заболевания, диагностических факторах риска и оценке раннего ответа на лечение²⁸. Пандемия COVID-19 может поставить под угрозу доступность описанных в протоколах исследований в целях полной диагностики, стадирования и оценки ответа на терапию, необходимых для риск-адаптированного лечения. Несмотря на наличие нескольких подходов к терапии, мы рекомендуем выбирать амбулаторное лечение согласно протоколу в соответствии с доступными ресурсами или клиническими исследованиям без изменения формата. Во многих ситуациях в LMIC во время пандемии доступы к функциональной визуализации для стратификации лечения на основе ответа на терапию и к ЛТ могут быть значительно ограничены. В таких условиях только химиотерапевтический подход к лечению без ЛТ является безопасным и разумным, особенно при заболеваниях групп низкого и среднего риска^{26, 29, 30–32}. Пациенты во многих ограниченных ресурсами условиях с прогрессирующим заболеванием, осложненным потерей веса и низким нутритивным статусом, требуют тщательного внимания к сопроводительной терапии и нутритивной поддержке в период начала лечения. Различные варианты адаптации диагностики, лечения и рецидивов ЛХ рассматриваются в приложении I, таблице 3.

4. РЕТИНОБЛАСТОМА

При ранней диагностике и лечении в НИС РБ почти всегда излечивается, поэтому первостепенными задачами являются сохранение зрения и глаза и определение генетической предрасположенности к недугу^{6, 33–36}. Тем не менее во многих

развивающихся странах РБ представляет собой прогрессирующее заболевание с экстраокулярным распространением и локальным или отдаленным метастазированием, которые определяют плохой прогноз^{37, 38}. В условиях адаптации к пандемии подход к диагностике и лечению интраокулярной и экстраокулярной РБ в различных условиях обсуждается в приложении I и представлен в таблице 4. Ребенок с внутриглазной РБ должен быть направлен к опытному врачу-офтальмологу для немедленного осмотра под наркозом для определения степени распространенности заболевания (СТ1-СТ3) и оценки второго глаза, так как это будет определять тактику лечения: либо местная терапия, либо местная и системная ХТ. Рутинная нейровизуализация (магнитно-резонансная терапия (МРТ)) при односторонней интраокулярной РБ может быть отложена, если нет поражения зрительного нерва или подозрения на экстраокулярное поражение³⁹. Учитывая вероятную нехватку ресурсов для интервенционной радиологии и длительной анестезии, необходимо рассмотреть возможность отсрочки внутриартериальных программ ХТ. В условиях ограниченных ресурсов большинству пациентов с прогрессирующим внутриглазным заболеванием и невозможностью сохранить зрение потребуются немедленная энуклеация для контроля болезни и последующей системной ХТ^{33, 36}. Мы рекомендуем стандартную постэнуклеационную ХТ без изменения дозы в амбулаторных условиях³⁷. Клинические рекомендации содержатся в приложении I, таблице 4а, б, в отношении катамнеза после лечения даны рекомендации с измененной частотой обследования и последующим наблюдением.

5. ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА

Связанные с пандемией ограничения медицинской помощи потребуют упрощенного, но безопасного подхода к лечению ОВ. Последовательные клинические исследования SIOР и COG привели к созданию стратифицированного подхода к лечению заболевания с использованием клинических (SIOР и COG) и молекулярных (COG) факторов риска для минимизации токсичности, связанной с терапией, что позволило достичь уровня излечения более 90 %⁴⁰. Подход SIOР лег в основу клинического руководства, адаптированного для использования в странах LMIC⁷. Во время пандемии COVID-19 некоторые элементы этих подходов могут оказаться невозможными, и скорее всего будут нарушены оптимальные сроки оперативного вмешательства и ЛТ. Конкретные рекомендации по уходу за детьми с первичными злокачественными опухолями почек изложены в приложении I. Мы рекомендуем всем детям, имеющим образование в брюшной полости, немедленно пройти клиническую оценку и диагностическую визуализацию; минимум – это УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и рентген ОГК, а при возможности – компьютерная томография (КТ) ОГК и ОБП. При первичных опухолях почек у детей (возраст > 6 месяцев) во время пандемии, когда немедленная нефрэктомия (COG) невозможна, мы рекомендуем перейти к предоперационной ХТ согласно рекомендациям SIOР, основанной на стадии заболевания, определенной в соответствии с доступным диагностическим исследованием, но без биопсии у детей в возрасте < 7 лет⁴¹. Хирургическое вмешательство и ЛТ (по показаниям) должны быть назначены в соответствии с протоколом, но если есть задержки в оказании медицинской помощи и пациент ответил на ХТ, мы рекомендуем продолжить дальнейший курс предоперационной ХТ до тех пор, пока операция не станет возможной. Послеоперационное лечение должно быть продолжено в соответствии с принятым первоначальным подходом к ведению больных (COG или SIOР). Подробное руководство по адаптированному ведению детей в возрасте младше 6 месяцев, с двусторонним и метастатическим поражениями приведено в приложении I, таблице 5.

6. ГЛИОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Для детей с ГНСЗ, получающих ХТ, рекомендуется продолжать плановое лечение без изменений. Однако для сокращения числа посещений медицинских учреждений можно было бы рассмотреть некоторые временные изменения (приложение I, таблица 6). Среди различных протоколов ГНСЗ наиболее подходящим является ежемесячное введение карбоплатина и винкристина^{8, 42, 43}. Для впервые выявленных пациентов тактика ведения тесно связана с имеющимися ресурсами. Поскольку диагноз ГНСЗ, как правило, может быть заподозрен только по данным визуализации, это поднимает тему проблемы ведения ребенка с недавно диагностированной опухолью головного мозга. В условиях стран НИС большинство детей с подозрением на внутричерепную опухоль головного мозга будут экстренно госпитализированы и немедленно прооперированы. В странах с ограниченными ресурсами или в районах, где ситуация может отличаться в зависимости от доступности операционных и отделений интенсивной терапии во время пандемии COVID-19, выполняется только шунтирование или вентрикулостомия III желудочка, когда признаки и симптомы повышенного внутричерепного давления можно контролировать с помощью отведения ликвора. Это позволяет в течение 24 ч выписать пациента и отсрочить резекцию до улучшения эпидемической ситуации. Для детей без нейрофиброматоза 1-го типа (НФ-1) с подозрением на ГНСЗ с вовлечением зрительного пути ситуация должна быть тщательно оценена с учетом различных вариантов, включая выжидание и наблюдение, если клинические симптомы позволяют, или немедленное начало ХТ (или ЛТ у детей старшего возраста) в контексте угрозы зрению или симптомов, требующих срочного вмешательства. Хотя существует тенденция рекомендовать проведение биопсии всех подозрительных глиом зрительного пути вне контекста НФ-1, но текущая эпидемиологическая ситуация может повлиять на хирургическую службу и принятие решений.

7. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ЛТ играет важную роль в лечении многих опухолей у детей. Кризис COVID-19, вероятно, окажет серьезное влияние на доступность центров ЛТ. Поскольку большинство детских онкологических заболеваний имеют высокую вероятность излечения, терапия ЗНО у детей должна быть приоритетной. Лучевые терапевты совместно со своими коллегами-педиатрами несут повышенную ответственность за маршрутизацию пациентов, а также за поддержку непрерывности лечения педиатрических пациентов в отделениях ЛТ. В тех случаях, когда дети проходят терапию преимущественно в центрах для взрослых, могут потребоваться дополнительные скрининговые мероприятия, поскольку маленькие пациенты с COVID-19, который протекает бессимптомно, могут представлять дополнительный риск для взрослых онкологических больных.

Пандемия COVID-19 будет иметь прямое воздействие на ресурсы ЛТ, и все центры радиотерапии должны иметь план действий на случай непредвиденных обстоятельств, чтобы в кратчайшие сроки решить вопрос о пересмотре штатного расписания и рабочих процессов^{44-49, 50} (приложение II). Предлагается рассмотреть возможность централизовать проведение ЛТ для детей там, где это возможно. Определение приоритетов и маршрутизация пациентов на основе тяжести, необходимости в экстренной помощи, шансов на излечение и т. д. играют существенную роль. Возможны задержка или отсрочка лечения, использование альтернативных методов и сокращенных схем лечения. В различных профессиональных обществах и организациях начала появляться специфическая для болезни адаптация ЛТ⁴⁶. Аналогичные усилия предпринимаются и в отношении других детских

опухолей. В приложении II (таблица 7) излагаются уровни доказательности для модифицированных и сокращенных схем лечения по каждому детскому заболеванию.

Паллиативные случаи могут сопровождаться неотложными симптомами. При возможности контроля симптомов с медицинской точки зрения гипофракционированная ЛТ должна быть рассмотрена в первую очередь.

8. ХИРУРГИЯ

Рекомендации по хирургическому лечению ЗНО у детей должны быть адаптированы в соответствии с распространенностью COVID-19 и возможностями системы здравоохранения. Цели медицинской помощи во время пандемии заключаются в своевременном оказании хирургической помощи детям с онкологическими заболеваниями с одновременной оптимизацией имеющихся ресурсов и ограничением рисков заражения пациентов и медицинских работников. У детей чаще отмечаются курабельные виды ЗНО, причем хирургическое вмешательство является неотъемлемой частью лечения, однако некоторые изменения в сроках и практике хирургического вмешательства могут потребоваться для обеспечения безопасного лечения без ущерба для онкологического прогноза.

Риск передачи SARS-CoV-2 наиболее высок при оперативном лечении органов дыхания из-за высокой вирусной нагрузки вследствие аэрозолизации⁵¹. Это может произойти во время эндотрахеальной интубации, бронхоскопии или торакальной хирургии. Штатное расписание хирургических отделений должно быть сведено к минимуму до уровня основного персонала. Подвергшиеся воздействию члены команды должны придерживаться общепринятых рекомендаций, использовать СИЗ (например, маска N95 с защитой лица) и оказывать помощь пациентам с подозрением или подтвержденными случаями COVID-19 в специально отведенной операционной и периоперационной зоне^{52, 53}. Риск передачи инфекции во время операции по удалению опухоли вне дыхательных путей или грудной клетки будет считаться низким при адекватных мерах предосторожности. Существует мало доказательств того, что минимально инвазивный подход связан с повышенным интраоперационным воздействием или представляет собой более высокий риск передачи SARS-CoV-2⁵⁴, но если хирург выбирает минимально инвазивный доступ, то следует проявлять особую осторожность в отношении эвакуации газа.

Во время этой пандемии планирование операций и определение приоритетов является общим решением, в котором участвуют команда онкологической службы и руководство больницы. Задержки в оптимальных сроках местного контроля могут быть рассмотрены с продлением ХТ в случаях, когда ожидается значительная интраоперационная кровопотеря, требуется послеоперационная интенсивная помощь, инфицирование пациента SARS-CoV-2 или ресурсы больницы не позволят получить оптимальный хирургический исход. Плановые процедуры и операции по поводу доброкачественных или низкодифференцированных опухолей с низким риском метастазирования должны быть отложены с последующим пересмотром сроков. В приложении II (таблица 8) приведены более подробные данные IPSO.

9. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

Дети с высоким риском развития ЗНО представляют собой наиболее уязвимое население во время текущей пандемии COVID-19, особенно когда речь заходит о потребностях в паллиативной помощи. Дети подвергаются повышенному риску возникновения симптомов дистресса, а также психологических и эмоциональных травм в результате кризиса COVID-19 в дополнение к их онкологическому диагнозу, вызывающему сильный стресс. Курация страданий, обусловленных многими факторами, поддержка принятия сложных решений и управление клинической неопределенностью, являются основными атрибутами паллиативной помощи в детской онкологии, которые критически важны при рассмотрении того, как лучше всего реагировать на потребности этих пациентов и семей в разгар пандемии⁵⁵. COVID-19 ведет к резкому росту спроса на медицинские услуги, включающему перераспределение ресурсов и требующему неудобных разговоров об этом. Интеграция паллиативной помощи в непрерывный уход за детьми с онкологическими заболеваниями может быть наилучшим образом достигнута в эти трудные времена путем облегчения доступа к хосписам и паллиативным услугам на ранних этапах течения болезни, поощрения образования и разработки мер и процедур, которые делают больший акцент на комфорт и качество жизни. Потенциальная роль и ответные меры паллиативной помощи и хосписных служб во время пандемии COVID-19 представлены в приложении II (таблица 9).

10. СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

Медицинские сестры находятся на передовой, оказывая медицинскую помощь пациентам с COVID-19 и предотвращая распространение вируса. Бремя болезней во время пандемии одновременно усиливает стресс в системе здравоохранения и ставит медицинских работников под угрозу⁵⁶, усиливая проблемы с оказанием сестринской помощи в детской онкологии. Медсестры играют важнейшую роль в снижении рисков инфицирования у пациентов и персонала и обладают большим потенциалом для обучения лиц, осуществляющих уход, и вспомогательного персонала и контроля за исполнением требований. Руководители больниц должны предоставить письменные, основанные на доказательной базе, рекомендации по профилактике инфекций и борьбе с ними во время кризиса COVID-19, включая рекомендации по гигиене рук, использованию СИЗ, скринингу персонала и посетителей, изоляции симптоматических пациентов и протоколам дезинфекции окружающей среды. Нехватка медсестер из-за COVID-19 или других заболеваний бросает вызов надлежащему уходу даже в NIC⁵⁷, но угрожает базовой онкологической помощи в LMIC. Во время вспышек Эболы⁵⁸ и H1N1⁵⁸ у медсестер были законные опасения по поводу своего профессионального благополучия, особенно в LMIC, где бдительность в отношении безопасности труда медсестер в целом не всегда является приоритетной⁶⁰. Уроки, извлеченные из пандемии SARS-пневмонии, показывают, что культура организационной устойчивости и справедливости улучшает психосоциальные последствия связанного с пандемией стресса для медицинских работников⁶¹. Таким образом, необходимо осуществлять постоянный мониторинг и проводить соответствующие мероприятия, необходимые для обеспечения психического и физического благополучия медсестер.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

1. Инфекционный контроль

Больницы нуждаются в строгих правилах и мерах выявления инфекционных больных, изоляции и ухода за пациентами и семьями, которым грозит риск заражения или заболевания COVID-19. Чтобы снизить риск передачи инфекции, важно обязать работников здравоохранения придерживаться строгих правил по гигиене рук, доступа к соответствующим необходимым СИЗ и прохождению надлежащих тренингов по их использованию⁵⁷. Должны быть разработаны правила дезинфекции территории, на которой находится ребенок и члены его семьи, включая зоны личной гигиены⁶². Санитары и младший медицинский персонал должны проходить обучение и контроль за дезинфекцией зон и медицинского оборудования для ухода за больными, а медицинский персонал (в частности сестринская команда) должны проявлять особую осторожность при работе с пациентами с подтвержденным или сомнительным анализом на COVID-19, загрязненным постельным бельем и т. д. Аналогичные строгие меры предосторожности необходимы для защиты в области детской онкологии в целях снижения риска передачи COVID-19 между пациентами. Опыт Ломбардии рекомендует использование масок для всего персонала клиник детской онкологии как при коллегиальных встречах, так и при клинических обходах, где возможен контакт с биологическим материалом. Доступ родителей и посетителей в клиники и палаты должен строго контролироваться и ограничиваться одним лицом, осуществляющим уход, но с исключениями при уходе пациентов из жизни, проявляя сострадание к родственникам при условии соблюдения мер по защите персонала и других пациентов от распространения инфекции.

Медицинские сестры, работающие в онкологии, сталкиваются с двойной опасностью, учитывая регулярную работу с цитотоксическими химиопрепаратами, что усиливает вероятность заражения COVID-19 от пациентов или членов их семей. Необходимо приложить все усилия для обеспечения соответствующего защитного оборудования для тех, кто занимается лечением больных, не имея возможности сохранять физическую дистанцию, и тех, кто подготавливает и проводит ХТ.

Рекомендации по использованию мер защиты во время пандемии COVID-19 расширяются и различаются в разных странах мира⁶³. Повторное использование очков и масок может быть приемлемым при определенных обстоятельствах, хотя вероятней всего это повлияет на эффективность защиты⁶⁴. ВОЗ выпустила рекомендации по использованию масок в общественных местах⁶⁵. Работники медицинских учреждений, пациенты, члены их семей и общество в целом должны следовать правилам, установленным министерством здравоохранения своей страны.

2. Использование компонентов крови и их обеспечение

Онкологическим стационарам настоятельно рекомендуется пересмотреть использование компонентов крови и критерии к их переливанию, одновременно с этим адаптируя необходимые действия для обеспечения количества и бактериологической безопасности этих продуктов, так как меры физического дистанцирования и минимализация контактов оказывают серьезное влияние на донорство крови^{66, 67}. Большинство отделений переливания крови имеют должный запас эритроцитарной взвеси за счет длительного хранения этого продукта, но при этом запасы тромбоцитарных концентратов могут быть истощены, что требует срочного нахождения доноров, даже с использованием их поиска через социальные сети.

У детей, у которых нет клинических проявлений COVID-19, безопасным порогом для переливания эритроцитарной взвеси является уровень гемоглобина > 70 г/л. Порогом для профилактического переливания тромбоцитарного концентрата, которое проводится детям с отсутствием риска развития кровотечения, рекомендовано при значении 10×10^9 /л. Для манипуляций, которые сопряжены с высоким риском развития кровотечений у пациентов с ОЛЛ, например, люмбальные пункции, пороговым значением для трансфузии для первой пункции считается 50×10^9 /л и 20×10^9 /л для последующих манипуляций. При пункции КМ принято значение 10×10^9 /л, а для проведения трепанобиопсии – 20×10^9 /л⁸. Необходимый объем тромбоцитарного концентрата для проведения хирургических операций определяется по факту понимания объема вмешательства и гематологических показателей, решение может быть принято хирургическими бригадами.

3. Анестезиологическая поддержка

Центры, использующие общую анестезию для болезненных процедур, должны продолжать обеспечивать анестезиологическую поддержку, особенно при интервенционных биопсиях, пункциях КМ и люмбальных пункциях. В тех случаях, когда пациент инфицирован или имел контакт по COVID-19, что может препятствовать прямому контакту, центры должны принять меры безопасного и эффективного седативного эффекта с учетом динамических показателей и мониторинга до и после процедуры, обеспечивая должным образом свою безопасность.

МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР, ВРАЧЕЙ И ОБСЛУЖИВАЮЩЕГО ПЕРСОНАЛА

Фиксируется высокий уровень заболеваемости COVID-19 среди медицинского персонала, работающего в стационаре и в отделении интенсивной терапии (реанимации), что увеличивает риск заражения COVID-19 и требует принятия всех необходимых мер для инфекционной защиты сотрудников. Во многих медицинских учреждениях уже введены меры ограничения инфекции вплоть до сокращения ухаживающих за ребенком до 1 человека.

Пандемия COVID-19 – это период длительного инфицирования с быстрым распространением и часто противоречивыми советами властей, учреждений и социальных сетей. Ограничиваются поездки, вводятся правила физического дистанцирования и другие меры защиты, что очень повлияло на население и работников здравоохранения. Конечно, это большой стресс, тревогу испытывают и родители, и медицинский персонал, что требует обеспечения адекватной логистики в формировании графиков дежурных смен медицинских сестер и врачей, чтобы избежать путаницы, уменьшить количество пропусков на работу, сохранить ментальное здоровье, которое может быть нарушено длительным стрессом и беспокойством всего персонала.

ЖИЗНЬ СЕМЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЬНЫМИ В ПЕРИОД COVID-19

Родители испытывают высокий уровень беспокойства из-за отсутствия конкретной информации о реальном потенциальном риске для детей и подростков с онкологическими заболеваниями и неопределенности, связанной с продолжением лечения и уходом за их детьми в период пандемии. Важно, чтобы были приняты все усилия для избегания задержек в назначении лечения и обеспечении постоянной связи с медицинским персоналом, что гарантирует безопасность пациентов и лиц, ухаживающих за ребенком.

Принимаются меры по сокращению посещений больниц, вводятся дистанционные консультации (по телефону или видеоконференции) и осуществляется терапия с помощью пероральных лекарственных препаратов (например, химиотерапевтические препараты). Передача лекарств может быть обеспечена курьерской службой или в аптечных пунктах. Однако следует приложить усилия, чтобы улучшить качество общения и дать родителям достаточное количество информации. В том случае, когда посещение больницы или госпитализация неизбежны, очень важно, чтобы родители были уверены, что все работники здравоохранения строго соблюдают все необходимые меры безопасности для защиты детей от инфекции. Правила, помогающие уменьшить риск заражения ребенка в больнице, включают: мониторинг пациента и членов его семьи по телефону, уточнение симптомов заболевания за 1–2 дня до посещения клиники, чтобы минимизировать риск инфицирования пациентов в кабинете на приеме, использование санитарных мер со стороны медицинского персонала. Ребенок может посещать клинику в сопровождении только одного родителя.

В таких ситуациях целесообразно рекомендовать использование масок для пациентов и их родителей при каждом посещении клиники. Для большего эффекта необходимо объяснить родителям, как правильно носить маску.

Все медицинские службы, занимающиеся онкологическими заболеваниями у детей, совместно с родителями обязаны предоставлять семьям четкую, точную и доступную информацию о мерах защиты, которые должны быть приняты по отношению к детям и подросткам с онкологическими заболеваниями, особенно это касается социального дистанцирования и личной гигиены. Мы признаем, что рекомендуемое физическое дистанцирование и полная изоляция дома могут быть непрактичными во многих ситуациях, поскольку будет сохраняться реальный риск передачи инфекции от родителей, дедушек, бабушек, сестер и братьев. Медицинский персонал должен работать в тесном контакте с родителями пациентов, которые помимо оказания психологической и финансовой поддержки, могут также помочь с поиском жилья. Выполнение всех этих условий обеспечит сокращение числа инфицированных пациентов и их контакты.

Пандемия коронавируса создает дополнительную психологическую нагрузку для пациентов и членов их семей. Все их вопросы и переживания должны быть восприняты медицинским персоналом с пониманием и терпением. Должна быть предложена помощь со стороны психологов, даже если она будет предоставлена по телефону или по видеосвязи. Это может облегчить стресс, уменьшить беспокойство и улучшить самочувствие пациента. Международная группа по согласованию основных принципов работы с онкологическими пациентами в период пандемии COVID-19 разработала критерии на нескольких языках⁷⁴. Это полезное руководство для детей, подростков и молодых людей, переживших онкологию.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ

Включение первично-диагностированных пациентов в клиническое испытание полностью зависит от возможностей и ресурсов клинического института. Для формирования своевременного информирования согласия, постоянного накопления данных по клиническим испытаниям, постоянного контроля за этическими нормами исследования и управления им в тех случаях, когда ресурсы становятся ограниченными, а возможности для исследований компрометированы, детские онкологические центры должны срочно проанализировать свои возможности, тщательно документировать любые внесенные изменения и своевременно уведомлять соответствующие органы регулирующего и институционального управления в своей стране, спонсоров клинических испытаний и совместную группу клинических испытателей, включая управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов⁶⁹. Программа оценки онкологической терапии Национального института рака⁷⁰ и Европейское агентство лекарственных средств⁷¹ представили данные по пандемии COVID-19. Принципы этих рекомендаций отражены в руководствах COG и SIOP-E, включая положения о проведении оценок эффективности телемедицины вместо клинических обходов, контроль приема оральных исследуемых препаратов и фиксации незначительных отклонений от протокола для уменьшения риска распространения COVID-19 среди пациентов и медицинских работников. Руководство клинического исследования может варьироваться в зависимости от группы частных клинических исследований по конкретным заболеваниям и от спонсоров – фармацевтических компаний, так как поддержание хорошей связи между участниками и спонсором исследования в данном случае крайне важно.

Многие центры были вынуждены приостановить набор новых пациентов в открытые клинические испытания на время пандемии. В этом случае детей следует лечить в соответствии со специфическими для заболевания рекомендациями SOC, с адаптацией к определенной клинике, это необходимо в целях снижения риска воздействия COVID-19. Пациенты, получающие новые методы лечения (включая иммунотерапию, моноклональные антитела и CAR-T-терапию) и процедуры высокого риска (включая трансплантацию КМ), требуют особого внимания, чтобы увеличить эффективность лечения и снизить риск инфицирования COVID-19.

Долгосрочное влияние пандемии COVID-19 на детскую онкологию еще предстоит выяснить. Во многих исследованиях будут оговорены алгоритмы включения пациентов и время, в течение которого будет завершено наблюдение, чтобы затем провести оценку по результатам испытаний и необходимым отклонениям от протокола терапии у больных в целях защиты от COVID-19.

ИССЛЕДОВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19, ГЛОБАЛЬНЫЙ РЕСУРСНЫЙ ЦЕНТР И РЕГИСТРАЦИЯ COVID-19

Существует мало данных о клинических проявлениях и исходах COVID-19 у детей, которые находятся на лечении или недавно закончили ХТ. Принимая во внимание редкость и разнообразие раковых заболеваний у детей, маловероятно, что какой-либо центр сможет диагностировать больше чем несколько спорадических случаев COVID-19. Чтобы обеспечить потребность в тщательно отобранных клинических данных, St. Jude Global и SIOP создали глобальный регистр данных, содержащий случаи детского рака с развитием COVID-19, чтобы собрать максимальное количество информации о влиянии вируса на онкологических больных во всем мире и быть готовыми к данной ситуации в будущем⁷². St. Jude Global и SIOP обратились с призывом к клиницистам всего мира добровольно сообщать о любом пациенте со злокачественной опухолью или предшествующей ТТСК, который моложе 19 лет на момент лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции.

Запрашиваемые данные включают демографические данные, базовую информацию об основном злокачественном заболевании, данные по ограниченному факторам риска, связанные с лечением, и их основные результаты. Опрос будет проводиться с использованием свободно доступных инструментов для сбора данных REDCap, поддерживаемый Детским исследовательским госпиталем St. Jude⁷³.

Общее время ввода данных первоначально не должно превышать 15 мин, а через несколько недель для каждого пациента необходимо ввести данные по последующим исследованиям. Сбор и хранение всех данных, введенных в базу, полностью деидентифицированы. Совокупная информация по этим зарегистрированным случаям будет использована, чтобы обеспечить быстрое обновление глобального сообщества детских онкологов через ресурсный центр St. Jude-SIOP COVID-19, так как эти данные важны для поддержки педиатрических сообществ с возможным онлайн-обсуждением данных случаев.

Эти глобальные сведения по накоплению и оценке данных о частоте и клиническом течении COVID-19 у детей необходимо сообщить всем. Разработкой такого рода реестров занимаются многие страны, что требует объединения опыта и информации для совместного анализа и выводов по данной категории пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Глобальная пандемия SARS-CoV-2 поставила перед международным сообществом по борьбе с онкологическими заболеваниями у детей ряд вопросов, которые должны быть решены в кратчайшие сроки, учитывая чрезвычайную ситуацию. К сожалению, это совпадает только со вторым годом работы глобальной программы в области детской онкологии ВОЗ, которая направлена на повышение уровня выживаемости при детской онкологии в LMIC до 60 % к 2030 г. Даже для тех стран, которые начали внедрять изменения по увеличению выживаемости пациентов, национальные планы по борьбе с онкологическими заболеваниями не были составлены должным образом, чтобы учесть перегруженность системы здравоохранения в связи с пандемией COVID-19.

Были собраны клинические эксперты со всего мира для обеспечения быстрых ответов с целью помощи людям, которые ухаживают за детьми с онкологией, и членам их семей. Это руководство и связанные с ним дополнения предназначены для того, чтобы предложить временные и прагматичные решения для врачей, сталкивающихся с ограничением ресурсов, которыми они обычно располагают, признавая, что почти 90 % детей с онкологическими заболеваниями живут в LMIC². Основной идеей является планирование диагностики и лечения детей с онкологическими заболеваниями своевременно и в том же объеме, но учитывая меры безопасности и физического ограничения. Кроме того, необходимо проинформировать родителей, что им нужно продолжать обращаться за медицинской помощью, если состояние ребенка ухудшается. Ранние данные свидетельствуют о том, что дистанцирование родителей от отделений неотложной помощи и медицинских осмотров, увеличивает их беспокойство, так как при таком подходе может увеличиться число смертельных случаев, а в будущем произойдет вспышка поздних проявлений онкологических заболеваний у детей.

При рассмотрении лечения 6 наиболее излечимых онкологических заболеваний, которые находятся в центре внимания GICC ВОЗ, авторы статьи опирались на свои знания о схемах лечения, используемых в качестве «стандарта оказания медицинской помощи» в условиях HIC и LMIC. В первом дополнении содержится консенсусное мнение, сформированное клиническими экспертами по типу опухоли из основных групп клинических исследований в Северной Америке и Европе, и руководством, разработавшим эквивалентные адаптированные схемы лечения для LMIC. Приложение II содержит более подробную информацию о возможных изменениях в предоставлении услуг, которые были рассмотрены лидерами глобальных ассоциаций для всего спектра педиатрических дисциплин. Для тех, кто работает в условиях ограниченных ресурсов, будет меньше вариантов, но настоятельно призываем уделять им первоочередное внимание. Крайне важно в таком случае продолжать терапию для детей с благоприятными формами онкологических заболеваний. Кроме того, необходимо сотрудничать со своими коллегами в области общественного здравоохранения, чтобы дать четкую информацию родителям и семьям, что страх перед инфекцией COVID-19 не должен препятствовать обращению за медицинской помощью, если у них есть серьезные опасения по поводу здоровья их ребенка²¹.

Очень важно, чтобы мировое сообщество детских онкологов с самого начала стремилось извлечь максимальную пользу из этой пандемии. Полное понимание того, кто подвержен риску развития инфекции COVID-19, а также сведения по ее предотвращению и лечению, могут быть получены только благодаря глобальным усилиям по сбору подробных проспективных данных. Мы призываем все службы в полной мере использовать платформу и реестр St. Jude-SIOP для достижения этой цели^{72,73}. Мы надеемся, что будут отмечены хорошие изменения в работе, которые помогут в терапии. Тщательное ведение документации предполагает изменения в лечении пациентов, и при этом гарантирует успех. Еще большее беспокойство вызывает вероятность того, что дети с онкологическими заболеваниями станут косвенными жертвами пандемии COVID-19 из-за поздней диагностики и неэффективного лечения. Эпидемиологические исследования для мониторинга заболеваемости и выживаемости во время этой пандемии будут иметь решающее значение для понимания степени распространения и планирования действий по восстановлению. Родительские организации совместно с медицинским персоналом, занимающимся детской онкологией, могут сыграть важную роль в том, чтобы донести до родителей доступную информацию по этому вопросу.

И наконец, мы хотели бы поблагодарить всех наших коллег за то, что они так быстро объединились для создания данной статьи. Мы надеемся, что вы все сможете продолжать заботиться о своих пациентах, оставаясь в безопасности.

Благодарность

Мы благодарим Сюзанну Воллаерт, исполнительного директора SIOP, и Ольгу Кожаеву, старшего сотрудника по политическим вопросам, SIOP & SIOP Europe, за административную поддержку, и Андре Ильбави, ВОЗ, за поддержку в подготовке статьи и полезных комментариев.

Таблица 1. Глобальный ответ на пандемию COVID-19. Дополненное содержание выводов

Приложение I и таблицы 1–6	Руководства по заболеваниям: 1. ОЛЛ 2. ЛБ 3. ЛХ 4. РБ 5. ОВ 6. ГНСЗ
Приложение II и таблицы 7–9	Специальность и специальные руководства: 7. ЛТ 8. Хирургические рекомендации 9. Паллиативная помощь; Вспомогательная помощь при инфекционных заболеваниях; Уход; Протокол Ломбардии для оказания помощи при пандемии

References

1. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019;363(6432):1182-1186.
2. Bhakta N, Force LM, Allemani C, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e42-e53.
3. Howard SC, Davidson A, Luna-Fineman S, et al. A framework to develop adapted treatment regimens to manage pediatric cancer in low- and middle-income countries: The Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC) Committee of the International Pediatric Oncology Society (SIOP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;64(S5):e26879.
4. Hesselting P, Israels T, Harif M, Chantada G, Molyneux E, Pediatric Oncology in Developing C. Practical recommendations for the management of children with endemic Burkitt lymphoma (BL) in a resource limited setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):357-362.
5. Hunger SP, Sung L, Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: A proposal. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;52(5):559-565.
6. Chantada GL, Fandino AC, Gutter MR, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):60-66.
7. Israels T, Moreira C, Scanlan T, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(1):5-11.
8. Hessissen L, Parkes J, Amayiri N, et al. SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low grade gliomas in low and middle income settings. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;64(S5):e26737.
9. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020;In press.
10. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia. *Bone Marrow Transplant*. 2020;in press.
11. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2020.
12. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020:e20200702.
13. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *New Engl J Medicine*. 2020;382(14):1370-1371.
14. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New Engl J Medicine*. 2020.
15. Rasmussen SA, Thompson LA. Coronavirus Disease 2019 and Children. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(8).
16. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash Survey on SARS-CoV-2 Infections in Pediatric Patients on anti-Cancer Treatment. *European Journal of Cancer*. 2020;in press.
17. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020.
18. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-28.
19. Ogimi C, Greninger AL, Waghmare AA, et al. Prolonged Shedding of Human Coronavirus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Risk Factors and Viral Genome Evolution. *J Infect Dis*. 2017;216(2):203-209.
20. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016;127(22):2682-2692.
21. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020.
22. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, et al. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia*. 2013;27(11):2259-2262.
23. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(1):18-24.
24. Israels T, van de Wetering MD, Hesselting P, van Geloven N, Caron HN, Molyneux EM. Malnutrition and neutropenia in children treated for Burkitt lymphoma in Malawi. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):47-52.
25. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234-1244.
26. Bhethanabhotla S, Jain S, Kapoor G, et al. Outcome of pediatric advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD and predictors of inferior survival: a multicenter study of 186 patients. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1617-1623.
27. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, Goddard KJ, Deyell RJ. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(4):849-854.
28. Mauz-Korholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-2985.
29. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
30. Hessissen L, Khtar R, Madani A, et al. Improving the prognosis of pediatric Hodgkin lymphoma in developing countries: a Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1464-1469.
31. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):26-34.
32. Parambil BC, Narula G, Prasad M, et al. Clinical profile and outcome of classical Hodgkin lymphoma treated with a risk-adapted approach in a tertiary cancer center in India. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(2):e28058.
33. Chevez-Barríos P, Eagle RC, Jr., Krailo M, et al. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883-2891.
34. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1458-1463.
35. Chantada G, Luna-Fineman S, Sitorus RS, et al. SIOP-PODC recommendations for graduated-intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(5):719-727.
36. Choucair ML, Brisse HJ, Freneau P, et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e27998.
37. Luna-Fineman S, Chantada G, Alejos A, et al. Delayed Enucleation With Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Intraocular Unilateral Retinoblastoma: AHOPCA II, a Prospective, Multi-Institutional Protocol in Central America. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2875-2882.

38. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436-1446.
39. Perez V, Sampor C, Rey G, et al. Treatment of Nonmetastatic Unilateral Retinoblastoma in Children. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):747-752.
40. Dome JS, Graf N, Geller JI, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2999-3007.
41. Heuvel-Eibrink MMvd, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743-752.
42. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2641-2647.
43. Dodgshun AJ, Maixner WJ, Heath JA, Sullivan MJ, Hansford JR. Single agent carboplatin for pediatric low-grade glioma: A retrospective analysis shows equivalent efficacy to multiagent chemotherapy. *Int J Cancer*. 2016;138(2):481-488.
44. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337.
45. Krengli M, Ferrara, Eleonora., Mastroleo, Federico ., Brambilla, Marco ., Ricard, Umberto . Running a Radiation Oncology Department at the time of coronavirus: an Italian experience. *Advances in Radiation Oncology*. 2020;in press.
46. Simcock R, Thomas TV, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68.
47. Achard V, Tsoutsou P, Zilli T. Radiotherapy in the time of the Coronavirus pandemic: when less is better. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
48. Filippi AR, Russi E, Magrini SM, Corvo R. Letter from Italy: First practical indications for radiation therapy departments during COVID-19 outbreak. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
49. NICE Guidance. C-. COVID-19 rapid guideline:delivery of radiotherapy. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG162>; 2020.
50. Slotman B, Ricardi, Umberto., Lievens, Yolande., "Radiotherapy in a time of crisis", ESTRO Presidents statement. 2020; <https://www.estro.org/About/Newsroom/News/Radiotherapy-in-a-time-of-crisis>.
51. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *Plos One*. 2012;7(4):e35797.
52. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens Care Med*. 2020:1-34.
53. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2020.
54. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020.
55. Powell RA, Schwartz L, Nouvet E, et al. Palliative care in humanitarian crises: always something to offer. *Lancet*. 2017;389(10078):1498-1499.
56. Adams JG, Walls RM. Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic. *JAMA*. 2020.
57. Center for Disease Control and Prevention (USA). Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID19) in healthcare settings. 2020; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. . Accessed April 20, 2020.
58. Soucheray S. Three more health workers infected in Ebola outbreak. Center for Infectious Disease Research and Policy2019.
59. Costa JT, Silva R, Tavares M, Nienhaus A. High effectiveness of pandemic influenza A (H1N1) vaccination in healthcare workers from a Portuguese hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(7):747-752.
60. McDiarmid M. Advocating for the Health Worker. *Ann Glob Health*. 2019;85(1).
61. Maunder RG, Leszcz M, Savage D, et al. Applying the lessons of SARS to pandemic influenza: an evidence-based approach to mitigating the stress experienced by healthcare workers. *Can J Public Health*. 2008;99(6):486-488.
62. World Health Organisation (Geneva). Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 virus. Technical brief 3 March 2020. . 2020; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NcOV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf. Accessed 7 April, 2020.
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Using Face Masks in the Community; Reducing COVI-19 transmission from potentially asymptomatic or presymptomatic people through the use of face masks: Technical Report 8 April 2020. 8 April 2020 2020.
64. Fisher EM, Shaffer RE. Considerations for recommending extended use and limited reuse of filtering facepiece respirators in health care settings. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2014;11(8):D115-128.
65. World Health Organisation (Geneva). Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance , 6 April 2020. 6 April 2020 2020.
66. Cross AR. During coronavirus outbreak, Red Cross mission continues: We need your help. 2020; www.redcross.org/local/south-carolina/about-us/news-and-events/press-releases/during-coronavirus-outbreak--red-cross-mission-continues---we-ne.html. . Accessed Accessed April 18, 2020.
67. World Health Organsiation. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19) WHO Interim guidance, March 2020. 2020; [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequateblood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequateblood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19)). Accessed April 18, 2020.
68. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):283-299.
69. Food and Drug Administration (USA) DoHaHS, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER),, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) CfDaRHC, Oncology Center of Excellence (OCE), Office of Good Clinical Practice (OGCP). FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency: Guidance for Industry, Investigators, and Institutional, Review Boards. March 2020, updated April 16 2020 2020.
70. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) National Cancer Institute (USA). Coronavirus Guidance: DCTD CTEP and NCORP Guidances. 2020; https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/corona_virus_guidance.htm. Accessed 22 April, 2020.
71. European Medicines Agency (EMA). Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, version 2, 27/3 2020. 27 March 2020 2020.
72. St Jude Global C-OaRC. The Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer. 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer.html>. Accessed 22 April, 2020.
73. Global COVID-19 Registry. St Jude Childrens Research Hospital; 2020. <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer.html>. Accessed 22 April 2020.
74. IGHG COVID-19 statement, <https://www.ighg.org/> accessed 22 April 2020.

ПАНДЕМИЯ COVID-19 ПРИЛОЖЕНИЕ I и ТАБЛИЦЫ 1–6

Клинические рекомендации, включающие поддерживающую терапию, адаптированные для детей с онкологическими заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

Координаторы: Michael Sullivan, Muhammad Saghir Khan, Sandra Luna-Fineman, Eric Bouffet, Kathy Pritchard-Jones

Авторы разделов

Острый лимфобластный лейкоз: Kjeld Schmeigelow (руководитель), Mignon Loh, Scott Howard, Stephen Hunger, M. Saghir Khan
Лимфома Беркитта: Guillermo Chantada (руководитель), Elizabeth Molyneux, Simon Bailey, Auke Beishuizen, Peter Hesseling, Laila Hessissen, Sandra Luna-Fineman, Trijn Israels, Carl Allen, Michael Sullivan

Лимфома Ходжкина: Kara Kelly (руководитель), Peter Cole, Monika Metzger, Dieter Koerholz, Christine Mauz-Koerholz, Michaela Cepelova, M. Saghir Khan, Raya Saab, Michael Sullivan

Ретинобластома: Guillermo Chantada (руководитель), Sandra Luna-Fineman, Murali Chintagumpala, François Doz, the European Retinoblastoma Group (EURbG) and the Children's Oncology Group

Опухоль Вильямса: Conrad Fernandez (руководитель), Norbert Graf, Marry van den Heuvel-Eibrink, Filippo Spreafico, Trijn Israels, Kathy Pritchard-Jones and the SIOP Renal Tumour Study Group

Глиома: Eric Bouffet (руководитель), Simon Bailey, Alan Davidson, Darren Hargrave, Maryam Fouladi, Anthony Figaji, Naureen Mushtaq, Nisreen Amayiri

ВВЕДЕНИЕ

В данном разделе (приложение I) содержатся клинические рекомендации, адаптированные для лечения пациентов со злокачественными заболеваниями во время пандемии COVID-19. Дети с клиническими признаками вероятного онкологического заболевания должны проходить обследование согласно стандарту в максимально сжатые сроки и в соответствии с доступными техническими ресурсами. В тех случаях, когда максимально полный диагноз установить не представляется возможным либо это сопряжено с рисками ухудшения эпидемической обстановки, мы рекомендуем начать лечение в соответствии с наиболее оптимальным стандартом оказания медицинской помощи в каждом конкретном случае. Однако это не касается рекомендаций по коррекции ХТ либо других консервативных опций. Данные инструкции распространяются на организацию безопасного планирования операций и ЛТ. В таблицах 1–6 приведены рекомендуемые модификации в условиях пандемии COVID-19.

1. Острый лимфобластный лейкоз

Приложение I, таблица 1 содержат адаптированные рекомендации по наблюдению и лечению детей в условиях ограниченных диагностических ресурсов на фоне пандемии COVID-19.

Клинические проявления COVID-19 у детей с ОЛЛ, о которых сообщалось до настоящего времени, включали респираторный синдром от легкой до умеренно тяжелой степени, при этом имеются лишь единичные сообщения о тяжело протекающей инфекции с летальным исходом^{1,2}. Таким образом, главной проблемой для детей, страдающих ОЛЛ, в большей степени может оказаться перерыв либо в отдельных случаях прекращение терапии, связанные с заражением COVID-19. Мы рекомендуем всем детям с ОЛЛ проводить полное обследование, чтобы установить диагноз и наиболее точно выполнить стратификацию риска для определения тактики последующего лечения в соответствии с установленными стандартами или клиническими протоколами. У детей с COVID-19 и инициальным гиперлейкоцитозом должна быть немедленно начата предфаза с применением стероидов на фоне адекватной сопроводительной терапии и параллельно начато лечение от COVID-19³. В случае если проведение проточной цитометрии и/или молекулярно-генетического исследования оказываются временно недоступными, то такому больному необходимо начать лечение, соответствующее возрасту ребенка на основании результатов цитоморфологического исследования венозной крови, костномозговой пункции⁴. При этом следует сохранить несколько неокрашенных мазков аспирата для точной диагностики при появлении такой возможности. Без стратификации риска пациентам с доказанным морфологическим диагнозом ОЛЛ рекомендуется начать терапию по группе стандартного риска с последующей стратификацией по результатам контроля клиничко-гематологического ответа на терапию. Также не рекомендуется проводить коррекцию поддерживающей терапии, но в регионах с высокой распространенностью COVID-19 посещения клиники должны быть сведены к минимуму за счет максимально возможного обеспечения пациентов препаратами для поддерживающей ХТ и удаленного сопровождения лечащим врачом на этом этапе. Дополнительная поддержка пациента внутри семьи может обеспечить адекватное продолжение терапии и избежать отказа от него.

Приложение I, таблица 1. Руководство по адаптированной диагностике и лечению ОЛЛ во время пандемии COVID-19

Стадия	Стандарт	Потенциальные проблемы	COVID-19 – альтернативные варианты	Комментарии	Ссылки
Диагностический этап	Морфология КМ (или периферической крови), кариотипирование, проточная цитометрия, МОБ, исследование ликвора, рентгенография ОГК, оценка функционального состояния органов	Ограниченные возможности диагностических исследований для стратификации по группам риска. Анестезиологическое пособие	Стратификация по группам риска в зависимости от возраста и лейкоцитоза. Сохраните материал для последующих анализов (мазки КМ для флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i> и ПЦР)	ОЛЛ имеет очень хороший прогноз в случае отсутствия генетических перестроек и проведения МОБ-направленной терапии	4
Индукционная терапия	Стандартная 3- или 4-компонентная терапия: кортикостероиды, винкристин +/- L-аспаргиназа, доксорубин. Интратекально – метотрексат/цитозар	Недостаточное снабжение химиопрепаратами	3-компонентная терапия и однократное интратекальное введение. Стандартные дозировки дексаметазона, преднизона или преднизолона. L-аспаргиназу следует ввести позже	3-компонентная терапия с однократным интратекальным введением очень эффективна. При подтверждении COVID-19 на момент постановки диагноза начните симптоматическую терапию кортикостероидами и ожидайте клинического выздоровления	5, 6
Интенсивная консолидация	Определение терапии на основании данных МОБ	Ресурсы для поддерживающей терапии и компоненты крови. Сопутствующий COVID-19	Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для восстановления нейтрофилов. Временное использование менее интенсивной терапии	Фазы консолидации и реиндукции критически важны. Поэтому их можно использовать в наименее токсичном порядке	
6-меркаптопурин/6-тиогуанин при консолидации		Перерывы в приеме 6-меркаптопурина (или 6-тиогуанина) из-за недоступности препаратов	Временно замените 6-меркаптопурин на 6-тиогуанин (или наоборот) в эквивалентной дозе	Вернитесь к стандартной схеме после появления препаратов	
Высокодозный метотрексат	Протокол, определяющий назначение высокодозного метотрексата и поддерживающей терапии	Ограниченные ресурсы для стационарного лечения. Определение уровня метотрексата недоступно; поддерживающий уход при миелосупрессии	Отложить или временно изменить порядок этапов терапии. Рассмотрите вопрос замены высокодозного метотрексата на метотрексат Capizzi	При одновременном течении COVID-19 следует отсрочить применение высокодозного метотрексата и рассмотреть возможность перехода на метотрексат Capizzi	7
Аспаргиназа	Аспаргиназа является важным химиотерапевтическим препаратом для лечения ОЛЛ и является стандартом лечения	Нарушение поставок всех форм аспаргиназы; ПЭГ, L-аспаргиназы и/или эрвиназы	Используйте любую доступную форму аспаргиназы в эквивалентной дозировке. Давайте ПЭГ-аспаргиназу с перерывами, но по протоколу общего дозирования. Используйте любую доступную форму	Потенциальная токсичность ПЭГ-аспаргиназы. Если введение отложено, доведите протокол до полной дозировки, как только это станет доступным	8
Поддерживающая терапия метотрексатом/6-меркаптопурином +/- винкристина и дексаметазона	Стандартные протоколы лечения пероральным метотрексатом и 6-меркаптопурином в течение 2–3 лет с момента постановки диагноза. 2 курса винкристина/ дексаметазона не во всех стандартных протоколах	Многие пациенты, проходящие активную терапию, нуждаются в постоянном наблюдении. Для введения винкристина необходимо посещение клиники	Никаких изменений в поддерживающей терапии не рекомендуется, если это возможно; продолжить стандартный уход. Рассмотрите отсрочку посещения клиники для введения винкристина или осмотра пациента	Если тест на COVID-19 положительный, следует отменить поддерживающую терапию до выздоровления и получения отрицательных тестов. Отказаться от более длительной терапии, следить за пациентами и поддерживать их дистанционно. Полнота поддерживающей терапии связана с общим исходом. Увеличенный риск веноокклюзионной болезни/ синдрома синусоидальной обструкции при приеме 6-тиогуанина	9–12
Профилактика поражений центральной нервной системы (ЦНС) и краниальное облучение	Не включены во многие протоколы	Возможность проведения ЛТ, анестезиологическое пособие для маленьких детей	Рассмотреть вопрос о переносе краниального облучения	Рассмотрите стандартные варианты терапии, в которых отсутствует краниальное облучение	13

2. Лимфома Беркитта

Адаптированные рекомендации по наблюдению и лечению детей, страдающих ЛБ, приведены в таблице 2.

В ситуации плохой эпидемической обстановки и ограниченных ресурсов оказания плановой консультативно-диагностической помощи выявление заболевания у детей может происходить с запозданием и на более продвинутых стадиях, отягощенное сопутствующей нутритивной недостаточностью и хроническими инфекционными осложнениями^{14, 15}. ЛБ – высокочувствительная опухоль к ХТ и даже в случае продвинутых стадий заболевания можно добиться полной ремиссии при адекватной сопроводительной терапии. Если пациент оказался в условиях высокотехнологичного медицинского учреждения в экстренном порядке, с быстрым прогрессированием клинической симптоматики, то не рекомендуется проводить коррекцию стандартного протокола и режима обследования, даже если у ребенка имеется сопутствующий диагноз COVID-19. В условиях ограниченных ресурсов, особенно в эндемичных по коронавирусу регионах, возможно применение упрощенной схемы верификации диагноза, включающей инициальную оценку клинических данных, минимальную инвазивную биопсию, рентгенографические методы визуализации и УЗИ-диагностику в объеме, достаточном для начала как основной, так и сопроводительной терапии (приложение I, таблица 2)¹⁶. В тех случаях, когда заболевание развивается на фоне сопутствующей патологии, то до начала ХТ рекомендовано проведение предварительной фазы лечения с использованием этапа курса кортикостероидов в монорежиме, что будет безопасным для пациента и может снизить риски развития угрожающего жизни СЛО.

Приложение I, таблица 2. Руководство по адаптированной диагностике и лечению ЛБ во время пандемии COVID-19

Стадия	Стандарт	Потенциальные проблемы	COVID-19 – альтернативные варианты	Основные исследования	Комментарии	Ссылки
Диагностический этап	Рекомендации стандартного протокола; КТ или МРТ: шея/ОГК/ОБП/малый таз. Биопсия: лимфатический узел (ЛУ) или другой вовлеченный участок; аспирация КМ/трепанобиопсия; проточная цитометрия, цитомолекулярная генетика; оценка функционального состояния органов	Возможность проведения биопсии под УЗИ-контролем, проточной цитометрии, цитомолекулярной генетики и диагностической визуализации. Ограниченные возможности для оценки функций органов. Сопутствующий COVID-19 при диагностике	Рентгенография ОГК, КТ или УЗИ ОБП/малого таза, биопсия, расширенный анализ крови, полная метаболическая панель, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мочевиная кислота, люмбальная пункция и аспирация КМ/трепанобиопсия	Диагностическая стадия ЛБ должна быть приоритетной. Отложите оценку функции органов – Эхокардиографию и скорость клубочковой фильтрации, если анамнез не отягощен. Диагноз может быть установлен по морфологии (биопсия и иммуногистохимические исследования)	Визуализация должна быть приоритетной, так как определяет стадию и риск заболевания. ЛБ является неотложным состоянием, терапия должна начинаться, даже если тест на COVID-19 положительный	16, 17
Спорадическая ЛБ Стадия I или II Группа A (полностью удаленный очаг)	Стандарты протоколов: LMB, BFM или COG; проведение 2-4 курсов ХТ с оценкой ответа	Необходимость госпитализации и сопутствующий COVID-19. Неполная диагностика	Непрерывная лабораторная оценка СЛО: аллопуринол и большое количество жидкости	Начало поддерживающей терапии, гидратация и контроль диуреза. 2 курса COPAD, CHOP или BFM	В случае ограниченных ресурсов или инфекции COVID-19 начинают ступенчатую стероидную префазу и проводят лечение СЛО, лечение начинают после выздоровления	14, 17-19
Спорадическая ЛБ Стадия III или IV Группа B (не полностью удаленный очаг в брюшной или грудной полости)	Стандарт протоколов лечения с усиленной ХТ: LMB/COG ANHL1131 +/- ритуксимаб, расбуриказа для СЛО	Недомогание при диагностике, высокий риск СЛО, необходимость начала лечения, потенциальный одновременный COVID-19. Поставка ХТ. Высокодозный метотрексат	Как было указано выше, рассмотрите расбуриказу для СЛО	COP/COPADMx2/ CYMx2 согласно LMB/COG ANHL1131	Как было указано выше, рассмотрите ступенчатую стероидную префазу. Исключите ритуксимаб в связи с риском нарушения реакции В-лимфоцитов при COVID-19	14, 19-21
Стадия IV Группа C (+ поражение КМ или ЦНС)	Как было указано выше	Как было указано выше, проблемы с поставками ритуксимаба и инфекция COVID-19	Как было указано выше, рассмотрите расбуриказу для СЛО	COP/COPADMx2/ CYVEx2 + m1/m2 +/	Как было указано выше	19-21
Ограниченный объем и для LMIC						
Эндемичная лимфома Стадия I/II	Протокол Malawi – циклофосфамид без антрациклинов	Тонкоигольная биопсия и гистология, аспирация КМ, люмбальная пункция, УЗИ ОБП, рентгенография ОГК. Отмена консультаций	Контроль СЛО, раннее выявление нейтропенической лихорадки	Протоколы Malawi/ Cameroop (28 дней) – без антрациклинов. Нутритивная поддержка	Провести стероидную префазу и оценить ответ. Управление СЛО и нутритивная поддержка	22, 23
Эндемичная лимфома. Прогрессирующая стадия III/IV	Протокол Malawi, включающий антрациклины + ритуксимаб	Как было указано выше	При неврологических симптомах, признаках парапареза – МРТ головного мозга и позвоночника	Интенсивный протокол Malawi с антрациклинами, нутритивной поддержкой и контролем СЛО	Как было указано выше	17, 22

3. Лимфома Ходжкина

Рекомендации по тактике ведения больных с первично установленным диагнозом ЛХ и пациентов с рецидивом заболевания в условиях пандемии COVID-19 приведены в таблице 3. Все дети и подростки с быстро прогрессирующей лимфаденопатией должны быть немедленно обследованы в соответствии со стандартом, включающим визуализацию и диагностическую биопсию ЛУ для исключения онкопатологии. На фоне стандартной терапии ЛХ, включающей проведение курсов полихимиотерапии и/или ЛТ, в более чем 90 % случаев пациенты достигают полной ремиссии даже в условиях ограничений некоторых ресурсов^{24, 25}. Однако, как и при других онкологических заболеваниях у детей с благоприятным прогнозом, выбор тактики лечения ЛХ основан на стратификации риска рецидива заболевания, включающей постановку стадии, выявление факторов риска и ответа на этап стандартной терапии²⁶. Ведение пациента в условиях пандемии COVID-19 может поставить под угрозу доступность стандартных диагностических процедур для полноценной инициальной диагностики, стадирования и оценки ответа на проводимую риск-адаптированную терапию. В данной ситуации выбор тактики терапии возможен из нескольких вариантов, поэтому мы рекомендуем отдавать предпочтение протоколам с возможностью амбулаторного проведения, при этом следует придерживаться стандартных или исследовательских клинических протоколов без каких-либо корректировок.

Если пациент находится в условиях высокотехнологичного медицинского учреждения и не проходит лечение по программе клинического протокола, то в таком случае выполнение стандартной терапии может быть эффективным и достаточно безопасным даже в амбулаторном формате (таблица 3). Современные подходы к лечению ЛХ в условиях высокотехнологичных клиник основаны на использовании данных визуализации позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ для стратификации риска, определения тактики ЛТ по окончании этапа стандартных курсов ХТ. Там, где это возможно, необходимо придерживаться данной тактики без коррекции, но если ресурсы клиники технически такой возможности не обеспечивают, лечение на всех этапах должно основываться на новых рекомендациях (таблица 3). Мы также не советуем допускать необоснованного увеличения интервала времени до начала ЛТ, особенно для пациентов группы высокого риска и при сохранении активной специфической ткани по данным ПЭТ-КТ после первых 2 курсов ХТ. Риск развития блеомицин-ассоциированной легочной токсичности при COVID-19 пока не изучен, поэтому его применение в эндемичных регионах должно быть пересмотрено. Если ресурсы клиники позволяют применять схемы с использованием брентуксимаба ведотина для группы высокого риска, то этот выбор будет обоснованно безопасным для пациентов педиатрического и взрослого профиля (таблица 3).

Рецидив ЛХ имеет достаточно высокие шансы на излечение в условиях высокотехнологичного медицинского учреждения, и мы рекомендуем проведение незамедлительной полной оценки статуса заболевания в рецидиве, а также использование всех доступных возможностей визуализации для оценки динамики ответа на фоне 2-й линии терапии. Существует достаточно много протоколов терапии 2-й линии и некоторые из них могут осуществляться в амбулаторных условиях (таблица 3). Проведение этапа консолидации может рассматриваться в зависимости от полноты ответа на 2-ю линию терапии; иммунотерапия также является одной из возможных опций, но риск осложнений, связанных с лечением, остается достаточно неопределенным, особенно в условиях высокой распространенности COVID-19. Так же сложным вопросом остается проведение аутологичной ТГСК, которая может быть отложена до появления технической возможности для безопасного ее осуществления. Если по результатам биопсии ЛУ доказан лимфогистиоцитарный вариант локализованной формы ЛХ, то проведение терапии может быть отложено, если это необходимо, при этом мы не ожидаем ухудшения прогноза заболевания (таблица 3).

В условиях ограниченных или низких экономических ресурсов во время пандемии доступ к функциональной визуализации для стратификации группы риска и определения тактики лечения, а также доступ к проведению ЛТ могут быть сильно ограничены или сопряжены с рядом рисков. В этих условиях рекомендуется проводить только ХТ, без ЛТ, что обоснованно является безопасным, особенно у пациентов средней и низкой группы риска^{24, 27-30}. У пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, сопровождающимися снижением веса и плохим нутритивным статусом, необходимо обратить внимание на организацию сопроводительного лечения, включающего нутриционную поддержку в процессе стартовой терапии.

Приложение I, таблица 3. Руководство по адаптированной диагностике и лечению ЛХ во время пандемии COVID-19

Стадия	Стандарт	Потенциальные проблемы	COVID-19 – альтернативные варианты	Основные исследования	Комментарии	Ссылки
Диагностический этап	Руководствуйтесь открытыми клиническими исследованиями или стандартным протоколом, таким как EuroNet PHL-C1 (OPEA/COPDAC), ABVD или COG. Анамнез и осмотр, рентгенография ОГК и КТ или МРТ шеи до таза, ПЭТ/КТ. Биопсия ЛУ. ОАК, полная метаболическая панель, ЛДГ, скорость оседания эритроцитов, мочевая кислота и функция органов	Возможность оценки и обследования ребенка с прогрессирующей лимфаденопатией. Ограниченные возможности для биопсии основного узла. Диагностическая визуализация и ограниченный доступ к ПЭТ-сканированию. Ограниченные возможности для оценки функций органов. Положительный COVID-19 при диагностике	Анамнез болезни и подробное физическое обследование для описания узловых участков и размеров. Рентгенография ОГК, УЗИ ОБП и малого таза. Основная биопсия вовлеченного узла (не тонкоигольная). Оценка функции органов. При ограниченном использовании – ПЭТ-исследование после 2 курсов ХТ	Поскольку большинство пациентов здоровы, проведите амбулаторное исследование. Если тест на COVID-19 положительный, оцените клиническую картину заболевания, если пациент стабилен и не компрометирован, можно отложить исследования до выздоровления от COVID-19. Запланируйте диагностику как можно ближе к началу лечения. Не относится к ПЭТ	Для клинически стабильного пациента с ЛХ на момент постановки диагноза (при биопсии) можно с уверенностью отложить начало лечения до разрешения COVID-19, а затем выбрать амбулаторную терапию. Минимальная диагностическая визуализация установила бы стадию Ann Arbor для назначения лечения, но не функциональную терапию на основе ответа	26, 31
НИЗКИЙ РИСК Классическая стадия I/IIA, без симптомов В, поражений E или большого объема и СОЭ < 30	При назначении лечения руководствуйтесь клиническим исследованием или стандартным протоколом терапии. Стадия и группа риска с оценкой ответа на ХТ и ЛТ. 1. OEPА × 2 с ЛТ, или 2. ABVD × 2–4 курса с ЛТ, или 3. AVPC × 3	Вопросы объема стационарного лечения. Ограниченный доступ к ПЭТ. Ограниченные возможности для оценки функций органов. Ограниченные возможности для ЛТ. Проблемы с возможностями для регистрации и участия в текущих клинических испытаниях. Положительный COVID-19 при диагностике	Оценка ответа; клиническое обследование, УЗИ шеи и ОБП, рентгенография ОГК. ПЭТ необязательно, если не зарегистрированы в клинических исследованиях. Мониторинг легочной функции при использовании блеомицина	Если это не клиническое исследование, рекомендована амбулаторная терапия OEPА/COPDAC или ABVD без оценки ответа по ПЭТ. При схеме ABVD пациенты реже посещают клинику. OEPА очень эффективен для пациентов группы низкого риска без ЛТ	Если это не клиническое исследование, рассмотрите стандарт лечения без ЛТ, особенно если доступна ПЭТ. При терапии ABVD и отрицательном результате 2 ПЭТ можно в дальнейшем не использовать блеомицин. Если показана ЛТ, обсудите дозы фракций. ЛТ может быть отложена, но не более чем на 3 мес	25, 32–34
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ РИСК Классическая стадия IB или IIB, или большой объем опухоли, или E-поражение	Как было указано выше. 1. OEPА × 2 + COPDAC × 2 + оценка ответа на ЛТ 2. ABVD × 4–6 или 3. ABVE-PC × 4 с оценкой ответа на ЛТ	Как было указано выше. Ограниченный доступ к ПЭТ. Ограниченный доступ к ЛТ	Анатомическая визуализация после 2 курсов ХТ. Рентгенография ОГК и УЗИ, или КТ/МРТ. Мониторинг легочной функции при использовании блеомицина	В случае если пациент не находится в клиническом исследовании, безопаснее проводить лечение по стандарту или без ответа по функциональной визуализации. Безопаснее исключить ЛТ при полном ответе, подтвержденном клинически или по данным ПЭТ	При проведении курсов ABVD × 6 можно не выполнять ПЭТ и ЛТ. Если рекомендована ЛТ, проводите ее по плану или как только она станет доступна, но избегайте длительных задержек	27, 32, 35
ВЫСОКИЙ РИСК Классическая стадия IIB с большим объемом опухоли, стадии III или IV	Как было указано выше. 1. OEPА × 2 + COPDAC × 4 + оценка ответа на ЛТ 2. ABVD × 6 + ЛТ, или 3. ABVE-PC × 5 с оценкой ответа на ЛТ 4. Брентуксимаб-AVD × 6	Как указано выше. Ограниченный доступ к ПЭТ. Ограниченный доступ к ЛТ	Не проводить КМП если доступно ПЭТ. Анатомическая визуализация с помощью КТ или МРТ необходима для оценки ответа на лечение и направления на ЛТ	Рекомендована пегилированная форма Г-КСФ. Ответ оценить по ПЭТ, если возможно. Мониторинг легочной функции при использовании блеомицина	ABVD × 6 – безопасная амбулаторная терапия + ЛТ, если показана. Избегайте отсроченной ЛТ	24, 32, 36–38
НОДУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ Стадия I или II без В-симптомов или без большого объема опухоли	1. Полное удаление одного узла: только наблюдение. 2. Объемные стадии I/II, CVР × 3 3. Прогрессирующие стадии III/IV; OEPА/COPDAC	Как было указано выше. Ограниченный доступ к ПЭТ	Анатомическая визуализация, рентгенография ОГК, УЗИ или КТ	При начальных стадиях заболевания можно безопасно отложить терапию для клинической переоценки	Болезнь на начальной стадии медленно развивается и обычно связана с бессимптомной лимфаденопатией	39, 40
РЕЦИДИВ Реиндукция	Несколько вариантов, см. ниже. ICE или GV, IGВ или G + Vv Брентуксимаб + бендамустин, брентуксимаб + ниволумаб	Полное рестадирование заболевания, приоритет для доступа к ПЭТ (если возможно). Ограниченный доступ к высокодозной терапии или лечению с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками	Анатомическая визуализация с помощью КТ или МРТ необходима для оценки стадии заболевания	Несколько вариантов терапии. Не рекомендована иммунотерапия, так как возможный риск при положительном COVID-19 неизвестен	2–4 курса Vv + бендамустин для амбулаторного лечения. Трансплантация КМ – в качестве резерва при повторном рецидиве	41–45–48

Примечание. ABVD – адриамицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин; AVPC – адриамицин (доксорубицин), винкристин, преднизон, циклофосфамид; ABVE-PC – доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, преднизон, циклофосфамид; COPDAC – преднизон (преднизолон), дакарбазин, винкристин, циклофосфамид; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; IGВ – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; GV – гемцитабин, винорелбин; G + Vv – гемцитабин, брентуксимаб; Vv + Vv – брентуксимаб, бендамустин; OEPА – преднизон (преднизолон), винкристин, доксорубицин, этопозид (этопозифос).

4. Регинобластома

Лечение РБ включает клинические характеристики, стадию и генетическую предрасположенность. Задержка в диагностике и прогрессирование заболевания могут привести к потере зрения, а возможно и к гибели пациента. Рекомендации по адаптации ухода за детьми с различными интра- и экстраокулярными стадиями РБ в LMIC приведены в таблице 4а, а рекомендации по адаптации лечения в условиях НИС взяты у Европейской группы по лечению РБ (EURbG; <http://www.eurbg.org/>) и изложены в таблице 4б.

Офтальмолог и детский онколог необходимы для диагностики и постановки диагноза, а также для определения дальнейшего лечения^{49, 50}. Определение мутаций гена *Rb1* влияет на тактику терапии, направленную на сохранение зрения и предотвращение ЛТ (а значит и будущих вторых опухолей). Внутриглазная стадия (сТ1–сТ3) предполагает лечение с локальным (лазерная, крио-, интравитреальная терапия) контролем или ХТ⁴⁹⁻⁵¹.

Если зрение отсутствует, а энуклеация невозможна, доступны другие методы для сохранения глазного яблока, если нет признаков экстраокулярного распространения. В большинстве стран с ограниченными ресурсами рекомендуется энуклеация с адьювантной ХТ в соответствии с факторами риска гистопатологии^{50, 52}. При подозрении на экстраокулярное заболевание необходимо провести оценку зрительного нерва, регионарного и системного распространения и ЦНС, чтобы обеспечить соответствующую терапию. Регионарное распространение и метастатические заболевания излечимы (если они не связаны с ЦНС)^{53, 54}. Корректировка терапии во время пандемии COVID-19 может быть выполнена под динамическим наблюдением в соответствии с местными ресурсами и доступностью лекарств и ЛТ. Пациенты, имеющие кашель и/или лихорадку в день осмотра под наркозом, должны быть отложены в соответствии с действующими протоколами. Следует применить местные процедуры систематического скрининга COVID-19.

Приложение I, таблица 4а. Руководство по адаптированной диагностике и лечению РБ во время пандемии COVID-19 в LMIC (начало)

Стадия	Стандарт	Потенциальные проблемы	COVID-19 – альтернативные варианты	Основные исследования	Комментарии	Ссылки
Диагностический этап	Осмотр под наркозом МРТ/КТ орбиты и мозга Анализ гена <i>Rb1</i>	Ограниченный доступ к анестезии для осмотра под наркозом Доступ к диагностической визуализации Положительный COVID-19	Осмотр под наркозом без промедления МРТ орбиты и головного мозга в отдельных случаях	Проведите анализ гена <i>RB</i> после пандемии COVID-19	Для внутриглазного заболевания, возможно, потребуется отложить диагностику до полного выздоровления от COVID-19	49, 50
Лечение	1. Локальный контроль заболеваний; лазер, криотерапия, интравитреальная терапия или брахитерапия 2. Энуклеация 3. Внутривитреальная терапия 4. Оценка гистологии	Как было указано выше с ограниченным доступом к оперативным ресурсам по поступлению ХТ Интервенционная радиология	Немедленная энуклеация, когда показано Возможность локального контроля внутриглазных заболеваний, внутривенная ХТ	См. «Этап и рекомендации для группы низкого риска»	Ограниченный доступ к интервенционной радиологии может препятствовать внутривитреальной терапии Доступ к операционным залам может ограничить регулярный плановый осмотр под наркозом и местное лечение	49, 50
Группа А-С, односторонняя или двусторонняя (IRSS 0)	Местное лечение и стандарт медицинской ХТ с CEV или CV	Как было указано выше, доступ к своевременной местной терапии и ХТ	КТ/МРТ орбиты/мозга Осмотр под наркозом и стандартные анализы крови (ОАК и коагулограмма, полная метаболическая панель и т. д.)	У маленьких детей следует рассмотреть препарат карбоплатин с местной терапией	Задержка рутинного наблюдения Однокомпонентная ХТ у детей раннего возраста (карбоплатин) Отложите анализ <i>RB</i> до окончания пандемии COVID-19	55–57
Группа D-E Односторонняя, без буфтальма (IRSS I)	Энуклеация и ХТ CEV или VDC по результатам гистологии	Как было указано выше Доступ к осмотру под наркозом, энуклеация, ХТ Своевременный результат гистологии	Как было указано выше МРТ или КТ орбиты и головного мозга Необходимы осмотр под наркозом и исследование сетчатки	Различные варианты ХТ в зависимости от наличия лекарств	Не откладывайте энуклеацию Задержка наблюдения, если нет патологических факторов риска	49, 50, 52, 58, 59
Односторонняя и двусторонняя, с буфтальмом (IRSS I)	1. Энуклеация на первом этапе, по показаниям 2. Или немедленная неоадьювантная ХТ и отсроченная операция после 2–3 курсов 3. Проведите 8 курсов ХТ независимо от результатов гистологии 4. ЛТ для краевой резекции	Как было указано выше. ХТ, доступ к осмотру под наркозом, доступ к физикальному обследованию, ОАК и коагулограмма, КТ/МРТ орбиты, своевременный результат гистологии	Визуализация орбиты и головного мозга Люмбальная пункция для цитологического исследования ликвора Визуализация сетчатки под наркозом, физический осмотр, ОАК и коагулограмма, полная метаболическая панель	Заключение по гистологическим препаратам (в том числе референс, если есть необходимость) ХТ, либо варианты CEV, либо 8 курсов VDC. CV, если нет эпопозида	2 или 3 предоперационных курса ХТ в зависимости от мощности службы ЛТ, если показана для краевой резекции, может быть отложена в случае наличия ограничений в организации службы. Безопаснее отложить наблюдение Безопаснее отложить генетическое исследование <i>RB</i>	53, 60
Двусторонняя, группа D (IRSS 0 или I)	Местная терапия и ХТ – CEV или VC Группа D. Энуклеация, если один из глаз – А-С. Первоначально рассмотрите сохранение глаз в случае двусторонних поражений у группы D с сохранением зрения	Как было указано выше Своевременный результат гистологического исследования Доступ к осмотру под наркозом и энуклеации	КТ/МРТ орбиты/головного мозга Осмотр под наркозом и стандартные анализы крови (ОАК и коагулограмма, полная метаболическая панель и т. д.)	Энуклеация, если показана после 2–3 курсов	Полные 6 курсов ХТ при вторичной энуклеации независимо от гистологии Безопаснее отложить генетическое исследование <i>RB</i>	61

Приложение I, таблица 4а. Руководство по адаптированной диагностике и лечению РБ во время пандемии COVID-19 в LMIC (окончание)

Стадия	Стандарт	Потенциальные проблемы	COVID-19 – альтернативные варианты	Основные исследования	Комментарии	Ссылки
Диссеминированное поражение (+/-рентгенографическое увеличение зрительного нерва) Односторонняя или двусторонняя (IRSS III)	Неoadъювантная ХТ Энуклеация после 2–3 курсов ЛТ после местного контроля	Комплексное обследование Доступ к осмотру под наркозом и энуклеации	Визуализация головного мозга и орбиты Люмбальная пункция для цитологического исследования ликвора Визуализация сетчатки, осмотр под наркозом, физический осмотр, ОАК и коагулограмма, полная метаболическая панель, биопсия костного мозга	ХТ – CEV или VDC ЛТ	Неoadъювантная ХТ при заболеваниях группы высокого риска Энуклеация после 2–3 курсов ЛТ после местного контроля Можно отложить наблюдение	53, 61
Метастатическое заболевание (IRSS IV) Отдаленные метастазы (односторонние или двусторонние)	Согласно стандарту лечения метастатической солидной опухоли Паллиативная помощь как возможный вариант при плохом прогнозе	Сложности проведения комплексного обследования в условиях COVID-19 Доступ к паллиативной помощи и поддержке на дому	Тщательная оценка заболевания и постановка диагноза необходимы для оценки ресурсов	Рассмотрите вариант консультирования семьи и предложите паллиативную помощь	Паллиативная помощь с соответствующей поддержкой семьи	62

Приложение I, таблица 4б. Руководство по адаптированной диагностике и лечению РБ во время пандемии COVID-19 в условиях HIC; EURbG и COG

Стадия и модель оказания помощи	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТАНДАРТЕ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ EURbG (от имени членов группы)
Диагностика	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие задержки в постановке диагноза: при наличии клинических симптомов (лейкокория, косоглазие и др.). Или при скрининге на предмет высокого генетического риска Скрининг братьев и сестер или потомков, страдающих односторонней болезнью без доказанной мутации RB1, снижение частоты Семьи, не подверженные высокому риску от доказанной/или предполагаемой мутации в герминогенных клетках, но все еще подверженные риску выше популяционного, так как соматическая этиология также не была доказана. Скрининг братьев и сестер или потомков, страдающих односторонней болезнью без доказанной мутации, может быть снижен. Это относится к семьям, не подверженным высокому риску от доказанной/или предполагаемой мутации в герминогенных клетках, но все еще подверженным риску выше популяционного, поскольку соматическая этиология также не подтверждена Визуализация орбиты и головного мозга, когда головка зрительного нерва задействована при осмотре под наркозом, глазное дно не видно и в случае подозрения на экстраокулярное заболевание (МРТ или КТ в зависимости от доступности) Учитывайте задержку МРТ головного мозга (шишковидной железы), если нет симптомов, при односторонней или не семейной форме РБ
Консервативное лечение интраокулярной РБ	<ul style="list-style-type: none"> Ограничение подходов консервативного лечения при односторонней РБ: консервативное лечение должно проводиться только у детей с TNMН с T1 и отобраным cT2* Для двусторонних случаев: начало внутривенной ХТ с дальнейшим лечением, адаптированным в зависимости от ответа и начальной стадии Внутриартериальное (с одним агентом или комбинацией 2 или 3 препаратов – мелфалана, топотекана и карбоплатина) в сравнении с внутривенной ХТ (этопозид + карбоплатин ± винкрестин): в соответствии с местной практикой, латеральность и доступность анестезии/ИЛИ/доступность интервенционного нейрорадиолога Нет ограничений на локальное лечение, включая криотерапию, гипертермию, внутривенную ХТ и брахитерапию Избегайте длительной анестезии для диагностики и наблюдения с использованием упрощенного протокола, исключая необязательные обследования Для пациента, находящегося на активной терапии: нет задержки осмотра под наркозом для оценки или терапевтических вмешательств Если пациент не может передвигаться во время консервативного лечения, рекомендуется провести дополнительный внутривенный курс ХТ Для пациента с ремиссией < 6 мес последующее наблюдение с осмотром под наркозом не должно быть отложено более чем на 4–6 нед Для пациентов с ремиссией > 6 мес период наблюдения с осмотром под наркозом не должен превышать 6–8 нед Ограничьте использование МРТ при последующем наблюдении (выполняйте ее, только если затронута головка зрительного нерва или когда глазное дно не может быть оценено офтальмоскопически из-за внутриглазного кровоизлияния или катаракты) Попытайтесь отложить скрининг другого глаза при односторонней РБ в зависимости от степени риска (герминативная мутация RB1 и возраст)
Если энуклеация является первым этапом	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие стадии после энуклеации, за исключением пациентов с высоким риском (pT3)* Адьювантная системная ХТ при вовлечении ретроламинарных включений ± массивное поражение сосудистой оболочки и изолированное поражение сосудистой оболочки, равное или превышающее 3 мм Адьювантная системная ХТ и облучение орбиты у пациентов с патологической стадией pT4 Отсутствие МРТ для последующего наблюдения
Экстраокулярная	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется полное стадирование, включая оценку КМ, сканирование костей, визуализацию ЦНС и цитологическое исследование ликвора Орбита и ЛУ pN1: стандартная ХТ и ЛТ Метастатическая болезнь без поражения ЦНС (pM1a*): в соответствии с местными возможностями. Обычная ХТ во всех случаях. Высокие дозы ХТ, если это возможно. ЛТ в зависимости от ответа на терапию и наличие остаточной опухоли При заболевании ЦНС (pM1b*) должен рассматриваться паллиативный подход Только клиническое наблюдение после лечения

Примечание. * – Mallipatna A. et al. Retinoblastoma. AJCC Cancer staging system, 8th edition. Springer International Publishing AG, Switzerland, 2018.

5. Опухоль Вильмса (нефробластома). Руководство по адаптации протоколов диагностики и лечения во время пандемии COVID-19

ОВ, или нефробластома, является наиболее излечимой опухолью детского возраста примерно в 90 % случаев, как показали врачи из Группы исследования опухолей почек SIOP (SIOP-RTSG) и COG⁶³. В течение последних десятилетий лечение стратифицировано в соответствии с клиническими (SIOP и COG) и молекулярными (COG) факторами риска, чтобы избежать недостаточного и чрезмерного лечения. Это привело к излечению пациентов путем минимизации острой токсичности и поздних эффектов и предотвращению большого числа рецидивов. Обеспечение этого стандарта медицинской помощи станет проблемой во время пандемии, поскольку проводить адекватную диагностику, лечение и поддерживающую терапию пациентам с ОВ станет сложнее, будут вариации в разных странах и даже регионах в зависимости от перегрузки системы здравоохранения, вызванной COVID-19.

Диагноз

ОВ в целом является быстрорастущей опухолью с периодом удвоения роста между 2-й и 3-й неделями⁶⁴. Сравнительный анализ между Великобританией и Германией показал, что следует избегать задержки между появлением первых симптомов и диагностикой опухоли⁶⁵. Чтобы избежать длительной седации у маленьких детей при МРТ, в случае пальпации объемного образования в брюшной полости и если при УЗИ выявлена опухоль почки, следует провести КТ ОБП и ОГК. Визуальные исследования должны быть высокого качества и проводиться в педиатрическом онкологическом центре. Точная стадия на момент постановки диагноза должна исключить двусторонний процесс, тромб полую вены и метастазирование в легкие и/или печень. В условиях пандемии или ограниченных ресурсов можно рассмотреть возможность постановки диагноза с использованием УЗИ и рентгенографии ОГК. Данные исследования дают меньше информации. Известно, что лечение, основанное на данных рентгенографии (по сравнению с КТ), приводит к ухудшению бессобытийной выживаемости⁶⁶. Тем не менее, когда это возможно, следует выполнять КТ ОГК, поскольку можно выявить рентгенологические проявления COVID-19 у детей без симптомов и, тем самым, предотвратить распространение инфекции и провести адекватную изоляцию инфицированных детей. Метастазы в кости и мозг при постановке диагноза встречаются редко, и дальнейшие исследования должны проводиться только в том случае, если имеются специфические симптомы или гистология показывает светлоклеточную саркому или рабдоидную опухоль почки. Учитывая период удвоения роста опухоли, пациентам с синдромами предрасположенности следует поддерживать частоту диагностического наблюдения, если это возможно^{67,68}, а родителей необходимо научить осматривать брюшную полость ребенка для проведения самообследования. После обсуждения с родителями можно рассмотреть возможность смягчения строгой частоты наблюдения для пациентов с синдромом предрасположенности с относительно низким риском развития ОВ, уравновешивая риск воздействия COVID-19 на уровне общества или больницы.

Начало лечения

Существуют различия в протоколах лечения между COG и SIOP относительно начала лечения. COG рекомендует проводить первичную нефрэктомия, если это представляется возможным при визуализации, при этом биопсия, ХТ и отсроченная нефрэктомия используются только у пациентов, не подлежащих резекции. Если первичная операция или биопсия невозможны, по рекомендациям COG, из-за ограничений операционной в связи с пандемией COVID-19, настоятельно рекомендуется начать с предоперационной ХТ в соответствии с протоколами SIOP. Если неoadъювантная ХТ начинается с использованием протокола SIOP, следует в дальнейшем придерживаться требований протокола. Нефрэктомия после предоперационной ХТ должна планироваться со дня начала лечения. При использовании неoadъювантной терапии COG по схеме DD4A целесообразность нефрэктомии должна оцениваться через 6 нед. При использовании индукционной терапии SIOP нефрэктомия должна проводиться на 5-й неделе, но при метастатических опухолях она может быть отсрочена еще на 4 нед, если ответ наблюдается в течение первых 4 нед. В SIOP 9 рандомизацией было продемонстрировано, что 2-й курс по схеме AV в течение 4 нед приводил к дальнейшему сокращению объема опухоли, если это имело место в течение 1-го курса. У пациентов с метастатическим заболеванием пролонгация предоперационной ХТ по протоколу SIOP не проводилась, что в результате при односторонних метастатических опухолях привело к стандарту максимум 6 нед. При двусторонних опухолях ответ на лечение должен контролироваться как минимум ультразвуком. После 6 нед ХТ опухоль должна быть повторно оценена, в случае ответа на ХТ курс может быть продлен до 12 нед. Как в рекомендациях COG, так и SIOP говорится о необходимости приложить все усилия, чтобы избежать задержки проведения окончательной нефрэктомии после 12-недельной ХТ. В случае прогрессирования опухоли, несмотря на предоперационную ХТ, следует выполнить немедленную операцию, несмотря на пандемию.

Обратите внимание, что у пациентов в возрасте до 2 лет с 1-й стадией и неблагоприятной гистологией ОВ были одинаковые бессобытийная и общая выживаемости при лечении только винкристином в течение 10 нед по сравнению со схемой COG EE4A⁷⁰. Наблюдение только после нефрэктомии на 1-й стадии ОВ с неблагоприятной гистологией с массой опухоли < 550 г и отрицательными ЛУ также является подтвержденной стратегией⁷¹. Ее распространение на более старший возраст и больший вес опухоли является предметом предстоящего исследования COG и не будет считаться стандартом лечения, хотя в ситуациях пандемии можно было бы рассмотреть легкое ослабление ограничений по возрасту и весу опухоли после тщательного обсуждения с родителями. Недавно были получены данные, свидетельствующие об очень хороших результатах для пациентов любого возраста с эпителиальными опухолями 1-й стадии независимо от применения ХТ⁷². Только наблюдение в этой группе также рассматривается в следующем поколении исследований COG, но может обсуждаться в условиях пандемии в связи с ограничением ресурсов.

Хирургия

Нефрэктомия должна проводиться, как только появляется достаточный потенциал, чтобы предвидеть возможную потребность в послеоперационном отделении интенсивной терапии для ребенка, имея уверенность в адекватной поддержке компонентами крови, учитывая текущее состояние в сфере донорства. Настоятельно рекомендуется избегать совместного использования отделения интенсивной терапии с вентилируемыми пациентами с COVID-19. Также рекомендуется, чтобы хирурги не выполняли лапароскопическую нефрэктомию опухоли из-за удлинения времени операции (См. «Обсуждение соответствующих руководящих принципов IPSO»). Необходимость резекции метастазов в легких должна быть сбалансирована на индивидуальной основе, если дальнейшая интенсификация ХТ поможет избежать операции на легком⁷³. В случае высокого риска или неблагоприятной гистологии метастазэктомия должна проводиться в контексте протоколов SIOP, если полный ответ не может быть достигнут

только с помощью ХТ, но может быть достигнут при проведении дополнительной операции⁷⁴. У детей младше 6 месяцев, когда международный консенсус – COG и SIOP – в настоящее время рекомендует сразу выполнять операцию, предварительная ХТ может серьезно рассматриваться у детей в возрасте старше 2 месяцев в ситуации с COVID-19, если доступ в операционный зал ограничен.

Послеоперационная химиотерапия

ХТ при опухолях с низким и средним риском должна всегда проводиться в соответствии с текущим планом лечения с разрешенными модификациями у пациентов с токсическими эффектами. Тяжелые побочные эффекты ХТ у этих пациентов редки⁷⁵. При установлении адекватных ресурсов рекомендуется не эмпирически уменьшать дозу или продолжительность установленных протоколов ХТ, поскольку влияние такого снижения на риск рецидива не изучено. Лечение рецидивов будет более сложным, так как оно проходит интенсивнее и может вызвать более острую токсичность, включая необходимость в поддержке переливания крови и большее количество госпитализаций для поддерживающего лечения. В случае если референс гистологии или обзор центральной хирургической или диагностической визуализации невозможны, тогда лечение должно проводиться в соответствии с местно определенной стадией и гистологией, признавая, что существует расхождение в гистологии и стадии между 10 и 15 % по центральному обзору⁷⁶. Если молекулярные биомаркеры недоступны для целей стратификации риска согласно COG, то можно рассмотреть возможность начала ХТ исключительно на основании стадии и результатов гистологии. Комбинированные LON1p и 16q присутствуют у 5 % пациентов, и интенсификация лечения продемонстрировала сниженный риск рецидива, поэтому при их наличии следует использовать стратификацию лечения⁷⁷. Прирост 1q является неблагоприятным биомаркером, присутствующим примерно у 25–30 % больных, но нет достаточных данных, чтобы рекомендовать к использованию интенсификацию этого биомаркера вне клинического испытания.

У пациентов с высоким риском или неблагоприятной гистологией лечение проходит намного интенсивнее, что приводит к большему количеству госпитализаций, вызванных самим лечением, а также более острой токсичностью, главным образом фебрильных эпизодов, связанных с нейтропенией. Поскольку такие побочные эффекты могут также привести к задержкам лечения, можно рассмотреть возможность использования Г-КСФ во время эпизодов лечения. Снижение дозировки лекарств следует рассматривать только в том случае, если эпизоды острой токсичности угрожали жизни на предыдущих курсах лечения. Риск худшего исхода в этой группе пациентов не перевешивается щадящей токсичностью. Больные с рецидивирующей ОВ и благоприятной гистологией имеют частоту спасения примерно в 50 %, тогда как пациенты с диффузной анапластической ОВ вряд ли переживут рецидив. В случае перегруженности инфраструктуры реанимации, паллиативная помощь последним пациентам при рассмотрении вопроса о приоритете доступа к аппарату искусственной вентиляции легких должна соответствовать местным, установленным путям оказания помощи при COVID-19.

Лучевая терапия

Начало ЛТ может быть отложено не более чем на 10–12 нед, если ситуация не позволяет ускорить начало. Такой задержки следует избегать при опухолях высокого риска. Поля дозирования, фракционирования и излучения не должны изменяться. В случае необходимости облучения легких это всегда следует учитывать, возможно, это удастся предотвратить путем интенсификации ХТ с использованием протоколов SIOP.

Последующее наблюдение

Посещения больниц должны быть сведены к минимуму. В данной ситуации может помочь телемедицина. Это сокращение также включает частоту визуализационных исследований после окончания лечения. Она должна зависеть от степени риска у пациента и локальной ситуации с COVID-19. Родителей нужно научить осматривать брюшную полость на предмет опухолевого образования. КТ не следует использовать для рутинного наблюдения после завершения терапии на основе данных, полученных Mullen et al., которые не показали различий в бессобытийной и общей выживаемости на основе метода визуализации⁷⁸. При отсутствии доступа к более рутинной диагностической визуализации может быть принято решение о быстром проведении УЗИ в пункте оказания медицинской помощи. Brok et al. призвали к прекращению диагностической визуализации через 2 года наблюдения по рекомендациям SIOP, хотя это не было широко распространено в версии COG⁷⁹.

В таблице 5 приведены варианты адаптации лечения ОВ во время пандемии COVID-19 в условиях стран с ограниченными ресурсами.

Суммируем, для лечения ОВ рекомендуются всего несколько изменений по сравнению со стандартными протоколами лечения. В основном они зависят от ситуации с COVID-19 в конкретной местности и используют установленные доказательства 2 основных совместных групповых подходов к лечению опухолей почек. Настоятельно рекомендуется придерживаться полной дозы лекарств, сроков и продолжительности ХТ, хирургии и ЛТ.

Приложение I, таблица 5. Руководство по лечению опухолей почек у детей при ограничении ресурсов во время пандемии COVID-19

Презентация	Стандарты оказания помощи	Минимальный объем	Опции	Необходимый этап	COVID-19 – альтернативные варианты	Ссылки
Первичный пациент с подозрением на опухоль почек COG или SIOP Стандарты оказания помощи	1. Немедленная нефрэктомия (COG) или 2. Предоперационная ХТ и отсроченная нефрэктомия (SIOP)	1. Рентгенография ОГК 2. УЗИ ОБП 3. КТ ОГК для стадирования (где это возможно) и оценки риска инфекции COVID-19 2. Предоперационная ХТ и отсроченная нефрэктомия (SIOP)	Анатомическое стадирование КТ ОГК КТ или МРТ ОБП	Операция Гистология и гистологическая стадия по образцу опухоли после нефрэктомии	1. COG: первичная нефрэктомия; если первичная нефрэктомия невозможна, отложить операцию (максимум 1 мес для небольших опухолей) или начать предоперационную ХТ без биопсии, если типичная клиническая и рентгенологическая картины соответствуют ОБ	63, 69, 80
Послеоперационное лечение, локализованная ОБ	1. Наблюдение только при 1-й стадии ОБ и благоприятной гистологии 2. VCR-ACT-D (VA) или 3. VA + Dox для группы высокого риска группы 4. Облучение фланга или всей брюшной полости	1. Гистологический подтип 2. Стадия опухоли	Молекулярный анализ для LOH 1p и 16q	ХТ +/- ЛТ в зависимости от стадии опухоли, гистологии и оценка статуса гетерозиготности, если доступно	1. Возобновите ХТ в течение 3 нед после нефрэктомии 2. Схемы с несколькими лекарственными препаратами следует назначать с поддержкой Г-КСФ, если это возможно 3. Фланг/абдоминальная ЛТ, если требуется, может быть отложена, если ХТ продолжится до тех пор, пока возможность проведения ЛТ не будет доступна и безопасна. Такую задержку по возможности следует избегать при опухолях высокого риска	75–77
Послеоперационное лечение метастатической опухоли почек (ОБ)	1. Послеоперационная ХТ 3 препаратами (AVD), если есть полный ответ по метастатическому поражению на дооперационную ХТ 2. Перейдите на схемы приема лекарств с «более высоким риском», если гистологически диффузная анаплазия, медленный ответ или применяются режимы COG для положительных для LOH 1p и 16q 3. Рассмотреть возможность проведения операции по удалению метастазов 4. Облучение легких при плохом ответе на терапию	1. Рентген ОГК 2. УЗИ ОБП для оценки метастатического ответа до проведения нефрэктомии	КТ ОГК КТ/МРТ ОБП Молекулярная диагностика для оценки гетерозиготности 1p и 16q по возможности	1. Визуализация для оценки метастатического ответа (предпочтительно КТ) 2. ХТ 3. ЛТ при наличии метастазов 4. Хирургическое вмешательство с метастазэктомией	1. Как было указано выше 2. Отложите операцию по удалению метастазов 3. ЛТ легкого может быть отсрочена, если продолжается ХТ 4. Не рекомендуется откладывать ЛТ на фланг/брюшную полость при 3-й стадии заболевания, гистологии высокого риска (анаплазия или бластомный тип, SIOP)	66, 73, 74
Младенец в возрасте < 6 месяцев с односторонней внутрипочечной опухолью	Немедленная нефрэктомия	1. Рентген ОГК 2. УЗИ ОБП 3. Семейный анамнез	1. КТ ОГК 2. КТ/МРТ ОБП предпочтительнее, если доступны	1. Операция 2. Гистология и гистологическая стадия после проведения нефрэктомии	Если есть трудности с проведением хирургического этапа, безопаснее отложить операцию до появления прогрессирования на еженедельных УЗИ или начинать еженедельную монотерапию винкристином при появлении прогрессирования	63, 70–72, 81
Ребенок любого возраста с двусторонним поражением почек	Эмпирическая дооперационная ХТ и отсроченная (до 6–12 нед) нефросохраняющая операция ХТ (винкристин, актиномицин D, доксорубицин, карбоплатин, этопозид) или режим УН2 (циклофосфамид, карбоплатин, этопозид или винкристин, доксорубицин, циклофосфамид + иринотекан), если гистология высокого риска или субоптимальный ответ	Как было указано выше Почечная функция/артериальное давление Семейный анамнез	Как было указано выше	Перспективное планирование нефросохраняющих операций Гистология и стадия опухоли по образцам (частичной) нефрэктомии	Предоперационную ХТ не следует продлевать после 12 нед, так как повышается риск анаплазии	63–65

Комментарии. Приведенное выше руководство предназначено для стран с высоким и средним уровнем дохода. Рекомендуется, чтобы врачи в максимальной степени придерживались стратегии дозирования и сроков ЛТ, связанных с режимом совместной группы, который инициирован для пациента. Например, если пациент начинает с протокола COG, его следует продолжить, а если с протокола SIOP, то должна продолжаться именно эта стратегия.

В развивающихся странах, которые используют клинические руководства SIOP-PODC для лечения детей с ОБ, уже будут применять некоторые из этих модификаций как часть обычной помощи²³. Не существует опубликованной доказательной базы относительно потенциального воздействия на клинические результаты. Для дальнейшей адаптации врачи, работающие в этих условиях, должны руководствоваться местным опытом и ресурсами, если пандемия COVID-19 потребует дополнительных изменений. ХТ при ОБ в значительной степени осуществляется в условиях дневного стационара; следовательно, мы рекомендуем, чтобы расписание посещений в клинике было направлено на то, чтобы свести к минимуму время, в течение которого пациент находится в контакте с персоналом больницы, чтобы они сохраняли социальное дистанцирование от других больных в дневном стационаре. Предоставление финансовой поддержки для оплаты проезда, проживания и лечения, чтобы родители могли завершить лечение своего ребенка, может стать еще более важным. Если позволяют средства и возможности, следует предоставлять жилье рядом с больницей, чтобы сократить расходы семьи, а также минимизировать использование общественного транспорта.

6. Глиомы низкой степени злокачественности

В таблице 6 кратко изложены рекомендации по адаптации методов лечения для детей с ГНСЗ.

Для детей с ГНСЗ, получающих ХТ, рекомендовано продолжать запланированное лечение без каких-либо модификаций. Вместе с тем, в целях сокращения числа посещений больниц может быть рассмотрен вопрос о внесении некоторых коррективов. С этой точки зрения наиболее подходящей схемой терапии среди различных протоколов по лечению ГНСЗ, является введение карбоплатина (1 раз в месяц) и TPCV (топотекан/паклитаксел/карбоплатин/винкристин)⁸²⁻⁸⁴.

Для первичных пациентов ситуация напрямую зависит от имеющихся ресурсов. Диагноз ГНСЗ может быть заподозрен на основании результатов методов визуализации, это в более широком смысле поднимает проблему лечения ребенка с недавно диагностированной опухолью головного мозга⁸². В НИС большинству детей с предполагаемым диагнозом опухоль головного мозга в срочном порядке начнут лечение, и им будет проведена незамедлительная операция. Однако подобная ситуация может кардинально отличаться в странах с ограничением ресурсов или в районах, где доступы к операционному залу и отделению интенсивной терапии временно закрыты из-за пандемии COVID-19. По этим причинам ряд центров рекомендуют проводить срочное шунтирование или вентрикулостомию III желудочка только в тех случаях, когда признаки и симптомы повышенного внутричерепного давления могут контролироваться только с помощью отвода цереброспинальной жидкости.

Это позволяет обеспечить быструю выписку в течение 24 ч и запланировать отсроченную резекцию, когда эпидемическая ситуация улучшится.

Для детей без НФ-1 с подозрением на ГНСЗ с вовлечением зрительного пути ситуация должна быть тщательно оценена с учетом различных вариантов, включая выжидание и наблюдение, если клинические симптомы позволяют, или немедленное начало ХТ (или ЛТ у детей старшего возраста) в контексте угрозы зрению или симптомов, требующих срочного вмешательства. Хотя существует тенденция рекомендовать проведение биопсии всех подозрительных глиом зрительного пути вне контекста НФ-1, но текущая эпидемиологическая ситуация может повлиять на хирургическую службу и принятие решений.

Приложение I, таблица 6. Руководство по лечению ГНСЗ при ограничении ресурсов во время пандемии COVID-19

Презентация	Стандарты оказания помощи	Минимальный объем	Опции	COVID-19 – альтернативные варианты	Ссылки
Резектабельная опухоль: - нет гидроцефалии - минимальные клинические симптомы	Избирательные операции	1. Клиническая оценка и физикальный осмотр 2. МРТ или КТ, если МРТ недоступно	Гистология, послеоперационная визуализация (может быть отложена)	Безопаснее отложить операцию при регулярном наблюдении; рассмотреть назначение стероидов	82
Резектабельная опухоль: - нет гидроцефалии - значимые клинические симптомы	Срочная операция	1. Клиническая оценка и физикальный осмотр 2. МРТ или КТ, если МРТ недоступно	Гистология, послеоперационная визуализация (может быть отложена)	Альтернативы нет, срочные госпитализация, обследование и операция	
Резектабельная опухоль: - есть гидроцефалия	Наружный вентрикулярный шунт или дренаж ликвора. Операция с резекцией опухоли	1. Клиническая оценка и физикальный осмотр 2. МРТ или КТ, если МРТ недоступно	Гистология, послеоперационная визуализация (может быть отложена)	Дренаж ликвора и регулярное наблюдение, если нет другого варианта (ограниченный доступ к реанимации и операционным)	82
Неоперабельная опухоль: - нет гидроцефалии - минимальные неврологические симптомы или - нет значительной угрозы для зрения на текущий момент и в ближайшей перспективе	1. Только биопсия с последующей адьювантной ХТ 2. Стандартные подходы к ХТ	1. Клиническая оценка и физикальный осмотр 2. МРТ или КТ, если МРТ недоступно 3. Визуализация	1. VCR/карбоплатин 2. TPCV 3. Винбластин (еженедельно) 4. Карбоплатин (ежемесячно)	Без биопсии Тщательное наблюдение, если клинически показано (визуальная оценка при ортопантограмме) Неoadьювантная ХТ или ЛТ, без биопсии	82, 84–86
Неоперабельная опухоль - гидроцефалия или - значительная неврология или - значительная угроза потери зрения на текущий момент или в ближайшей перспективе	1. Обеспечить отток ликвора при гидроцефалии 2. Провести биопсию 3. Назначить адьювантное лечение	1. Клиническая оценка и физикальный осмотр 2. МРТ или КТ, если МРТ недоступно 3. Визуальная оценка при ортопантограмме	1. VCR/карбоплатин 2. TPCV (топотекан/паклитаксел/карбоплатин/винкристин) 3. Винбластин (еженедельно) 4. Карбоплатин (ежемесячно)	Срочный отток ликвора при гидроцефалии Без биопсии Тщательное наблюдение, если показано (при ортопантограмме повторите визуализацию) Неoadьювантная ХТ или ЛТ, без биопсии	Как было указано выше

References

1. Rasmussen SA, Thompson LA. Coronavirus Disease 2019 and Children. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(8).
2. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash Survey on SARS-CoV-2 Infections in Pediatric Patients on anti-Cancer Treatment. *European Journal of Cancer*. 2020;in press.
3. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, et al. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia*. 2013;27(11):2259-2262.
4. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(1):18-24.
5. S Yetgin NYO, G Masera, M G Valsecchi, Dacou-Voutetakis, L Loening, M Schrappe, M Zimmermann, G Henze, A von Stackelberg, H Gadner, G Mann, A Attarbaschi, S R Brandalise, W L Carroll, P Gaynon, J M Boyett, J Nachman, M Devidas, H N Sather, G Escherich, G Janka, R D Gelber, S E Sallan, R Pieters, M Bierings, W A Kamps, J Otten, S Suciu, M B Viana, A Baruchel, M Auclerc, C Perez, A Solidaro, B Stark, D Steinberg, S Koizumi, M Tsurusawa, F Zintl, I Schiller, A Matsuzaki, T O B Eden, J S Lilleyman, S Richards, P G Steinherz, L Steinherz, V Kochupillai, S Bakhshi, J J Ortega, J Nachman, F R Appelbaum, C Cheng, D Pei, C H Pui, P Kukure, S Nakazawa, M Tsuchida, T Elphinstone, V Evans, L Gettins, C Hicks, L MacKinnon, P Morris, S Richards, R Wade. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2009;145(3):376-388.
6. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(8):1232-1238.
7. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1798-1809.
8. Albertsen BK, Grell K, Abrahamsson J, et al. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1638-1646.
9. Schmiegelow K, Nersting J, Nielsen SN, et al. Maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia revisited-Should drug doses be adjusted by white blood cell, neutrophil, or lymphocyte counts? *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2104-2111.
10. Harms DO, Gobel U, Spaar HJ, et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood*. 2003;102(8):2736-2740.
11. Eden T, Pieters R, Richards S, Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative G. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. *Br J Haematol*. 2010;149(5):722-733.
12. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9556):123-131.
13. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):919-926.
14. Hesseling P, Israels T, Harif M, Chantada G, Molyneux E, Pediatric Oncology in Developing C. Practical recommendations for the management of children with endemic Burkitt lymphoma (BL) in a resource limited setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):357-362.
15. Israels T, van de Wetering MD, Hesseling P, van Geloven N, Caron HN, Molyneux EM. Malnutrition and neutropenia in children treated for Burkitt lymphoma in Malawi. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):47-52.
16. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234-1244.
17. Gopal S, Gross TG. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents, and young adults in sub-Saharan Africa. *Blood*. 2018;132(3):254-263.
18. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol*. 2008;141(6):840-847.
19. Pena-Hernandez A, Ortiz R, Garrido C, et al. Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27621.
20. Goldman S, Smith L, Galardy P, et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. *Br J Haematol*. 2014;167(3):394-401.
21. Bouda GC, Traore F, Couitchere L, et al. Advanced Burkitt Lymphoma in Sub-Saharan Africa Pediatric Units: Results of the Third Prospective Multicenter Study of the Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pediatrique. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-9.
22. Molyneux E, Schwalbe E, Chagaluka G, et al. The use of anthracyclines in the treatment of endemic Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2017;177(6):984-990.
23. Israels T, Moreira C, Scanlan T, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(1):5-11.
24. Bhethanabhotla S, Jain S, Kapoor G, et al. Outcome of pediatric advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD and predictors of inferior survival: a multicenter study of 186 patients. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1617-1623.
25. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, Goddard KJ, Deyell RJ. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(4):849-854.
26. Mauz-Korholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-2985.
27. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
28. Hessissen L, Khtar R, Madani A, et al. Improving the prognosis of pediatric Hodgkin lymphoma in developing countries: a Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1464-1469.
29. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):26-34.
30. Parambil BC, Narula G, Prasad M, et al. Clinical profile and outcome of classical Hodgkin lymphoma treated with a risk-adapted approach in a tertiary cancer center in India. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(2):e28058.
31. Flerlage JE, Kelly KM, Beishuizen A, et al. Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL): Methodology statement. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
32. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-3686.

33. Keller FG, Castellino SM, Chen L, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018;124(15):3210-3219.
34. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835-2845.
35. Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3651-3658.
36. Kelly KM, Cole PD, Pei Q, et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol*. 2019;187(1):39-48.
37. Connors JM, Radford J. Letter comments on a published article in the New England Journal of Medicine. *Eur J Cancer*. 2018;104:250-251.
38. Ingle KM, Nadel HR, Potts JE, Wilson DC, Eftekhari A, Deyell RJ. The Utility of PET/CT in Guiding Radiotherapy Reduction for Children With Hodgkin Lymphoma Treated With ABVD. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(2):e87-e93.
39. Appel BE, Chen L, Buxton AB, et al. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2372-2379.
40. Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, Morland B, McCarthy K, Hewitt M. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone - the results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(1):108-113.
41. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862.
42. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a Children's Oncology Group report. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1456-1461.
43. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1229-1238.
44. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-48.
45. Harker-Murray PD, Leblanc T, Mascarin M, et al. Response-Adapted Therapy with Nivolumab and Brentuximab Vedotin (BV), Followed By BV and Bendamustine for Suboptimal Response, in Children, Adolescents, and Young Adults with Standard-Risk Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018;132:927.
46. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):685-692.
47. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35-41.
48. Trippett TM, Schwartz CL, Guillerman RP, et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):60-64.
49. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436-1446.
50. Chantada G, Luna-Fineman S, Sitorus RS, et al. SIOP-PODC recommendations for graduated-intensity treatment of retinoblastoma in developing countries. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(5):719-727.
51. Mallipatna AC GB, Chévez-Barrios P, Lumbroso-Le Rouic L, Chantada G, Doz F, Munier FL, . Retinoblastoma; AJCC Cancer staging system. 8 ed. New York: Springer; 2018.
52. Chevez-Barrios P, Eagle RC, Jr., Krailo M, et al. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883-2891.
53. Choucair ML, Brisse HJ, Freneaux P, et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e27998.
54. Luna-Fineman S, Chantada G, Alejos A, et al. Delayed Enucleation With Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Intraocular Unilateral Retinoblastoma: AHOPCA II, a Prospective, Multi-Institutional Protocol in Central America. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2875-2882.
55. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2019-2025.
56. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):203-212.
57. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):643-648.
58. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1458-1463.
59. Perez V, Sampor C, Rey G, et al. Treatment of Nonmetastatic Unilateral Retinoblastoma in Children. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):747-752.
60. Chantada GL, Fandino AC, Guitter MR, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):60-66.
61. Antoneli CB, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C, et al. The addition of ifosfamide/etoposide to cisplatin/teniposide improves the survival of children with retinoblastoma and orbital involvement. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(10):700-704.
62. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):55-59.
63. Dome JS, Graf N, Geller JI, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2999-3007.

64. Zoubek A, Slavic I, Mann G, Trittenwein G, Gadner H. Natural course of a Wilms' tumour. *The Lancet*. 1999;354(9175):344.
65. Pritchard-Jones K, Graf N, Tinteren H, Craft A. Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: implications for primary care for children. *Arch Dis Child*. 2016;101(5):417-420.
66. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(4):631-635.
67. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):e115-e122.
68. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):229-249.
69. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):488-500.
70. Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, et al. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumor Working Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3269-3275.
71. Fernandez CV, Perlman EJ, Gastier-Foster J, et al. Reply to B. Zhang et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1454-1455.
72. Parsons LN, Mullen EA, Geller JI, et al. Outcome analysis of stage I epithelial-predominant favorable-histology Wilms tumors: A report from Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer*. 2020.
73. Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3533-3539.
74. Pasqualini C, Furtwängler R, van Tinteren H, et al. Outcome of patients with stage IV high-risk Wilms tumour treated according to the SIOP2001 protocol: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer*. 2020;128:38-46.
75. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. *The SIOP studies*. International Society of Pediatric Oncology. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):443-454.
76. Vujanic GM, Gessler M, Ooms A, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018;15(11):693-701.
77. Dix DB, Fernandez CV, Chi YY, et al. Augmentation of Therapy for Combined Loss of Heterozygosity 1p and 16q in Favorable Histology Wilms Tumor: A Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 Study Report. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2769-2777.
78. Mullen EA, Chi YY, Hibbitts E, et al. Impact of Surveillance Imaging Modality on Survival After Recurrence in Patients With Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800076.
79. Brok J, Lopez-Yurda M, Tinteren HV, et al. Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group-International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1072-1081.
80. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743-752.
81. van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1130-1134.
82. Hessissen L, Parkes J, Amayiri N, et al. SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low grade gliomas in low and middle income settings. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;64(S5):e26737.
83. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2641-2647.
84. Dodgshun AJ, Maixner WJ, Heath JA, Sullivan MJ, Hansford JR. Single agent carboplatin for pediatric low-grade glioma: A retrospective analysis shows equivalent efficacy to multiagent chemotherapy. *Int J Cancer*. 2016;138(2):481-488.
85. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1997;86(5):747-754.
86. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al. Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy-Naive Children With Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(29):3537-3543.

ПАНДЕМИЯ COVID-19. ПРИЛОЖЕНИЕ II

Рекомендации по адаптации лечения детей с онкологическими заболеваниями в условиях пандемии COVID-19: ЛТ, хирургия, паллиативная помощь и инфекционные заболевания; the Lombardy Centre и the St. Jude Global COVID-19 Observatory.

Координаторы: Michael Sullivan, Sandra Luna-Fineman, Muhammad Saghir Khan, Eric Bouffet и Kathy Pritchard-Jones

Лучевая терапия: Karen Marcus (руководитель), Natia Esiahvili, Jeannette Parkes, Tom Boterberg

Хирургия: Jonathan Karpelowsky (руководитель), Simone Abib, Abdelhafeez Abdelhafeez, Jörg Fuchs

Паллиативная помощь: Justin Baker (руководитель), Marisol Bustamante

Инфекционные заболевания и сопроводительная терапия: Miguela Caniza, Sheena Mukkada

Опыт Ломбардии: Adriana Balduzzi (руководитель), Andrea Biondi

St. Jude COVID-19 Observatory and Registry: Daniel C. Moreira, Nickhill Bhakta, Carlos Rodriguez-Galindo

ВВЕДЕНИЕ

Междисциплинарная помощь является краеугольным камнем детской онкологии, начиная с диагностики, лечения и поддерживающей терапии. Своевременная координация служб привела к улучшению результатов у детей с онкологическими заболеваниями. В данной работе мы представляем расширенное руководство по терапии онкологических заболеваний во время пандемии COVID-19:

- лучевая терапия (таблица 7);
- хирургия (таблица 8);
- паллиативная терапия (таблица 9);
- инфекционные заболевания и поддерживающая терапия.

Также мы включили в данную статью неопубликованный опыт оказания медицинской помощи во время пандемии COVID-19 педиатрической, гематологической и онкологической служб в городе Монца (Ломбардия, Италия).

Наконец, мы включили подробную информацию о Глобальной обсерватории и Регистре COVID-19, созданных при сотрудничестве St. Jude Global и SIOP.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

1. Лучевая терапия для детей – необходимость пропаганды во время COVID-19

ЛТ играет важную роль в лечении многих типов опухолей у детей. Текущий кризис с COVID-19 может существенно повлиять на ее доступность. Онкологические заболевания у детей, при правильном ведении, излечимы с большей вероятностью по сравнению со многими видами рака у взрослых. Поэтому первоочередное внимание должно быть уделено лечению онкологических заболеваний именно у них.

На врачах-радиологах, занимающихся лечением детей, лежит высокая ответственность за систематизацию и координацию случаев со своими коллегами по детской онкологии и за пропаганду лечения в отделении ЛТ.

2. Влияние COVID-19 на радиотерапевтические ресурсы

Пандемия COVID-19 может оказывать непосредственное воздействие на ресурсы радиотерапии, главным образом в результате нехватки персонала за счет заболеваемости или же в результате перевода сотрудников в другие подразделения из-за перепрофилирования¹⁻³. Кроме того, могут возникнуть перебои в поставках оборудования и в его техническом обслуживании. Центры ЛТ должны иметь план действий на случай чрезвычайных ситуаций. Он должен включать пересмотр модели укомплектования штатов и рабочих процессов. С учетом ограниченного числа онкологов-радиологов, обладающих квалификацией в области лечения пациентов детского возраста, в любом конкретном центре или даже на уровне всей страны было бы предпочтительнее обеспечить им защиту путем предотвращения их пересечения со службой радиологии для взрослых пациентов. Кроме того, лучевые терапевты могут направлять больных в другие центры в случае, если данное лечебное учреждение уже не в состоянии оказывать услуги пациентам детского возраста.

3. Влияние COVID-19 на схемы лечения

В настоящее время нет конкретных данных или рекомендаций в отношении детской радиационной онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. В принципе, большинство рекомендаций и руководств по снижению риска инфекции в центрах ЛТ для взрослых применимы и к детским учреждениям. Главной целью любого радиотерапевтического учреждения является снижение риска передачи COVID-19 пациентам и персоналу без ущерба для лечения больных. Тем не менее, в контексте пандемии COVID-19 возможно исключить или отложить ЛТ для некоторых опухолей у детей в пользу ХТ в случае отсутствия прямых противопоказаний, связанных с ухудшением прогноза заболевания. Принимая во внимание уровень угрозы COVID-19 и доступность медицинского персонала, лучевым центрам необходимо разработать конкретные планы терапии и гибкость схем лечения. В качестве общего принципа, особенно в контексте онкологических заболеваний у детей, планы/решения по ЛТ не должны приниматься единолично, их необходимо скоординировать с коллегами по детской гематологии/онкологии и хирургии. В условиях пандемии требуется высокий уровень координации медицинской помощи для выявления случаев со срочными показаниями к началу терапии.

В различных обществах и организациях начали появляться рекомендации по адаптации радиотерапии конкретных опухолей у взрослых пациентов⁴⁻⁶.

Аналогичные усилия предпринимаются в отношении детской онкологии (Boterberg et al.). Многие протоколы лечения детских опухолей кооперативных групп в Европе и Северной Америке диктуют конкретные сроки прохождения радиотерапии на основе клинического обоснования или опубликованных данных.

В условиях истощения или ограничения ресурсов радиотерапии центрам может потребоваться рассмотреть варианты отсрочки для определенных видов опухолей. При некоторых заболеваниях существуют исторические или другие данные, свидетельствующие о том, что задержки в ЛТ не окажут негативного влияния на результат лечения. Центрам может потребоваться принятие решения о том, при каких типах опухолей возможна отсрочка ЛТ.

Существует целый ряд опухолей с низкой степенью злокачественности, для которых характерно длительное, индолентное течение, в таких случаях ЛТ может быть безопасно отложена или даже пропущена. К примеру, ГНСЗ часто наблюдаются в течение длительного периода времени при отсутствии симптомов прогрессирования. Существуют также эффективные схемы ХТ, которые можно использовать вместо ЛТ. Однако при таких заболеваниях может возникнуть сценарий, при котором пациенту потребуются срочная операция при наличии острых симптомов, в данном случае можно рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве. Решения по неотложным состояниям потребуют междисциплинарного обсуждения с приоритетом, придаваемым наиболее доступной форме лечения. Гематологические ЗНО часто успешно лечатся только ХТ.

Другим важным соображением является возможность сокращения курсов лечения для всех пациентов, включая детей. Большинство опухолей в настоящее время лечат от 1,5 до 1,8 Гр на фракцию, что обеспечивает лучшую переносимость при одновременном проведении ХТ. Такое фракционирование также является предпочтительным в отношении минимизирования рисков поздних эффектов. Возможно увеличение суточной дозы до 2 Гр в целях сокращения продолжительности лечения на несколько дней, что в свою очередь позволяет снизить нагрузку на все отделение. В экстремальных ситуациях можно рассмотреть возможность увеличения суточной дозы до 2,5 Гр или даже до 3 Гр для доставки биологически эквивалентной дозы облучения. Одним из важных соображений с измененным фракционированием является попытка выполнения ЛТ с исключением параллельного проведения ХТ, особенно с теми препаратами, которые, как известно, вызывают значительную радиосенсибилизацию (например, адриамицин, дактиномицин).

Различные сложные моменты могут возникать в ситуации с паллиативными случаями. Обычно такие пациенты имеют неотложные состояния для проведения ЛТ (пациенты с распространенной формой заболевания или находящиеся в иммуносупрессии после проведенной ХТ и т. д.). Решение должно приниматься в зависимости от возможности медикаментозного купирования симптомов усилиями врача-детского онколога, паллиативной службы или других подразделений. В случае, когда ЛТ все же является лучшим вариантом, следует рассмотреть возможность проведения гипофракционных курсов. Существуют убедительные доказательства, прежде всего у взрослых, но также применимые у детей, для эффективного временного воздействия на метастазы в костях с использованием одной фракции. Другие схемы ускоренного фракционирования могут использоваться для достижения эффекта при метастатическом поражении головного мозга, печени, легких и т. д. Для лечения опухоли варолиева моста, агрессивного новообразования головного мозга, которое требует немедленного начала ЛТ, существует рандомизированное контролируемое исследование с использованием ускоренного фракционирования, приведшего к аналогичному ответу и результатам по сравнению с более длительным курсом ЛТ.

Рабочая группа SIOP-E по радиационной онкологии выступила с рекомендациями по изменению режимов ЛТ во время ограниченных ресурсов.

4. Влияние COVID-19 на проведение лучевой терапии и последующее наблюдение

Влияние COVID-19 на клиническое течение и исход пациентов, получающих ЛТ и/или одновременную химиолучевую терапию, пока неизвестно; тем не менее, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что онкологические больные в целом как на этапе активного лечения, так и на этапе наблюдения, более уязвимы к осложнениям от инфекции COVID-19^{2,6-8}. Необходимо проявлять бдительность при скрининге пациентов с подозрением на наличие COVID-19 и принятии профилактических мер и протоколов, в особенности решения о начале ЛТ пациентам детского возраста. Иммунокомпрометированные пациенты нуждаются в особом внимании, особенно дети младшего возраста (< 6 лет), которые могут подвергаться повышенному риску осложнений COVID-19. В связи с этим некоторые центры выступают за регулярное тестирование всех пациентов, включая детей, до начала ЛТ; в них практикуется ношение масок всеми пациентами и сопровождающими их родителями. В целом наличие симптомов COVID-19 у детей встречается довольно редко, и разумно предположить, что во время ЛТ они могут иметь бессимптомное течение инфекции или только легкие симптомы. Это не должно препятствовать тщательному скринингу детей, проходящих ЛТ, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Кроме того, некоторые побочные эффекты ЛТ и ХТ могут маскировать или имитировать симптоматику COVID-19, такие как респираторные симптомы, усталость, диарея и боль в горле. Поставщики должны иметь очень низкий порог для тестирования на COVID-19. Центры рекомендуют проводить скрининг симптомов у всех пациентов, проходящих ежедневное лечение, но рутинное тестирование может оказаться нецелесообразным в условиях низкой пропускной способности. В случае доказанного положительного результата на COVID-19 клиницисты могут столкнуться с большей дилеммой, чем при отсутствии доказательств безопасности продолжения лечения.

Основываясь на опыте клиник, ориентированных на лечение взрослых пациентов^{6,9}, можно сделать выводы, что пациенты с бессимптомным течением заболевания могут безопасно продолжать курс ЛТ, тогда как перерыв в лечении значительно влияет на локальный контроль и/или прогноз заболевания. В случае наличия симптомов заболевания у пациента необходимо принимать решение о лечении, взвешивая все риски и выгоду от терапии, основываясь на выраженности симптомов, риске ее перерыва или прекращения. Пациентам с выраженными симптомами/токсичностью потребуются перерыв в лечении. Решение о его возобновлении может быть столь же сложным. По имеющимся данным, часть пациентов могут безопасно возобновить лечение только после получения отрицательных результатов тестирования на COVID-19. Однако неизвестно, есть ли у больных с бессимптомным течением инфекции (с положительным результатом тестирования на COVID-19) какой-либо повышенный риск.

На этапе оказания медицинской помощи очень важно спланировать лечение ребенка (и лица, осуществляющего уход за ним) в условиях социального дистанцирования и/или мер изоляции. По имеющимся данным, пациенты детского возраста, в отличие от взрослых, могут иметь бессимптомное течение COVID-19 и в тоже время могут выделять вирус дольше, чем взрослые (особенно в случае приема стероидных препаратов). Это может представлять дополнительный риск в отношении контактов с взрослыми онкологическими пациентами и персоналом в центре ЛТ, что необходимо учитывать при планировании профилактических мер. Однако данный факт не должен становиться причиной отказа или отсрочки ЛТ у детей во время пандемии COVID-19.

Семьи должны быть обеспечены всеми ресурсами, чтобы иметь возможность придерживаться режима лечения. Меры по профилактике инфекции во время перевода из одного лечебного учреждения в другое должны поддерживаться на самом высоком уровне.

После завершения ЛТ может потребоваться последующее наблюдение за детьми в целях ограничения воздействия и интервалов между тестами и приемами. Использование средств телемедицины в таких случаях также разумно.

Есть надежда, что центры ЛТ смогут возобновить работу в обычном режиме после окончания эпидемии; однако уроки, извлеченные из данной ситуации, будут влиять на будущие модели оказания медицинской помощи.

5. Потребности в седации и анестезии во время пандемии COVID-19

Центры, которые ориентированы на оказание помощи пациентам детского возраста, обычно располагают возможностью предоставления анестезиологического пособия и внутривенной седации детям младшего возраста. На раннем этапе пандемии ежедневные анестезиологические пособия и ЛТ все еще могут быть доступны. Использование внутривенного вида седации предпочтительнее ингаляционных анестетиков, ввиду необходимости предотвращения контаминации анестезиологического аппарата. Там, где масштабы пандемии COVID-19 повлияли на штатное расписание, и в отделениях интенсивной терапии имеет место нехватка врачей-анестезиологов, организация ежедневной анестезиологической службы для лучевой диагностики (терапии) может стать настоящей проблемой. Перевод всех педиатрических пациентов, которым необходимо проведение лучевой диагностики (терапии), в один Центр в городе может помочь ограничить число врачей-анестезиологов. Там, где это необходимо, можно рассмотреть вопрос использования более старых методов внутривенной, внутримышечной или пероральной седации силами врачей-радиологов и педиатров без присутствия врача-анестезиолога. Эти подходы были реализованы с хорошими результатами во многих LMIC^{10, 11}.

Приложение II, таблица 7. Рекомендуемые общие меры по использованию ЛТ для детей во время пандемии COVID-19

<p>Общие положения, применяемые при проведении ЛТ у детей</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшите число пациентов путем расстановки приоритетов и сортировки на основе тяжести состояния, излечимости и т. д. Изучите варианты отсрочки лечения, альтернативные методы и сжатые схемы, когда это возможно • Проводите скрининг пациентов до назначения ЛТ (некоторые рекомендуют тестирование больных, особенно если требуются анестезия и интубация, до начала ЛТ; если тестирование доступно, следует рассмотреть отсрочку ЛТ для пациентов с активной инфекцией COVID-19, при отсутствии влияния на прогноз) • Строго соблюдайте стандарты социальной дистанции в комнатах ожидания • Ограничьте движение посторонних в отделении, разрешив сопровождение 1 пациента одним человеком • Ограничьте доступ к детям (братьям и сестрам или нескольким членам семьи), которые могут быть бессимптомными носителями вируса • Строго соблюдайте требования по очистке и санации поверхностей с использованием утвержденных дезинфицирующих средств (особое внимание уделяйте поверхностям с высоким уровнем прикосновений, таким как оборудование для обработки, устройства для иммобилизации, клавиатуры, двери и т. д.) • Определите зоны высокого риска в отделении ЛТ; обязательно используйте СИЗ в местах, где могут проводиться процедуры аэрозольной, включая исследование носа и горла, изготовление термопластичных масок, а также в момент подбора масок и позиционирования для ЛТ • Обеспечьте укомплектование персонала, особенно в среде с высоким уровнем передачи инфекции, путем внедрения, по возможности, системы сменной работы для терапевтов, медсестер и другого персонала клиники • Выделите отдельный аппарат для пациентов с подтвержденным COVID-19, лечение которых нельзя откладывать, со строгим их зонированием в конце дня. На более поздних этапах пандемии, когда наблюдается серьезный рост числа инфекции, требуются такие меры, как полное обеспечение персонала СИЗ • Используйте средства телемедицины для консультирования пациентов • Отсрочьте плановые долгосрочные наблюдения, программы для выздоровевших и скрининговые визиты к врачу
--	---

ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ: заявление IPSO по COVID-19

Рекомендации по детской онкохирургии должны быть адаптированы в соответствии с распространенностью COVID-19 и возможностями системы здравоохранения. Цели оказания медицинской помощи во время пандемии состоят в том, чтобы своевременно предоставлять адекватную хирургическую помощь онкобольным детям, оптимизируя при этом имеющиеся ресурсы и ограничивая контакт пациентов и работников здравоохранения. В детской популяции зачастую ЗНО являются курабельными, и при этом хирургическое вмешательство является неотъемлемой частью мультимодальных схем лечения, однако могут потребоваться некоторые изменения в сроках и подходах к хирургическому вмешательству для обеспечения безопасного лечения без ущерба для прогноза по онкологическому заболеванию.

Риск передачи SARS-CoV-2 является самым высоким при хирургическом или анестезиологическом вмешательствах на дыхательных путях и легочной ткани из-за интенсивной аэрозольной вирусной нагрузки¹². Это может происходить во время интубации трахеи, бронхоскопии или процедур торакальной хирургии.

Штатное расписание для основного персонала должно быть сведено к минимуму. Контактировавшие с вирусом члены команды должны использовать СИЗ и заботиться о пациентах с подозрением или подтвержденным инфицированием COVID-19 в операционной и предоперационной зоне¹³⁻¹⁵. Риск передачи инфекции во время операции на опухоли вне дыхательных путей или грудной клетки будет считаться низким при адекватных мерах предосторожности. Существует мало доказательств того, что минимально инвазивный подход связан с повышенным внутриоперационным воздействием или представляет более высокий риск передачи SARS-CoV-2^{16, 17}, но следует проявлять особую осторожность в отношении эвакуации дыма и газа, если хирург выбирает минимально инвазивный доступ.

Во время развивающейся пандемии планирование операций и расстановка приоритетов являются общим решением с участием мультидисциплинарной команды по лечению ЗНО и руководства больницы. Нарушение тайминга локального контроля должно учитываться при расширении курса ХТ, когда ожидается значительная интраоперационная кровопотеря, необходима послеоперационная критическая помощь, пациент инфицирован SARS-CoV-2 или ресурсы больницы не обеспечивают оптимального хирургического исхода. Плановые процедуры и хирургические вмешательства при доброкачественных или низкодифференцированных опухолях с низким риском метастазирования должны быть отложены и пересмотрены в запланированные сроки.

В таблице 8 приведены рекомендации IPSO по предоставлению общих медицинских услуг и хирургическому вмешательству у детей со ЗНО во время пандемии COVID-19.

Приложение II, таблица 8. Заявление IPSO. Руководство по проведению хирургических вмешательств во время пандемии COVID-19

Услуга	Руководство и рекомендации	Ссылки
Хирургические вопросы, связанные с COVID-19	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с COVID-19 могут иметь больший риск 2. При COVID-19 могут отмечаться боли в животе, брыжеечный лимфаденит или диарея, что приводит к отсроченной диагностике острого живота/перитонита 3. Задержка обращения в хирургические отделения больницы с острыми хирургическими проблемами (острый живот) может быть отсрочена из-за социальной изоляции, проблем с пропускной способностью больницы или из-за нежелания семьи ехать в больницу 	
Приоритеты клинического обслуживания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Несрочные личные визиты в клинику должны быть сведены к минимуму, отложены или решены посредством телеконференций, если имеется такая возможность 2. Только один человек остается с ребенком в течение периода, необходимого для лечения – согласно политике Центра 3. Контролируйте частоту промывки катетера до 3 раз в месяц 	18
Пред- и периоперационное ведение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Если хирургические пациенты доступны, они должны быть предварительно обследованы на COVID-19 для обеспечения безопасности персонала, интраоперационной и послеоперационной помощи и предотвращения возможных осложнений 2. Если тестирование недоступно, считайте пациента COVID-19-положительным 3. Анестезия для визуализации (КТ/МРТ) должна по возможности выполняться без интубации 4. Выполнение аэрозоль-генерирующих процедур по возможности должно проводиться в помещениях с отрицательным давлением 	
Общее хирургическое руководство	<ol style="list-style-type: none"> 1. СИЗ, включая респиратор с принудительной подачей воздуха (PAPR) или P2/N95 и защитную маску с непроницаемым халатом 2. При эндотрахеальной интубации у пациентов с COVID-19 или с подозрением на инфекцию предлагается использовать видеоларингоскопию, а не прямую ларингоскопию, если таковая имеется (низкое качество доказательности) 3. Специальные операционные залы для пациентов с COVID-19, если это возможно 4. В хирургическом вмешательстве должен участвовать только необходимый персонал с минимальной сменой сотрудников 5. Четкий инструктаж относительно использования СИЗ во время предоперационной подготовки и проверка их доступности перед операцией в соответствии с рекомендациями национальных или международных организаций, включая ВОЗ или Центры по контролю и профилактике заболеваний 6. Очистите зоны одевания и съема СИЗ в соответствии с рекомендациями национальных или международных организаций, включая ВОЗ или Центры по контролю и профилактике заболеваний 7. Если это возможно, используйте монополярные ручки для электрокоагуляции с прикрепленными устройствами удаления дыма 8. Хирургическое оборудование, используемое во время процедур у пациентов с подозрением на COVID-19, следует обрабатывать отдельно 9. Операционный зал должен оставаться закрытым в течение 30 мин после того, как пациент его покинул, для воздухообмена 	12, 13, 15
Послеоперационная помощь	<ol style="list-style-type: none"> 1. Небольшие разрезы для портов, позволяющие проходить порты, но не допускающие утечки в их районе 2. Давление инсuffляции CO₂ должно быть минимальным, следует использовать ультрафильтрацию (система удаления дыма или фильтрация), если таковая имеется 3. Безопасная эвакуация всего пневмоперитонеума через систему фильтрации перед закрытием, удалением троакара, извлечением образца или конверсией в открытый доступ 	
Рекомендации для особых случаев	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сосудистый доступ. Сосудистый доступ по-прежнему следует использовать там, где это возможно, в противном случае могут быть рассмотрены РИСС-линия или периферический внутривенный доступ. Удаление сосудистого доступа может быть отсрочено, если это представляет минимальный риск для пациента 2. Хирургическая биопсия. Избегайте любых задержек для хирургической биопсии опухоли, если она показана для точной постановки диагноза, особенно при недоступности интервенционной биопсии 3. ОВ. Отсрочьте нефрэктомия или выберите предоперационную ХТ без биопсии, если клиническая картина соответствует ОВ. Продлите дооперационную ХТ максимум до 8 нед для локализованных опухолей и до 12 нед для двусторонних 4. Нейробластома. При опухоли низкого риска или резектабельном варианте следует выполнить операцию в соответствии с клиническими показаниями. При опухоли высокого риска рассматривают отсроченную хирургическую резекцию с длительной ХТ или измененную последовательность фаз лечения в консультации с командой онкологов 5. Гепатобластома. Соблюдайте стандарт сроков оказания хирургической помощи там, где показана первичная резекция (PRETEXT I/II) и возможно выполнение операции. Если первичная операция невозможна, определите стадию PRETEXT и начните специфическую предоперационную ХТ и выполните отсроченную резекцию. Длительная предоперационная ХТ (до 6 курсов) безопасна при АФП и анатомическом ответе 6. Герминогенные опухоли. Если опухолевый маркер положительный, начните предоперационную ХТ и выполните отсроченную операцию. Если клинические особенности и локализация предполагают доброкачественное заболевание, рассмотрите возможность выполнения перенесенной операции за исключением возможных осложнений, связанных с объемом опухоли (массивные образования средостения или таза) 7. Лимфома. Срочная операция, показанная для диагностики, или вмешательство, необходимое для диагностики и разрешения осложнений 8. Саркома костей и мягких тканей. Планируйте локальную терапию в соответствии со стандартом лечения. Когда есть ответ на предоперационную ХТ, безопаснее отложить вмешательство, пока это не станет безопасным и возможным. Для относительно нечувствительных к ХТ опухолей (остеосаркома) и сарком мягких тканей, по возможности, выполните операцию в соответствии со стандартом протокола лечения 9. Хирургическое вмешательство для паллиативной помощи. Поддерживайте неинвазивный подход, но выполняйте хирургическое вмешательство, если оно срочно требуется и имеет клиническое значение 	

ОКАЗАНИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ И ПОДДЕРЖКА СЕМЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Дети со ЗНО высокого риска представляют собой особенно уязвимую группу населения во время пандемии COVID-19, особенно когда речь идет о потребностях в паллиативной помощи. Эти дети подвергаются повышенному риску связанных с симптомами расстройств, а также психологических и эмоциональных травм в дополнение к их и без того тяжелым психологическому и соматическому статусам. Сосредоточение внимания на проблемах пациентов данной группы, вызванных многими факторами, поддержка в принятии сложных решений и контроль над клинической ситуацией являются основными атрибутами педиатрической паллиативной помощи, которые имеют критически важное значение при рассмотрении вопроса о том, как наилучшим образом реагировать на потребности этих пациентов и семей в условиях пандемии¹⁹. ВОЗ определяет паллиативную помощь детям как активную полноценную заботу о соматическом статусе, психическом здоровье и состоянии ребенка, с одновременным оказанием дополнительной поддержки семье. Этот подход использует раннее выявление и лечение источников физических, психосоциальных и душевных расстройств для предотвращения и облегчения страданий больных смертельными заболеваниями и их семей. Ранняя интеграция этого подхода является стандартом оказания медицинской помощи²⁰ и должна применяться при диагностировании ЗНО высокого риска и продолжаться в течение всего периода болезни, независимо от того, получает ли ребенок лечение, связанное с заболеванием. Дети со ЗНО страдают от сочетания симптомов, вторичных как по отношению к первичному заболеванию, так и от токсичности лечения, и они отрицательно влияют на качество их жизни и их семей²¹. Симптомы в конце жизни, связанные с COVID-19, не были описаны в этой популяции, но одышка и делирий очень распространены у детей со ЗНО перед смертью²². Эти и другие симптомы, вероятно, усугубляются вирусом. Кроме того, документированы негативные последствия для долгосрочного эмоционального и психологического благополучия родителей и опекунов, связанные с наблюдением значительных страданий²³ и плохой коммуникацией/нечувствительной реакцией при сообщении о смерти или инкурабельности²⁴.

COVID-19 ведет к резкому росту спроса на медицинские услуги, включая перемещение ресурсов и требуя неудобных разговоров о их распределении. Интеграция паллиативной помощи в постоянный уход за детьми, больными раком, может быть наилучшим образом достигнута в эти трудные времена путем облегчения доступа к услугам хосписа и паллиативной помощи на ранних стадиях болезни, содействия образованию и разработке политики и процедур, которые уделяют больше внимания комфорту и качеству жизни. Потенциальная роль паллиативной помощи и услуг хосписа в пандемии COVID-19 продемонстрированы в таблице 9.

Приложение II, таблица 9. Руководство по предоставлению услуг паллиативной помощи во время пандемии COVID-19

Область	Рекомендуемый адаптированный уход
Основные показатели педиатрического паллиативного ухода	<ol style="list-style-type: none"> 1. ВОЗ определяет паллиативную помощь детям как активную общую заботу о теле, разуме и духе ребенка с одновременным оказанием дополнительной поддержки семье 2. Выявление и лечение источников физического, психосоциального и духовного стресса: <ul style="list-style-type: none"> • предотвращение и облегчение страданий пациентов с опасными для жизни заболеваниями и членов их семей • ранняя интеграция этого подхода должна рассматриваться как стандарт оказания медицинской помощи 3. Организация паллиативного ухода при диагностировании опухоли высокого риска, который должен продолжаться в течение всего периода болезни: <ul style="list-style-type: none"> • независимо от того, получает ли ребенок терапию, направленную на лечение заболевания • смягчение симптомов первичной болезни и токсичности терапии, чтобы улучшить качество жизни 4. Симптомы в конце жизни, связанные с COVID-19, не были описаны в этой популяции, но одышка и бредовое состояние очень распространены у детей с опухолями перед смертью 5. Вирус, вероятно, усугубит и другие симптомы, в том числе негативное влияние на долгосрочное эмоциональное и психологическое благополучие родителей и опекунов, свидетельствующее о значительных страданиях, обдумайте подходящее/деликатное общение
Роль паллиативной помощи и реакция сотрудников хосписа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оперативно и гибко реагировать на страдания 2. Обеспечить наличие протоколов управления симптомами 3. Симптомы дистресса обычно можно контролировать поэтапно: <ul style="list-style-type: none"> • шаг 1: оценка • шаг 2: терапия причины • шаг 3: комплексная и реабилитационная/поддерживающая терапия • шаг 4: лекарственная терапия • шаг 5: регулярный пересмотр и последующее участие 4. Обучать врачей общего профиля управлению симптомами у детей 5. Помощь в сортировке и принятии решений о приоритетах лечения пациентов и распределении ресурсов 6. Оказание помощи в передаче ресурсов, пациентов и семей в условиях сообщества 7. Содействовать перераспределению добровольцев для оказания помощи и психосоциальной поддержки в связи с тяжестью утраты 8. Предоставить поддержку медицинскому персоналу и принять меры для повышения психологической устойчивости и предоставить помощь при борьбе с дополнительным стрессом 9. Внедрять технологические стратегии для поддержания связи с пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними, и для защиты медицинских работников

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ COVID-19 SARS-CoV-2-инфекция и COVID-19 у детей со злокачественными новообразованиями

Введение

Цель этого дополнительного материала состоит в том, чтобы описать то, что в настоящее время известно о SARS-CoV-2, поскольку он относится к сопутствующим респираторным вирусным заболеваниям в детской онкологии и у детей после ТГСК; а также, чтобы выделить факторы риска, связанные с тяжелыми исходами, которые могут сфокусировать наше внимание. Поскольку SARS-CoV-2 появился недавно, существует множество пробелов в понимании болезни и в доказательной базе, что мешает формированию тактики ведения. Поскольку клинические испытания продолжают накапливаться, и клинический опыт растет, наше понимание рекомендуемых методов лечения для разных групп пациентов будет продолжать развиваться, чтобы получить наибольшую пользу.

Клинические характеристики и значение

Клинический спектр подтвержденной или подозреваемой инфекции SARS-CoV-2 у детей был описан Dong et al. в ретроспективном обзоре 2135 педиатрических пациентов, который был сформирован в Китайском центре по контролю и профилактике заболеваний с 16 января 2020 г. по 8 февраля 2020 г.²⁵. Тяжесть течения COVID-19 была классифицирована как бессимптомная, легкая, умеренная, тяжелая и критическая на основании клинических проявлений и необходимой медицинской помощи. Среди подтвержденных случаев более чем у 50 % пациентов установлены бессимптомная или легкая степени. Из детей, которым требовалось медицинское вмешательство, 93,4 % были с инфекцией умеренной степени тяжести; очень немногие пациенты попали в группу с тяжелыми и критическими осложнениями и нуждались в серьезной медицинской помощи.

С 14 апреля 2020 г. в Глобальном реестре COVID-19 у детей со ЗНО ведется сбор клинических характеристик педиатрических пациентов с онкологическими заболеваниями и лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. В этом реестре зарегистрировано наибольшее количество информации о детях со ЗНО и SARS-CoV-2. Актуальная статистика и сводные отчеты доступны на сайте; предварительный анализ показывает, что дети с гематологическими ЗНО – наиболее часто инфицируемая группа (возможно, из-за частоты заболевания и продолжительности лечения), большинство из них получали терапию, направленную на лечение ЗНО, при этом у них были симптомы инфекции на момент проведения тестирования. Наиболее частыми из них были лихорадка и кашель; визуализация у пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 указывает на те же самые признаки, что и у иммунокомпетентных детей, которые уже описаны в литературе²⁶. На данный момент неясно, может ли более тяжелая форма COVID-19 возникнуть у этих пациентов и какие факторы риска (использование высокой дозы ГКС, радиация и органная токсичность) могут определять тяжесть заболевания²⁷.

Большая часть того, что мы знаем о клинических характеристиках и степени тяжести коронавируса у детей с ослабленным иммунитетом, основана на наших знаниях о других коронавирусах²⁸. Ogimi et al. описали 85 пациентов, у которых иммуносупрессия была вызвана лечением ЗНО (гематологическое и злокачественное поражение органов), трансплантацией (ТГСК и солидных органов), хроническим применением иммунодепрессантов и первичным иммунодефицитом. Наиболее частые клинические симптомы у этих больных включали лихорадку, кашель и боль в горле; а при проведении визуализации рентгенологические признаки болезни были обнаружены примерно у половины из обследованных²⁸.

Основываясь на информации о других респираторных вирусных заболеваниях у детей со ЗНО, необходимо оценить вероятность прогрессирования инфекции SARS-CoV-2 до более тяжелых клинических форм и риск смертности. Факторы риска, выявленные при других вирусных заболеваниях, включают Т-клеточную лимфопению, наличие дисфункции органов, а также сопутствующие заболевания легких, сердца и почек, и их функциональные возможности. Коинфекции также являются факторами риска тяжелых форм COVID-19, и точный диагноз может позволить использовать целевую терапию. Диагноз SARS-CoV-2 не исключает наличие других инфекций у детей с фебрильной нейтропенией, антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с институциональными рекомендациями.

У детей с факторами риска развития SARS-CoV-2 и у пациентов с инфекцией от умеренной до тяжелой степени целесообразно прекратить интенсивную иммуносупрессивную терапию до тех пор, пока не наступит клиническое улучшение и, возможно, до появления вирусного клиренса. У детей с тяжелыми и критическими формами следует оценить влияние SARS-CoV-2 на другие органы, включая сердце, поскольку это повлияет на поддерживающую терапию, в том числе элиминацию жидкости; также есть информация о влиянии на коагуляцию и почечную функцию²⁹. Противовирусная терапия может быть показана пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания, но литература в настоящее время не дает однозначного ответа относительно того, какую терапию следует широко применять³⁰. Факторы риска прогрессирования болезни и развития тяжелых форм COVID-19 приведены в таблице 10.

Лечение

Терапия SARS-CoV-2 у детей и взрослых быстро развивается с каждым шагом понимания патофизиологии данной инфекции. В зависимости от результатов клинических испытаний появляются новые иммуномодуляторы и противовирусные препараты³¹. Список зарегистрированных медицинских центров, в которых проводятся клинические исследования, можно получить в онлайн-базе Clinicaltrials.gov. При использовании лекарственных препаратов нужно помнить об их взаимодействии с другими препаратами и побочных действиях. Рекомендации по терапии SARS-CoV-2 и ее осложнениям в этой популяции на данный момент экстраполированы на то, что известно о других респираторных вирусных инфекциях, не связанных с SARS-CoV-2^{28,32}.

Важной информацией для медицинского работника являются время поражения и тяжесть заболевания (вставка 1). К концу первых 7 дней с момента заражения SARS-CoV-2 состояние пациента может резко ухудшиться³³. Таким образом, точно зная первый день заболевания, можно рассчитать объем медицинских обследований, терапии и длительность изолированного режима.

Для пациентов с бессимптомным и легким течением инфекции важны принятие своевременного решения и оценка факторов риска (см. таблицу 10). Если нет никаких факторов риска, то этим больным можно проводить лечение амбулаторно или в удаленном формате.

Для пациентов с умеренной формой заболевания своевременная оценка функций органов – легких, сердца и почек – поможет спланировать корректный объем лекарственного лечения, и тем самым избежать токсичности и возможных побочных реакций.

Для пациентов с тяжелыми и критическими формами заболевания максимальные усилия должны быть направлены на предотвращение повреждения органов и снижение смертности. Большинству этих пациентов требуется помощь в критических ситуациях, а больным с острым респираторным дистресс-синдромом может потребоваться искусственная вентиляция легких для поддержания соответствующей оксигенации. Сердечные и почечные функции должны контролироваться в обязательном порядке, и могут потребовать отдельного вмешательства. Антибактериальная терапия может быть показана при возможных сопутствующих инфекциях. Назначение противовирусных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов и плазмы крови выздоровевших пациентов должно основываться на тщательной оценке других лекарственных средств и общей потребности в инфузии для предотвращения побочных эффектов.

Эти больные могут находиться в больнице продолжительное время, поэтому требуется их наблюдение специалистами разных профилей. Длительное наблюдение, а также нахождение пациентов на искусственной вентиляции легких представляют серьезную угрозу распространения SARS-CoV-2 и заражения медицинского персонала.

Диагностика

Учитывая активное развитие пандемии, необходимо иметь четкие рекомендации по диагностическому поиску, которые помогут быстро и точно диагностировать инфицированных пациентов и оптимизировать ресурсы в больницах.

Методы диагностического тестирования

Обнаружение нуклеиновых кислот является рекомендуемым диагностическим подходом, в том числе для детей с ослабленным иммунитетом. Корректно взятые из носо- и ротоглотки образцы являются типами образцов для умеренно больных пациентов, тогда как образцы мокроты и бронхоальвеолярного лаважа требуются у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей³⁴. Промывание носоглотки было предпочтительно для обнаружения других респираторных вирусов во многих центрах до пандемии COVID-19. Использование тампонов вместо промывающей системы для забора материала может сэкономить СИЗ и защитить работников здравоохранения от распространения инфекции. ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием ректального мазка также использовалась для обнаружения респираторных вирусов, есть предположения, что этот метод может оставаться актуальным дольше, чем образцы, взятые из носо- и ротоглотки³⁵.

Используемые методики тестирования также зависят от наличия тампонов, а альтернативные методики тестирования, включая методы самостоятельного сбора слюны, могут приобрести популярность благодаря наличию реагентов и объемам тестирования³⁴. Использование анализов с антителами у пациентов с ослабленным иммунитетом останется ограниченным из-за нарушения выработки антител в связи с первичным заболеванием и связанным с ним лечением. Кроме того, еще неизвестно, являются ли антитела защитой от повторного заражения инфекцией у иммунокомпетентных пациентов.

Кого тестировать?

Скрининг-тест рекомендуется для детей с лихорадкой, включая больных с фебрильной нейтропенией, и респираторными симптомами. Достаточное количество ресурсов в клинике может защитить медицинский персонал в момент обследования пациентов перед процедурами, требующими анестезии.

В центрах с высокой распространенностью среди населения и адекватным потенциалом тестирования может оказаться целесообразным проведение скрининг-тестов у всех пациентов до госпитализации в связи с возможным бессимптомным течением инфекции. Это может быть актуальным как для предотвращения бессимптомной передачи вируса, так и для прогнозирования рисков, связанных с дальнейшей терапией. При проведении респираторного вирусного тестирования важно выполнить исследование и на другие вирусы в дополнение к SARS-CoV-2. Используемые в настоящее время тест-системы имеют ряд производителей, и их рабочие характеристики варьируются, но существует вероятность ложно-отрицательных результатов. Требования повторного тестирования для пациентов, у которых изначально результат был отрицательным, окончательно не установлены. Если у больного сохраняются или развиваются новые признаки или симптомы, связанные с COVID-19, разумно рассмотреть возможность повторного тестирования.

Продолжительное выделение вируса

Отмечалось беспокойство по поводу обнаружения РНК SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в кале в течение продолжительного времени даже у иммунокомпетентных педиатрических пациентов, но значимость этого положительного результата в настоящее время неизвестна³⁵. Обнаружение вирусной нуклеиновой кислоты подтверждает, что вирус когда-то присутствовал, но не доказывает пригодность репликации или способность инфицировать нового пациента. В одной из публикации описано, что образцы кала и мокроты у 2/3 иммунокомпетентных молодых взрослых людей имели обнаруживаемую РНК через 3 нед после заражения, несмотря на разрешение клинических симптомов³⁶. Тем не менее, несмотря на высокую концентрацию РНК, вирус был обнаружен в культуре только через 8 дней симптомов в этом эпидемиологически связанном кластере и никогда не культивировался из стула³⁶. Определение места и продолжительности распространения реплицируемого вируса имеет значение для предотвращения инфекции, поскольку характер и продолжительность используемых мер предосторожности должны основываться на оценке потенциала передачи инфекции.

Вставка 1. COVID-19 – тяжесть заболевания²⁵

Тяжесть течения	Описание
Бессимптомная	Пациент не имеет симптомов, SARS-CoV-2 был выявлен по другим причинам
Легкая	У пациента есть/нет лихорадки; имеются симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, ринорея, заложенность носа), при аускультации хрипы не выслушиваются; или имеет некоторые желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), или некоторые общие симптомы (лихорадка > 100.4 F/> 38 °C, головная боль, боли в теле или миалгия, озноб) или другие легкие симптомы, такие как потеря обоняния, потеря чувства вкуса
Умеренная	У пациента могут быть признаки и симптомы инфекции нижних дыхательных путей (например, пневмония/бронхиолит), лихорадка, кашель, но нет учащенного дыхания, не требуется кислородная поддержка, рентгенография ОГК или КТ показывает осложнения, связанные с SARS-CoV-2
Тяжелая	Пациент имеет респираторный дистресс-синдром (одышка, тахипноэ) и требует кислородной поддержки через назальную канюлю/лицевую маску, назальную канюлю с высоким потоком. Пациенту может потребоваться внутривенная инфузия
Критическая	Пациент нуждается в искусственной вентиляции легких (СРАР/ВіРАР; интубация); у пациента может быть одна или несколько дисфункций органов (сердечная, почечная, неврологическая, печеночная)

(Dong et al. Pediatrics, 2020)

Приложение II, таблица 10. COVID-19 – факторы риска³²

Факторы риска прогрессии до инфекции нижних дыхательных путей	Факторы риска смерти
<ul style="list-style-type: none"> • Лимфопения, другие цитопении • Воздействие легочных токсинов (дым, общее облучение организма в высоких дозах) • АРАСНЕ II • Наличие сопутствующих патогенов • Высокие дозы стероидов 	<ul style="list-style-type: none"> • Источник стволовых клеток • Потребность в кислороде • Использование высоких доз стероидов • АРАСНЕ II • Цитопения
(Waghmare et al. Blood, 2016)	

ОПЫТ ЛОМБАРДИИ

Профессора **Balduzzi and Biondi** (Детская клиника Миланского университета Бикокка, Фонд МВВМ, Монца, Италия) описали свои наблюдения и подход к лечению в краткой рукописи, представленной ниже.

- Все мероприятия по лечению рака у детей во время чрезвычайной ситуации с COVID-19 должны быть продолжены и реорганизованы.
- Пациенты-кандидаты на трансплантацию, донорство гемопоэтических стволовых клеток, хирургическое вмешательство, процедуры афереза проходят диагностический мазок и ждут его результат, прежде чем приступать к процедуре.
- Выбор пациентов для отсрочки и переноса (консультации, длительное наблюдение, незлокачественные гематологические случаи).
 - Обеспечение удаленных консультаций с помощью телеконференций.
 - Визиты пациентов с серповидно-клеточной анемией, которые подвергаются наибольшему риску осложнений и ненадежному самоконтролю, обычно сохраняются.
 - Задержка ХТ обсуждается индивидуально для каждого случая.
 - Поддержка социального дистанцирования и проведение tumour board с помощью телеконференций.
 - Трансплантация при большинстве незлокачественных заболеваний за исключением заболеваний, угрожающих жизни, откладывается. Убедитесь, что криоконсерванты имеются в наличии до начала режима кондиционирования.
 - CAR-T-терапия откладывается для ограничения потенциальной загруженности отделений интенсивной терапии.
 - Должны быть COVID-специфические пути доступа в радиологическое отделение, карты и знаки с обозначениями, объясняющими расположение зон риска.
 - Процедуры с участием врачей-анестезиологов, которые несут повышенную нагрузку, тщательно планируются.
 - По мере возможности поощряются исследовательские проекты, связанные с COVID-19.

Защита персонала

- Персонал больницы подвержен очень высокому риску вирусной инфекции и ее передачи, поэтому медицинские маски используются постоянно.
- Врачи и медсестры, работающие с гематологическими пациентами и выполняющие ТГСК, не контактируют с пациентами с COVID-19.
 - Сотрудники с симптомами (лихорадка, респираторные симптомы, миалгия, слабость, диарея, дисгезия, аносмия) возвращаются к работе только после 2 отрицательных мазков подряд.
 - Мытье рук и правильное использование масок контролируется медицинскими работниками.
 - Врачи, не требующиеся пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, переводятся в отделения с COVID-19.
 - В больницу не допускаются студенты или волонтеры (педиатры).
 - Персонал отделения продолжает постоянную помощь в онкологическом отделении.
 - Психологическая помощь должна оказываться медицинским работникам, работающим в отделении с COVID-19.

Средства индивидуальной защиты

- СИЗ хранятся в отделении и постоянно заменяются.
- Маски FFP2 (Filtering Face Piece 2) используются в случае инвазивных процедур или процедур с распылением и взятием мазков.
 - Маски FFP3 и прозрачный щит для лица и специальный комбинезон постоянно носят во время работы с пациентами с COVID-19.

Скрининг-тесты и универсальные маски для пациентов и посетителей

- Пациенты и лица, обеспечивающие уход за ними, должны постоянно носить медицинские маски.
- Активный скрининг с помощью ПЦР-анализа мазков из носоглотки выполняется всем принятым пациентам. Это актуально при наличии лабораторных возможностей.
 - Сотрудники на стойке регистрации должны уметь пользоваться специальным скрининговым списком.
 - Пациенты с симптомами могут наблюдаться в гематологическом отделении, но должны проходить обследование в другом специализированном стационаре.
 - С пациентом допускается только 1 сопровождающий как в амбулаторные отделения, так и в стационар кратковременного лечения.
 - Посещения пациентов в палатах не допускаются.

ИССЛЕДОВАНИЯ St. JUDE GLOBAL и SIOP COVID-19 и регистрация пациентов с COVID-19

Global COVID-19 в педиатрической онкологии

Координационный центр: MNEMONIC, G-COPO – Global COVID-19 in Pediatric Oncology

Главные исследователи: M.A. Caniza, S. Mukkada

Координационный центр: Детский исследовательский госпиталь St. Jude (Мемфис, США)

Научные консультанты: Nickhill Bhakta, Guillermo Chantada, представители SIOP

База данных G-COPO – это сотрудничество между St. Jude Global и SIOP для разработки базы данных добровольной анонимной отчетности по случаям COVID-19 у детей с онкологическими заболеваниями, которые могут служить ресурсом для мирового сообщества педиатрических онкологов.

Основная цель – собрать исходные данные и отслеживать клинические характеристики инфекции COVID-19 среди детей с раком или получателей трансплантатов КМ во всем мире.

Вторичная цель – поделиться данными о клинических характеристиках субъектов с COVID-19.

Существует мало данных о клинических проявлениях и исходах COVID-19 у детей, которых лечат или у которых недавно завершилась терапия по основному заболеванию. Принимая во внимание редкость и спектр онкологических заболеваний у детей, маловероятно, что какой-либо один центр оценит больше случаев COVID-19, чем несколько центров вместе. Чтобы оценить потребность в тщательно отобранных клинических данных, St. Jude Global и SIOP создали многоцентровой регистр онкобольных детей с COVID-19, чтобы больше узнать о влиянии вируса во всем мире и чтобы врачи были лучше подготовлены к встрече с подобными проблемами. St. Jude Global и SIOP обратились с призывом к клиницистам всего мира добровольно сообщать о любом пациенте со злокачественной опухолью или предшествующей ТГСК, который моложе 19 лет на момент лабораторно подтвержденной инфекции SARS-CoV-2³⁷. Запрашиваемые сведения включают неидентифицируемые демографические данные, основную информацию о злокачественных заболеваниях, ограниченных факторах риска, связанных с лечением, и основные исходы терапии. Опрос будет проводиться с использованием безопасного web-приложения для создания и управления онлайн-опросами и базами данных (REDCap), поддерживаемого Детским исследовательским госпиталем St. Jude^{27, 37}. Общее время ввода данных первоначально не должно превышать 15 мин, а через несколько недель у первоначального респондента потребовалось второе, более короткое последующее обследование. Сбор и хранение всех данных, введенных в хранилище, полностью деидентифицированы и, следовательно, не являются исследованиями на людях. Используя совокупную информацию из этих зарегистрированных случаев, мы стремимся обеспечить быстрое обновление глобального сообщества педиатрических онкологов через ресурсный центр St. Jude-SIOP COVID-19 и использовать эти данные для поддержки инициированных сообществом онлайн-обсуждений случаев. Эти глобальные усилия по накоплению и оценке данных о частоте и клиническом течении COVID-19 у детей приветствуются и необходимы, и настоятельно рекомендуется сообщать о своем опыте. Нам известно о том, что подобные реестры создаются в некоторых странах, и приветствуем сотрудничество в разработке планов совместного анализа.

References

1. Filippi AR, Russi E, Magrini SM, Corvo R. Letter from Italy: First practical indications for radiation therapy departments during COVID-19 outbreak. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337.
3. Rivera A, Ohri N, Thomas E, Miller R, Knoll MA. The Impact of COVID-19 on Radiation Oncology Clinics and Cancer Patients in the U.S. *Adv Radiat Oncol*. 2020.
4. NICE Guidance. C-. COVID-19 rapid guideline:delivery of radiotherapy. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG162>; 2020.
5. Slotman B, Ricardi, Umberto., Lievens, Yolande.,. "Radiotherapy in a time of crisis", ESTRO Presidents statement. 2020; <https://www.estro.org/About/Newsroom/News/Radiotherapy-in-a-time-of-crisis>.
6. Simcock R, Thomas TV, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68.
7. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e181.
8. Krenqli M, Ferrara, Eleonora., Mastroleo, Federico ., Brambilla,Marco ., Ricard, Umberto . Running a Radiation Oncology Department at the time of coronavirus: an Italian experience. *Advances in Radiation Oncology*. 2020;in press.
9. Achard V, Tsoutsou P, Zilli T. Radiotherapy in the time of the Coronavirus pandemic: when less is better. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
10. Parkes J, Hess C, Burger H, et al. Recommendations for the treatment of children with radiotherapy in low- and middle-income countries (LMIC): A position paper from the Pediatric Radiation Oncology Society (PROS-LMIC) and Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC) working groups of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;64(S5):e26903.
11. Stefan DC, Rodriguez-Galindo, Carlos., Paediatric Hematology-Oncology in Countries with Limited Resources A Practical Manual Springer; 2014.
12. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *Plos One*. 2012;7(4):e35797.
13. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2020.
14. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens Care Med*. 2020:1-34.
15. Ong S, Khee TT. Practical considerations in the anaesthetic management of patients during a COVID-19 epidemic. *Anaesthesia*. 2020.
16. Pryor A. SAGES AND EAES RECOMMENDATIONS REGARDING SURGICAL RESPONSE TO COVID-19 CRISIS. . 2020; <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>. Accessed 6 April 2020, 2020.
17. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020.
18. Solinas G, Platini F, Trivellato M, Rigo C, Alabiso O, Galetto AS. Port in oncology practice: 3-monthly locking with normal saline for catheter maintenance, a preliminary report. *J Vasc Access*. 2017;18(4):325-327.
19. Powell RA, Schwartz L, Nouvet E, et al. Palliative care in humanitarian crises: always something to offer. *Lancet*. 2017;389(10078):1498-1499.
20. Weaver MS, Heinze KE, Kelly KP, et al. Palliative Care as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62 Suppl 5(Suppl 5):S829-833.
21. Wolfe J, Hammel JF, Edwards KE, et al. Easing of suffering in children with cancer at the end of life: is care changing? *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1717-1723.
22. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C, et al. Symptoms and Distress in Children With Advanced Cancer: Prospective Patient-Reported Outcomes From the PediQUEST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1928-1935.
23. Kreicbergs U, Valdimarsdóttir U, Onelöv E, Henter JI, Steineck G. Talking about death with children who have severe malignant disease. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1175-1186.
24. Mack JW, Cronin AM, Kang TI. Decisional Regret Among Parents of Children With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4023-4029.
25. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020:e20200702.
26. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169-1174.
27. St Jude Global C-OaRC. The Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer. 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer.html>. Accessed 22 April, 2020.
28. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-28.
29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
30. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
31. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-150.
32. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016;127(22):2682-2692.
33. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936.
34. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020.
35. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-505.
36. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
37. Global COVID-19 Registry. St Jude Childrens Research Hospital; 2020. <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer.html>. Accessed 22 April 2020.