

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2016

Том 3
№ 2

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Избранные лекции

Лучевая терапия в детской
гематологии-онкологии

Новая рубрика
«Те, кто сильнее нас»



10th
SIOP Asia
Congress

May 25–28, 2016
Moscow, Russia
Days of Hope



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ИРВИН 2 – ответственный взгляд на медицинское обеспечение страны

Компания ИРВИН 2 специализируется на обеспечении лекарственными средствами, медицинским оборудованием и изделиями медицинского назначения лечебно-профилактических и аптечных учреждений, осуществляя дистрибуцию на территории всей страны. Богатый опыт, безупречная репутация и высокая гибкость позволяют нам с 2001 г. всегда находиться в списке лидеров сегмента бюджетных и госпитальных продаж.

Мы поставляем лекарственные средства для нужд Министерства здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан. ИРВИН 2 принимает активное участие в реализации социально значимых государственных программ по профилактике и лечению различных заболеваний, включая высокочувствительные нозологии.

Благодаря длительным и прочным отношениям с ключевыми производителями мы сформировали максимально широкий ассортимент, способный удовлетворить любые нужды отрасли здравоохранения РФ. Мы всегда готовы предложить более 10 000 позиций из своей ассортиментной номенклатуры для обеспечения врачей наиболее эффективными и современными средствами терапии заболеваний любой сложности.

В свою очередь, наличие представительств в большинстве регионов и четко отлаженной логистической инфраструктуры позволяет ИРВИН 2 осуществлять полный цикл поставки жизненно важных, сложнейших препаратов с ювелирной точностью и жестким соблюдением стандартов хранения и транспортировки.

Компания ИРВИН 2 входит в состав группы компаний Фармэко – российского высокотехнологичного холдинга, осуществляющего деятельность во всех сегментах отрасли здравоохранения, от R&D наукоемких лекарственных средств до производства и продажи автоматизированных иммунологических анализаторов, оказывая свои услуги на всей территории РФ.

ГК Фармэко имеет современные производственные площадки, сертифицированные по GMP, используемые как для производства собственных лекарственных средств, так и для локализации производства и дальнейшего импортозамещения важнейших иностранных препаратов. Мы в полной мере осознаем необходимость конструктивного развития отечественной фармацевтической отрасли, в связи с чем прилагаем максимум усилий в реализации государственной программы Фарма 2020.

Подробнее ознакомиться с деятельностью ГК Фармэко можно на сайте www.pharmeco.ru

Россия, 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1, БЦ «Ньютон Плаза»

Тел. : +7 499 800 77 87, +7 495 725 44 68; e-mail: irwin2@irwin2.ru

С 2014 года «Российский журнал детской гематологии и онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

НОДГО

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный детский онколог Центрального федерального округа РФ, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

2 ^{ТОМ 3}
'16

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

ООО «Графика»,
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
<http://journal.nodgo.org/jour>

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2016

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: nodgo@yandex.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2016. Том 3. № 2. 1—104.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2500 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделом неонатальной гематологии и онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, онколог высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая детским онкогематологическим центром ГУЗ «Детская краевая клиническая больница» (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины (ВШМЭМ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Приморского детского краевого онкогематологического центра (Владивосток, Россия)

Якова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора и медицинский директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детской гематолог Минздрава России, главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, директор Департамента инновационного развития и научного проектирования Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Министерства образования и науки России (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннадиевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

Цейтлин Григорий Янкелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением восстановительного лечения и реабилитации «ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Шамардина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» (Нижегород, Россия)

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУХМАО-Югры «Окружная детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США)

Хенце Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Линтон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, генеральный директор Медицинского центра KOSEIKAN в Саге, почетный президент Онкологического центра префектуры Чива, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Children Oncologist of the Central Federal district of the Russian Federation, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Head of the Department of Research and Clinical Technologies of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., MD, PhD, Senior Scientific Expert of the Section of the Optimization of Treatment of Solid Neoplasms at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Afanasyev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

Belogurova Margarita B., MD, PhD, Professor, Head of Department of Children Oncology and Hematology at the City Clinical Hospital № 31 of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

Volodin Nicolay N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Neonatal Hematology and Oncology of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Goncharova Irina V., Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

Erega Elena P., Head of the Children of the Oncohematologic Center at Children's Regional Clinical Hospital (Habarovsk, Russia)

Kachanov Denis Yu., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Senior Physician of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Mikhail A., MD, PhD, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkina Ludmila M., MD, PhD, Head of Primorie Children Regional Oncohematologic Center (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director and Medical Director at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, Department of Health Chief Pediatrician of Moscow, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Director of the Department of Innovational Development and Scientific Projects of Ministry of Health of Russia, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Manager of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rehabilitation Treatment and Rehabilitation at TRSC Russkoe Pole at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Shamardina Anastasia V., MD, PhD, Head of the Department of Hematology at Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia)

Sharapova Gouzel R., Head of the Children Oncologic Department at District Children Hospital (Nizhnevartovsk, Russia)

Yudina Natalia B., MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, Leading Researcher of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

Nakagavara Akira, Professor, Director of KOSEIKAN Center in the Saga, Honorary President of the Cancer Center of Chiba Prefecture, President of the Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

Обращение президента НОДГО А.Г. Румянцева	8
---	---

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Глобальный мир – глобальные технологии	9
4 февраля – Всемирный день онкологии.	10
15 февраля – Международный день борьбы с детским раком.	10
Визит в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева руководителя Азиатского направления Childhood Cancer International Бенсона Пау и членов правления организации.	11
Конференция «Диагностика и лечение CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний»	11
Конгресс EBMT – 2016.	12
III Съезд гематологов России	13
Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Томске	13
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Иваново	14

ПОСТЕР

Официальное объявление о IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии	15
Кулинарно-образовательный проект для мам	16
Алгоритм назначения нутритивной поддержки	17

ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

<i>Г. Зугмайер, М. Клиндер, М. Шмидт, М. Субклеве</i>	
Клинический обзор анти-CD19 BiTE® и <i>ex vivo</i> данных об анти-CD33 BiTE® в качестве примеров ретаргетирования Т-клеток при гематологических опухолях	18
Тревога и депрессия у детей после окончания терапии по поводу острого лимфобластного лейкоза	31
Ранний скрининг с использованием магнитно-резонансной томографии снижает риск смерти от рака молочной железы у пациентов, перенесших в детстве лимфому Ходжкина	32

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

<i>А.Г. Румянцев</i>	
Биология папилломавирусной инфекции и канцерогенеза эпителиальных клеток кожи и слизистых	33
От редакции	38
<i>А.В. Пшонкин</i>	
Особенности хронического болевого синдрома в паллиативной педиатрии	38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.В. Нечеснюк, Н.А. Виллих</i>	
Стандартизация в современной лучевой терапии пациентов детского возраста	46

FROM EDITION

Accession of president NSPHO A.G. Rumyantsev	8
--	---

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGISTS AND ONCOLOGISTS

Global World – Global Technology	9
February 4 – World Cancer Day	10
February 15 – International Day of Childhood Cancer	10
Visiting Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev Head Asian destinations Childhood Cancer International Benson Pau, and board members of the organization	11
ICongference “Diagnosis and treatment of CD30-positive lymphoproliferative diseases”	11
Congress EBMT – 2016	12
III Congress of Russian Hematologists	13
Educational seminar on the program “Far Regions” in Tomsk	13
Academic workshop on the program “Far Regions” in Ivanovo	14

POSTER

Announcement of the IX Congress of Oncologists and Radiologists of CIA & Eurasia	15
Cultural and educational project for mothers	16
Algorithm destination nutritional support	17

THE PROBLEMS OF THE 21ST CENTURY

<i>G. Zugmaier, M. Klinger, M. Schmidt, M. Subklewe</i>	
Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and ex vivo data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies	18
Anxiety and depression at children after the end of the treatment for acute lymphoblastic leukemia	31
Early screening with usage of MRI decreases the risk of death from breast cancer at patients treated with Hodgkin lymphoma in childhood	32

SELECTED LECTURES

<i>A.G. Rumyantsev</i>	
Biology of human papillomavirus infection and carcinogenesis of epithelial cells of the skin and mucous membranes	33
From edition	38
<i>A.V. Pshonkin</i>	
Features of chronic pain in pediatric palliative	38

*Кайлаш, Ю.Н. Ликарь***Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы) 50***Ю.Н. Ликарь, Р.А. Алиев, Б.В. Егорова, Э.К. Петросян, Т.А. Данилкина, С.Н. Калмыков***Оценка клиренса ^{99m}Tc-ДТПА методами гамма- и жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии для расчета скорости клубочковой фильтрации 57***Д.А. Кобызева, М.А. Масчан, Н.А. Виллих, А.А. Логинова, А.В. Нечеснюк***Первый российский опыт применения томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей 64****ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ***А.Л. Алянский, О.А. Макаренко, Н.Е. Иванова, А.А. Головачёва, Е.В. Кузьмич, М.А. Кучер, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, А.А. Витрищак, О.В. Паина, А.Л. Петрова, Д.Э. Певцов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев***Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой 68***К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Е.А. Макеева, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева***Нутритивная поддержка в детской гематологии и онкологии. Начало разговора 75***Н.С. Грачёв, С.Р. Варфоломеева, А.И. Карачунский, С.Р. Талыпов, Н.А. Большаков, И.Н. Ворожцов, Р.С. Оганесян, М.П. Калинина, Н.В. Бабаскина, А.В. Петрушин, А.С. Краснов, П.Д. Пряников, П.А. Жарков, А.Г. Румянцев***Взгляд хирурга на междисциплинарное взаимодействие в детской гематологии-онкологии 79****СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ***Т.В. Шаманская, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Д.Ю. Качанов, Д.М. Коновалов, С.Р. Талыпов, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева***Случай развития липобластомы мошонки у ребенка 5 лет. 87****НАША ИСТОРИЯ****Посвящается Конгрессу SIOP Asia – 2016 в Москве... 89****ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС****От редакции 91***Ольга Башарина: «Вспоминается только хорошее!» 91**Светлана Левицкая: «От лейкоза до бодибилдинга» 93**Ольга Кабанова: «Жить, как не болели!» 96**Марина Майорова: «Откуда берутся силы?» 98***НАШЕ ВСЁ****Победители премии «За верность профессии!» – 2016 101**

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

<i>A.V. Nechesnyuk, N.A. Willich</i> Standardization in modern radiation therapy in pediatric patients	46
<i>Kailash, Yu.N. Likar</i> Advantages and disadvantages of nuclear medicine techniques used in the diagnosis of patients with neuroblastoma (a review)	50
<i>Yu.N. Likar, R.A. Aliev, B.V. Egorova, E.K. Petrosyan, T.A. Danilkina, S.N. Kalmykov</i> Estimation of clearance of ^{99m}Tc-DTPA with the methods of gamma- and fluid-scintillation spectrometry for calculation of rate of glomerular filtration	57
<i>D.A. Kobzyeva, M.A. Maschan, N.A. Willich, A.A. Loginova, A.V. Nechesnyuk</i> The first Russian experience of TomoTherapy for total body irradiation in children	64

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>A.L. Alyanskiy, O.A. Makarenko, N.E. Ivanova, A.A. Golovacheva, E.V. Kuzmich, M.A. Kucher, E.V. Babenko, M.A. Estrina, A.A. Vitrischak, O.V. Paina, A.L. Petrova, D.E. Pevtsov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev</i> Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation)	68
<i>K.I. Kirgizov, T.V. Shamanskaya, Ye.A. Makeeva, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva</i> Nutritional support in children's hematology and oncology. Start the conversation	75
<i>N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva, A.I. Karachunskiy, S.R. Talypov, N.A. Bolshakov, I.N. Vorozhtsov, R.S. Oganessian, M.P. Kalinina, N.V. Babaskina, A.V. Petrushin, A.S. Krasnov, P.D. Pryanikov, P.A. Zharkov, A.G. Rumyantsev</i> View of surgeon on multidisciplinary approach in pediatric hematology-oncology	79

CASE STUDY

<i>T.V. Shamanskaya, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, D.Yu. Kachanov, D.M. Konovalov, S.R. Talypov, G.V. Tereshchenko, S.R. Varfolomeeva</i> The case of lipoblastoma scrotum in a child 5 years	87
--	----

OUR HISTORY

In the honor of the SIOP Asia Congress – 2016...	89
---	----

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition	91
<i>Olga Basharina: “I remember only good things!”</i>	91
<i>Svetlana Levitskaya: “From leukemia to bodybuilding”</i>	93
<i>Olga Kabanova: “To live as we never be ill”</i>	96
<i>Marina Mayorova: “Where we can find strength?”</i>	98

OUR ALL

The winners of the prize “For fidelity to the profession!” – 2016	101
--	-----



Дорогие друзья!

Коллеги!

Ученики!

Наступает одно из главных событий этого года – Конгресс SIOP Asia – 2016. Впервые за всю историю организации конгрессов детских онкологов местом его проведения стала Москва. Три года назад, когда началась подготовка к данному мероприятию, и мы ждали решения о выборе города проведения 10-го юбилейного конгресса, витала лишь слабая надежда на то, что нам удастся встретить всех на российской земле. И я благодарен руководству азиатского подразделения SIOP за доверие к нашей работе!

Выбор России для проведения Конгресса неслучаен. Именно опыт нашей страны, где за относительно короткий промежуток времени удалось добиться улучшения выживаемости с 5–10 до 80 % и сравняться по этому показателю с европейскими странами, стоял за этим решением. Об этом опыте представители нашей страны рассказывали в мае 2015 г. в Женеве на специальной сессии Всемирной организации здравоохранения по детской онкологии. Как было сказано на сессии, трансляция этого уникального опыта позволит улучшить выживаемость во многих странах Азии, где сегодня, несмотря на наличие всех современных технологий (доступных лекарственных средств, оборудования), результаты остаются зачастую неудовлетворительными.

Впереди нас с вами ждут интенсивная работа, интересные встречи и профессиональные дискуссии. Надеюсь, что дни 25–28 мая запомнятся нам надолго, и мы сможем зажечь огонь познания и творчества внутри себя и своих коллег.

Девизом московского конгресса SIOP Asia – 2016 стали слова «ДНИ НАДЕЖДЫ». Я бы добавил – Дни надежды и веры! Веры в свою профессию, свои силы, веры в человеческие чувства и в то, что наши пациенты с каждым днем будут иметь все больше шансов на выздоровление.

Десятая встреча Азиатского подразделения SIOP должна открыть нам новые имена в профессии, познакомить ученых Востока и Запада, дать каждому из нас дополнительный шанс профессионально вырасти. Я благодарю вас за сотрудничество и интерес к Конгрессу, желаю всем успешного его проведения и счастливого возвращения домой с новыми идеями и надеждой на будущие встречи.

*Всегда Ваш,
А.Г. Румянцев*

Глобальный мир – глобальные технологии

Современные технологии лечения могут спасти более 80 % детей, больных раком. Мы знаем об этом из специальной литературы, своего личного врачебного опыта, из обсуждений с коллегами. Но всякий раз, стоя у постели ребенка, мы понимаем, что для лечения сложного пациента хотелось бы использовать дополнительные возможности, о которых сегодня мы не знаем. Сложность проблемы лечения злокачественных новообразований у детей, нерешенность многих вопросов заставляют нас объединяться для того, чтобы двигаться дальше. Кроме того, сегодня успехи, достигнутые в нашей стране, доступны далеко не всем детям мира. Мы готовы к тому, чтобы, с одной стороны, продолжать учиться у наших старших зарубежных коллег, с другой стороны, к тому, чтобы транслировать наши технологии в те страны, которые в этом нуждаются. Именно затем, чтобы лучше подготовиться к предстоящей майской встрече в Москве в рамках 10-го Конгресса Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia Congress), мы проделали большой путь и посетили Гонконг и Японию для встречи с лидерами детской гематологии-онкологии Азии. С 21 по 27 февраля 2016 г. делегация НОДГО в лице президента Общества, генерального директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академика РАН А.Г. Румянцева, исполнительного директора НОДГО проф. С.Р. Варфоломеевой и ответственного секретаря Общества к.м.н. К.И. Киргизова провела серию рабочих встреч с коллегами из Гонконга и Японии.

Наша делегация была приглашена на встречу с премьер-министром Японии Синдзо Абэ, мы встречались с послом России в Японии Е.В. Афанасьевым и руководством общества «Япония–Россия».

Кроме того, состоялись встречи с детскими врачами гематологами-онкологами Гонконга и Японии. Так, мы стали гостями ежемесячно проводимой встречи



рабочей группы по детской онкологии Гонконга, на которой обсуждались вопросы оказания помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Интересно, что на каждой встрече группа по эпидемиологии представляет свой отчет, в рамках которого детские врачи-онкологи обсуждают результаты лечения отдельных больных, правильность стратификации пациентов по группам риска.

В рамках визита в Госпитале Принца Уэльского состоялась рабочая встреча с президентом SIOP Asia проф. Ли Чи-Конгом. На встрече обсуждались вопросы научного взаимодействия в рамках SIOP и протоколов мультицентровых исследований. Кроме того, была обсуждена программа Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве. Состоялся обход в 27-кочном отделении детской гематологии-онкологии с трансплантацией костного мозга.

В рамках визита в Госпиталь Королевы Елизаветы состоялась встреча Гонконгской группы детской гематологии-онкологии (председатель – Фрэнки Ченг), на которой члены делегации А.Г. Румянцев, С.Р. Варфоломеева и К.И. Киргизов рассказали о ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и предстоящем Конгрессе.



4 февраля – Всемирный день онкологии

4 февраля по всему миру состоялись мероприятия, посвященные Всемирному дню борьбы с онкологическими заболеваниями. В Российской Федерации этой проблеме был посвящен IX Форум МОД «Движение против рака». В программе освещались вопросы детской гематологии-онкологии. С докладами выступили А.Г. Румянцев, А.И. Карачунский, Е.К. Чистякова.

Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями проводился под эгидой Международной лиги по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC), членом которой является НОДГО.

15 февраля – Международный день борьбы с детским раком

Ежегодно раком в нашей стране заболевают более 4000 детей и подростков. И начинается долгая и мучительная дорога к выздоровлению. Каждый день малыши и подростки, мальчики и девочки, горожане и сельчане, плаксы и смельчаки начинают свое утро с мечты о том, чтобы прожить день без боли и скорее вернуться домой. Каждый из них пишет собственную историю жизни слезами и кровью, каждый из них нуждается в нас.

И каждая такая история – это История Надежды! И ради того, чтобы таких историй становилось все больше, мы работаем не покладая рук! Для этого мы стараемся привлечь все больше внимания к вопросам детской онкологии.

Многое уже сделано и у нас, в России. Признанием наших совместных достижений стало право провести Международный Конгресс SIOP Asia – 2016, девизом которого станут слова «Дни надежды!». Надежды на то, что счастливых историй выздоровления будет с каждым годом все больше! Символом сегодняшнего дня является золотая лента как знак надежды на выздоровление.

Помни!

- рак не зависит от того беден ты или богат;
 - рак не выбирает пол или возраст;
 - рак может быть вылечен только средствами официальной медицины;
 - рак может прийти к тебе и твоим близким.
- Будь сильным. Борись с раком. Приди на помощь сегодня.

И именно в этот день НОДГО выпустило буклет, чтобы напомнить о том, как много делается для излечения всех детей с онкологическими заболеваниями. Этот буклет – посвящение всем специалистам и волонтерам, всем тем, кто помогает детям выздоравливать. Тем маленьким героям, кто сильнее нас!

НОДГО ждет твоей помощи, чтобы помочь детям, которым нужно завтра! Ты откроешь дверь в завтра тем, кому трудно сегодня!



НОДГО @ онлайн

Вышел информационный буклет нашего Общества, где представлена информация о деятельности НОДГО и многое другое. Буклет распространяется на всех мероприятиях Общества. Вы также можете скачать буклет на сайте НОДГО www.nodgo.org в разделе НОДГО - Миссия.

Визит в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева руководителя Азиатского направления Childhood Cancer International Бенсона Пау и членов правления организации

2 марта 2016 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках подготовки к конференции Международного общества детских онкологов (Childhood Cancer International – CCI) состоялся визит члена правления организации и руководителя Азиатского направления CCI Бенсона Пау (Гонконг). Встреча прошла в рамках подготовки к Конгрессу SIOP Asia – 2016 в Москве, который состоится 25–28 мая в главном здании Российской академии наук. Одной из основных составляющих мероприятия станет Конференция CCI, которая соберет ведущие родительские, благотворительные и общественные организации, работающие в области помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Во время своего визита Б. Пау провел встречи с дирекцией Центра, представителями фондов и родительских организаций. Состоялась беседа-знакомство с организациями, а Бенсон, в свою очередь, пригласил принять самое активное участие в конференции CCI.

После завершения встречи Бенсон Пау посетил отделение ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, что произвело на него большое впечатление. «Организация службы в России и работа Центра станут примером эффективной работы для многих стран Азии!», – заявил он.



Руководитель Азиатского подразделения CCI Бенсон Пау (Гонконг) и члены правления CCI с визитом в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Кроме того, состоялся визит в школу ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где были продемонстрированы новейшие методики госпитального образования, в том числе и с помощью дистанционных методов.

В завершение визита состоялось обсуждение программы Конференции с членами организационного комитета Конгресса. Бенсон Пау призвал все родительские и общественные организации России, работающие в области детского рака, принять участие в Конгрессе 25–28 мая!

Конференция «Диагностика и лечение CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний»

28 марта 2016 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция «Диагностика и лечение CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний», организованная при участии Национальных обществ гематологов, в том числе и НОДГО.

В программе Конференции были заявлены выступления членов Общества – академика РАН А.Г. Румянцева, проф. В.В. Птушкина, д.м.н. Н.В. Мяковой, к.м.н. Д.М. Коновалова.

Обсуждались вопросы улучшения помощи пациентам, снижения токсичности терапии и проведения трансплантации костного мозга.



Рабочие моменты Конференции

Конгресс EBMT – 2016

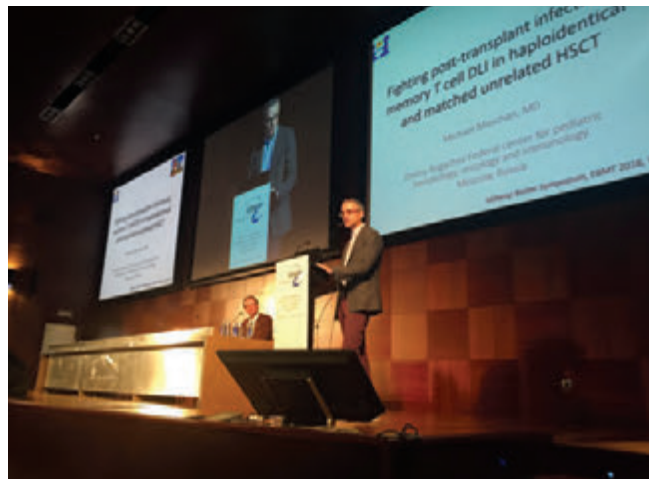
3–6 апреля 2016 г. в Валенсии (Испания) состоялся Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT), в котором приняли активное участие делегаты из Российской Федерации (РФ). В Конгрессе участвовали более 3000 человек, что сделало его самым крупным (наряду с Конгрессом Центра международных исследований в области переливания крови и пересадки костного мозга (Center for International Blood and Marrow Transplant Research – CIBMTR)) событием в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Традиционно на мероприятии рассматриваются вопросы улучшения результатов лечения взрослых и детей с помощью ТГСК. В этом году научный комитет Конгресса отметил особое внимание к методам клеточной терапии и новым моноклональным антителам. Большое внимание было уделено вопросам помощи детям с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями, 5 апреля на Конгрессе прошел так называемый Педиатрический день.

В качестве делегатов на мероприятии присутствовали более 20 детских гематологов-онкологов из РФ. Они выступали не только в качестве слушателей, но и активно принимали участие в программе Конгресса в качестве докладчиков – были сделаны не только постерные доклады, но и устные.

В первый день Конгресса свой доклад представил д.м.н. М.А. Масчан (Москва). Сообщение Михаила Александровича было посвящено вопросам терапии инфекций с помощью инфузий донорских лимфоцитов памяти. Доклад объединил опыт отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в данной области.

4 апреля 2016 г. А.Л. Лаберко (Москва) представила доклад по длительным исходам ТГСК у пациентов с первичными иммунодефицитами, по данным рабочей группы по врожденным заболеваниям EBMT. Это сообщение было признано одним из лучших докладов молодых ученых на Конгрессе.

В рамках Конгресса состоялась встреча рабочей группы по лечению аутоиммунных заболеваний



Выступление сотрудников ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на EBMT – 2016 (д.м.н. М.А. Масчан)

EBMT, где к.м.н. К.И. Киргизов (Москва) представил ход выполнения исследования по ТГСК у пациентов с рассеянным склерозом. Первые данные этого европейского исследования были доложены на Международном конгрессе по детской неврологии 1–3 мая в Амстердаме, а окончательный анализ будет представлен на Конгрессе EBMT – 2017.

5 апреля состоялся доклад д.м.н. Д.Н. Балашова (Москва) по трансплантации с проведением TCR α/β -деплеции у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. В этот же день состоялся доклад к.м.н. И.В. Казанцева (Санкт-Петербург) об аллогенной и аутологичной ТГСК при саркомах Юинга.

6 апреля состоялись устные доклады М.А. Масчана и А.Л. Лаберко по вопросам инфекционных осложнений у пациентов после ТГСК, где были отражены вопросы реактивации вирусных инфекций и применения CD45RA-деплецированных лимфоцитов.

Традиционно широко были представлены постерные доклады из клиник РФ. Доклады подготовили Л.Н. Шелихова, Е.И. Гутовская, Е.А. Пристанскова, М.О. Попова, С.Л. Благов, С.А. Радыгина, Ж.Б. Шеховцова и другие специалисты.

III Съезд гематологов России

14 апреля 2016 г. состоялся III Съезд гематологов России. Пленарное заседание открыл проф. В.Г. Савченко. Свои выступления от лица НОДГО представили проф. А.А. Масчан и проф. А.И. Карачунский. На заседаниях мероприятия были затронуты вопросы разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения заболеваний системы крови у взрослых и детей с доказательной объективной оценкой долгосрочных результатов эффективности терапии, базирующихся на данных российских и международных клинических исследований, фундаментальных и поисковых научно-исследовательских и прикладных работ.



Выступление проф. А.И. Карачунского

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Томске

8–9 февраля 2016 г. состоялся образовательный семинар в Томске.

Семинар проходил на базе Сибирского государственного медицинского университета. Началом мероприятия послужила встреча с ректором университета О.С. Кобяковой, на которой был подписан меморандум о сотрудничестве ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и регионального центра в г. Томске.

В семинаре приняли участие А.Г. Румянцев, ведущие специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, Н.С. Грачёв, А.В. Пшонкин, А.В. Нечеснюк) и генеральный директор БФ «Подари жизнь» Е.К. Чистякова.

Отдельным пунктом программы явилось посещение Томского областного онкологического диспансера (А.Г. Румянцев, А.И. Карачунский, А.В. Нечеснюк, К.И. Киргизов), во время которого состоялось посещение радиологического корпуса. Под руководством главного врача диспансера Л.А. Кудякова Н.С. Грачёв провел обход в хирургических отделениях Больницы скорой медицинской помощи № 2.

Е.К. Чистякова, А.В. Пшонкин совместно с руководителем Фонда им. Алены Петровой посетили стро-



Специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при посещении радиологического корпуса Томского областного онкологического диспансера

ительство реабилитационного центра «Аленка». В практической части семинара состоялся обход в отделении Томской областной детской больницы под руководством врача-педиатра И.Э. Гербек.

Особенной частью программы стало интервью академика А.Г. Румянцева телеканалу Россия 24. Привлечение общественного внимания к детской гематологии-онкологии является важной задачей.

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Иваново

16–17 марта 2016 г. в рамках программы «Дальние регионы» был проведен научно-образовательный семинар в Иваново. После его открытия прочитали лекции ведущие специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проф. А.И. Карачунский и проф. С.Р. Варфоломеева.

Заведующий отделением онкологии и хирургии детей и подростков ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Н.С. Грачёв провел обход в отделениях хирургии Ивановской больницы, где он смог не только поделиться собственным опытом, но и посмотреть, как работают хирурги в региональном центре.

Также в рамках семинара состоялось обсуждение с представителями Департамента здравоохранения Ивановской области и администрации больницы о путях улучшения помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Образовательная программа была представлена лекциями на различные темы. Слушатели с интересом восприняли выступления Н.С. Грачёва и К.И. Киргизова. В рамках семинара состоялся круглый стол по нутритивной поддержке, и прошли консультации пациентов.

Своими впечатлениями о семинаре в Иваново поделилась проф. С.Р. Варфоломеева, исполнительный директор НОДГО:

«В Иваново мы выехали рано утром – в 4:00. Уже к 9:30 наша команда была накормлена, обласкана и готова к встрече с коллегами. Каждая лекция и круглый стол заканчивались живым обсуждением и вопросами. Разными. Иногда сложными, порой требующими немедленного принятия решения. Хочу сказать, что отделение участвует в работе мультицентровой группы по изучению острого лимфобластного лейкоза, поэтому приезда руководителя группы проф. А.И. Карачунского ждали с нетерпением, и он не разочаровал слушателей. Меня вдохновляет формат работы Николая Сергеевича

Грачёва, он сразу везде. Был в операционных, в хирургических отделениях двух областных больниц, посмотрел пациентов, 2 из которых рекомендовал госпитализацию в наш Центр. На его выступление пришли хирурги всех отделений. И снова вопросы-вопросы. 3D-операционные модели, реконструктивная хирургия в детской онкологии, опухоли языка у детей, всех вопросов не перечислить; он продемонстрировал своим выступлением, что хирургия может быть разной и не должна быть самодостаточной, показал, как зародившиеся 5 лет назад первые ростки междисциплинарного взаимодействия пробилась и пустили глубокие корни в сознании каждого члена коллектива, в организации хирургической службы. Вызвало огромное уважение присутствие на семинаре старейшего детского гематолога г. Иваново Алевтины Алексеевны Сидоркиной, которая создавала службу в Ивановской области. Не осталась в стороне Ивановская медицинская академия: сотрудники педиатрических кафедр провели с нами целый день. Было радостно видеть желание максимально помочь детям и сделать медицинскую помощь доступной каждому ребенку. Регион издает специальные пособия для семей детей-инвалидов, в которых они могут найти необходимую для них информацию, и фактически пособие является своеобразной дорожной картой ребенка-инвалида. «Сделайте такое же пособие для семей, где дети страдают раком», – попросили врачи. – «Мы не всегда можем помочь семьям с решением проблем». И снова вопросы: инвалидность, больничные листы, реабилитация. Мы рассказали о Реабилитационном центре «Русское поле», о работе врачей-реабилитологов с пациентами на больничной койке. Договорились о сотрудничестве и планах на будущее. Обычный регион центральной России, но с большим сердцем, живущий сегодня и мечтающий о завтра».



Открытие семинара в Иваново



Проф. С.Р. Варфоломеева отвечает на вопросы участников мероприятия. Обсуждение проходит в теплой, дружественной обстановке



IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

15-17 ИЮНЯ, 2016 ГОДА
МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

www.cis-oncology2016.org



**РНЦ ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА**



АДИОР

Ассоциация Директоров
Центров и Институтов Онкологии
и Рентгенорадиологии
стран СНГ и Евразии

Приглашаем вас принять участие в IX съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (секция «Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии»), который будет проходить 15–17 июня 2016 г. в городе Минске (Республика Беларусь). В рамках работы секции планируется обсуждение вопросов по следующим темам:

1. Молекулярно-биологические аспекты, прогностические факторы и эффективность терапии лейкозов, лимфом, нейробластом, остеосарком и других онкологических заболеваний у детей.
2. Органосохранная терапия при онкологических заболеваниях у детей.
3. Актуальные вопросы ТГСК у детей с онкогематологической патологией.
4. Сепсис у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Подробная информация на сайте www.cis-oncology2016.org

Контактные телефоны: +375-017-265-42-22 (приемная),

+375-017-265-40-68 (Углова Татьяна Алексеевна)

E-mail: druglova@mail.ru (Углова Татьяна Алексеевна)

Кулинарно-образовательный проект для мам



Каждые 2 недели на базе ЛРНЦ «Русское поле» проходит мастер-класс для родителей и детей. В то время как мамы общаются с врачом-диетологом, специально приехавшим из ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, и задают волнующие их вопросы о том, как накормить ребенка, какие продукты есть можно и нужно, а какие не рекомендуется, дети постигают азы кулинарного искусства с педагогом. В завершении мастер-класса родители и дети вместе



дегустируют десерт с мороженым из Нутринидринка, приготовленный шеф-поваром.

Для того чтобы не только постоянльцам «Русского поля» были доступны рецепты вкусных и полезных блюд, которые помогут детям быстрее восстановиться после тяжелого заболевания, мы запустили кулинарную программу «ВыздоровливаЕШЬ!». Видеоролики с простыми рецептами можно легко найти в интернете на сайте www.nutricia-medical.ru



Алгоритм назначения нутритивной поддержки

**Внедрение алгоритма назначения нутритивной поддержки
в ежедневную практику лечебных учреждений нашей страны**

Алгоритм назначения нутритивной поддержки был создан в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при участии ведущих специалистов Центра. Это очень важный и полезный инструмент, который является практической инструкцией к действию. Алгоритм рассказывает простым и очень лаконичным языком, как организовать в ЛПУ эффективную нутритивную поддержку, помогает врачу вне зависимости от его специализации подобрать для пациента нужную смесь и назначить правильный режим специализированного питания. При сопровождении членов группы нутритивной поддержки в отделениях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева уже прошла презентация алгоритма. В ближайшем будущем подобные презентации пройдут и в других лечебных учреждениях Москвы и регионов.



25 февраля 2016 г. в Казани на базе Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ прошла конференция по нутритивной поддержке. Поделиться опытом с коллегами из Татарстана приехали врачи-диетологи из ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, которые являются членами группы нутритивной поддержки. Участниками конференции стали более 60 врачей разных профилей, среди которых были онкологи, педиатры и реаниматологи. В целом все участники проявили неподдельный интерес к вопросам нутритивной поддержки.



Параллельно с конференцией прошла презентация алгоритма, который теперь стал доступен для врачей всех отделений Детской республиканской клинической больницы.



Клинический обзор анти-CD19 BiTE® и *ex vivo* данных об анти-CD33 BiTE® в качестве примеров ретаргетирования Т-клеток при гематологических опухолях

Г. Зугмайер¹, М. Клиндер¹, М. Шмидт¹, М. Субклеве^{2,3}

¹Институт исследований Amgen, Мюнхен, Германия; ²Департамент внутренней медицины III, Мюнхенский университет, Мюнхен, Германия; ³Клиническое сотрудничество Группа иммунотерапии, Институт им. Гельмгольца, Мюнхен, Германия

Контактные данные: Матиас Клиндер matthias.klinger@amgen.com

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Блинатумомаб – биспецифичное антитело, созданное для воздействия на CD-19 клетки, является наиболее продвинутой частью биспецифических молекул, рекрутеров Т-клеток (BiTE®). Программа клинических исследований препарата включает такие нозологии, как В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ). Достижения ремиссии удалось достичь как у взрослых, так и у детей с рефрактерным/рецидивирующим течением В-клеточного ОЛЛ, что позволило успешно выполнить аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Также блинатумомаб обладал стойким ответом к В-клеточной вялотекущей НХЛ. Блинатумомаб недавно получил одобрение FDA (США) для лечения рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов, отрицательного по филадельфийской хромосоме. AMG 330 является исследовательским анти-CD33 BiTE®-антителом. Тестирование в режиме *ex vivo* на первичных образцах CD33-позитивных пациентов с острым миелоидным лейкозом показало экспансию и цитотоксический эффект против злокачественных клеток у AMG 330.

Ключевые слова: BiTE, иммунотерапия, НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ, блинатумомаб, AMG 330

Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and *ex vivo* data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies

G. Zugmaier¹, M. Klinger¹, M. Schmidt¹, M. Subklewe^{2,3}

¹Amgen Research (Munich) GmbH, Munich, Germany; ²Department of Internal Medicine III, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; ³Clinical Cooperation Group Immunotherapy, Helmholtz Institute Munich, Munich, Germany

Blinatumomab, a bispecific antibody construct targeting CD19, is the most advanced member of bis-specific T-cell engager (BiTE®) molecules. The clinical development program includes B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) and B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). Remissions induced in pediatric and adult patients with relapsed/refractory B-precursor ALL have allowed for successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in this setting. Blinatumomab has also induced durable responses in low-grade B-cell NHL. Blinatumomab recently gained approval in the United States by the U.S. Food and Drug Administration for treatment of Philadelphia chromosome-negative B-precursor relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. AMG 330 is an investigational anti-CD33 BiTE® antibody construct. Targeting CD33 *ex vivo* in primary samples from patients with acute myeloid leukemia (AML) has shown AMG 330-mediated T-cell expansion and T-cell cytotoxicity against AML cells.

Key words: BiTE, immunotherapy, NHL, ALL, AML, blinatumomab, AMG 330

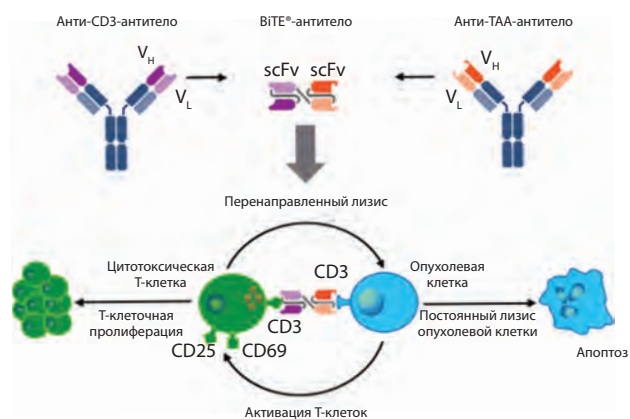
*Оригинальная статья "Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and *ex vivo* data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies" опубликована в журнале Mol Immunol 2015;67(2 Pt A):58–66. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.033. Epub 2015 Apr 13. Стиль и оформление статьи сохранены. Все права защищены. © 2015 Elsevier Ltd.

1. Введение

Клинические наблюдения в течение более 100 лет показывают случаи регрессии опухоли после системной инфекции. Первая успешная иммунотерапия против рака была разработана Вильямом Кули в 1891 г. и представляла собой стрептококковые культуры вводимые пациентам с саркомой (De Weerd, 2014).

Цитотоксические Т-лимфоциты могут противостоять росту опухоли, и это свойство может использоваться при иммунотерапии опухолей. Это было продемонстрировано на пациентах с меланомой с помощью переноса *ex vivo* культивированных лимфоцитов, тренированных опухолью (Dudley et al., 2005), или переноса пациентам с меланомой Т-клеток с генно-модифицированным Т-клеточным рецептором.

Разработка антител рекрутеров Т-клеток (Muller and Montermann, 2007; Staerz et al., 1985) дала новый толчок к использованию цитотоксических Т-лимфоцитов. В связи с недостатком Fc-γ-рецепторов обычные антитела не могут быть использованы для прямого привлечения Т-клеток. Биспецифичные Т-клеточные рекрутеры (ViTE®) созданы как конструкции из одноцепочечных антител (Baeuerle et al., 2008; Mask et al., 1995), которые перенаправляют Т-клетки к опухолевым клеткам путем связывания Т-клеток через CD3 на опухолеспецифичный антиген на поверхности опухолевой клетки. Это способствует формированию промежуточной цитолитической связи между цитотоксическими Т-лимфоцитами и опухолевой клеткой, что ведет к Т-клеточной активации, пролиферации и лизису опухолевых клеток (рисунок). Лизис опухолевых клеток, обусловленный ViTE®-технологией, вызывает плавление пузырьков (которые содержат гранзимы и перфорины) в стенке опухолевых клеток, что в свою очередь ведет к формированию пор перфорином и гранзимами и последующему индуцированному апоптозу. Синхронно Т-клеточная активация ведет к повышенной активации маркеров адгезии



Дизайн и модель действия ViTE®-антитела, ТАА – опухолеассоциированные агенты

молекул на поверхности Т-клеток, продукции дополнительного числа гранзимов и перфоринов и высвобождению цитокинов. Более того, возрастает пролиферация Т-клеток (Brandl et al., 2007; Brischwein et al., 2007; Haas et al., 2009; Hoffmann et al., 2005).

Молекулы ViTE® напрямую усиливают любые цитотоксические Т-клетки, что не требует генерации опухолеспецифичных Т-клеточных клонов с помощью обучения наивных Т-клеток через антиген-презентирующие клетки, что ранее использовалось для терапевтической стратегии, основанной на Т-клетках (Baeuerle et al., 2009). Более того, ViTE®-индуцированная Т-клеточная активация не зависит от наличия молекул МНС (Major Histocompatibility Complex, главный комплекс гистосовместимости) класса I и опухолеспецифичных белковых агентов (Baeuerle et al., 2009). В настоящее время различные ViTE®-молекулы исследуются на возможность воздействия как на различные антигены, самые важные из которых CD19 (экспрессируемый В-клетками) и CD33 (экспрессируемый миелоидными клетками), так и при солидных опухолях в контексте молекул адгезии эпителиальных клеток (EPCAM, CD326), простатического специфического мембранного антигена (PSMA) и карционэмбрионного антигена (CEA; CD66e) (Frankel and Baeuerle, 2013). Опухолеассоциированные антигены, которые являются целью других форматов биспецифичных антител, включая интерлейкин-3 (ИЛ) рецептор α (CD123) или человеческую лектин-подобную молекулу 1 С-типа (CLL-1) в контексте острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (Lu et al., 2014; Stein et al., 2010). Формат использования биспецифичных антител для лечения солидных опухолей в настоящее время исследуется (Garber, 2014).

В данном обзоре мы представляем данные по последним доклиническим и клиническим результатам исследований ViTE®-антитела блинатумомаб (которое обладает двойной специфичностью на CD19 и CD3) при опухолях В-клеточной природы и AMG 330 (которое обладает двойной специфичностью к CD33 и CD3) при опухолях миелоидной природы.

2. Анти-CD19 ViTE®-антитело блинатумомаб

Блинатумомаб является биспецифичным активатором Т-клеток (ViTE®) и представляет собой антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб состоит из одной полипептидной цепи, обуславливающей специфичность как для CD19-антигена, характерного для всех В-клеток, так и для CD3-эпсилон цепи Т-клеточного рецепторного комплекса, молекулярный вес которого составляет примерно 55 кДа (Nagorsen et al., 2012). Биологическая активность блинатумомаба предотвращает высвобождение различных цитокинов (таких как

TNF- α , IFN- γ , ИЛ-6, ИЛ-10) Т-клетками в присутствии таргетных Т-клеток, индукции активации маркеров (например, CD69, CD25) и экспрессии адгезии молекул (например, CD2, LFA-1) на поверхности Т-клеток (Brandt et al., 2007). Более того, блинатумомаб показал высокую цитотоксическую активность при очень низких концентрациях, что дает независимость от Т-клеточной ко-стимуляции (Dreier et al., 2002, 2003; Loffler et al., 2000).

2.1. Назначение блинатумомаба

Большинство моноклональных антител для терапии рака назначаются пациентам путем внутривенной (ВВ) инъекции. Во время раннего периода разработки блинатумомаба вариант быстрого введения препарата исследовался у пациентов с рефрактерной неходжкинской лимфомой (НХЛ). Блинатумомаб вводился в различных дозах, давался однократно и 2 раза в неделю как 2- или 4-часовая инфузия. Принимая во внимание период полураспада блинатумомаба (примерно 2 ч), этот вариант введения не позволял достигнуть постоянного уровня в сыворотке крови на протяжении 24 ч. Кроме того, применение блинатумомаба было связано с биологическими реакциями (высвобождение цитокинов, Т-клеточная активация), что блокировало клинический ответ. На основании этих наблюдений для введения блинатумомаба был избран вариант продолженного ВВ (пВВ) введения. Изменение варианта введения привело к длительной Т-клеточной активации и устойчивой В-клеточной деплеции, что клинически означало частичную (ЧР) или полную (ПР) ремиссию. Системное влияние блинатумомаба при пВВ было дозозависимым и стабильным по времени (Nagorsen et al., 2012).

Продолженная инфузия блинатумомаба осуществлялась через мини-помпу (Nagorsen et al., 2012). Помпа была запрограммирована таким образом, чтобы обеспечить стабильный и непрекращающийся поток в течение инфузии. Пациент может свободно перемещаться при использовании помпы в связи с ее портативностью, низким весом и расположением — на поясе или плечевом ремне. Таким образом, пациенты могут получать лечение как дома, так и в больнице. В условиях клиники больные получают лечение как стационарные пациенты с необходимым мониторингом состояния. После необходимого периода наблюдения они могут вернуться домой в любое время в зависимости от клинического состояния и оценки исследователя. Как альтернатива лечение может продолжиться и в больнице в зависимости от состояния самого пациента. В домашних условиях контроль может осуществлять врач, оказывающий помощь на дому, либо пациент может посещать отделение дневного пребывания для контроля непрерывности введения блинатумомаба и правильности замены мешка с ВВ-

инфузией. Текущие данные из неопубликованных на данный момент исследований показывают, что среднее время лечения в клинике снижается с каждым последующим циклом (в течение 4 циклов), и пациенты проводят дома все больше времени.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства блинатумомаба имеют важные клинические особенности. Продолженная инфузия препарата в течение 4 нед предоставляет достаточный уровень его концентрации в сыворотке для выраженной В-клеточной деплеции и пролонгированной Т-клеточной активации, что приводит к положительным исходам терапии рецидивирующего и рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В клинических исследованиях была разработана интегрированная стратегия поддержки и безопасного введения блинатумомаба. Ключевым компонентом этой стратегии стала возможность его введения с помощью сменных мешков для инфузии, что облегчало труд фармакологов и ухаживающего персонала и позволяло пациентам в достаточно стабильном состоянии проходить лечение в условиях дневного стационара.

2.2. Клинические исходы у взрослых пациентов

В рамках интенсивной программы по клинической разработке блинатумомаба проводились клинические исследования активности препарата при различных опухолях. Эти исследования представлены в таблице.

2.2.1. Неходжкинские лимфомы

Блинатумомаб назначался в 1-й фазе исследования 38 пациентам с рецидивирующей НХЛ в виде ВВ-инфузии в течение 4–8 нед в дозе от 0,5 до 50 мкг/м²/сут. Одиннадцать пациентов достигли клинического ответа при использовании доз ≥ 15 мкг/м²/сут (у 4 пациентов была зафиксирована ПР и у 7 — ЧР). Ответы отмечены у пациентов с фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом. При использовании доз ≥ 15 мкг/м²/сут блинатумомаб индуцировал ответ в лимфатических узлах, селезенке, печени и костном мозге. В 9 (82 %) из 11 случаев с инфильтрацией костного мозга иммуногистохимический и флоуцитометрический анализ пациентов с биопсиями показал полную или частичную элиминацию опухолевых клеток из костного мозга. Наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ) были лихорадка, лимфопения и лейкопения, озноб и рост С-реактивного белка в сыворотке крови. Большинство ПЭ наблюдались в первую неделю введения препарата. Отмечались и неврологические ПЭ с симптомами и признаками энцефалопатии — включая дезориентацию, оглушение, нарушения речи, тремор и судороги. Все они были клинически обратимыми. Синдром высвобождения цитокинов (CRS) не наблюдался (Bargou et al., 2008).

Клинические исследования блинатумомаба*

Номер исследования (по clinicaltrials.gov)	Статус	Фаза	Показание	Доза	Число пациентов
(MT103-I/01-2001 MT103-I/01-2002 MT103-I/01-2003)	Завершено	1	р/р ХЛЛ/НХЛ	≤ 13 мкг/м ² до 3 нед	22
NCT00274742 (MT103-104)	Завершено	1	р/р НХЛ/ДВККЛ	0,5–90 мкг/м ² /сут в течение 4–8 нед	76
NCT00560794 (MT103-202)	Завершено	2	МОБ + ОЛЛ	15 мкг/м ² /сут	21
NCT01209286 (MT103-206)	Завершено	2	р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м ² /сут	36
NCT01471782 (MT103-205)	Продолжается/ набор пациентов завершен	1/2	Дети с р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м ² /сут	Фаза 1: 41 Фаза 2: продол- жается
NCT01741792 (MT103-208)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	р/р ДВККЛ	112 мкг/сут (ступенчато или непрерывно)	Продол- жается
NCT01207388 (MT103-203)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	МОБ + ОЛЛ	15 мкг/м ² /сут	100–130
NCT01466179 (MT103-211)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	р/р ОЛЛ	9→28 мкг/сут	189
NCT02000427 (Alcantara)	Набор пациентов	2	р/р Ph ⁺ ОЛЛ	9→28 мкг/сут	Продол- жается
NCT02013167 (TOWER)	Набор пациентов	3	р/р Ph ⁻ ОЛЛ	9→28 мкг/сут	Продол- жается
NCT02003222 (ECOG1910)	Набор пациентов	3	ОЛЛ	28 мкг/сут	Продол- жается
NCT02101853 (NCI-2014-00631)	Набор пациентов	3	Дети с р/р ОЛЛ	Нет данных	Продол- жается
NCT02143414 (NCI-2014-01047)	Набор не начался	2	Гериатрический ОЛЛ	Нет данных	Продол- жается
NCT02187354 (RIALTO)	Расширенный доступ	Расширен- ный доступ	Дети с р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м ² /сут	Продол- жается

Примечание. Р/р – рецидивирующий/рефрактерный; ХЛЛ – хронический лимфобластный лейкоз; ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; NCI – Национальный институт рака; Ph – филадельфийская хромосома; * – адаптировано с разрешения авторов из Zimmerman Z., Maniar T., Nagorsen D., 2015. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE[®]) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. *Int. Immunol.* 27. 31–37.

2.2.2. МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ

Персистенция или повторное появление МОБ после индукционной химиотерапии (ХТ) является основным негативным прогностическим признаком для В-клеточного ОЛЛ и ранним показателем химиорефрактерного течения заболевания (Bassan et al., 2009; Borowitz et al., 2008; Bruggemann et al., 2006; Conter et al., 2010; Raff et al., 2007; Van der Velden et al., 2009). Более 90 % пациентов с МОБ после ХТ сталкиваются с гематологическим рецидивом (Gökbuget et al., 2012). Единственным вариантом лечения для пациентов с ОЛЛ с МОБ является аллогенная трансплантация

гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК); однако прогноз у таких больных остается по-прежнему крайне неблагоприятным (Bader et al., 2009).

В связи с высокой клинической активностью блинатумомаба, выявленной у пациентов с НХЛ с вовлечением костного мозга, было инициировано нерандомизированное исследование фазы 2 в сотрудничестве с Немецкой мультицентровой исследовательской группой (GMALL) (Topp et al., 2011). Оно состояло из 2 частей – поиск дозы и последующее ее 2-этапное увеличение. Выбранный режим дозирования состоял из 6-недельных циклов блинатумомаба в качестве моно-

препарата, вводимого в дозе 15 мкг/м²/сут. Под циклом понималось 4-недельное введение препарата путем пВВ с последующей паузой в течение 2 нед. Получал лечение с блинатумомабом всего 21 пациент с В-клеточным ОЛЛ с персистирующей или появившейся вновь МОБ после индукционной и консолидационной терапии по стандартам GMALL. Один пациент прекратил лечение в течение первого цикла в связи с развитием обратимых судорог III степени и не оценивался относительно результатов терапии. Среди оставшихся 20 больных 15 имели персистирующую МОБ и у 5 развился МОБ-рецидив перед началом терапии блинатумомабом. У 16 (80 %) из 20 оцениваемых пациентов был достигнут ответ на терапию по данным МОБ – МОБ-негативность (< 10⁻⁴) после 4 циклов лечения (Topp et al., 2011). При медиане наблюдения 33 мес гематологическая безрецидивная выживаемость (БРВ), по данным шкалы Каплана–Майера, составила 61 %. У 16 пациентов, ответивших по состоянию МОБ на терапию, нижняя граница 95 % доверительного интервала для медианы БРВ составила 19,1 мес, а у 4 не ответивших – 3,2 мес. Девяти пациентам была проведена аллогенная ТГСК после терапии блинатумомабом. При медиане наблюдения 33 мес БРВ для пациентов, получивших аллогенную ТГСК после лечения с блинатумомабом, составила 65 %. Была зафиксирована лишь 1 смерть, связанная с трансплантацией. У 11 пациентов, не получивших аллогенную ТГСК после терапии блинатумомабом, БРВ составила 60 % при периоде наблюдения 31 мес (Topp et al., 2012).

Больные, не получавшие лечение с блинатумомабом, которым провели аллогенную ТГСК после молекулярного рецидива в первой ПР имели 5-летнюю выживаемость 54 %, а пациенты без аллогенной ТГСК – 33 % (Gökbuget et al., 2012). Наши данные по наблюдению показывают, что лечение с блинатумомабом может улучшать БРВ у пациентов с МОБ-позитивным В-ОЛЛ. Таким образом, ответ по данным МОБ является клинически значимой конечной точкой после лечения блинатумомабом.

2.2.3. Рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ

Рецидивирующий/рефрактерный ОЛЛ имеет неблагоприятный прогноз. Трое детей с В-клеточным ОЛЛ, у которых развился рецидив после аллогенной ТГСК, получили блинатумомаб в качестве терапии отчаяния, что показало возможность применения препарата и в данной ситуации. У 2 из 3 пациентов был МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ и у 1 – рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ. У пациента с рецидивом/рефрактерностью отмечался бластоз – до 90 % бластных клеток в костном мозге, который полностью очистился за 2 нед терапии блинатумомабом (Handgretinger et al., 2011).

Основываясь на этих результатах, совместно с GMALL было инициировано нерандомизированное исследование фазы 2 у взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ. Дизайн исследования предполагал этап поиска дозы и ее последующее 2-этапное увеличение. В отличие от МОБ-позитивного ОЛЛ клинически значимый CRS был верифицирован в первые дни лечения дозой 15 мкг/м²/сут. Таким образом, режим дозирования включал начальную дозу в 5 мкг/м²/сут в первую неделю первого цикла и далее 15 мкг/м²/сут в оставшиеся 3 нед. В случае наличия более 50 % бластных клеток в костном мозге проводилась префаза с дексаметазоном и/или циклофосфамидом. Последующие циклы выполнялись так же, как и для пациентов с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ: 15 мкг/м²/сут каждую неделю. Как и в исследовании по оценке эффективности блинатумомаба у пациентов с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ, под циклом понималось 4-недельное пВВ с последующим 2-недельным интервалом без лечения. Тридцать шесть пациентов с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ получали лечение блинатумомабом. Основной конечной точкой терапии являлось достижение ПР или ПР с парциальным гематологическим восстановлением (ПРг). Другими конечными точками терапии явились МОБ-ответ, количество проведенных ТГСК, БРВ, общая выживаемость (ОВ) и частота ПЭ. Популяция пациентов, включенных в данное исследование, была молодой с медианой возраста 32 (18–77) года. Ремиссия (определявшаяся как ПР/ПРг) была достигнута у 25 (69 %) пациентов. МОБ-ответ – у 88 % больных с ПР/ПРг. Тринадцати (52 %) пациентам с ПР/ПРг была выполнена аллогенная ТГСК после терапии блинатумомабом. Наиболее частым ПЭ стала лихорадка (I–II степени у 75 %, IV степени у 6 % пациентов). Развитие неврологических ПЭ привело к временному или полному отводу от терапии у 6 пациентов, а развитие CRS – у 2 больных. Данные ПЭ разрешились клинически. Четверо из 6 пациентов с расстройством нервной системы или психиатрическими ПЭ, представленными судорогами, продолжили лечение в режиме более низких доз; больные с судорогами получали противосудорожную профилактику (Topp et al., 2014).

2.3. Клинические исходы терапии у детей

2.3.1. МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ

Первый клинический опыт у 2 детей с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ показал, что блинатумомаб хорошо переносился и быстро приводил к МОБ-негативной ПР после нескольких рецидивов и аллогенной ТГСК (Handgretinger et al., 2011). Отмечено, что ни один из пациентов не развил признаков реакции «трансплантат против хозяина», несмотря на стимуляцию донорских НЛА-совместимых, частично совместимых и гаплоидентичных Т-лимфоцитов.

2.3.2. Рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ

Девять детей с В-клеточным ОЛЛ после рецидива после аллогенной ТГСК получали лечение с использованием блинатумомаба в качестве терапии спасения с использованием схемы с 4-недельной пВВ в дозе 5 или 15 мкг/м²/сут. ПР после первого терапевтического цикла была зафиксирована у 4 пациентов; ПР после 2-го цикла — еще у 2 больных. Пациенты, оставшиеся рефрактерными после первого цикла, получили ХТ в период между 1 и 2 циклами, что позволило снизить число бластных клеток. Четырем пациентам была успешно выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора. БРВ, по данным шкалы Каплана—Майера, составила 30 % при медиане наблюдения 398 дней. Судороги III степени у 1 пациента и CRS III степени у 2 больных были расценены как клинически значимые ПЭ. Эти данные показывают, что блинатумомаб позволяет провести дополнительную аллогенную ТГСК с длительным периодом БРВ после достижения ПР у детей с В-клеточным ОЛЛ, у которых развился рецидив после инициальной аллогенной ТГСК (Schlegel et al., 2014).

Основываясь на этих обнадеживающих результатах, было организовано глобальное исследование фазы 1/2 для детей с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ совместно с группами IBFM (International Berlin Frankfurt Muenster) и COG (Children's Oncology Group). Основной целью фазы 1 исследования было определение максимально допустимой дозы (МДД) и оптимальной дозировки блинатумомаба. Целевая аудитория включала пациентов (в возрасте до 18 лет) с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ, который был рефрактерен к терапии, вторым или более костномозговым рецидивом или костномозговым рецидивом после аллогенной ТГСК. Один цикл был определен как 4-недельное пВВ введение блинатумомаба с 2-недельной паузой. Изучение, какая из доз — 5, 15, 30 и 15→30 мкг/м²/сут — станет МДД, определялось как первичная конечная точка исследования. Дозолимитирующая токсичность определялась как CRS IV–V степени и дыхательная недостаточность V степени. В результате МДД была определена как 15 мкг/м²/сут, а оптимальной дозой для исключения CRS стало назначение 5 мкг/м²/сут в первую неделю и затем эскалация дозы до 15 мкг/м²/сут в оставшийся период лечения первого цикла и все последующие циклы. Наиболее частыми ПЭ были лихорадка, головная боль и гипертензия. Только 1 пациент был исключен из терапии в связи с развитием судорог III степени в цикле 2. У 15 (37 %) больных из 41 была зафиксирована ПР (Whitlock et al., 2014). У 1 пациента развился CRS IV степени, что потребовало назначения дексаметазона во время терапии блинатумомабом в комбинации с анти-ИЛ-6 антителом тоцилизумабом, который был

применен после остановки инфузии блинатумомаба (Teachey et al., 2013). Данные, полученные *in vitro*, показали, что дексаметазон не ослаблял блинатумомаб-индуцированную Т-клеточную пролиферацию (Brandl et al., 2007). В связи с тем, что тоцилизумаб был назначен после отмены блинатумомаба, в настоящее время нет данных об эффекте параллельного назначения и эффективности тоцилизумаба с блинатумомабом (Teachey et al., 2013).

2.4. Фармакокинетика и фармакодинамика блинатумомаба

Блинатумомаб пациентам с ОЛЛ в виде пВВ-инфузии вводили в течение 4 нед (Topp et al., 2011, 2014) и длительностью до 8 нед больным НХЛ (Bargou et al., 2008). Доза препарата увеличивалась с 5 до 15 мкг/м²/сут и с 15 до 60 мкг/м²/сут (только при НХЛ) после 1 и 2 нед введения соответственно, постепенное повышение дозы уменьшало степень выраженности ПЭ, таких как CRS, у пациентов с ОЛЛ.

Устойчивые концентрации блинатумомаба в сыворотке крови (steady-state serum concentrations, C_{ss}) определялись через каждые 4 ч от начала инфузии или после каждого увеличения дозы. Отмечалась линейная зависимость C_{ss} от дозы препарата, при этом концентрации на уровне 0,7 нг/мл достигались при дозе препарата 15 мкг/м²/сут, достигали 3 нг/мл при дозе препарата 60 мкг/м²/сут, что соответствовало поддерживающим дозам при ОЛЛ и НХЛ (Bargou et al., 2008; Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). Для достижения высокой частоты клинического ответа требовались различные поддерживающие дозы препарата при ОЛЛ и НХЛ, что наиболее вероятно было связано с различной природой заболевания, локализацией поражения и различным проникновением препарата (например, В-предшественники против зрелых В-клеток, костный мозг против лимфатических узлов).

Фармакокинетика блинатумомаба также оказывает влияние и на его иммунофармакодинамику. В соответствии с механизмом действия блинатумомаб вызывал деплецию периферических В-клеток, развивающуюся в течение недели лечения у большинства пациентов с НХЛ и ОЛЛ, которая полностью реализовывалась при дозе препарата ≥ 5 мкг/м²/сут, и поддерживалась на протяжении всего лечения, при этом восстановления В-клеток между курсами терапии не наблюдалось (Hijazi et al., 2013; Klinger et al., 2009; Schub et al., 2013). Кинетика деплеции В-клеток, как правило, зависела от дозы, т. е. более высокие дозы приводили к более быстрому снижению уровня В-клеток, независимо от инициального уровня Т-клеток (Hijazi et al., 2013; Klinger et al., 2009). Кинетика со стороны Т-клеток всегда имела отличающееся течение, характеризующееся перераспределением Т-клеток в течение первой недели от начала инфузии препарата или любого изменения дозы, потенциальной экспансией Т-клеток в течение последующих

2 нед лечения, и некоторым снижением числа Т-клеток к концу терапевтического цикла (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012).

Временная зависимость кинетики Т-клеток соответствовала нормальному Т-клеточному ответу на различные патогены, также включающему в себя активацию, экспансию и уменьшение Т-клеток. Инициальное перераспределение Т-клеток характеризуется быстрым исчезновением периферических Т-лимфоцитов в течение первых 6–12 ч от начала инфузии препарата или от начала любого изменения дозы последующим возвратом числа Т-клеток на исходный уровень в течение первой недели лечения (Klinger et al., 2012; Schub et al., 2013). Одновременно с этим выражением происходило повышение экспрессии маркера ранней активации CD69 в течение первых 48 ч инфузии или любого повышения дозы (Klinger et al., 2012). После возвращения Т-клеток у большинства ответивших на терапию пациентов наблюдалась экспансия Т-клеток выше исходного уровня (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). Подобное увеличение числа Т-клеток, как преимущество, было обусловлено экспансией различных субпопуляций Т-клеток (например, CD8⁺ T_{EM} и T_{EMRA}-клеток и CD4⁺ T_{EM} и T_{CM}-клеток), которые к тому же показывали высокую цитотоксическую активность в отношении В-клеток, являющихся мишенью к блинатумомабу, и характеризующихся пролиферацией в ответ на активацию блинатумомабом (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). Повышение числа эффекторных Т-клеток может непосредственно привести к повышению противоопухолевой активности, опосредованной блинатумомабом, и опосредованно оказывать благотворное действие на популяцию пациентов с выраженным снижением иммунитета. После экспансии отмечалось некоторое уменьшение числа Т-клеток к концу терапевтического цикла, при этом число Т-клеток, как правило, сохранялось на уровне чуть большем, чем начальные значения (Klinger et al., 2012). Эта описанная выше динамика со стороны числа Т-клеток в целом наблюдалась на протяжении всех лечебных циклов; тем не менее экспансия и уменьшение периферических Т-клеток во втором и последующих циклах терапии, по-видимому, зависела от доступности активационного матрикса (т. е. экспансия Т-клеток отсутствовала после деплеции В-клеток) (Klinger et al., 2012). Высвобождение цитокинов (преимущественно ИЛ-6, ИЛ-10 и IFN- γ) активированными Т-клетками так же наряду с дозой блинатумомаба коррелировало с числом В-клеток (Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). В целом пик сывороточной концентрации цитокинов отмечался в течение 24–48 ч от начала инфузии или любого увеличения дозы с последующим быстрым снижением до нормальных значений (Klinger et al., 2012). Общий уровень цитокинов был наивысшим после начала инфузии препарата, при этом существенно мень-

шие концентрации определялись при любом последующем увеличении дозы до достижения соответствующей поддерживающей дозы блинатумомаба. При проведении дополнительных циклов терапии отмечался очень низкий уровень высвобождения цитокинов, что было обусловлено предшествующей деплецией В-клеток (Klinger et al., 2012). CRS отмечался при ОЛЛ, но не при НХЛ (при дозах, достигающих 90 мкг/м²/сут), что было обусловлено абсолютным числом и доступностью В-клеток-мишеней (костный мозг против лимфатических узлов), являющихся основной причиной развития CRS. Успешное уменьшение степени выраженности CRS отмечалось при использовании дексаметазона до начала лечения (уменьшение числа В-клеток), постепенном увеличении дозы препарата (уменьшение инициальной активации Т-клеток) и использовании моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (профилактика ИЛ-6-опосредованных эффектов) (Teachey et al., 2013). Блинатумомаб характеризовался предсказуемым фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем как у пациентов с ОЛЛ, так и у больных НХЛ, включающим линейную зависимость C_{ss} от дозы, быстрое и устойчивое истощение пула В-клеток, активацию, перераспределение и экспансию Т-клеток и транзитное высвобождение цитокинов. Всесторонний анализ В- и Т-клеточных фармакодинамических параметров до настоящего времени не продемонстрировал какой-либо корреляции с клиническим ответом (Klinger et al., 2012; Schub et al., 2013). Тем не менее более высокие уровни цитокинов могут указывать на лучший потенциал Т-клеток, а значит предсказывают лучший ответ на терапию. В этом контексте подходы, направленные на комбинацию блинатумомаба с ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как ипилимумаб или ниволумаб, представляются оправданными для последующего повышения Т-клеточной активности, особенно у пациентов с опухолями, напоминающими солидные, такими как НХЛ. Кроме того, В-клеточно-опосредованными факторами, ответственными за отсутствие ответа на терапию блинатумомабом, могут являться специфические мутации каспаз, ответственных за индукцию апоптоза, или предсуществующая избыточная пролиферация CD19 В-клеточных клонов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления фармакодинамических маркеров, позволяющих предсказывать ответ на терапию.

3. Анти-CD33 ViTE®-антитело AMG 330

ОВ пациентов с ОМЛ остается довольно низкой и результаты терапии за последние десятилетия не улучшились (Burnett et al., 2011). Постремиссионная терапия для устранения резидуальной популяции лейкоэмических клеток после этапа интенсивной индукционной ХТ остается важной проблемой для предотвращения рецидивов. Было показано, что высокие значения МОБ кор-

релируют с высокой частотой рецидивов и плохим прогнозом (Hubmann et al., 2014; Kohnke et al., 2014). Терапевтические опции для большой когорты пациентов старшего возраста, не подходящих под критерии включения в клинические исследования, еще более ограничены и включают паллиативную циторедуктивную ХТ и только адекватную сопроводительную терапию. Необходимы новые иммунотерапевтические стратегии для эрадикации как большой массы опухолевых клеток, так и химиорефрактерных лейкозных клеток, находящихся в фазе покоя. Антителоопосредованные подходы при лечении ОМЛ сфокусированы на использовании CD33 (сиаловая кислотозависимая молекула) в качестве мишени, поскольку при данном заболевании отмечается повсеместная экспрессия данной молекулы (Kung Sutherland et al., 2013). В крупном всестороннем анализе у взрослых пациентов с ОМЛ было показано, что уровень экспрессии CD33 коррелировал со специфическими характеристиками опухоли (Krupka et al., 2014). К большому разочарованию клиническое исследование 2b фазы продемонстрировало низкую клиническую активность линтузумаба — моноклонального неконъюгированного анти-CD-33-антитела (Feldman et al., 2005). Полученные клинические данные могут объясняться тем, что CD33 является интернализирующим антигеном, а также нарушением функции NK-клеток у пациентов с ОМЛ, что нарушает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (Lion et al., 2012). Сами клетки ОМЛ снижают функциональные реакции NK-клеток путем снижения поверхностной экспрессии лигандов для различных рецепторов активации NK-клеток или путем повышения экспрессии лигандов для ингибирующих рецепторов, что совсем недавно было показано для белкового лиганда к рецептору глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (Baessler et al., 2009), CD137L (Baessler et al., 2010) и CD200 (Coles et al., 2011). Таким образом, можно предположить, что ²¹³Bi-конъюгированное антитело, излучающее альфа-частицы, позволит достичь улучшения клинических результатов с низким уровнем ПЭ (Rosenblat et al., 2010).

До сих пор наиболее известным в клинической практике анти-CD33-антителом является гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®). В данном препарате антитело конъюгировано с калихеамицином — токсином, который при интернализации вызывает разрыв двухцепочечной ДНК путем связывания с малой бороздкой. В 2000 г. препарат был одобрен FDA в рамках программы по ускоренному одобрению лекарственных средств для лечения пациентов в возрасте старше 60 лет с первым рецидивом CD33-позитивного ОМЛ, которые не подходили под критерии проведения стандартной цитотоксической ХТ (Bross et al., 2001). Гемтузумаб озогамицин был добровольно отозван с рынка после того, как подтверждающее исследование, проведенное после одобрения препарата, было досрочно прекращено из-за отсутствия доказательств

клинической эффективности и опасения по поводу увеличения числа ПЭ (Petersdorf et al., 2013). Тем не менее в данном исследовании в ветви с гемтузумабом озогамицином использовалась доза даунорубицина на 25 % меньше с целью достижения эквитоксичности. Таким образом, потенциальная польза гемтузумаба озогамицина могла быть замаскирована не до конца сопоставимой по эффективности ХТ. И наконец, возможно дозовый режим введения гемтузумаба озогамицина был неоптимальным. В настоящее время многочисленные клинические исследования изучают эффективность гемтузумаба озогамицина в различных клинических ситуациях и у определенных групп пациентов. Исходя из этих данных, проанализированы определенные аспекты безопасности CD33-таргетных препаратов: ПЭ были преимущественно связаны с прямой токсичностью токсина, а не с токсичностью, обусловленной связыванием с CD33 (Lichtenegger et al., 2013). Вполне возможно, что поглощение клетками гемтузумаба озогамицина не путем связывания с CD33, а путем эндоцитоза может приводить к наблюдаемым побочным эффектам (Jedema et al., 2004).

Использование биспецифических анти-CD33 ViTE®-антител, использующих CD33 в качестве мишени, позволяет избежать предшествующих проблем CD33-направленной терапии, так как в данном случае не ожидается ни интернализации после моновалентного связывания с CD33, ни токсин-обусловленной токсичности вне клеток-мишеней. Важным является то, что сообщение о дифференциальном ответе на терапию моноклональными антителами, обусловленными полиморфизмом Fc-γ-рецептора (Mellor et al., 2013), или ингибиторами Fc-γ-рецептора (Lim et al., 2011), не имеет значения для механизма действия молекулы ViTE®. Исследуемое анти-CD33 ViTE®-антитело AMG 330 связано с активностью Т-клеток макрофагов или NK-клеточной активностью. В первичных образцах от пациентов с ОМЛ AMG 330-опосредованный лизис был аналогичен таковому у здоровых доноров (Aigner et al., 2013). Кроме того, AMG 330 был оценен в качестве терапевтического агента при ОМЛ в исследованиях *ex vivo* с использованием образцов периферической крови и костного мозга пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (Krupka et al., 2014). С целью создания условий, имитирующих терапию у пациентов с ОМЛ и включающих клетки-мишени и Т-клетки с длительным воздействием препарата, как правило, используемых в курсах лечения ViTE®, были созданы долгосрочные системы культивирования первичных клеток ОМЛ, что позволило проводить наблюдение длительностью до 5 нед (Krupka et al., 2014). Результаты оказались многообещающими, так как AMG 330 эффективно рекрутировал и приводил к экспансии Т-клетки в образцах от пациентов. Даже при низком соотношении эффекторных клеток и клеток-

мишеней перенаправленные Т-клетки приводили к полному лизису аутологичных клеток в большинстве образцов и к существенному лизису в оставшихся образцах, при этом данный процесс был зависим от времени. Эффективная элиминация клеток ОМЛ наблюдалась даже при очень низком соотношении клеток-эффекторов и клеток-мишеней (до 1:80). Как уже было показано, в клинических условиях при использовании блинатумомаба выявлялась селективная экспансия CD4- и CD8-позитивных Т-клеток памяти (Bargou et al., 2008; Klingler et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). При этом AMG 330 не вызывал экспансии как наивных, так терминально дифференцированных Т-клеток, возможно, из-за их низкой пролиферативной активности. Также не отмечалось увеличения процентного содержания регуляторных Т-клеток, что указывает на то, что данная клеточная популяция не будет угнетать эффективность AMG 330-опосредованного лизиса.

В дополнение к соотношению клеток-эффекторов и мишеней, показано, что ключевым фактором, влияющим на кинетику AMG 330-опосредованного лизиса, является уровень экспрессии CD33 (Krupka et al., 2014). В исследованиях на клеточных линиях ОМЛ с дифференциальной экспрессией CD33 было показано, что лизис клеток с высоким уровнем экспрессии CD33 (CD33^{bright}) осуществлялся быстрее, чем клеток с низким уровнем экспрессии данного маркера (CD33^{dim}). Тем не менее, несмотря на то, что уровень экспрессии CD33 влиял на кинетику лизиса клеток, было показано, что даже клетки ОМЛ CD33^{dim} подвергались успешной эрадикации. В материале, полученном от 1 пациента, отмечалась различная экспрессия CD33 на уровне РНК и белковом уровне. В целом уровень экспрессии CD33 на большинстве клеток ОМЛ был выше, по сравнению с лейкемическими стволовыми клетками (Leukemic Stem Cells, LSC), определяемыми как клетки с фенотипом CD34⁺/CD38⁻ (Krupka et al., 2014). Важным являлось то, что нормальные непораженные стволовые клетки демонстрируют значительно более низкую экспрессию CD33, что указывает на то, что AMG 330 обладает потенциалом для использования в качестве мишени LSC, при этом гемопоэтические стволовые клетки останутся нетронутыми. В других исследованиях было продемонстрировано, что CD33-позитивные клетки пациентов с ОМЛ обладают способностью к приживлению и развитию лейкоза у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, что указывает на их функцию как стволовых клеток (Taussig et al., 2005). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что AMG 330 обладает способностью поражать как клетки ОМЛ в пределах одной популяции с разным уровнем экспрессии CD33 (CD33^{bright} и CD33^{dim}), так и разные субпопуляции лейкемических клеток с разным уровнем экспрессии

CD33. Тем не менее ОМЛ является гетерогенным по своей природе заболеванием и может развиваться из CD33-негативных клеток-предшественников и, таким образом, характеризоваться резистентностью к CD33-направленной терапии (Walter et al., 2012).

Потенциальные токсические эффекты AMG 330 на клетки здорового костного мозга были изучены в культуральных исследованиях, оценивающих колониеобразующие единицы. Различий в количестве колониеобразующих единиц между образцами костного мозга, подвергнутыми обработке AMG 330 или антителами ViTE[®] в качестве контроля, получено не было, даже при использовании очень высоких концентраций AMG 330 (Krupka et al., 2014).

Aigner et al. детально исследовали цитотоксическую активность AMG 330 путем проведения целого ряда экспериментов по ко-культивированию мононуклеарных клеток, полученных от здоровых доноров, с клеточными линиями ОМЛ или мононуклеарными клетками, содержащими популяцию бластов, полученную от пациентов с ОМЛ (Aigner et al., 2013). Во всех экспериментах AMG 330 вызывал лизис клеток-мишеней ОМЛ в противоположность экспериментам по ко-культивированию с использованием молекулы ViTE[®] в качестве контроля. Более того, совместная инкубация клеток ОМЛ U937 с Т-лимфоцитами человека, полученными или от здоровых доноров, или от пациентов с ОМЛ, продемонстрировала сопоставимый AMG 330-опосредованный лизис клеток-мишеней (т. е. нарушения активности Т-клеток у пациентов с ОМЛ отсутствуют). В дополнение к лизису клеток-мишеней AMG 330 вызывал индукцию экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах и пролиферацию Т-клеток в аутологичных культуральных исследованиях. В заключение *in vivo* эксперименты на иммунокомпromетированных мышах, которым вводились клетки ОМЛ и в последующем человеческие Т-лимфоциты, показали, что AMG 330 вызывал уменьшение популяции опухолевых клеток и увеличение числа опухолеинфильтрирующих Т-клеток (Aigner et al., 2013).

Обобщая вышесказанное, все полученные данные указывают на CD33, как на подходящий антиген для проведения терапии ViTE[®] при ОМЛ. Анти-CD33 ViTE[®] AMG 330 обладает способностью активировать Т-клетки у взрослых больных ОМЛ в момент первичной постановки диагноза без каких-либо ограничений в отношении пролиферации, секреции цитокинов и эффективности лизиса. Полученные результаты однозначно указывают на необходимость дальнейшего изучения AMG 330 в рамках клинических исследований у пациентов с ОМЛ, требующих внедрения новых методов лечения (Walter, 2014). Технология ViTE[®] является очень интересной и перспективной стратегией, которая, возможно, даст клиницистам новое оружие.

4. Выводы и перспективы

4.1. Блинатумомаб

Из данных, представленных в настоящем обзоре, вытекает ряд ключевых моментов. Клиническая активность блинатумомаба зависит от дозы и более выражена у МОБ-позитивных пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников, чем при рецидивах/рефрактерных формах ОЛЛ из В-клеток-предшественников (Topp et al., 2011, 2012, 2014). Кинетика ответа быстрее в костном мозге и периферической крови, чем в лимфатических узлах. Санация периферической крови и костного мозга от опухолевых клеток может быть достигнута в течение 2 нед, в то время как ответ со стороны пораженных лимфатических узлов может достигать до 8 нед (Bargou et al., 2008; Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). Блинатумомаб может безопасно вводиться пациентам с рецидивом после аллогенной ТГСК и возможно сочетание блинатумомаба с последующей аллогенной ТГСК (Handgretinger et al., 2011; Schlegel et al., 2014; Topp et al., 2014). У пациентов, у которых не отмечено ответа на терапию блинатумомабом, можно достичь ответа при интермиттирующем введении химиопрепаратов до следующего цикла блинатумомаба. Основная токсичность включает CRS и неврологические ПЭ (Schlegel et al., 2014; Topp et al., 2014). Клинические проявления CRS могут выявляться только у пациентов с рецидивами/рефрактерными ОЛЛ из клеток-предшественников и быть снижены за счет более низкой начальной дозы блинатумомаба и предварительного введения дексаметазона (Topp et al., 2014). Неврологические ПЭ могут выявляться у различных групп пациентов и варьировать по частоте встречаемости. При НХЛ частота неврологических ПЭ выше, чем при ОЛЛ, только у 1 педиатрического больного ОЛЛ отмечалась токсичность III степени (Bargou et al., 2008; Schlegel et al., 2014; Topp et al., 2014). Большинство пациентов с ОЛЛ могут возобновить лечение блинатумомабом в более низкой дозе в случае неврологических проявлений и развития судорог с дополнительной противосудорожной профилактикой (Topp et al., 2014).

Данные, представленные в этом обзоре, открывают широкие возможности для расширения применения блинатумомаба, но необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы изучить эти возможности. Различная кинетика ответа при НХЛ и ОЛЛ открывает путь для изучения более удобных терапевтических режимов. В то время как было показано, что продолжительная инфузия у пациентов с ОЛЛ является выполнимой (Topp et al., 2011, 2014), необходимость длительной (до 8 нед) терапии у пациентов с НХЛ для достижения оптимального ответа требует разработки новых лекарственных форм препарата

с большим периодом полураспада и/или возможностью подкожного введения (Bargou et al., 2008). Учитывая возможность быстрого достижения ремиссии пациентов с ОЛЛ, требуется изучение эффективности более коротких по длительности схем терапии у данной группы больных. Последовательная комбинация блинатумомаба и ХТ и оптимальное применение таких комбинаций должны быть оценены в рандомизированных исследованиях. Такие подходы могут включать в себя поддерживающую ХТ и/или поддерживающее введение блинатумомаба. Как было показано, чередующиеся блоки блинатумомаба и ХТ являются одной из возможностей наряду с ХТ и/или аллогенной ТГСК после терапии блинатумомабом. Вариант, который до сих пор не изучен, это последовательное применение блинатумомаба и аллогенной ТГСК с последующей поддерживающей терапией блинатумомабом.

4.2. AMG 330

AMG 330 является новым исследуемым анти-CD33 ViTE®-антителом, продемонстрировавшим свою активность в отношении клеток первичного ОМЛ. Мишень данного антитела – антиген CD33 – экспрессируется более чем на 99 % образцов ОМЛ, хотя и с высокой вариабельностью (Krupka et al., 2014). Уровень экспрессии CD33, как было показано, коррелирует с определенными цитогенетическими и молекулярными аберрациями при ОМЛ. LSC в CD34⁺/CD38⁻ имеют более высокий уровень экспрессии CD33 по сравнению со стволовыми клетками здоровых доноров. Использование CD33 в качестве мишени *ex vivo* на образцах клеток первичного ОМЛ и использованием AMG 330 приводит к Т-клеточной экспансии и выраженной ViTE®-опосредованной цитотоксичности, что предполагает высокий терапевтический потенциал при использовании *in vivo* (Krupka et al., 2014; Walter, 2014). Было продемонстрировано, что клиническими детерминантами, определяющими кинетику AMG 330-опосредованных медиаторов, является степень выраженности экспрессии антигена на клетках-мишенях и соотношение клеток-эффекторов и клеток-мишеней (Walter, 2014). Срочно требуется проведение ранней фазы клинических испытаний для оценки эффективности AMG 330 у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Али Хасану (Complete Healthcare Communications Inc., Chadds Ford, PA), чья работа была поддержана компанией Амджен, за помощь в подготовке статьи и Вирджин Нагель за ценную редактуру статьи во время процесса ее рецензирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Aigner, M., Feulner, J., Schaffer, S., Kischel, R., Kufer, P., Schneider, K., Henn, A., Rattel, B., Friedrich, M., Baeuerle, P.A., Mackensen, A., Krause, S.W., 2013. T lymphocytes can be effectively recruited for *ex vivo* and *in vivo* lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. *Leukemia* 27, 1107–1115.
- Bader, P., Kreyenberg, H., Henze, G.H.R., Eckert, C., Reising, M., Willasch, A., Barth, A., Borkhardt, A., Peters, C., Handgretinger, R., Sykora, K.-W., Holter, W., Kabisch, H., Klingebiel, T., von Stackelberg, A., 2009. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 27, 377–384.
- Baessler, T., Charton, J.E., Schmiedel, B.J., Grunebach, F., Krusch, M., Wacker, A., Rammensee, H.G., Salih, H.R., 2010. CD137 ligand mediates opposite effects in human and mouse NK cells and impairs NK-cell reactivity against human acute myeloid leukemia cells. *Blood* 115, 3058–3069.
- Baessler, T., Krusch, M., Schmiedel, B.J., Kloss, M., Baltz, K.M., Wacker, A., Schmetzer, H.M., Salih, H.R., 2009. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related protein ligand subverts immunosurveillance of acute myeloid leukemia in humans. *Cancer Res.* 69, 1037–1045.
- Baeuerle, P.A., Kufer, P., Bargou, R., 2009. BiTE: teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 11, 22–30.
- Baeuerle, P.A., Reinhardt, C., Kufer, P., 2008. BiTE: a new class of antibodies that recruit T-cells. *Drugs Future* 33, 137.
- Bargou, R., Leo, E., Zugmaier, G., Klinger, M., Goebeler, M., Knop, S., Noppeney, R., Viardot, A., Hess, G., Schuler, M., Einsele, H., Brandl, C., Wolf, A., Kirchinger, P., Klappers, P., Schmidt, M., Riethmuller, G., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Kufer, P., 2008. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science* 321, 974–977.
- Bassan, R., Spinelli, O., Oldani, E., Intermesoli, T., Tosi, M., Peruta, B., Rossi, G., Borlenghi, E., Pogliani, E.M., Terruzzi, E., Fabris, P., Cassibba, V., Lambertenghi-Delilieri, G., Cortelezzi, A., Bosi, A., Gianfaldoni, G., Ciceri, F., Bernardi, M., Gallamini, A., Mattei, D., Di Bona, E., Romani, C., Scattolin, A.M., Barbui, T., Rambaldi, A., 2009. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 113, 4153–4162.
- Borowitz, M.J., Devidas, M., Hunger, S.P., Bowman, W.P., Carroll, A.J., Carroll, W.L., Linda, S., Martin, P.L., Pullen, D.J., Viswanatha, D., Willman, C.L., Winick, N., Camitta, B.M., Children's Oncology Group, 2008. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 111, 5477–5485.
- Brandl, C., Haas, C., d'Argouges, S., Fisch, T., Kufer, P., Brischwein, K., Prang, N., Bargou, R., Suzich, J., Baeuerle, P.A., Hofmeister, R., 2007. The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Cancer Immunol. Immunother.* 56, 1551–1563.
- Brischwein, K., Parr, L., Pflanz, S., Volkland, J., Lumsden, J., Klinger, M., Locher, M., Hammond, S.A., Kiener, P., Kufer, P., Schlereth, B., Baeuerle, P.A., 2007. Strictly target cell-dependent activation of T cells by bispecific single-chain antibody constructs of the BiTE class. *J. Immunother.* 30, 798–807.
- Bross, P.F., Beitz, J., Chen, G., Chen, X.H., Duffy, E., Kieffer, L., Roy, S., Sridhara, R., Rahman, A., Williams, G., Pazdur, R., 2001. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 7, 1490–1496.
- Bruggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Göbkuget, N., Nakao, M., Droese, J., Luschen, S., Pott, C., Ritgen, M., Scheuring, U., Horst, H.A., Thiel, E., Hoelzer, D., Bartram, C.R., Kneba, M., 2006. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 107, 1116–1123.
- Burnett, A., Wetzler, M., Lowenberg, B., 2011. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29, 487–494.
- Coles, S.J., Wang, E.C., Man, S., Hills, R.K., Burnett, A.K., Tonks, A., Darley, R.L., 2011. CD200 expression suppresses natural killer cell function and directly inhibits patient anti-tumor response in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 25, 792–799.
- Conter, V., Bartram, C.R., Valsecchi, M.G., Schrauder, A., Panzer-Grumayer, R., Moricke, A., Arico, M., Zimmermann, M., Mann, G., De Rossi, G., Stanulla, M., Locatelli, F., Basso, G., Niggli, F., Barisoni, E., Henze, G., Ludwig, W.D., Haas, O.A., Cazzaniga, G., Koehler, R., Silvestri, D., Bradtke, J., Parasole, R., Beier, R., van Dongen, J.J., Biondi, A., Schrappe, M., 2010. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115, 3206–3214.
- DeWeerd, S., 2014. Bakterien gegen Tumoren. *Spek. Wissensch.* 7, 30–34.
- Dreier, T., Baeuerle, P.A., Fichtner, I., Grun, M., Schlereth, B., Lorenczewski, G., Kufer, P., Lutterbuse, R., Riethmuller, G., Gjorstrup, P., Bargou, R.C., 2003. T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *J. Immunol.* 170, 4397–4402.
- Dreier, T., Lorenczewski, G., Brandl, C., Hoffmann, P., Syring, U., Hanakam, F., Kufer, P., Riethmuller, G., Bargou, R., Baeuerle, P.A., 2002. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int. J. Cancer* 100, 690–697.
- Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Royal, R.E., Kammula, U., White, D.E., Mavroukakis, S.A., Rogers, L.J., Gracia, G.J., Jones, S.A., Mangiameli, D.P., Pelletier, M.M., Gea-Banacloche, J., Robinson, M.R., Berman, D.M., Filie, A.C., Abati, A., Rosenberg, S.A., 2005. Adoptive cell transfer therapy following non-myceloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 23, 2346–2357.
- Feldman, E.J., Brandwein, J., Stone, R., Kalaycio, M., Moore, J., O'Connor, J., Wedel, N., Roboz, G.J., Miller, C., Chopra, R., Jurcik, J.C., Brown, R., Ehmman, W.C., Schulman, P., Frankel, S.R., De Angelo, D., Scheinberg, D., 2005. Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 23, 4110–4116.
- Frankel, S.R., Baeuerle, P.A., 2013. Targeting T cells to tumor cells using bispecific antibodies. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 17, 385–392.
- Garber, K., 2014. Bispecific antibodies rise again. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 799–801.
- Göbkuget, N., Kneba, M., Raff, T., Trautmann, H., Bartram, C.R., Arnold, R., Fietkau, R., Freund, M., Ganser, A., Ludwig, W.D., Maschmeyer, G., Rieder, H., Schwartz, S., Serve, H., Thiel, E., Bruggemann, M., Hoelzer, D., German Multicenter Study Group for Adult Acute

- Lymphoblastic Leukemia, 2012. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 120, 1868–1876.
- Haas, C., Krinner, E., Brischwein, K., Hoffmann, P., Lutterbuse, R., Schlereth, B., Kufer, P., Baeuerle, P.A., 2009. Mode of cytotoxic action of T cell-engaging BiTE antibody MT110. *Immunobiology* 214, 441–453.
- Handgretinger, R., Zugmaier, G., Henze, G., Kreyenberg, H., Lang, P., von Stackelberg, A., 2011. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 25, 181–184.
- Hijazi, Y., Klinger, M., Schub, A., Wu, B., Zhu, M., Kufer, P., Wolf, A., Nagorsen, D., 2013. Blinatumomab exposure and pharmacodynamic response in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J. Clin. Oncol.* 31 (abstr), 3051.
- Hoffmann, P., Hofmeister, R., Brischwein, K., Brandl, C., Crommer, S., Bargou, R., Itin, C., Prang, N., Baeuerle, P.A., 2005. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3- bispecific single-chain antibody construct. *Int. J. Cancer* 115, 98–104.
- Hubmann, M., Kohnke, T., Hoster, E., Schneider, S., Dufour, A., Zellmeier, E., Fiegl, M., Braess, J., Bohlander, S.K., Subklewe, M., Sauerland, M.C., Berdel, W.E., Buchner, T., Wormann, B., Hiddemann, W., Spiekermann, K., 2014. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. *Haematologica* 99, 1317–1325.
- Jedema, I., Barge, R.M., van der Velden, V.H., Nijmeijer, B.A., van Dongen, J.J., Willemze, R., Falkenburg, J.H., 2004. Internalization and cell cycle-dependent killing of leukemic cells by Gemtuzumab Ozogamicin: rationale for efficacy in CD33-negative malignancies with endocytic capacity. *Leukemia* 18, 316–325.
- Klinger, M., Brandl, C., Zugmaier, G., Hijazi, Y., Bargou, R.C., Topp, M.S., Gökbuget, N., Neumann, S., Goebeler, M., Viardot, A., Stelljes, M., Brüggemann, M., Hoelzer, D., Degenhard, E., Nagorsen, D., Baeuerle, P.A., Wolf, A., Kufer, P., 2012. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 119, 6226–6233.
- Klinger, M., Kufer, P., Kirchinger, P., Lutterbuse, P., Leo, E., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Bargou, R., 2006. T cell responses during long-term continuous infusion of MT103 (MEDI-538; anti-CD19 BiTE) in patients with relapsed B-NHL: data from dose-escalation study MT103-104. *Blood (ASH Annu. Meet. Abstr.)* 108, 2725 (abstract 903-II).
- Klinger, M., Nagorsen, D., Brandl, C., Wissing, S., Meier, P., Baeuerle, P.A., Kufer, P., 2009. Pharmacodynamic analyses of peripheral blood from relapsed B-NHL patients treated with anti-CD19-/CD3 bispecific BiTE® antibody blinatumomab. *Haematologica* 94, 174–175.
- Kohnke, T., Sauter, D., Ringel, K., Hoster, E., Laubender, R.P., Hubmann, M., Bohlander, S.K., Kakadia, P.M., Schneider, S., Dufour, A., Sauerland, M.C., Berdel, W.E., Buchner, T., Wormann, B., Braess, J., Hiddemann, W., Spiekermann, K., Subklewe, M., 2014. Early assessment of minimal residual disease in AML by flow cytometry during aplasia identifies patients at increased risk of relapse. *Leukemia* 29, 377–386.
- Krupka, C., Kufer, P., Kischel, R., Zugmaier, G., Bogeholz, J., Kohnke, T., Lichtenegger, F.S., Schneider, S., Metzler, K.H., Fiegl, M., Spiekermann, K., Baeuerle, P.A., Hiddemann, W., Riethmuller, G., Subklewe, M., 2014. CD33 target validation and sustained depletion of AML blasts in long-term cultures by the bispecific T-cell-engaging antibody AMG 330. *Blood* 123, 356–365.
- Kung Sutherland, M.S., Walter, R.B., Jeffrey, S.C., Burke, P.J., Yu, C., Kostner, H., Stone, I., Ryan, M.C., Sussman, D., Lyon, R.P., Zeng, W., Harrington, K.H., Klusman, K., Westendorf, L., Meyer, D., Bernstein, I.D., Senter, P.D., Benjamin, D.R., Drachman, J.G., McEarchern, J.A., 2013. SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody–drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML. *Blood* 122, 1455–1463.
- Lichtenegger, F.S., Schnorfeil, F.M., Hiddemann, W., Subklewe, M., 2013. Current strategies in immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Immunotherapy* 5, 63–78.
- Lim, S.H., Vaughan, A.T., Ashton-Key, M., Williams, E.L., Dixon, S.V., Chan, H.T., Beers, S.A., French, R.R., Cox, K.L., Davies, A.J., Potter, K.N., Mockridge, C.I., Oscier, D.G., Johnson, P.W., Cragg, M.S., Glennie, M.J., 2011. Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy. *Blood* 118, 2530–2540.
- Lion, E., Willems, Y., Berneman, Z.N., Van Tendeloo, V.F., Smits, E.L., 2012. Natural killer cell immune escape in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26, 2019–2026.
- Löffler, A., Kufer, P., Lutterbuse, R., Zettl, F., Daniel, P.T., Schwenkenbecher, J.M., Riethmuller, G., Dorken, B., Bargou, R.C., 2000. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 × CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood* 95, 2098–2103.
- Lu, H., Zhou, Q., Deshmukh, V., Phull, H., Ma, J., Tardif, V., Naik, R.R., Bouvard, C., Zhang, Y., Choi, S., Lawson, B.R., Zhu, S., Kim, C.H., Schultz, P.G., 2014. Targeting human C-type lectin-like molecule-1 (CLL1) with a bispecific antibody for immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53, 9841–9845.
- Mack, M., Riethmuller, G., Kufer, P., 1995. A small bispecific antibody construct expressed as a functional single-chain molecule with high tumor cell cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 7021–7025.
- Mellor, J.D., Brown, M.P., Irving, H.R., Zalberg, J.R., Dobrovic, A., 2013. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. *J. Hematol. Oncol.* 6, 1.
- Morgan, R.A., Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Hughes, M.S., Yang, J.C., Sherry, R.M., Royal, R.E., Topalian, S.L., Kammula, U.S., Restifo, N.P., Zheng, Z., Nahvi, A., de Vries, C.R., Rogers-Freezer, L.J., Mavroukakis, S.A., Rosenberg, S.A., 2006. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314, 126–129.
- Muller, D., Kontermann, R.E., 2007. Recombinant bispecific antibodies for cellular cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 9, 319–326.
- Nagorsen, D., Kufer, P., Baeuerle, P.A., Bargou, R., 2012. Blinatumomab: a historical perspective. *Pharmacol. Ther.* 136, 334–342.
- Petersdorf, S.H., Kopecny, K.J., Slovak, M., Willman, C., Nevill, T., Brandwein, J., Larson, R.A., Erba, H.P., Stiff, P.J., Stuart, R.K., Walter, R.B., Tallman, M.S., Stenke, L., Appelbaum, F.R., 2013. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 121, 4854–4860.
- Raff, T., Gökbuget, N., Luschen, S., Reutzel, R., Ritgen, M., Irmer, S., Bottcher, S., Horst, H.A., Kneba, M., Hoelzer, D., Brüggemann, M., 2007. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 109, 910–915.
- Rosenblat, T.L., McDevitt, M.R., Mulford, D.A., Pandit-Taskar, N., Divgi, C.R., Panageas, K.S., Heaney, M.L., Chanel, S., Morgenstern, A., Sgouros, G., Larson, S.M., Scheinberg, D.A., Jurcic, J.G., 2010. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 16, 5303–5311.

- Schlegel, P., Lang, P., Zugmaier, G., Ebinger, M., Kreyenberg, H., Witte, K.E., Feucht, J., Pfeiffer, M., Teltschik, H.M., Kyzirakos, C., Feuchtinger, T., Handgretinger, R., 2014. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 99, 1212–1219.
- Schub, A., Nagele, V., Zugmaier, G., Brandl, C., Hijazi, Y., Topp, M.S., Kufer, P., Wolf, A., Klinger, M., 2013. Immunopharmacodynamic response to blinatumomab in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J. Clin. Oncol.* 31, 7020 (abstract).
- Staerz, U.D., Kanagawa, O., Bevan, M.J., 1985. Hybrid antibodies can target sites for attack by T cells. *Nature* 314, 628–631.
- Stein, C., Kellner, C., Kugler, M., Reiff, N., Mentz, K., Schwenkert, M., Stockmeyer, B., Mackensen, A., Fey, G.H., 2010. Novel conjugates of single-chain Fv antibody fragments specific for stem cell antigen CD123 mediate potent death of acute myeloid leukaemia cells. *Br. J. Haematol.* 148, 879–889.
- Taussig, D.C., Pearce, D.J., Simpson, C., Rohatiner, A.Z., Lister, T.A., Kelly, G., Luongo, J.L., Danet-Desnoyers, G.A., Bonnet, D., 2005. Hematopoietic stem cells express multiple myeloid markers: implications for the origin and targeted therapy of acute myeloid leukemia. *Blood* 106, 4086–4092.
- Teachey, D.T., Rheingold, S.R., Maude, S.L., Zugmaier, G., Barrett, D.M., Seif, A.E., Nichols, K.E., Suppa, E.K., Kalos, M., Berg, R.A., Fitzgerald, J.C., Aplenc, R., Gore, L., Grupp, S.A., 2013. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood* 121, 5154–5157.
- Topp, M.S., Gökbuget, N., Stein, A.S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R.C., Dombret, H., Fielding, A.K., Heffner, L., Larson, R.A., Neumann, S., Foa, R., Litzow, M., Ribera, J., Rambaldi, A., Schiller, G., Bruggemann, M., Horst, H.A., Holland, C., Jia, C., Maniar, T., Huber, B., Nagorsen, D., Forman, S.J., Kantarjian, H.M., 2014. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 16, 57–66.
- Topp, M.S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Degenhardt, E., Goebeler, M.E., Klinger, M., Neumann, S.A., Horst, H.A., Raff, T., Viardot, A., Stelljes, M., Schaich, M., Kohne-Volland, R., Brüggemann, M., Ottmann, O.G., Burmeister, T., Baeuerle, P.A., Nagorsen, D., Schmidt, M., Einsele, H., Riethmüller, G., Kneba, M., Hoelzer, D., Kufer, P., Bargou, R.C., 2012. Long-term follow-up of hematological relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 120, 5185–5187.
- Topp, M.S., Kufer, P., Gökbuget, N., Goebeler, M., Klinger, M., Neumann, S., Horst, H.A., Raff, T., Viardot, A., Schmid, M., Stelljes, M., Schaich, M., Degenhardt, E., Kohne-Volland, R., Brüggemann, M., Ottmann, O., Pfeifer, H., Burmeister, T., Nagorsen, D., Schmidt, M., Lutterbuesse, R., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Kneba, M., Einsele, H., Riethmüller, G., Hoelzer, D., Zugmaier, G., Bargou, R.C., 2011. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J. Clin. Oncol.* 29, 2493–2498.
- Van der Velden, V.H., Corral, L., Valsecchi, M.G., Jansen, M.W., De Lorenzo, P., Cazzaniga, G., Panzer-Grumayer, E.R., Schrappe, M., Schrauder, A., Meyer, C., Marschalek, R., Nigro, L.L., Metzler, M., Basso, G., Mann, G., Den Boer, M.L., Biondi, A., Pieters, R., Van Dongen, J.J., Interfant-99 Study Group, 2009. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 23, 1073–1079.
- Walter, R.B., 2014. Biting back: BiTE antibodies as a promising therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Rev. Hematol.* 7, 317–319.
- Walter, R.B., Appelbaum, F.R., Estey, E.H., Bernstein, I.D., 2012. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood* 119, 6198–6208.
- Whitlock, J., von Stackelberg, A., Handgretinger, R., Locatelli, F., Rizzari, C., Trippett, T.M., Borkhardt, A., O'Brien, M.M., Rheingold, S.R., Gore, L., 2014. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): a phase 1/2 study. *Int. Soc. Paediatric Oncol. Annu. Congr.*

Тревога и депрессия у детей после окончания терапии по поводу острого лимфобластного лейкоза

Данные нового исследования, опубликованного в журнале *Cancer**, показывают, что большинство детей, завершивших терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), могут испытывать тревогу или депрессию.

В этом исследовании значительно больший процент детей, завершивших лечение по поводу ОЛЛ, имели симптомы эмоционального расстройства по сравнению с общей популяцией, несмотря на то, что родители описывали эмоциональное поведение своего ребенка как нормальное.

С учетом этих данных исследователи под руководством А.С. Kunin-Batson из HealthPartners Institute (Minnesota) рекомендуют «быстрое выявление симптомов тревоги и депрессии и принятие эффективных мер с самого начала лечения в отношении детей, которые проявляют симптомы дистресса (например, снижение стресса на основе осознания проблемы, когнитивно-поведенческие терапевтические подходы), что может помочь снизить долгосрочное эмоциональное расстройство».

А.С. Kunin-Batson и ее коллеги включили в исследование 160 детей в возрасте от 2 до 9 лет с диагнозом ОЛЛ группы стандартного риска, получающих лечение по протоколу AALL0331 Детской онкологической группы США (Children's Oncology Groups, COG). Родителей просили оценить эмоционально-поведенческие функции детей, а также меры по преодолению данных проблем и функционирование семьи через 1, 6 и 12 мес после установления диагноза, а затем повторно через 3 мес после окончания терапии.

В общей популяции частота встречаемости детей с риском возникновения или клинически значимой тревогой и депрессией составляет около 15 %. В отличие от общей популяции участники исследования в 24 % случаев продемонстрировали высокий риск развития или клинически значимые появления тревоги ($p = 0,028$) и в 29 % имели клинически значимое увеличение частоты встречаемости депрессии ($p = 0,001$).

Исследователи обнаружили, что уровень тревожности снижался, начиная с 1 до 12 мес от момента постановки диагноза, но увеличивался на 3-м месяце после окончания терапии. Показатели депрессии были достаточно одинаковыми во всех временных точках, в которых в исследовании проводилась оценка.

У детей, включенных в исследование, которые имели более высокие показатели тревожности на 1-м месяце от момента постановки диагноза, в 4 раза чаще отме-

чалось повышение уровня тревожности на 3-м месяце наблюдения после окончания терапии (отношение шансов (ОШ) 4,1 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,31–12,73); $p = 0,022$). Кроме того, дети с более высоким уровнем депрессии через 6 мес после постановки диагноза имели в 8 раз выше шансы сохранить депрессивное состояние на 3-м месяце после завершения лечения (ОШ 7,88 (95 % ДИ 2,61–23,81); $p = 0,0002$).

Оценка предикторов депрессии и тревоги показала, что в испаноязычных семьях вероятность развития симптомов тревоги и депрессии ($p = 0,047$) была выше по сравнению с семьями, где основным языком является английский.

«Хотя испанская шкала BASC-2 является утвержденной и широко признанной для измерения настроения/поведения детей из испаноязычных семей, вполне возможно, что эта находка может отражать тонкие различия в оценке данных состояний в связи с переводом шкалы и/или культурные различия в восприятии информации», — говорят исследователи.

Кроме того, нарушенное функционирование семьи было связано с сочетанием симптомов тревоги и депрессии и повышенным уровнем депрессии.

«Значительный процент детей, переживших ОЛЛ, испытывают постоянное чувство тревоги и депрессии после завершения лечения», — пишут исследователи. «Регулярная проверка уровня стресса и оценка способа преодоления данных проблем и общего функционирования семьи являются важными методами, с помощью которых можно выявить детей и семьи, которым может потребоваться более высокий уровень социально-психологической помощи, включающий в том числе всестороннюю оценку и адресную поддержку во время/после лечения».

Комментарий заведующей отделением клинической психологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Алины Евгеньевны Хаин:

«Современный подход к оказанию медицинской помощи в педиатрии предполагает интеграцию психосоциального подхода как в последующие за основным лечением реабилитационные программы, так и с момента первого знакомства с семьей. В детской гематологии/онкологии последнее десятилетие активно ставится вопрос о необходимости разработки единых, основанных на результатах проведенных исследований стандартов психологической работы

*Kunin-Batson A.S., Lu X., Balsamo L. et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study. *Cancer* 2016. [Epub ahead of print].

с пациентом и членами его семьи. Основой данной работы является ранняя диагностика уровня эмоционального дистресса как у ребенка, так и у ухаживающего за ним родителя, а также потребности семьи в психологической помощи. Несмотря на достаточно большое число накопленных данных, сохраняется необходимость проведения специализированных исследований особенностей психологической адаптации у пациентов с гематологическими/онкологическими

заболеваниями с учетом специфики заболевания, видов и этапов лечения. Использование лонгитюдного подхода, сочетания количественных и качественных методов, оценки различных параметров адаптации и перспектив различных участников лечебного процесса (пациент—родитель—персонал) позволит специалистам более полно анализировать как факторы риска эмоционального дистресса, так и факторы устойчивости к стрессу (резальянса)».

Ранний скрининг с использованием магнитно-резонансной томографии снижает риск смерти от рака молочной железы у пациентов, перенесших в детстве лимфому Ходжкина

Исследователи из Онкологического центра принцессы Маргарет (Princess Margaret Cancer Centre) подтвердили эффективность скрининговых исследований, показавших, что ранний скрининг при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) помогает снизить смертность от рака молочной железы (РМЖ) у женщин, переживших в детстве лимфому Ходжкина (ЛХ) и которым проводилось облучение грудной клетки.

«Результаты исследования, опубликованные в *Journal of the National Cancer Institute**, основываются на клинической работе, которая продемонстрировала, что при проведении МРТ возможно выявление на ранних стадиях РМЖ у молодых женщин, которые не достигли еще того возраста, когда начинается стандартный скрининг этого заболевания», — говорит ведущий исследователь, радиолог-онколог, доктор David Hodgson из Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network.

«Если вы — молодая женщина, которая получала лучевую терапию (ЛТ) на область грудной клетки в детском или подростковом возрасте по поводу ЛХ или по какой-либо другой причине, вы должны обсудить с вашим семейным врачом или онкологом вопрос о начале скрининга РМЖ гораздо раньше, чем большинство женщин», — рассказывает D. Hodgson.

По его оценкам, с 1990-х годов в Северной Америке проживают тысячи пациентов, перенесших ЛХ, которым проводилась ЛТ на область грудной клетки, и они не знают, что подвергаются риску развития рака и должны проходить ранний скрининг. «Многие из них являются женщинами, которые получали ЛТ с большим захватом здоровых тканей и в более высоких дозах, чем используются в настоящее время, но даже для недавно пролеченных пациентов скрининг должен помочь снизить риск смерти от РМЖ».

Команда исследователей под руководством доктора Hodgson собрала опубликованную информацию о десятках исследований, посвященных риску развития РМЖ у женщин, переживших в детстве ЛХ, оценке чувствительности различных видов скрининга РМЖ, а также анализу причин, по которым женщины соглашаются пройти скрининг, когда их об этом спрашивают.

Исследователи использовали математические модели для количественной оценки эффективности раннего скрининга (в возрасте до 25 лет — для женщин, которые получили ЛТ на область грудной клетки в подростковом возрасте). Они обнаружили, что с помощью маммографии около 260 женщин, получавших терапию по поводу ЛХ в детстве, должны были бы быть приглашены для раннего скрининга РМЖ, чтобы предотвратить 1 смерть от этого заболевания. Это существенно отличается от широко одобренных программ скрининга для женщин в возрасте от 50 лет и старше, для которых требуется обследование (скрининг), примерно 300–1300 женщин, чтобы предотвратить 1 смерть от РМЖ. Следует отметить, что использование МРТ значительно улучшило эффективность по сравнению с маммографией и уменьшило число женщин, нуждающихся в скрининге для того, чтобы предотвратить 1 смерть от РМЖ, до 80.

*Hodgson D.C., Cotton C., Crystal P. et al. *Impact of early breast cancer screening on mortality among young survivors of childhood Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer 2016;108(7). Print 2016 Jul.*

Биология папилломавирусной инфекции и канцерогенеза эпителиальных клеток кожи и слизистых

А.Г. Румянцев

*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1*

Контактные данные: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru

В лекции представлены современные данные по биологии папилломавирусной инфекции и влиянию ее на канцерогенез. Дано определение папилломавируса и его краткие характеристики, типы и история открытия и изучения. Представлены клинические симптомы и диагностические исследования, позволяющие обнаружить вирус. Показаны данные, которые могут свидетельствовать о роли вируса в канцерогенезе, а также пути профилактики инфекции как метода протекции.

Ключевые слова: папилломавирус, инфекция, вирус, симптомы, риск, канцерогенез, история изучения

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-33-37

Biology of human papillomavirus infection and carcinogenesis of epithelial cells of the skin and mucous membranes

A.G. Rumyantsev

*Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

The lecture presents current data on the biology of HPV infection and its influence on carcinogenesis. The definition of HPV and its brief characteristics, types and history of finding and study. We present the clinical symptoms and diagnostic studies to detect the virus. Showing information that may indicate the role of viruses in carcinogenesis, as well as ways to prevent infection as a method of protection.

Key words: papillomavirus, infection, virus, symptoms, risk, carcinogenesis, history of research

Термином «инфекция», как правило, обозначают инфекционное заболевание, заразное начало или процесс проникновения микроорганизма в макроорганизм. Поскольку вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, то в основе их взаимодействия с организмом лежит инфекция конкретной клетки-мишени. Это ключевой вопрос патогенеза любой вирусной инфекции конкретной клетки, так как внеклеточный вирус биологически инертен. Второй ключевой вопрос, какова биология ДНК или РНК вируса, уровень их базовой специфичности и, соответственно, всеядности по отношению к разным биологическим объектам и разнообразию клеточных популяций.

Папилломавирусы относятся к семейству *Papovaviridae*, геном которого представляет собой кольцевую молекулу двунитчатой ДНК с молекулярной массой 3–5 мегадальтон, мишенью которых являются эпителиальные клетки всех видов млекопитающих и птиц. Они видоспецифичны, описано более 120 типов папилломавирусов, причем по понятным причинам 100 из них — у человека.

Таксономически вирусы папиллом выделяют в семейство *Papillomaviridae*, которое подразделяется на роды (они обозначаются греческими буквами — a, b, c, d и др.), виды (обозначаются арабскими цифрами и буквой рода, например, a7, b7 и др.), типы (обозначаются арабскими цифрами, например, 6, 11, 16, 18 и др.). Принято выделять «кожные», тропные к ороговевающему эпителию типы (в основном роды b и d) и «слизистые», т. е. тропные к слизистым оболочкам (род a) типы вируса. Среди последних, в зависимости от их способности или неспособности оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия, выделяют подгруппы низкого (в основном виды a1, a8, a10) и высокого канцерогенного риска (виды a5, a7, a9). Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что к группе высокого риска принадлежат типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Типы 6 и 11, возможно, также являются канцерогенными.

Типы вируса папилломы человека (ВПЧ) как высокого, так и низкого риска способны, воздействуя на клетки эпителия, вызывать развитие классических

проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) — остроконечных кондилом гениталий, а также дисплазий/неоплазий слизистой влагалища, шейки матки, прямой кишки разной степени (для обозначения которых используются аббревиатуры LSIL или CIN — от англ. low grade squamous cell intraepithelial lesion и cervical intraepithelial neoplasia соответственно). Типы высокого онкогенного риска отличает способность оказывать трансформирующее воздействие на эпителиоциты, приводя к развитию предраковых изменений (дисплазий умеренной и высокой степени тяжести, LSIL или CIN 2, 3) и собственно рака. Развитие дисплазий необязательно сопровождается появлением остроконечных кондилом.

Патогенез инфекционной природы папиллом кожи был сформулирован более 120 лет назад. Экспериментальную попытку проверить эту гипотезу предприняли англичане J. M^o Fedyeau и F. Hobday в 1896 г., которые с помощью бесклеточных фильтратов, полученных из бородавок собак, провели успешное заражение других. У зараженных особей развились папилломы. В 1907 г. итальянский исследователь G. Ciuffo путем самозаражения продемонстрировал инфекционность бесклеточного фильтрата, полученного из бородавок человека. В течение века клиническая характеристика ПВИ, ее диагностика и лечение стали широко известными для врачей и пациентов.

Инкубационный период ПВИ колеблется от 1 до 12 мес (в среднем — 3 мес). Клинические проявления ПВИ гениталий могут быть различными: остроконечные кондиломы, папилломы с экзофитным ростом, плоские папилломы. Кондиломы представляют собой бородавчатые возвышения, которые могут быть единичными, но чаще множественными, слившимися в группы и напоминающими цветную капусту или петушинные гребни. Их поверхность покрыта многослойным плоским эпителием, нередко с ороговением. Особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается при беременности, у подростков и у ВИЧ-инфицированных индивидов (развитие гигантской опухоли Бушке—Левенштейна). Вполне естественно, что широкое распространение ПВИ у взрослых не могло не отразиться на увеличении показателей заболеваемости ПВИ среди детей. Данные современных методов исследования показали, что папилломавирусные поражения у детей связаны с теми же типами ВПЧ, что и у взрослых, но в силу физиологических особенностей и незрелости защитных механизмов дети и подростки более уязвимы, чем взрослые.

Так, при прохождении через инфицированные родовые пути роженицы возможно заражение ПВИ ребенка с развитием ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза. Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при пораже-

нии гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз, вплоть до смертельного исхода от асфиксии. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. Многократная повторная эксцизия ларингеальных опухолей приводит к развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии, потере способности говорить, усугублению хронической респираторной гипоксемии. При прогрессировании и распространении опухоли в дистальные дыхательные пути заболевание часто заканчивается фатальным исходом.

Клиническая диагностика остроконечных кондилом и папиллом обычно не вызывает затруднений, если это не ранняя стадия заболевания, когда образования малых размеров, или не «атипичная» форма ВПЧ. Основным методом диагностики является цитологический. Обнаружение койлоцитов, трансэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации и базальноклеточной гиперплазии в биоптате считается подтверждением ПВИ гениталий. Широко используется определение ДНК 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) в соскобе цервикального канала, уретры или в моче. Внедряется в практику метод амплификации нуклеиновых кислот. Серологическим методом диагностики определяется наличие антител против вирусоспецифичных протеинов E2, E6 и E7, наличие которых является маркером текущей инфекции. Для этого используется ELISA — тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами E6 и E7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии ПВИ и цервикальных неоплазий.

Установлено, что регрессия ВПЧ-обусловленных повреждений напрямую зависит от состояния Т-клеточного иммунитета и что нейтрализующие антитела блокируют распространение вирусной инфекции. И хотя часто ВПЧ-обусловленные образования самостоятельно поддаются регрессии, у многих, особенно у лиц с иммунодефицитами, ПВИ приобретают персистирующий характер и способны к реинфекции. Резистентность ВПЧ к лечению связана с особенностью строения вируса, позволяющей длительно персистировать в организме. Сложный цикл внутриядерной репликации, возможность существования инфекции в эписомальной и интегрированной формах, трудности изучения патогенеза вируса на биологических моделях обуславливают отсутствие патогенетической терапии ПВИ на сегодняшний день.

Представление о ВПЧ как причине рака формировались, прежде всего, в ходе исследований, посвященных изучению рака шейки матки (РШМ), — второго по частоте после рака молочной железы онкологического заболевания у женщин. Предположение о том, что РШМ представляет собой заболевание, передаваемое половым путем, высказал еще в 1842 г. итальянский врач А. D. Rigoni-Stern. Но только в последние 40 лет лауреат Нобелевской премии Н. Hausen и его сотрудники получили экспериментальные данные о связи РШМ и ВПЧ. Ими обнаружен генетический материал ВПЧ в подавляющем большинстве биопсий из образцов РШМ, проклонированы и охарактеризованы ВПЧ 2 наиболее распространенных типов — 16-го и 18-го. Была показана интеграция вирусного генома в хромосомы клетки-хозяина, а также избирательная транскрипция вирусных онкогенов *E6* и *E7*. Помимо плоскоклеточного РШМ, при котором практически в 100 % опухолей обнаруживается генетический материал ВПЧ высокого риска, на сегодня твердо установлено участие этих вирусов в индукции некоторых других форм рака: вульвы, влагалища, прямой кишки, полового члена, ротовой полости, ротоглотки (в частности, миндалин и основания языка). Помимо форм рака, перечисленных выше, этиологически, вероятно, связаны с ВПЧ высокого риска и отдельные случаи рака гортани и слизистой оболочки глаза. Ведется проверка возможного участия этих вирусов в индукции ряда других форм рака (пищевода, легких, толстой кишки, яичников, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, носовых синусов).

Наиболее подробно события, происходящие после заражения эпителиальных клеток ВПЧ высокого риска, изучены для плоскоклеточного эпителия шейки матки. После заражения эпителиальных клеток базального слоя вирус может персистировать в так называемой латентной стадии: темп репликации вирусного генома соответствует темпу репликации ДНК клетки хозяина. Вирусный генетический материал присутствует в этих клетках в виде эписомы, т. е. он не интегрирован в хромосомы клетки-хозяина. Зрелые частицы вируса образуются только в клетках, достигших стадии терминальной дифференцировки, и в момент слущивания/гибели клетки выделяются на поверхность эпителиального слоя. При контакте этого эпителия с эпителием другого, незараженного человека может произойти заражение последнего. Таким образом, на этой стадии вирус практически не вызывает гибели клеток хозяина (так называемого цитопатического эффекта) — клетки, достигшие стадии терминальной дифференцировки, в любом случае обречены погибнуть: по мере созревания они слущиваются с поверхности. Так, принося минимум вреда хозяину, вирус имеет возможность эволюционировать вместе с ним.

Более 80 % инфицированных женщин освобождаются от ВПЧ в течение 9–15 мес от момента заражения без проведения каких бы то ни было лечебных процедур. Однако иногда репликация и транскрипция вирусного генома выходят из-под контроля клетки-хозяина, находящейся в составе базального или парабазального слоев эпителия. Это ведет к экспрессии вирусных онкогенов в таких клетках. Резко возрастает генетическая нестабильность клеток. Образуются дисплазии (последовательно: слабые, умеренные и тяжелые — CIN 1, CIN 2, CIN 3 соответственно). Могут возникнуть очаги трансформации. Инфекция приводит к развитию предрака у малой части инфицированных женщин (менее 0,5 %).

Дисплазии также могут самопроизвольно регрессировать, причем этому процессу подвержены более 90 % всех дисплазий, лишь очень небольшая их часть после длительного латентного периода превращается в злокачественные опухоли. Латентный период между заражением ВПЧ высокого риска и образованием злокачественной опухоли может составлять от 5 до 30 и более лет (в среднем — около 20 лет).

Для поддержания трансформированного фенотипа клетки эпителия шейки матки необходима постоянная экспрессия вирусных онкогенов *E6* и *E7* ВПЧ высокого риска. Кодированные ими белки *E6* и *E7* обладают способностью связываться со многими белками клетки-хозяина и нарушать их нормальное функционирование. Возможные механизмы онкогенеза ВПЧ приведены ниже.

1. Онкобелок *E6* ВПЧ способен взаимодействовать с супрессором опухолевого роста *p53*, что ведет к быстрой протеосомной деградации последнего. Без этого в клетке нарушается механизм апоптоза. Кроме того, онкобелок *E6* ВПЧ активирует транскрипцию гена, кодирующего каталитическую субъединицу теломеразы, *hTERT*. Тем самым клетка получает возможность достраивать теломерные районы хромосом и благодаря этому избегает репликативного старения. Клетка становится «бессмертной» (происходит так называемая иммортализация клетки).

2. Онкобелок *E7* ВПЧ взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы (БРБ). БРБ регулирует активность транскрипционных факторов семейства *E2F*. Связывание *E7* с БРБ необходимо вирусу для обеспечения возможности реплицировать собственный геном в клетке, достигшей стадии терминальной дифференцировки. *E7*, связываясь с БРБ, вызывает протеосомную деградацию белка. В результате этого клетки беспрепятственно преодолевают рестриктивную точку *G1/S*-клеточного цикла, деления.

Таким образом, оба онкобелка (*E6* и *E7*) резко повышают нестабильность генома клетки-хозяина. Это достигается несколькими способами. Во-первых,

в p53-дефектной клетке нарушаются процессы репарации генома и резко возрастает частота генных мутаций. Кроме того, благодаря способности онкобелка E7 нарушать удвоение центриолей в клеточной популяции, появляются многополюсные митозы. Их результатом являются анеуплоидные клетки.

Эффективность ранней диагностики РШМ резко возросла с внедрением цитологического исследования клеток вагинального мазка, известного как тест Папаниколау (Pap-тест), однако вероятность как ложнопозитивных, так и ложнонегативных диагнозов остается высокой. Не привели к созданию надежного теста для прогноза возникновения РШМ попытки выявления ДНК ВПЧ высокого риска в ПЦР: рак *in situ* и инвазивный РШМ развиваются лишь у небольшой части женщин, у которых выявлены ДНК ВПЧ – позитивные слабые дисплазии эпителия шейки матки (CIN 1). Таким образом, вопреки надежде на высокую чувствительность ПЦР, специфичность диагностики оказалась низкой.

Развитие рака у небольшого процента инфицированных женщин, длительный латентный период и отсутствие четких стадий прогрессии заболевания свидетельствуют о том, что инфекция ВПЧ высокого риска является необходимой, но не достаточной для развития РШМ. Очевидно, что роль вирусной инфекции сводится к запуску многостадийного процесса трансформации, который в значительной степени контролируется клеточными факторами. Эти факторы до конца не изучены. На сегодня среди них принято выделять 3 группы. Это, во-первых, факторы, связанные с модификацией клеточных генов, влияющих на презентацию вирусных антигенов. Вторая группа факторов связана с сигнальными каскадами, усиливающими подавление транскрипции вирусных онкогенов и функционирование вирусных онкобелков. Факторы, включаемые в 3-ю группу, непосредственно влияют на персистенцию вирусной ДНК, усиление транскрипции вирусных онкогенов путем модификации вирусных промоторов либо вызывают амплификацию вирусной ДНК.

Попытки усовершенствовать раннюю диагностику РШМ в настоящее время сосредоточены на поиске генов зараженной ВПЧ высокого риска клетки-хозяина, экспрессия которых в дисплазиях и карциномах необратимо меняется под действием онкобелков вируса. Выявлены десятки таких генов – потенциальных кандидатов на роль маркеров для диагностики РШМ.

Наиболее полно изучен ген *INK4a* (синонимы: *CDKN2A*, *MTS1*, *INK4a/ARF*), кодирующий белок p16^{INK4a}, являющийся ингибитором циклин-D-зависимых киназ CDK4/6. Белок p16^{INK4a} препятствует фосфорилированию БРБ, кодируемого геном чувствительности к ретинобластоме. В гипофосфорилированной форме супрессор опухолевого роста БРБ удержи-

вает клетку в стадии G1 митотического цикла, препятствуя началу репликативного синтеза.

При дисплазиях и карциномах шейки матки доля p16^{INK4a}-позитивных образцов увеличивается в следующем ряду: CIN 1 > CIN 2 > CIN 3 > инвазивный рак. Сравнивая прогностическую ценность разных клеточных индикаторов цервикального канцерогенеза, таких как p16^{INK4a}, p14ARF, p53, PCNA, Ki-67, циклин E, CDC6 и MCM5, исследователи отметили особую надежность именно p16^{INK4a} в качестве маркера для ранней диагностики РШМ. В настоящее время иммуногистохимический тест на p16^{INK4a} является общепризнанным ранним диагностическим маркером ВПЧ-индуцированного канцерогенеза.

Заключение

ВПЧ так называемых типов высокого риска являются биологическими канцерогенами. Они вызывают РШМ и некоторые другие формы рака эпителия кожи и слизистых. От момента заражения до момента выявления злокачественной опухоли у пациента проходят многие годы, а в ряде случаев – десятилетия.

Для того чтобы из нормальной клетки возникла раковая, необходима экспрессия 2 генов вирусного генома – *E6* и *E7*. Эти гены называют вирусными онкогенами. Белковые продукты этих генов, онкобелки E6 и E7, нарушают функционирование нескольких важнейших клеточных белков, контролирующих размножение клеток, процессы репарации, апоптоза и ряд других. В эпителиальных клетках, в которых экспрессируются онкогены *E6* и *E7*, резко нарастает генетическая нестабильность: учащаются генные мутации, структурные aberrации хромосом, а также нарушения числа хромосом. Это сильно увеличивает генетическую неоднородность клеточной популяции и ускоряет прогрессию новообразования.

В целом в процессе онкогенеза, индуцированного ВПЧ высокого риска, нарушается экспрессия многих генов клетки-хозяина. Тем не менее главные этапы этого процесса единообразны. Так, онкобелок E6 вируса связывается с белком-супрессором опухолевого роста p53 клетки-хозяина, а онкобелок E7 вируса – с клеточным белком-супрессором опухолевого роста БРБ. В результате этих взаимодействий p53 и БРБ быстро деградируют. Одновременная утрата сразу 2 важнейших белков, охраняющих клетку от злокачественного перерождения, ведет к нарушению генетического контроля клеточного цикла, репарации хромосом, апоптоза, функционирования центриолей, а также ряда других процессов.

В нормальной клетке БРБ подавляет транскрипцию клеточного гена *INK4a*. Утрата этого белка клеткой, в которой присутствует вирусный онкобелок E7, ведет к многократной активации транскрипции *INK4a*. В такой клетке резко увеличивается содержание белка

p16^{INK4a}, кодируемого *INK4a*. Обнаружение клеток, содержащих p16^{INK4a}, при иммунохимическом окрашивании материалов, получаемых из влагалища и цервикального канала женщин, у которых выявлены дисплазии шейки матки p16^{INK4a}-специфичными антителами, является надежным индикатором того, что эти

клетки вовлечены в процесс злокачественного перерождения. Феномен гиперэкспрессии белка p16^{INK4a} лег в основу иммунохимического теста, который широко применяется в ранней диагностике РШМ. Этот тест может быть использован и для дифференциальной диагностики дисплазий, папиллом и рака других локализаций.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011. Vol. 100. 502 p.

Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам 19–20 июня 2016 г. (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва)

19–20 июня 2016 г. на базе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоится Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам (ПИД).

Профессура: выдающиеся специалисты в области диагностики и лечения ПИД из России, Европы и США.
Язык Школы: английский.

Предварительная программа Школы:

- лекции приглашенных профессоров по ключевым вопросам диагностики и терапии ПИД;
- презентации клинических случаев слушателями Школы с последующим обсуждением с профессорами и коллегами.

К участию в Школе приглашаются врачи и врачи-ординаторы, начинающие карьеру в области клинической иммунологии (независимо от возраста).

Заявки присылать по электронной почте pidrussia@gmail.com.

ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере «Российского журнала детской гематологии и онкологии» мы представляем вам лекцию по важной теме – терапии хронического болевого синдрома у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, требующих паллиативной помощи. Данная лекция была прочитана во Владимире 19 ноября 2015 г. в рамках семинаров по программе «Дальние регионы».

Особенности хронического болевого синдрома в паллиативной педиатрии

А.В. Пшонкин

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Вадимович Пшонкин alexey.pshonkin@gmail.com

В настоящее время паллиативная педиатрия в Российской Федерации находится на этапе становления. Только в прошлом году в апреле был издан приказ Министерства здравоохранения о порядке оказания паллиативной помощи детям, в котором обосновано существование паллиативной педиатрии как отдельной службы. Онкологические терминальные пациенты составляют около 20–30 % всех курируемых детей в паллиативной педиатрии, однако именно они попадают под опеку сразу в тяжелом состоянии, с множеством медицинских проблем после выписки из онкологических отделений, где получали лечение по основному заболеванию. Одной из ведущих проблем, которая в основном определяет качество жизни ребенка за чертой консилиума о некурабельности, является болевой синдром.

Ключевые слова: хроническая боль, паллиативная помощь, дети, качество жизни, болевой синдром

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-38-45

Features of chronic pain in pediatric palliative

A.V. Pshonkin

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Palliative therapy for pediatric patients in Russian Federation is at stage of formation nowadays. Only in the April of previous year the Ministry of Health order on palliative care for children was issued. The separate existence of palliative care for children is indicated in this order. Oncological patients in terminal condition is about 20–30 % of all children require palliative care. But they always enter the palliative care program in severe situation after the treatment in oncological departments with a lot of medical problems. One of the main problems that determine quality of life of child after the decision on incurability is pain syndrome.

Key words: chronic pain, palliative care, children, quality of life, pain syndrome

Для каждого клинициста, врача-педиатра пациент, пришедший с жалобами на боль, является особым. С таким больным следует тщательно разбираться, необходимо назначать обследования, с ним нужно поговорить. И в итоге решить проблему, избавив пациента от возникшего болевого синдрома в зависимости от причины, которая его вызвала.

Почему этот нехитрый алгоритм диагностики и лечения практически не работает, когда мы говорим о пациенте, который находится на этапе паллиативной помощи в педиатрии? Несмотря на то, что практически каждый ребенок, который умирает от онкологического заболевания, страдает от хронического болевого синдрома. При этом его распространенность в терминальной стадии неонкологических заболеваний также является значимой проблемой – и при муковисцидозе, и при тяжелых врожденных пороках развития, и при детском церебральном параличе, и при синдроме приобретенной иммунной недостаточности, и при нейродегенеративных заболеваниях встречается болевой синдром.

Данные статистики по Российской Федерации (РФ) подтверждаются коллегами из различных стран, в частности из Польши, Австралии, Великобритании, Японии, США, Германии, где оценивали распространенность болевого синдрома у паллиативных пациентов в возрасте до 18 лет. Мы видим, что 75 % больных страдали от болевого синдрома. В 2008 г. был проведен интересный опрос, в котором участвовали родители 50 детей, умерших от онкологических заболеваний. Было задано 3 вопроса:

1. Что беспокоило ребенка в последние 7 дней его жизни?
2. Что беспокоило ребенка в последний день его жизни?
3. Какая терапия, по мнению родителей, является наиболее эффективной для ребенка в этот период?

Около 70 % родителей отметили, что ведущим симптомом, который определял качество жизни ребенка в эти дни, была боль, а наиболее эффективной терапией, с их точки зрения, было адекватное анальгетическое сопровождение.

За несколько лет до этого был проведен похожий опрос родителей 123 пациентов с незлокачественными заболеваниями, которые курировались паллиативной службой. Опрос показал, что 60 % родителей отметили, что их ребенку знаком болевой синдром. И из этих 60 % подавляющее большинство сказали, что ведение болевого синдрома было неадекватным и недостаточным.

А что происходит в РФ? Показателен пример семьи, которая в 2014 г. попыталась получить наркотические препараты для своего ребенка, выписанного из федерального центра в связи с решением консилиума о некурабельности. Семья проживала в маленьком поселке вдали от районного центра, наблюдался ребенок

педиатром согласно рекомендациям федерального центра и при прогрессировании заболевания у него возник неконтролируемый болевой синдром. Врач-педиатр обратил на это внимание и согласился с необходимостью назначения наркотического препарата для адекватного ведения ребенка. При этом у данного специалиста не было допуска к выписке наркотических обезболивающих, и требовалась поездка в детскую районную поликлинику, где работает детский онколог, который мог выписать рецепт на наркотический анальгетик. Маме пришлось ехать за несколько десятков километров на прием к детскому онкологу в поликлинике, который согласился с необходимостью выписки препарата, но в поликлинике не оказалось лицензии на наркотические препараты, поэтому маме необходимо было ехать во взрослую поликлинику, где «взрослый» онколог должен был выписать лекарство. И родители едут за несколько сотен километров от места проживания ребенка к «взрослому» онкологу, который на самом деле имеет право согласиться или не согласиться с назначением детского онколога или педиатра, но в данной ситуации он согласился. Теперь он должен получить подтверждение от сотрудника Госнарконтроля, что «взрослый» онколог имеет право выписать рецепт ребенку, получает это разрешение, сообщает в детскую районную поликлинику детскому онкологу, родители едут туда и получают рецепт на препарат. Затем они едут снова во взрослую поликлинику для получения препарата, так как аптечный пункт, где выдаются наркотики, находится во взрослой поликлинике. Но в рецепте выписано такое количество ампул, которого нет в аптечном пункте, и им предложили приехать через несколько дней. Естественно они приехали и наконец получили этот наркотический препарат. Никто не отказал ребенку в наркотическом обезболивании – ни педиатр, ни детский онколог, ни «взрослый» онколог – лишь процесс выдачи занял практически 7 дней. Для нас это всего 7 дней, а для ребенка – это 7 дней мучений.

Еще есть проблема, с которой мы сталкиваемся каждый день, и связана она с преемственностью. То есть, если болевой синдром появился в пятницу вечером, возникает вопрос, кто будет выдавать наркотический препарат? Как правило, родителям в этом случае советуют использовать те средства, которые уже есть в наличии и ждать понедельника, когда проблема может быть решена. Но опять же, для нас это просто выходные, а для ребенка это 2 дня наедине с тяжелым болевым синдромом. И помимо явных причин, когда нельзя выписать препарат в выходные и праздничные дни, есть и нарушение преемственности внутри самой поликлиники, когда, например, заведующая поликлиникой обеспечивает выдачу наркотических препаратов ребенку. Но она уходит в отпуск, на ее место садится исполняющий обязанности, который не очень пони-

мает, каким образом необходимо выписывать наркотические препараты, и у ребенка возникает перерыв в выдаче анальгетиков. Это все реальные случаи, которых на самом деле можно было бы избежать и это в наших руках.

На примере работы нашей выездной региональной программы по ведению паллиативных онкологических пациентов, которая была создана при активной поддержке благотворительного фонда «Подари жизнь», мы видим, что только у одного из трех детей удается беспрепятственно, вовремя и грамотно назначить обезболивающую терапию. Зачастую требуется вмешательство полномочных представителей по правам ребенка в регионе, министров здравоохранения и многих других.

Для пациентов, которые страдают неонкологическими заболеваниями и находятся на курации паллиативной службы, получение наркотических препаратов еще большее «приключение». Хотя в Москве существует благотворительный фонд «Вера», который курирует около 300 пациентов с неонкологическими заболеваниями, требующими паллиативной помощи, часто требуется вмешательство Департамента здравоохранения г. Москвы, чтобы доказать, что ребенку оно необходимо.

Однако ведение хронического болевого синдрома у детей не является эксклюзивной проблемой в РФ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2012 г. признала тот факт, что боль у детей не распознается, игнорируется и часто отрицается. Проблема хронической боли — это проблема всего медицинского сообщества. В каждой стране свои трудности. У нас — это дефицит форм наркотических анальгетиков, которые мы можем предложить ребенку. Как правило, это инъекционный морфин или ампулы трамадола и, реже, капсульный вариант данного препарата.

Другая проблема заключается в том, что регионы закупают недостаточное количество анальгетиков. К сожалению, есть недостаток знаний у врачей по обезболиванию. Становится понятно — что толку, если есть морфин, но доктор не знает, как его назначить. Кроме того, существует определенный страх у врачей перед работой с наркотическими препаратами и это является одним из фактов неадекватного ведения болевого синдрома у детей.

Так, в 2014 г. было проведено анкетирование 123 врачей-онкологов, которым задали 15 вопросов по ведению хронического болевого синдрома. На вопрос, сколько существует ступеней лестницы обезбоживания в детской практике, правильный ответ дали только треть опрошиваемых. На вопрос, как перейти с морфина инъекционного на фентаниловый пластырь, правильно ответили 9 % респондентов. Таким образом, проблема образования сейчас стоит достаточно остро. Однако проведение паллиативной химиотерапии, которую должен осуществлять детский онколог, а не педиатр, — это профессиональный навык и прямая обя-

занность, а проблема обезбоживания — это общемедицинский вопрос и неважно, какая у тебя специальность, важно знать и понимать, как обеспечить пациента обезбоживанием. В настоящее время Министерство здравоохранения РФ пытается включить в программу обучения студентов в медицинских вузах блоки по обезболиванию и ведению хронического болевого синдрома, включают этот вопрос в программу сертификационных циклов по онкологии и гематологии.

Еще одной проблемой является то, что врач не всегда знает, где можно получить информацию. При этом полностью переведенные «Международные рекомендации по медикаментозному лечению хронического болевого синдрома у детей» легкодоступны (<http://www.rcpcf.ru/news/122.html>). Также специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева издали Методическое пособие по фармакотерапии персистирующей боли у детей и подростков, ее можно найти в разделе клинических рекомендации на сайте www.podgo.org. Эти рекомендации были приняты на V Межрегиональном совещании НОДГО. Данные стандарты паллиативной помощи в полном объеме были учтены при принятии Порядка оказания паллиативной помощи, который вступил в силу 14 апреля 2015 г.

Каковы же причины хронического болевого синдрома в онкологии? Их можно разделить на несколько групп. Это причины, обусловленные непосредственно опухолью (инфильтрация костей, мягких тканей и нервов); причины, ассоциированные с опухолевым процессом (боль как проявление паранеопластических синдромов, инвазивные грибковые инфекции, вирусные инфекции, возникающие в связи с изменением иммунного статуса). Несомненно, причиной болевого синдрома является и назначаемая ребенку специфическая терапия. Это боли после оперативного лечения (например, фантомные), боли, ассоциированные с лучевой терапией и боли, связанные с осложнением химиотерапии (например, мукозиты, энтероколиты).

Основное же отличие болевого синдрома у ребенка с онкологическим заболеванием заключается в том, что этот болевой синдром не является временным или преходящим, от него нет никакой биологической защиты в организме. Это патологический синдром, который истощает, забирает все силы. Он является основным из тех, которые определяют качество жизни ребенка в терминальном периоде.

При незлокачественном заболевании, требующем паллиативной помощи, спектр причин возникновения боли весьма разнообразен. Это может быть болевой синдром в животе, обусловленный проблемами желудочно-кишечного тракта, цистит (при применении мочевого катетера), мышечная боль (связанная с некомфортной позой лежачих пациентов и использованием неправильных кроватей), боли во рту (связанные

с трудностью поддержания гигиены), кожные боли, цефалгия или боли от проведения медицинских процедур.

Вне зависимости от характера причины описаны основные принципы ведения болевого синдрома, которые заключаются в том, что мы должны предотвращать и контролировать боль, и здесь следует работать мультидисциплинарной команде, которая состоит из нескольких специалистов.

Несомненно, важным является и то, что выраженный болевой синдром должен расцениваться медицинским персоналом как неотложная проблема, которая требует быстрого решения. Понимаю, что лечение первопричины боли достаточно сложно, особенно, когда мы понимаем инкурабельный статус заболевания. Мы должны прогнозировать и оперативно реагировать на болевой синдром от побочных эффектов терапии. Не менее важны и побочные действия от обезболивающих препаратов. Какая разница, как купирован болевой синдром, если ребенка тошнит от приема анальгетика? При назначении препарата мы должны понимать, какие побочные действия получим и как их можно предотвратить.

Мы должны применять «лестницу» детского обезболивания, которая была принята ВОЗ в 2012 г.

Важно отметить, что анальгетики не должны применяться по схеме «заболело—дал». Мы должны вводить препарат согласно его фармакологическим характеристикам. Если трамадол действует в течение 8 ч, значит ребенок должен получать препарат 1 раз в 8 ч. Очень важно избегать инвазивных болезненных способов введения анальгетических препаратов. Мы должны использовать опиоидные анальгетики в тех дозах, которые ребенка обезболивают. Не существует при терапии хронического болевого синдрома онкологического паллиативного ребенка верхней дозы наркотического препарата. Существует только та доза, которая его обезболивает и это прописано в паллиативном порядке, который принят Минздравом в России и соответствует международными рекомендациями. Кроме того, один из принципов — это комбинирование нефармакологических методов обезболивания, что требует консультации невролога, реабилитолога, которые могут назначить иглорефлексотерапию, массаж и другие варианты немедикаментозной терапии.

На рисунке представлена та самая «лестница» обезболивания ВОЗ в модификации 2015 г. Она была модифицирована следующим образом. До 2012 г. мы назначали на слабую боль нестероидные противовоспалительные препараты, при прогрессировании болевого синдрома мы имели право перейти на слабые опиоидные анальгетики и только потом на сильные. ВОЗ в 2015 г. исключила вторую ступень у детей, хотя у нас в стране и странах Восточной Европы мостиком между слабым и сильным обезболиванием является

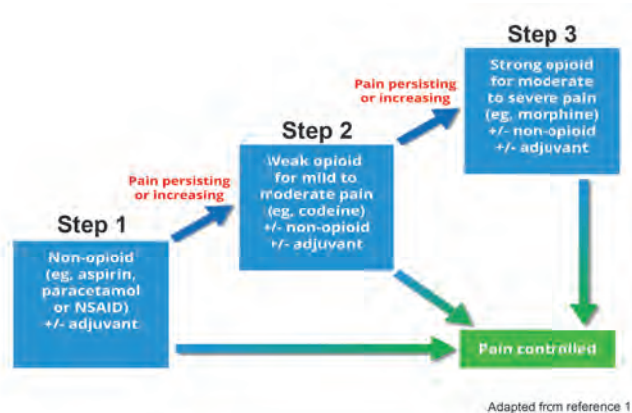


Рис. 1. «Лестница» обезболивания ВОЗ, модификация 2015 г.

трамадол, который относится к слабым наркотическим обезболивающим препаратам. ВОЗ решила, что это неправильно, так как нет доказательной базы, что трамадол безопасен и эффективен у детей при длительной обезболивающей терапии.

«Золотым стандартом» сильного опиоидного анальгетика признан морфин — это тот препарат, который является стартовым при переходе со слабых обезболивающих на сильные. Мы всегда должны начинать с морфина и с его инъекционной, короткой формы.

В табл. 1 представлены зарегистрированные в РФ наркотические анальгетики. К слабым препаратам относятся кодеин, нитрокодеин и трамадол. Комментируя таблицу, необходимо отметить, что пролонгированные формы морфина могут быть назначены только после подобранной суточной дозы короткого инъекционного морфина. Например, если ребенок получает 40 мг морфина инъекционного в сутки, разделенного на 4 введения по 10 мг каждые 6 ч, и эта доза является обезболивающей для него, мы имеем право пересчитать дозу для таблетированной формы в соотношении 1:3, т. е. 40 мг инъекционного морфина соответствует 120 мг пролонгированного морфина на 2 приема.

Также у нас зарегистрирован морфина гидрохлорид, который является той самой инъекционной формой, которую мы должны назначать при переходе со слабых обезболивающих препаратов на сильные.

И особенно хотелось бы остановиться на зарегистрированном наркотическом анальгетике промедоле. Он категорически не рекомендован для терапии хронического болевого синдрома у детей. Он может применяться для терапии острого болевого синдрома не более 72 ч, что влечет за собой формирование нейротоксичных метаболитов, которые могут усилить болевой синдром, с которым мы боремся. Также из сильных наркотических анальгетиков зарегистрирован препарат фентанил, но, к сожалению, только с 18-летнего возраста, хотя это один из самых удобных вариантов, так как возможно его трансдермальное введение. За рube-

Таблица 1. Зарегистрированные в РФ наркотические анальгетики (начало)

№	Действующее вещество	Торговое название	Лекарственная форма	Возраст назначения	Действие	Комментарии	
<i>Слабые наркотические анальгетики</i>							
1	Кодеин (Codeine)	Кодеин	Субстанция	—	—	Не рекомендованы (с 2012 г.) ВОЗ для обезболивания у детей	
		Комбинированные препараты с кодеином	Таблетки	—	Короткое		
2	Дигидрокодеин* (Dihydrocodeine*)	ДГК Континус	Таблетка, дигидрокодеина 60 мг, 90 мг, 120 мг	С 12 лет	Пролонгированное		
3	Трамадол	Трамадол	Суппозитории 100 мг	С 12 лет С 14 лет С 1 года С 1 года	Короткое		
			Таблетки 100 мг Раствор внутрь 100 мг = 1 мл Раствор инъекции 50 мг = 1 мл				
<i>Сильные наркотические анальгетики</i>							
4	Бупренорфин* (Buprenorphine*)	Бупренорфина гидрохлорид	Субстанция	—	—		
		Нопан	Сублингвальная таблетка, бупренорфина 0,2 мг в 1 таб	С 12 лет	Короткое		
		Транстек	Трансдермальный пластырь, бупренорфина 20 мг в 1 шт	С 18 лет	Пролонгированное		
		Бупранал®	Раствор для инъекций, бупренорфина 0,3 мг в 1 мл	С 16 лет	Короткое		
5	Морфина сульфат	М-Эслон	Капсула, морфина 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг	С 15 лет	Пролонгированное		
		Морфина сульфат	Капсула, морфина 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг	С 15 лет	Пролонгированное		
		Скенап®	Капсула, морфина 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг	С 2,5 лет	Пролонгированное	Только для поддержания обезболивания, нужен подбор дозы морфина короткого действия, не подходит для купирования «прорывной» боли	
		МСТ Континус	Капсула, морфина 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг	С 7 лет	Пролонгированное		
6	Морфина гидрохлорид (Morphine)	Морфина гидрохлорид	Субстанция	—	—		
		Морфина гидрохлорид	Раствор для инъекций, морфина 0,01 г в 1 мл	С 2 лет	Короткое	4–6 инъекций в день	
7	Пропионилфенилэр фтоксиэтилпиперидин (Propionilphenyleto xethylpiperidine)	Просидол	Буккальная таблетка, просидола 0,02 г	С 18 лет	Короткое		
8	Пиритрамид* (Piritramide*)	Дипидолор	Раствор для инъекций, пиритрамида 15 мг в 2 мл	С 18 лет	Короткое		
9	Ремифентанил* (Remifentanil*)	Ултива®	Порошок для инъекций, ремифентанила 1 мг, 2 мг или 5 мг во флаконе	—	Короткое		
10	Морфин + кодеин + наркотин + папаверин + тебаин	Омнопон	Раствор для инъекций, 10 мг в 1 мл и 20 мг в 1 мл	С 18 лет	Короткое		

Таблица 1. Зарегистрированные в РФ наркотические анальгетики (окончание)

№	Действующее вещество	Торговое название	Лекарственная форма	Возраст назначения	Действие	Комментарии
11	Тримеперидин* (Trimeperidine*)	Промедол	Таблетка, промедола 0,025 г	С 2 лет	Короткое	У детей – только при острой боли
		Промедол	Раствор для инъекций, промедола 0,01 г в 1 мл, 0,02 г в 1 мл	–	Короткое	
12	Фентанил* (Fentanyl*)	Луналдин®	Таблетки подъязычные, фентанила 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 600 мкг, 800 мкг	С 18 лет	Короткое	
		Дюрогезик®/ Дюрогезик® Матрикс	Трансдермальный пластырь, фентанила (12,5 мкг/ч), 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч 100 мкг/ч	С 18 лет	Пролонгированное	
		Фендивия	Трансдермальный пластырь, фентанила (12,5 мкг/ч), 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч 100 мкг/ч	С 18 лет	Пролонгированное	
		Фентадол® Матрикс/Резервуар	Трансдермальный пластырь	С 18 лет	Пролонгированное	
		Фентанил (Phentanyl)	Раствор для инъекций, фентанила 0,05 мг в 1 мл	–	Короткое	Премедикация, вводный наркоз
		Фентанила цитрат	Субстанция	–	–	

жом для терапии хронического болевого синдрома фентанил разрешен к применению с 1 года. На выездной службе региональной программы по ведению паллиативных пациентов с благотворительным фондом «Подари жизнь» мы обосновывали назначение Дюрогезика (т. е. фентанила в трансдермальных формах) для ребенка. Потому что иногда это бывает одним из наиболее удобных способов контроля болевого синдрома.

Также ВОЗ в «лестнице» обезболивания указывает на то, что сильный опиоидный анальгетик – это базовое обезболивание, но сильные опиоиды плохо контролируют так называемую нейропатическую боль, – боль, обусловленную непосредственным воздействием опухоли на нервные окончания. Для того чтобы контролировать этот тип боли, мы должны применять адьюванты.

Все препараты, которые рекомендует ВОЗ для терапии нейропатической боли, зарегистрированы в РФ (табл. 2). Я бы хотел остановиться на дексаметазоне, который представлен в таблице адьювантов и ВОЗ его расценивает как адьювант для сильных опиоидов. Но он разрешен к терапии болевого синдрома только в том случае, если боль ассоциирована с повышенным внутричерепным давлением или есть непосредственное сдавление спинного мозга опухолью. Но мы дексаметазон назначаем не только как адьювант для терапии болевого синдрома, но также для купирования симптомов опухолевой интоксикации (повышенной потливости, температуры). Практически в 99 % случаев декса-

метазон идет в качестве сопроводительной терапии у ребенка с онкологическим заболеванием, требующего паллиативной помощи.

Однако существуют и альтернативные варианты обезболивания. Например, когда ребенок с саркомой бедренной кости находился дома под контролем педиатра и в связи с болевым синдромом получал комбинацию опиоидных анальгетиков без хорошего эффекта. В отделении ранней реабилитации ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева нам подсказали, что в этой ситуации можно применить так называемые тейпы – это специальный пластырь, который клеится по линии натяжения мышцы и при правильном наклеивании снимает локальное напряжение и тем самым убирает болевой синдром. Эта методика часто применяется в спортивной медицине. И вот приклеивание такого пластыря помогает избавить ребенка от болевого синдрома. Есть и другие варианты – например, применяемая в госпиталях Америки виртуальная реальность, которая, по данным коллег, позволяет снизить болевые ощущения на 30–50 %, что сопоставимо с действием сильных опиоидных анальгетиков.

Если мы не всегда понимаем, как тот или иной способ обезболивания работает, это не значит, что мы не можем его применять. Мы должны пробовать любой способ, если есть такая возможность.

Одним из самых современных подходов к терапии хронического болевого синдрома является так называемая контролируемая пациентом анальгезия. Когда

Таблица 2. Зарегистрированные в РФ адьюванты

№	Действующее вещество	Торговое название	Лекарственная форма	Возраст назначения	Действие	Комментарии
<i>Трициклические антидепрессанты (психоаналептики)</i>						
1	Амитриптилин	Амитриптилин Никомед	Таблетки 25 мг	С 6 лет	—	Для лечения энуреза, есть дозы и до 6 лет
		Амизол, триптизол	Таблетки 10 и 25 мг	С 12 лет	Противосудорожное	
<i>Габапентиноиды</i>						
2	Габапентин	Габагамма, Габапентин, Гапентек, Конвалис, Катэна, Нейронтин, Тебантин	Капсулы 300 мг, 400 мг Капсулы 100 мг Капсулы 100 мг	С 12 лет С 3 лет	Противосудорожное	Зарегистрирован как противоэпилептический препарат
3	Прегабалин	Прегабалин-Рихтер, Лирика	Капсулы 25, 50, 75 мг Капсулы 300 мг	С 17 лет	Противосудорожное	В связи с отсутствием данных не рекомендуется
<i>Блокаторы натриевых каналов/местные анестетики</i>						
4	Лидокаин	ЭМЛА (лидокаин + прилокаин)	Крем 5 г, пластырь	С 2 лет	Местная анестезия	
		Версатис	Пластырь	С 18 лет		
		Лидокаина гидрохлорид	Раствор для инъекций	Ограничение – детский возраст	Местная анестезия, антиаритмик	
		Луан	Гель	Младший возраст		
5	Глюкокортикоиды	Дексаметазон (таблетки)	Таблетки 0,5 мг Раствор для инъекций 4 мг = 1 мл	—		Не рекомендуется ВОЗ (2012 г.), только при повышении ВЧД и сдавлении спинного мозга
6	Антагонист N-methyl-D-aspartat-рецепторов – кетамин	Кеталар, Калипсол	Раствор для инъекций 10 мг = 1 мл Раствор для инъекций 500 мг = 10 мл	—	Наркотическое, анальгезирующее снотворное	ВОЗ (2012 г.): в субанестетической дозе эффективен в качестве адьюванта при лечении опиоидами рефрактерной нейропатической боли

назначена базовая обезболивающая терапия, при появлении прорывных болей помимо базового ребенок или его родители имеют возможность сделать болюс, т. е. короткое введение препарата, чтобы купировать прорывную боль. На выездной региональной программе мы часто применяем такой способ обезболивания, используя подкожные помпы, которые имеют кнопку болюса. Мы программируем суточную дозу морфина, проводится контроль, с какой кратностью и сколько раз можно сделать дополнительное введение препарата. У нас это воспринимается как что-то новое, хотя за границей это самый обычный способ обезболивания.

Кроме того, в зарубежных клиниках для контроля прорывных болей применяется короткодействующий фентанил. У нас, к сожалению, он не зарегистрирован. Но очень часто детям, которые приезжают из-за границы в паллиативной ситуации, рекомендуются щечные таблетки фентанила. Например, сами подростки принимают таблетку, когда понимают, что возникает болевой синдром, и нет необходимости ждать медицинского работника, который назначит ему коррекцию.

У нас единственной подвижкой вперед стало то, что Московский эндокринный завод пытается наладить производство пероральной формы морфина в ви-

де капель. Если у них получится это сделать, то детям будет намного проще, уйдут в прошлое подкожные введения препарата.

Завершая небольшой экскурс по терапии хронического болевого синдрома, хочется процитировать одного из ведущих специалистов по обезболиванию в паллиативной педиатрии Сатбир Сингх Джассала: «Единственное правило контроля над болью состоит в том, что нет никаких правил. Мы должны сделать все, чтоб этого болевого синдрома не было».

Также хочется сказать пару слов о региональной программе благотворительного фонда «Подари жизнь» по ведению паллиативных онкологических пациентов, поскольку мы все прекрасно понимаем, что у нас есть огромный пробел в паллиативной помощи детям. Как правило, вся ноша ведения такого пациента ложится на педиатра, а не онколога, который может быть очень далеко от ребенка. При создании данной программы были учтены основные проблемы, с которыми мы сталкиваемся в процессе помощи подобным пациентам. Мы осуществляем консультирование по методикам обезболивания, сопроводительной терапии, чтению образовательных лекций.

В идеале ребенок с онкологией на паллиативном этапе помощи должен быть вне стационара, никакие стены больницы не заменят ребенку дом, но для того чтобы он там находился, ему требуется специальное оборудование. Это может быть кислородный концентратор, кровать с противопролежневым матрасом и помпы для введения наркотических препаратов. Все это обеспечивается программой. И ко всему прочему должна быть связь родителей с врачом 24 ч в сутки, 7 дней в неделю. Также в рамках этой программы родители могут связаться с врачом и проконсультироваться по любому вопросу. Если мы не можем связаться с врачом по телефону, мы можем выехать по месту жительства ребенка и вместе с врачом оценить, что происходит и скорректировать проводимую терапию. Данная программа работает для всех пациентов и неважно, из какого они региона. Ограничением является только возраст — от 0 до 25 лет.

Также мы консультируем пациентов и докторов, которые ведут больных, получающих паллиативную химиотерапию. Сейчас у нас на курации находится более 80 детей из 54 регионов и с апреля 2015 г. по настоящее время мы осуществили около 60 выездов в регионы. В этой программе работает 2 координатора и 2 врача. Я являюсь одним из врачей этой программы.

Стандартизация в современной лучевой терапии пациентов детского возраста

А.В. Нечеснюк, Н.А. Виллих

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Владимирович Нечеснюк al.nechesnyuk@gmail.com

В современной медицине лучевая терапия играет важную роль в лечении целого ряда злокачественных заболеваний у детей. В статье подробно описана современная технологическая цепочка этапов лучевого лечения. Представлен опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: лучевая терапия, дети, злокачественные новообразования, радиационная терапия модулированной интенсивности, объемная модулированная дуговая терапия, томотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-46-49

Standardization in modern radiation therapy in pediatric patients

A.V. Nechesnyuk, N.A. Willich

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

In modern medicine radiotherapy plays an important role in treating a variety of malignant diseases in children. The article described in detail the chain of modern technological steps of radiation treatment. The experience of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev.

Key words: radiation therapy, children, malignant neoplasms, intensity-modulated radiotherapy, volumetric-modulated arc therapy, tomotherapy

Введение

Злокачественные опухоли у детей отличаются от таковых у взрослых. За последние 30 лет выживаемость детей, страдающих онкологическими заболеваниями, радикально изменилась. В настоящее время большинство педиатрических пациентов излечимы, и выживаемость в развитых странах при правильном лечении выросла с 50 до 80 % [1]. Успешное лечение от рака в детстве добавляет 50–60 лет к жизни. А это в свою очередь означает, что поздние побочные эффекты облучения, качество жизни пациентов, а также их социальная интеграция столь же важны, как и лечение.

Успехи в лечении связаны с развитием лекарственной терапии, хирургии, радиотерапии и выбором оптимального сочетания терапевтических модальностей. Ведущую роль в достижении высоких результатов лечения имеет развитие программной терапии, создание национальных и мультицентровых исследовательских групп.

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении раковых заболеваний у детей. Однако до сих пор радиотерапия у детей является проблемой для радиационного онколога. Радиация оказывает вредное воздействие на растущего ребенка и таким образом дик-

тует применение гораздо меньших доз, чем у взрослых. Это в свою очередь достигается применением лекарственной терапии и операции и требует тесного сотрудничества с детскими онкологами и хирургами.

Обезболивание и выбор правильного положения во время разметки и последующего лечения имеют большое значение у маленьких пациентов и требуют дополнительных усилий персонала, привлечения анестезиолога. Планирование полей излучения требует максимальной тщательности, чтобы сохранить дозы на здоровые органы и ткани на минимальном уровне. В настоящее время не существует таблиц толерантных доз для различных органов у детей, и чувствительность тканей к облучению меняется в процессе развития ребенка. И предсказать развитие осложнений ЛТ бывает крайне затруднительно.

К сожалению, наличие в клинике даже самого современного оборудования не всегда приводит к получению удовлетворительного результата. Так, первые организованные кооперативные исследования опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей в Германии привели к парадоксальным результатам. Результаты лечения пациентов в различных клиниках были

совершенно не сопоставимы из-за разных подходов к проведению лучевого этапа комплексной терапии [2]. То есть программа лечения была в каждом Центре одинакова, но методические стандарты ее реализации существенно отличались. Для получения сопоставимых результатов потребовалось создание определенных стандартов в радиотерапии этих больных. На методические ошибки в лечении опухолей ЦНС у детей указывают и авторы из различных медицинских центров Европы и США [3–6]. В современных протоколах лечения детей с опухолями ЦНС Германского общества педиатрической онкологии и гематологии (GPOH) предусмотрены экспертная оценка всех планов облучения, а также организованы пересмотры всей визуализации на предмет стадирования, пересмотр гистологических препаратов опухоли и цитологии ликвора.

В России даже внутри Центров, занимающихся радиотерапией, методики и подходы могут существенно отличаться в зависимости от личных установок, навыков и опыта лечащего врача [7]. Таким образом, первоочередной задачей организации работы отделения является создание «стандартной» программной терапии. Для возможности оценки результатов всего лечения необходима стандартизация всех этапов технологической цепочки ЛТ внутри Центра.

Отделение ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева начало свою работу в марте 2012 г. В отделении установлены рентгеновский компьютерный томограф GE LightSpeed для планирования облучения, 2 линейных ускорителя Elekta Synergy, аппарат TomoTherapy. За 4 года работы, к апрелю 2016 г., накоплен опыт лечения около 950 педиатрических пациентов. В отделении активно используются методики 3D-конформной радиотерапии, радиационная терапия модулированной интенсивности (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT), объемная модулированная дуговая терапия (Volumetric-Modulated Arc Therapy, VMAT), томотерапия (tomotherapy).

Технологическая цепочка этапов лучевого лечения обычна для всех клиник.

1. Принятие решения о проведении ЛТ на междисциплинарной конференции.
2. Консультация пациента в отделении и определение объемов, разовых и суммарных доз облучения.
3. Иммобилизация пациента.
4. Проведение разметочной компьютерной томографии (КТ).
5. Оконтуривание мишеней и органов риска.
6. Создание предписания для планирования облучения медицинскому физики.
7. Расчет лечебного плана.
8. Проверка лечебного плана на фантомах.
9. Лечение пациента.

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты для каждого этапа технологической цепочки.

Иммобилизация

Цель иммобилизации — создание определенных условий положения ребенка во время КТ-разметки и всего последующего курса облучения. Однозначность укладки пациента в первую очередь обеспечивается удобным и легко воспроизводимым его положением на лечебном столе. Необходимо уложить ребенка при разметке на КТ так, чтобы при последующих сеансах лечения ему было легко принимать это положение и не возникало потребности устроиться более комфортно уже во время облучения. Для этого необходимо успокоить ребенка, создать ему позитивный настрой и сориентировать его на неподвижное положение.

Наиболее значимым для уменьшения погрешностей укладки является иммобилизация пациента при помощи специальных устройств. Их можно условно разделить на стандартные, приспособленные для облучения мишени в определенной части человеческого тела (маммоборд, подставка под ноги и др.), и индивидуальные (термопластичная маска, вакуумный матрас), а также на инвазивную, неинвазивную жесткую и мягкую.

Самым распространенным устройством для иммобилизации головы и шеи является термопластичная маска. При контакте с теплой водой лист из термопластика становится гибким и принимает форму лица пациента, одновременно маска фиксируется на подголовнике, который составляет часть лечебного стола.

Наиболее популярным средством иммобилизации тела является вакуумный матрас, заполненный мелкими полиуретановыми гранулами, которые прессуются между собой при откачке воздуха, и матрас принимает форму тела пациента.

Наиболее точными устройствами иммобилизации головы являются стереотаксическая рамка с инвазивной фиксацией (рамка закрепляется винтами непосредственно к костям черепа пациента) или с использованием жесткого кольца с маской и прикусочным блоком. Помимо функции стабилизации укладки пациента стереотаксическая рамка используется для задания координат опухоли в пространстве относительно рамки. При такой фиксации и условии, что опухоль не смещается внутри черепной коробки допустимо применение нулевого отступа на планируемом объеме мишени (Planning Target Volume, PTV) [8, 9].

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты выбора фиксирующих приспособлений для различных локализаций мишени. В качестве индивидуальных фиксирующих приспособлений используются различные термопластичные маски, вакуумные матрасы, а также стандартные приспособления (WingStep, BreastStep и др.). Выбор фиксирующих приспособлений определяется положением пациента во время облучения, необходимостью наркоза, локализацией и протяженностью мишени, длительностью курса лечения. Так, при профилактическом

облучении головного мозга у пациентов с лейкозами (длительность курса обычно около 1,5 нед) мы используем термопластичные маски с макроперфорацией, при облучении пациентов с опухолями ЦНС (длительность курса до 7 нед) — более плотную маску с микроперфорацией, для стереотаксического облучения — двойные плотные маски, маски с прикусывательным блоком.

Разметка на КТ выполняется в положении последующего лечения с использованием фиксирующих приспособлений. В отделении разработаны различные низкодозные протоколы сканирования в зависимости от диагноза. Рентгенлаборант и врач выбирают необходимый вариант из предлагаемых томографом. Созданы протоколы для всех возможных вариантов облучения пациентов.

Оконтуривание является наиболее ответственным этапом планирования лечения. На полученной серии разметочных КТ-грамм врач на каждом срезе вводит контуры определяемой опухоли — GTV (Gross Tumor Volume, измеряемый объем опухоли) — и критических органов. При необходимости мы используем другие, более информативные диагностические изображения (при опухолях ЦНС обязательно совмещаем данные КТ-разметки с магнитно-резонансной томографией в режимах T1, T2, FLAIR; при лимфомах используем позитронно-эмиссионную томографию и др.). Необходимый отступ на субклиническое распространение опухоли — CTV (Clinical Target Volume, клинический объем мишени) — создаем в соответствии с предписанным лечебным протоколом. Это тот объем, который *мы хотим облучать*, к которому мы хотим подвести планируемую дозу.

После создания контуров CTV мы учитываем физиологические смещения мишени внутри тела пациента (дыхательный цикл вызывает смещение мишени в области грудной клетки и брюшной полости, наполнение мочевого пузыря и прямой кишки — в области малого таза), а также эффекты всех возможных геометрических погрешностей укладки пациента. Так мы получаем PTV. PTV — это геометрическое понятие, которое учитывает эффекты всех возможных геометрических погрешностей укладки пациента и движений мишени. CTV всегда должен лежать внутри PTV. И это тот объем, который *мы вынуждены облучать*. Именно на PTV мы предписываем разовые и суммарные дозы, когда формулируем задание для медицинского физика. Для определения необходимых отступов на смещение мишени в отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ведется исследовательская работа, задача которой сократить объем мишени и тем самым уменьшить предполагаемый объем тканей, получающий большую дозу радиации.

Для сокращения объема PTV мы применяем контроль положения пациента и мишени непосредственно на лечебном столе перед сеансом облучения, используя получение трехмерных рентгеновских изображений (КТ в коническом пучке, Cone Beam Computed Tomography — СВСТ). При получении таких изображе-

ний рентгеновская трубка, размещенная на линейном ускорителе, делает оборот вокруг расположенного в положении лечения пациента. Проходящий пучок рентгеновского излучения регистрируется на панели электронно-оптического преобразователя. Полученные КТ-граммы сравниваются с референсной разметочной КТ-граммой. После этого мы корректируем положение пациента, смещая лечебный стол ускорителя.

СВСТ мы выполняем в первые 4 сеанса, после чего определяется и корректируется систематическая ошибка положения пациента, далее контроль выполняется еженедельно. Все параметры смещений регистрируем. На аппарате TomoTherapy перед каждым сеансом облучения проводится сканирование области облучения мегавольтным низкоэнергетичным пучком. По полученным мегавольтным КТ-граммам корректируется положение пациента и мишени.

В отделении ведется база данных смещений пациентов в зависимости от локализации опухоли, возраста и укладки больного, применяемой фиксации, наркоза и других параметров. В последующем мы надеемся индивидуализировать отступы для конкретного пациента. На основании оценки текущих результатов в отделении приняты стандарты отступов при облучении мишени в области головы — 4 мм, в области живота, таза и грудной клетки — 7 мм [10].

Для создания *предписания плана облучения* в отделении разработана специальная форма, в которой указываются мишени, разовые и суммарные дозы облучения, допустимая дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани.

Планирование облучения

Далеко не всегда при планировании облучения изодозный контур предписанной дозы совпадает с PTV. И вот тот объем, который получает дозу, сопоставимую с дозой в PTV, называют лечебным объемом (Treated Volume, TV). Таким образом, лечебный объем — это то, что мы облучаем.

Наиболее сложной проблемой в современной радиотерапии является сокращение лечебного объема. К сожалению, это достижимо только при применении самого современного дорогостоящего оборудования и самых сложных методик облучения. Необходимо составить план облучения таким образом, чтобы мишень облучалась равномерно в предписанной дозе, и создать при этом высокий градиент дозы сразу за пределами PTV. Это достигается облучением с большого количества направлений. Все пучки концентрируют дозу непосредственно в области PTV.

При 3D-конформной радиотерапии облучение проводят обычно с 3–5 направлений. Оси всех пучков направлены в одну точку — изоцентр. Форма пучка соответствует контуру мишени. Сложная форма пучка на современных линейных ускорителях достигается применением многолепестковых коллиматоров.

Методики IMRT заключаются в том, что в процессе облучения с каждого направления доза к PTV доставляется неравномерно за счет движения лепестков многолепесткового коллиматора. При этом на какие-то участки мишени направляется бóльшая, а на какие-то — меньшая доза. И при облучении с нескольких направлений создается сложное по конфигурации дозное распределение, соответствующее форме мишени. Для создания большего градиента дозы за пределами мишени применяется большое количество полей, обычно 7–9. Чем больше количество полей, тем больший градиент дозы можно достичь. Условно бесконечное количество полей реализуется при вращении гентри ускорителя во время облучения. При VMAT меняться могут не только положение лепестков коллиматора, но и мощность дозы облучения, скорость вращения.

Интересное решение IMRT-технологии предложили разработчики аппарата для томотерапии (TomoTherapy). Внешне он очень похож на спиральный компьютерный томограф, только вместо рентгеновской диагностической трубки установили небольшой линейный ускоритель, который выдает веерный пучок излучения. Ускоритель вращается вокруг пациента, лечебный стол аппарата вместе с пациентом, фиксированным к столу, смещается вдоль оси стола. Таким образом происходит спиральное облучение. При этом участки тела, не подлежащие облучению, экранируются многолепестковым коллиматором, через который проходит пучок излучения. При облучении на томотерапии врач не ограничен максимальным размером поля 40 см, как на линейном ускорителе. Максимально возможная протяженность мишени составляет 135 см. И при облучении мишеней более 40 см отсутствует необходимость стыковки полей, которая при планировании облучения образует «горячие» зоны переоблучения, которые опасны увеличением количества лучевых повреждений, и «холодные» зоны низкой дозы, ведущие к увеличению количества рецидивов.

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева медицинский физик, планируя методику облучения, также руководствуется стандартами для наиболее часто встречающихся локализаций мишени. При облучении опухоли в области головы и шеи — это VMAT, при краниоспинальном облучении ребенка под наркозом спинной мозг облучается с 3 направлений IMRT, при положении пациента на животе — это 3D-конформная ЛТ, при облучении рослых детей планирование проводится на томотерапию. В 2015 г. более половины пациентов получали облучение с применением методик VMAT либо TomoTherapy.

Оценка планов проводится по следующим критериям: покрытие мишени, $D_{\text{mean}} = D100\%$. Для 3D-конформной ЛТ: дозу в 98 % от предписанной получает не менее 95 % объема PTV, $D_{\text{max}} < 107\%$. Для IMRT-планов: дозу 98 % от предписанной получает не менее 95 % объема PTV, дозу 107 % получает не более 2 % объема PTV. Нагрузка на критические органы оценивается на основании рекомендаций группы QUANTEC [11] или особых указаний протокола.

Все планы IMRT, VMAT, TomoTherapy и большинство планов конформного облучения проверяются на фантомах. После этого пациент может приступить к лечению. На первой укладке больного помимо среднего медицинского персонала обязательно присутствуют врач и медицинский физик для контроля над правильностью реализации рассчитанного плана.

Таким образом, на основании представлений о современных тенденциях развития радиотерапии в отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты для каждого этапа технологической цепочки. Стандарты рассматриваются как развивающаяся система: результаты работы периодически оцениваются и на основании сделанных выводов мы вносим коррективы в свою работу. Унифицированный подход позволяет корректно оценивать результаты всей лечебной работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- Kortmann R.D., Timmermann B., Kiihl J. et al. HIT '91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis. Results of the quality assurance program. *Strahlenther Onkol* 1999;175(4):162–9.
- Carrie C., Alapetite C., Mere P. et al. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study: the contribution of radiotherapy technique to tumour relapse. *The French Medulloblastoma Group. Radiother Oncol* 1992;24(2):77–81.
- Miralbell R., Bleher A., Huguenin P. et al. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):523–9.
- Grabenbauer G.G., Beck J.D., Erhardt J. et al. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol* 1996;19(1):73–7.
- Jereb B., Reid A., Ahuja R.K. Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer* 1982;50(12):2941–7.
- Molokov A.A., Polikutina M.N. Positioning errors of radiation therapy on radiosurgery Linac Axeesse, Elekta. Oral presentation. 3rd Eastern European Users Meeting September 24–28 in Burgas, Bulgaria.
- International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 50: Prescribing and Reporting Photon Beam Therapy, 1993;1:1–72.
- International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999;1:1–8.
- Alcorn S.R., Chen M.J., Claude L. et al. Practice patterns of photon and proton pediatric image guided radiation treatment: Results from an International Pediatric Research Consortium. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(5):336–41.
- Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109–22.

Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы)

Кайлаш, Ю.Н. Ликарь

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь Yury.Likar@fcho-moscow.ru

На момент постановки диагноза приблизительно у 50 % пациентов с нейробластомой (НБ) определяется распространенная форма заболевания. Поэтому правильное стадирование с использованием методов лучевой диагностики и ядерной медицины имеет важнейшее значение у таких больных. Метайодбензилгуанидин (МЙБГ) является аналогом норадреналина и это идеальный туморотропный препарат для визуализации опухолевых клеток, экспрессирующих переносчики норадреналина. К основным недостаткам сцинтиграфии с МЙБГ следует отнести ограниченное пространственное разрешение, низкую чувствительность при диагностике опухолей малых размеров, существование НБ, клетки которых не накапливают МЙБГ, длительность исследования и необходимость выполнения нескольких протоколов сканирования. Позитронно-эмиссионная томография с соответствующим радиофармпрепаратом может стать хорошей альтернативой сцинтиграфии с МЙБГ и помочь при сомнительных и противоречивых результатах.

Ключевые слова: нейробластома, сцинтиграфия, метайодбензилгуанидин, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56

Advantages and disadvantages of nuclear medicine techniques used in the diagnosis of patients with neuroblastoma (a review)

Kailash, Yu.N. Likar

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

About the 50 % of patients with neuroblastoma (NB) suffered from generalized form of disease at the moment of diagnosis establishing. So, the correct staging with the usage of methods of radiation diagnosis and nuclear medicine is very important in this setting. Meta-iodobenzyl guanidine (MIBG) is an analogue of noradrenalin so this is the ideal tumortropic drug for visualization of cells expresses carriers of noradrenalin. Main problems of method of MIBG scintigraphy are the limited spatial resolution, low sensitivity during the diagnosis of small-sized tumours, presence of NB without MIBG accumulation, duration of scanning and necessity of several scanning protocols. Positron-emission tomography with consequent radiopharmaceuticals can be good alternative way in comparison with routine scintigraphy with MIBG to help in case of doubtful and contradictory results.

Key words: neuroblastoma, scintigraphy, metaiodobenzylguanidine, positron emission tomography

Нейробластома (НБ) является одной из наиболее частых экстракраниальных солидных опухолей у детей (8 % всех злокачественных образований) и занимает 1-е место у детей первого года жизни среди всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [1, 2]. На момент постановки диагноза приблизительно у 50 % пациентов с НБ определяется распространенная форма заболевания [3]. Высокая частота метастатического поражения и уникальное биологическое поведение опухоли — способность к спонтанной регрессии и дифференцировке в доброкачественные опухоли или стремительный агрессивный рост с метастазированием — диктуют необходимость широкого

использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования для диагностики заболевания, стадирования, оценки ответа на терапию и диагностики рецидива.

Неинвазивная визуализация у пациентов с НБ базируется на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов ядерной медицины, таких как сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), связанным с ^{123}I или ^{131}I (^{123}I -МЙБГ/ ^{131}I -МЙБГ), и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами (РФП) [4, 5]. КТ и МРТ обладают высокой

чувствительностью в определении первичной опухоли, позволяют достаточно точно визуализировать ее расположение относительно анатомически важных структур и оценить распространенность процесса (распространение опухоли в спинномозговой канал, метастатическое поражение печени и др.), но данные методы не обладают специфичностью [6, 7]. Методы ядерной медицины и в первую очередь сцинтиграфия с МЙБГ играют большую роль как для подтверждения нейрогенного генеза опухоли, так и при оценке распространения процесса [8, 9]. Кроме того, они позволяют оценить жизнеспособность опухолевых клеток, что помогает в понимании поведения опухоли и способствует созданию новых терапевтических подходов. В настоящем обзоре мы остановимся на основных преимуществах и недостатках давно и широко используемых методов ядерной медицины (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ) у пациентов с НБ, а также представим относительно новые (ПЭТ с различными РФП).

В конце 70-х годов XX века в медицинском центре Мичиганского университета был создан МЙБГ, меченый радиоактивным йодом для визуализации мозгового вещества надпочечников и его заболеваний [10, 11]. МЙБГ как аналог норадреналина является субстратом для мембранных переносчиков норадреналина (NET), благодаря чему он и попадает в клетку. Далее с помощью везикулярного моноаминного переносчика (VMAT) РФП накапливается в нейросекреторных пузырьках внутри терминальных отделов симпатических ганглиев и в опухолях, растущих из клеток нейрогенной природы (таблица) [12–14]. Диагностические и клинические протоколы использования ^{123}I -МЙБГ и/или ^{131}I -МЙБГ достаточно хорошо изучены и показали свою значимость в клинической практике для диагностики, стадирования, планирования и проведения радиотерапии у пациентов с НБ [15–18]. Существующие различия в физических и дозиметрических свойствах между ^{123}I и ^{131}I привели к преимущественному использованию ^{123}I -МЙБГ в диагностических протоколах, а ^{131}I -МЙБГ – в протоколах радиотерапии. Так, меньшая лучевая нагрузка, получаемая пациентом за исследование при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, позволяет вводить препарат в дозах, достаточных для выполнения протокола ОФЭКТ. Получаемые томографические изображения области интереса с помощью этого протокола в некоторых случаях существенно повышают диагностическую значимость исследования. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ варьируют, но превышает 92 % и 94 % соответственно [15–18].

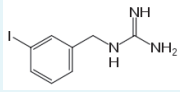
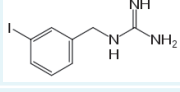
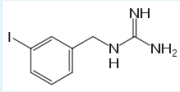
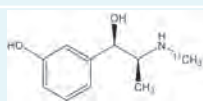
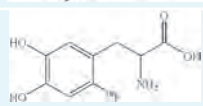
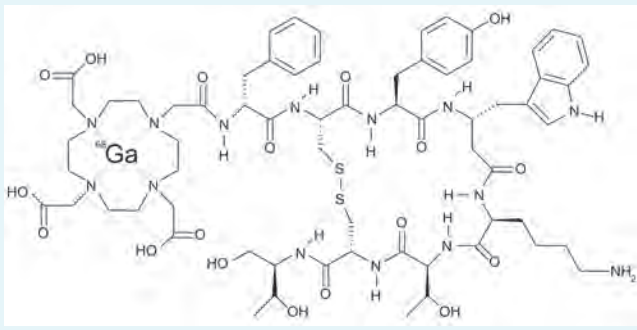
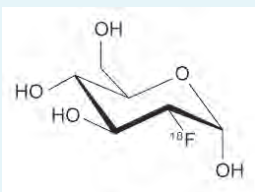
К сожалению, высокая чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ не исключают наличие ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Основные причины, приводящие к появлению ложноотрицательных результатов, – это фарма-

кологическое влияние различных препаратов, уникальное биологическое поведение опухоли (способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли), выполнение исследования после начала полихимиотерапии, костные метастазы [19–22]. Дополнительно, согласно данным литературы, приблизительно у 10 % пациентов клетки НБ не накапливают МЙБГ, что также приводит к ложноотрицательным результатам [23]. В настоящее время нет полного понимания механизма отсутствия накопления РФП на молекулярном уровне. Существует предположение, что, подвергаясь дедифференцировке, клетки НБ могут терять NET или VMAT, что и влияет на накопление препарата в клетке [14]. Основные причины, приводящие к появлению ложноположительных результатов, – это физиологическое накопление в слюнных железах и сердце по причине их симпатической иннервации, печени из-за метаболизма препарата и неспецифическое накопление РФП в органах мочевыделительной системы и желудочно-кишечной системы [24, 25].

Знание и понимание этих причин, правильная подготовка пациента, соблюдение протокола исследования и включение в протокол ОФЭКТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), позволяет свести ложноотрицательные и ложноположительные результаты к минимуму. Методика выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ подробно изложена в рекомендациях Европейского и Американского обществ ядерной медицины [26, 27] и коротко представлена далее: а) подготовка пациента к исследованию включает отмену ряда лекарственных препаратов, влияющих на накопление ^{123}I -МЙБГ (блокаторы β -адренорецепторов, кальциевых каналов, симпатомиметики и симпатолитики, нейролептики, антидепрессанты); блокада (насыщение) щитовидной железы препаратом йода; б) ^{123}I -МЙБГ вводят внутривенно в дозе 5 МБк/кг, приблизительно через 24 ч выполняется исследование в режиме «все тело» при скорости движения стола 5 см/мин, статическое исследование головы в боковых проекциях – 5 мин; в) протокол ОФЭКТ рекомендуется выполнять в режиме 3° – 30 с на матрицу 128×128 .

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволяет достаточно хорошо визуализировать патологическую опухолевую ткань там, где нет выраженного физиологического накопления препарата (в норме МЙБГ не накапливается в костях и мягких тканях). Поэтому данный метод превосходит большинство других в диагностике распространения процесса, особенно в определении костномозгового поражения. Так, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике костномозгового поражения превосходит таковую при КТ или МРТ [28]. Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволяет не только определить анатомическую локализацию патологического очага накопления ^{123}I -МЙБГ, но и дает возможность дифференцировать

Используемые РФП и методы ядерной медицины для функциональной визуализации НБ

Механизм накопления	РФП	Структура	Методы визуализации	T _{1/2}
Метаболизм катехоламинов	¹²³ I-МЙБГ		Сцинтиграфия (+ ОФЭКТ)	13 ч
	¹³¹ I-МЙБГ		Сцинтиграфия (+ ОФЭКТ)	8 дней
	¹²⁴ I-МЙБГ		ПЭТ	4 дня
	¹¹ C-DED		ПЭТ	20 мин
	¹⁸ F-FDOPA		ПЭТ	110 мин
Захват соматостатинов	⁶⁸ Ga-DOTA-peptides		ПЭТ	68 мин
Метаболизм глюкозы	¹⁸ F-ФДГ		ПЭТ	110 мин

Примечание. ¹¹C-DED – гидроксиэфедрин, меченный ¹¹C; ¹⁸F-FDOPA – дигидроксифенилаланин, меченный ¹⁸F; ⁶⁸Ga – галлий; ¹⁸F-ФДГ – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная КТ.

патологический очаг накопления в образовании от физиологического накопления препарата (например, в чашечно-лоханочной системе, неизменном надпочечнике, кишечнике или очаге контаминации), что и снижает частоту ложноположительных результатов [29]. Еще одним преимуществом использования протокола ОФЭКТ/КТ является лучшая контрастность получаемых совмещенных изображений по сравнению с плоскостным изображением, что позволяет выявлять накопление низкой интенсивности в небольших по размеру образованиях или при накоплениях низкой интенсивности [18]. К сожалению, не всегда удается достоверно определить наличие патологического оча-

га накопления (например, в печени – по причине физиологически выраженного, неомогенного накопления препарата) [30] или в образованиях, лежащих за пределами разрешающей способности метода (пространственное разрешение составляет около 1 см), даже по ОФЭКТ/КТ-совмещенным изображениям. По этой причине визуализация метастатического поражения лимфатических узлов, метастатического поражения печени, верификация накопления РФП в небольшой остаточной опухоли (после нерадикального удаления) и опухолях малых размеров, часто встречающихся при синдроме опсоклонус-миоклонус, вызывает большие сложности [23].

Несмотря на отсутствие возможности количественной оценки при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, мы наблюдаем исчезновение патологических очагов накопления (всех или некоторых) при выполнении исследования в процессе лечения. Поэтому для пациентов с 4-й стадией НБ было предложено использовать полуколичественный метод оценки терапевтического ответа [31]. В. Decarolis et al. в своей работе показали, что, используя полуколичественный метод, можно определить пациентов с неблагоприятным прогнозом как на этапе инициальной диагностики, так и во время индукционной терапии [32].

Существующие недостатки скинтиграфии с МЙБГ в виде ложноположительных или ложноотрицательных результатов и наличие около 10 % пациентов с НБ, клетки которой не накапливают ^{123}I -МЙБГ, способствуют поиску других методов ядерной медицины, обладающих более высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из таких методов может стать ПЭТ/КТ. В настоящее время широко изучается эффективность ПЭТ/КТ с различными РФП (см. таблицу) у пациентов с НБ.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, отражая метаболическое состояние клеток, предоставляет информацию о злокачественном потенциале заболевания. ^{18}F -ФДГ, как и глюкоза, попадает в клетку при помощи переносчиков глюкозы, далее под воздействием гексокиназы фосфорилируется до ^{18}F -ФДГ-6-фосфата и накапливается в клетке, так как не включается в гликолиз и гликогенез (см. таблицу).

Количество публикаций по использованию ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ непрерывно растет, но показания для использования данного метода диагностики до сих пор четко не определены. В ряде исследований изучали роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ для стадирования, оценки ответа на терапию (после индукции и/или консолидации), рецидива заболевания и при наблюдении [33–44]. Было показано, что по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превосходила скинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с 1-й и 2-й стадией заболевания и у больных с 3-й и 4-й стадией в тех случаях, когда клетки опухоли не накапливали ^{123}I -МЙБГ или накопление было сомнительным [34]. Однако скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показала свое превосходство по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в диагностике костномозгового поражения у пациентов с 4-й стадией НБ [34, 35]. Было отмечено, что диагностическая значимость скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ выше у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ) или терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), и у больных с краниальными метастазами по причине выраженного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге (при терапии Г-КСФ) и в клетках головного мозга [34, 35]. Из-за этих же причин (физиологическое накопление

^{18}F -ФДГ в головном мозге и костях скелета при терапии Г-КСФ и ХТ) диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была ниже скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в оценке ответа на терапию и диагностике рецидива у пациентов из группы высокого риска [35, 36]. Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет достаточно эффективно осуществлять мониторинг ответа на терапию у пациентов с НБ, не накапливающей ^{123}I -МЙБГ [37].

Появление новых очагов при рецидиве заболевания (не были выявлены при инициальном исследовании) или отсутствие некоторых инициальных очагов поражения при диагностике рецидива — это те трудности, с которыми встречаются врачи при интерпретации исследования с ^{123}I -МЙБГ у пациентов, находящихся под наблюдением после окончания терапии по поводу НБ [38–41]. Поэтому вопросы касательно чувствительности используемого метода исследования всегда актуальны: 1) мы не визуализируем инициальные очаги — их действительно нет?; 2) это действительно новые очаги при рецидиве заболевания или чувствительность использованного метода не позволила выявить их при первичном исследовании? В 2 работах была выполнена оценка потенциального значения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у таких пациентов. В.Н. Kushner et al. показали диагностическую важность мультимодального подхода и предположили, что у пациентов с отсутствием краниальных метастазов выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и пункции костного мозга может быть достаточно в периоде наблюдения [42]. Н.И. Melzer et al. в своей работе показали, что проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в период наблюдения может быть полезно, если скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные результаты. Так, чувствительность скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 50 % и 78 %, а специфичность — 75 % и 92 % соответственно [43]. Кроме эффективной диагностики основного заболевания и его распространения было показано, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут иметь прогностическое значение у пациентов группы высокого риска, которым показано проведение терапии с ^{131}I -МЙБГ. Так, высокая метаболическая активность первичного образования или оставшихся метастатических очагов была идентифицирована как плохой прогностический фактор и ассоциирована со снижением выживаемости [36].

Несмотря на основные ограничения, связанные с выраженным физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в головном мозге и неспецифическим накоплением в костном мозге при проведении ХТ и терапии Г-КСФ (влияние последних может быть нивелировано при правильном планировании сроков исследования), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть эффективно использована у пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МЙБГ, или когда скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные

результаты (включая корреляцию с КТ и МРТ). Для определения взаимосвязи между интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ и выживаемостью необходимо проведение большого проспективного исследования.

Высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов на клетках нейроэндокринных опухолей, включая и клетки НБ, дает возможность применять методы ядерной медицины с использованием радионуклидов (как для скинтиграфии, так и для ПЭТ), связанных с молекулой аналога соматостатина [45, 46]. Аналоги соматостатина связываются с соматостатиновыми рецепторами, как и сам гормон, и после связывания с рецептором путем эндоцитоза попадают в эндосомы/лизосомы клетки (см. таблицу).

Созданные ранее РФП на основе аналогов соматостатиновых рецепторов, связанных с индием (^{111}In), не показали своего диагностического преимущества при сравнении со скинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ [47]. Синтез и использование РФП аналогов соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga , для ПЭТ/КТ привело к улучшению чувствительности и специфичности при визуализации нейроэндокринных опухолей. А. Kroiss et al. показали, что скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС имели равную чувствительность в диагностике нейрогенных опухолей, но была получена более высокая чувствительность в диагностике отдельных очагов поражения при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [46]. Р. Joshi и V. Lele описали 2 успешных клинических случая диагностики НБ у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [48]. Эти данные актуальны еще и потому, что созданные молекулы аналоги соматостатина с различными радионуклидными метками могут быть использованы как в диагностических, так и терапевтических протоколах. В определенных клинических случаях пациенты, у которых отмечено накопление ^{68}Ga -DOTA-ТОС при ПЭТ/КТ-исследовании, могут рассматриваться как кандидаты на проведение радионуклидной терапии с использованием лютеция — ^{177}Lu -DOTA-TATE [46, 49].

Несмотря на то, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ или ПЭТ с аналогами соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga , имеет ряд преимуществ перед скинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, ни один из них не может считаться реальной заменой ^{123}I -МЙБГ. Основное ограничение связано с механизмом накопления данных РФП в клетках НБ (не отражают метаболизм катехоламинов при НБ). Поэтому ПЭТ с РФП, механизм накопления которых сходен с метаболизмом катехоламинов, выглядит более перспективным.

^{11}C -НED, являясь аналогом катехоламинов, обладает схожим механизмом транспорта (см. таблицу) и может быть использован для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей, симпатической нервной

системы и оценки иннервации миокарда [50, 51]. С. Franzius et al. сравнили эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C -НED и скинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с нейрогенными опухолями и показали, что оба метода обладают высокой чувствительностью — 96 % и 100 % соответственно. Однако у 1 больного при исследовании ПЭТ/КТ с ^{11}C -НED не был обнаружен рецидив опухоли в брюшной полости, и интенсивность накопления в некоторых очагах поражения уступала таковой при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ [52].

Несмотря на высокое пространственное разрешение, возможность выполнения исследования в день введения препарата, низкую лучевую нагрузку на критический орган (щитовидная железа), ПЭТ с ^{11}C -НED имеет некоторые недостатки и ограничения по сравнению с ^{123}I -МЙБГ-скинтиграфией. Так, из-за высокого физиологического накопления ^{11}C -НED в органах мочеотделения при исследовании невозможна достоверная оценка опухолей, расположенных в непосредственной близости. Кроме этого, выраженное физиологическое накопление РФП в печени не позволяет визуализировать небольшие метастазы в этом органе [52]. Еще одно важное ограничение связано с коротким периодом полураспада ^{11}C , что требует наличия циклотрона и лаборатории синтеза на территории клиники.

МЙБГ, меченный ^{124}I (^{124}I -МЙБГ), по механизму накопления аналогичен накоплению ^{123}I -МЙБГ (см. таблицу), но отличается периодом полураспада ^{124}I ($T_{1/2} = 4,2$ сут). К преимуществам ПЭТ с ^{124}I -МЙБГ над скинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ следует отнести возможность количественной оценки и проведения предварительной дозиметрии перед терапией ^{131}I -МЙБГ [53, 54]. Однако длительный период полураспада ^{124}I приводит к большей лучевой нагрузке на пациента и требует введения низких доз, что не улучшает качества исследований [54].

^{18}F -FDOPA, являясь прямым предшественником дофамина, по механизму своего накопления сходен с метаболизмом катехоламинов (см. таблицу), поэтому ПЭТ с ^{18}F -FDOPA может стать лучшей альтернативой скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ для пациентов с НБ и другими нейроэндокринными опухолями [55–58]. Во многих опубликованных работах было показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA имеет большую диагностическую ценность, чем скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и другие традиционные методы визуализации, такие как КТ и МРТ [58–61]. S. Kauhanen et al. оценили диагностическую ценность различных методов у пациентов с нейроэндокринными опухолями и показали, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA составила 90 % и существенно превышала таковую при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и КТ/МРТ — 65 % и 67 % соответственно [61].

A. Piccardo et al. выполнили сравнительную оценку диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA и скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (выступала в качестве

«золотого стандарта») у пациентов с НБ группы высокого риска [62]. Было показано, что все патологические очаги накопления, включая первичную опухоль, остаточную опухолевую ткань или метастазы, визуализируемые при исследовании с ^{123}I -МЙБГ, определялись и при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA, что подтверждает общий для этих РФП механизм накопления. Однако в определении метастазов мягких тканей (размером < 1,5 см) более высокая чувствительность была получена при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA. Достоверное накопление ^{18}F -FDOPA было отмечено и при диагностике костномозгового поражения. Не было получено ни одного ложноположительного или ложноотрицательного результата при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA у пациентов после ХТ или при локализации очагов поражения в своде черепа, что бывает при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [62]. Выявлены дополнительные очаги поражения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA, которые не определялись при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, но были подтверждены при скинтиграфии с ^{131}I -МЙБГ, выполненной после введения РФП в лечебной дозе (считается наиболее чувствительным методом оценки распространения при НБ) [63].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA показала высокую диагностическую ценность и при сравнении с КТ/МРТ-исследованиями у пациентов с НБ. Так, преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA было отмечено в определении костномозгового поражения, поражения лимфатических узлов и мягких тканей, но КТ/МРТ показали свою значимость в диагностике метастазов печени [64].

В настоящее время скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ остается «золотым стандартом» диагностики распространения заболевания у пациентов с НБ. Однако наличие ложноположительных или ложноотрицательных результатов при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, вызванных объективными причинами, не позволяет получить 100 % результат. Велика вероятность, что в ближайшем будущем ПЭТ/КТ с РФП, обладающим высокой специфичностью к клеткам НБ, сможет стать лучшей альтернативой скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или, по крайней мере, достойной заменой в случаях, когда клетки НБ не накапливают МЙБГ, и при получении сомнительных результатов с ^{123}I -МЙБГ. Проведение дальнейших исследований поможет ответить на вопрос, когда и с каким РФП необходимо назначать ПЭТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Spix C., Aareleid T., Stiller C. et al. Survival of children with neuroblastoma time trends and regional differences in Europe, 1978–1992. *Eur J Cancer* 2001;37:722–9.
- Heck J.E., Ritz B., Hung R.J. et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:125–43.
- DuBois S., Kalika Y., Lukens J. et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:181–9.
- Brisse H.J., McCarville M.B., Granata S. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243–57.
- Mueller W.P., Coppnath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43:418–27.
- Mehta K., Haller J.O., Legasto A.C. Imaging neuroblastoma in children. *Crit Rev Comput Tomogr* 2003;44(1):47–61.
- Pfluger T., Schmied C., Porn U. et al. Integrated imaging using MRI and ^{123}I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *Am J Roentgenol* 2003;181:1115–24.
- Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998;39:679–88.
- Dumba M., Jawad N., McHugh S. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging* 2015;15:5.
- Wieland D.M., Wu J.L., Brown L.E. et al. Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{131}I -iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980;21:349–53.
- Wieland D.M., Brown L.E., Tobes M.C. et al. Imaging the primate adrenal medulla with ^{123}I and ^{131}I metaiodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* 1981;22:358–64.
- Guilloteau D., Chalon S., Beulieu J.L. et al. Comparison of MIBG and monoamines uptake mechanism: pharmacological animal and blood platelets studies. *Eur J Nucl Med* 1988;14:341–4.
- Smets L.A., Loesberg C., Janssen M. et al. Active uptake and extravascular storage of m-iodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Cancer Res* 1989;49:2941–4.
- Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001;91:35–62.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R. et al. (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:784–90.
- Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:345–53.
- Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2596–606.
- Shapr S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016;36(1):258–78.
- Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J. et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513–21.
- Hadj-Djilani N.L., Lebtahi N.E., Delaloye A.B. et al. Diagnosis and follow-up of neuroblastoma by means of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and bone scan, and the influence of histology. *Eur J Nuc Med* 1995;22:322–9.
- Fendler W.P., Melzer H.I., Walz C. et al. High ^{123}I -MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(11):1701–10.
- Maurea S., Lastoria S., Caracò C. et al. Iodine-131-MIBG imaging to monitor chemotherapy response in advanced neuroblastoma: comparison with laboratory analysis. *J Nucl Med* 1994;35(9):1429–35.
- Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G.P. et al. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):153–5.

24. Bonnin F., Lumbroso J., Tenenbaum F. et al. Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 1994;35:803–10.
25. McGarvey C.K., Applegate K., Lee N.D. et al. False-positive metaiodobenzylguanidine scan for neuroblastoma in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome treated with adrenocorticotropic hormone. *J Child Neurol* 2006;21:606–10.
26. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_mibg.pdf.
27. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_onco_mibg_1.pdf.
28. Lebtahi N., Gudinchet F., Nenadov-Beck M. et al. Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1997;38:1389–92.
29. Rozovsky K., Koplewitz B.Z., Krausz Y. et al. Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Roentgenol* 2008;190(4):1085–90.
30. Dessner D.A., DiPietro M.A., Shulkin B.L. et al. MIBG detection of hepatic neuroblastoma: correlation with CT, US and surgical findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(4):276–80.
31. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R. et al. Criteria for evaluation of disease extent by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010;102(9):1319–26.
32. Decarolis B., Schneider C., Hero B. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 2013;31(7):944–51.
33. Shulkin B.L., Hutchinson R.J., Castle V.P. et al. Neuroblastoma: Positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1996;199:743–50.
34. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J. et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009;50:1237–43.
35. Taggart D.R., Han M.M., Quach A. et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5343–9.
36. Papanthasiou N.D., Gaze M.N., Sullivan K. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 2011;52:519–25.
37. Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;45:1172–88.
38. Colavolpe C., Guedj E., Cammilleri S. et al. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:828–31.
39. McDowell H., Losty P., Barnes N., Kokai G. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG negative. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:552.
40. Kushner B.H., Kramer K., Modak S. et al. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1041–6.
41. Schwarz K.B., Driver I., Lewis I.J. et al. Positive MIBG scanning at the time of relapse in neuroblastoma which was MIBG negative at diagnosis. *Br J Radiol* 1997;70:90–2.
42. Kushner B.H., Yeung H.W., Larson S.M. et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3397–405.
43. Melzer H.I., Coppenrath E., Schmid I. et al. (¹²³I)-MIBG scintigraphy/SPECT versus (¹⁸F)-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1648–58.
44. Bleeker G., Tytgat G.A., Adam J.A. et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;29(9):CD009263.
45. Reubi J.C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24:389–427.
46. Kroiss A., Putzer D., Uprimny C. et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:865–73.
47. Schilling F.H., Bihl H., Jacobsson H. et al. Combined (¹¹¹In)-pentetreotide scintigraphy and (¹²³I)-mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:688–91.
48. Joshi P., Lele V. Somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the evaluation of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome. *Indian J Nucl Med* 2013;28(2):108–11.
49. Gains J.E., Bomanji J.B., Fersht N.L. et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med* 2011;52:1041–7.
50. Rosenspire K.C., Haka M.S., Van Dort M.E. et al. Synthesis and preliminary evaluation of [¹¹C]metahydroxyephedrine: a false neurotransmitter agent for heart neuronal imaging. *J Nucl Med* 1990;31:1328–34.
51. Shulkin B.L., Wieland D.M., Baro M.E. et al. PET Hydroxyephedrine Imaging of Neuroblastoma. *J Nucl Med* 1996;37:16–21.
52. Franzius C., Hermann K., Weckesser M. et al. Whole-body PET/CT with ¹¹C metahydroxy-ephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with ¹²³I-MIBG SPECT/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1635–42.
53. Lopci E., Chiti A., Castellani M.R. et al. Matched pairs dosimetry: ¹²⁴I/¹³¹I metaiodobenzylguanidine and ¹²⁴I/¹³¹I and ⁸⁶Y/⁹⁰Y antibodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:S28–40.
54. Lee C.L., Wahnische H., Sayre G.A. et al. Radiation dose estimation using preclinical imaging with ¹²⁴I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET. *Med Phys* 2010;37:4861–6.
55. LaBrosse E.H., Comoy E., Bohuon C. et al. Catecholamine metabolism in neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:633–8.
56. Koopmans K.P., de Vries E.G., Kema I.P. et al. Staging of carcinoid tumours with ¹⁸F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728–34.
57. Jager P.L., Chirakal R., Marriotti C.J. et al. 6-L-¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med* 2008;49:573–86.
58. Minn H., Kauhanen S., Seppänen M. et al. ¹⁸F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med* 2009;50:1915–8.
59. Timmers H.J., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of ¹⁸F-fluoro-LDOPA, ¹⁸F-fluorodeoxy glucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4757–67.
60. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N. et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (¹²³I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3922–30.
61. Kauhanen S., Seppänen M., Ovaska J. et al. The clinical value of [¹⁸F]fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:255–65.
62. Piccardo A., Lopci E., Conte M. et al. Comparison of (¹⁸F)-dopa PET/CT and (¹²³I)-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:57–61.
63. Piccardo A., Lopci E., Conte M. et al. Bone and lymph-node metastases from Neuroblastoma detected by ¹⁸F-DOPA-PET/CT and confirmed by post-therapy ¹³¹I-MIBG, but negative on diagnostic ¹²³I-MIBG scan. *Clin Nucl Med* 2014;39(1):e80–3.
64. Lopci E., Piccardo A., Nanni C. et al. ¹⁸F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison with conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med* 2012;37:e73–8.

Оценка клиренса ^{99m}Tc -ДТПА методами гамма- и жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии для расчета скорости клубочковой фильтрации

Ю.Н. Ликарь¹, Р.А. Алиев^{2,3}, Б.В. Егорова², Э.К. Петросян⁴, Т.А. Данилкина⁴, С.Н. Калмыков^{2,3}

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 3; ³ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт»; Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, 1; ⁴ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь Yury.Likar@fccho-moscow.ru

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) имеет особое значение, так как позволяет судить о повреждении клубочков и является одним из основных ранних критериев, характеризующих функциональное состояние почек. Широкодоступные методы определения СКФ не всегда демонстрируют достоверные результаты. Методики с использованием радиофармпрепаратов (РФП) позволяют выполнять оценку СКФ с большой точностью, что имеет важное клиническое значение.

Цель исследования – отработать протоколы определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП ^{99m}Tc -ДТПА и определить взаимосвязь между СКФ, рассчитанной по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА, измеренного гамма-спектрометрическим методом (ГС) и методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС).

В исследование включены 20 человек. Забор образцов крови выполняли через 1, 2 и 3 ч после внутривенного введения Tc -ДТПА. Измерения проводили методом ЖСС и на гамма-спектрометре. СКФ рассчитывали как отношение введенной дозы D_0 к площади под кривой выведения S .

Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные, что для корректного определения СКФ достаточно выполнять оценку клиренса препарата в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после введения РФП.

Успешно отработаны протоколы определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП методами ГС и ЖСС. Полученные значения СКФ, рассчитанные по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА методом ЖСС, не показали существенных различий при сравнении с ГС.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, радиофармпрепарат, ^{99m}Tc -ДТПА, гамма-спектрометрический метод, метод жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-57-63

Estimation of clearance of ^{99m}Tc -DTPA with the methods of gamma- and fluid-scintillation spectrometry for calculation of rate of glomerular filtration

Yu. N. Likar¹, R. A. Aliev^{2,3}, B. V. Egorova², E. K. Petrosyan⁴, T. A. Danilina⁴, S. N. Kalmykov^{2,3}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²M. V. Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 3 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia; ³National Research Center Kurchatov Institute; 1 Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia; ⁴N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Estimation of glomerular filtration rate (GFR) has the special importance because it can provide the information on damage of glomerulus and can be the one of the major early criterions characterized the normal function of kidneys. Width-available methods of GFR estimation can not always give valid results. Methods with the usage of radiopharm drugs (RPD) allows to perform the estimation of GFR with the high accuracy that has the big clinical significance.

Aim of the work – to test the protocols of GFR estimation with the help of the clearance of single infused RPD ^{99m}Tc -DTPA and reveal the correlation between GFR estimated by the clearance of ^{99m}Tc -DTPA calculated with gamma spectrometric method (GS) and liquid scintillation spectrometry (LSS). Twenty patients were enrolled. Blood samples collection was made after 1, 2 and 3 hours after intravenous infusion of ^{99m}Tc -DTPA. Estimation was made by the LSS method and with the help of GS. GFR was calculated as rate of infused dose D_0 to surface under the curve of excretion S . Our results suggest that the previous published data is correct. This data shows that for correct calculation of GFR is enough to do the estimation of drug clearance in blood samples received after 1, 2 and 3 hours after infusion of RPD.

Thus, the protocols of GFR estimation by the clearance of single infused RPD by the methods of GS and LSS were tested. GFR data calculated by ^{99m}Tc -DTPA clearance with the help of method LSS did not showed any differences in comparison with GS method.

Key words: glomerular filtration rate, radiopharmaceutical, ^{99m}Tc -DTPA, gamma spectrometry, liquid scintillation spectrometry

Введение

Для правильной оценки функции почек требуется комплексный анализ результатов различных лабораторных тестов и инструментальных исследований, включая измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На основе концепции почечного клиренса можно точно оценить СКФ, используя эндогенные или экзогенные маркеры. Почечный клиренс специфического вещества представляет собой объем плазмы, который может быть полностью освобожден от этого вещества за единицу времени. Это соотношение выражают следующей формулой: $C_x = U_x \cdot V/P_x$, где C_x – клиренс вещества x (мл/мин); U_x – концентрация вещества x в моче (ммоль/л); V – минутный диурез (мл/мин); P_x – концентрация вещества x в крови (ммоль/л). Для определения значения СКФ необходимо выбрать такое вещество, которое бы соответствовало определенным условиям: 1) выделяется из организма только почками путем клубочковой фильтрации; 2) не синтезируется и не разрушается в канальцах; 3) не реабсорбируется и не экскретируется канальцами; 4) не может метаболизироваться в организме и не оказывает никакого воздействия на организм; 5) не должно связываться с белками плазмы, но свободно распределяется во внеклеточном пространстве; 6) измерение должно быть легким и недорогим. Этим требованиям (за исключением последнего пункта) лучше всего удовлетворяет полисахарид инулин, поэтому именно с ним сравнивают все новые вещества, предлагаемые для измерения СКФ.

Классический метод с использованием клиренса инулина для оценки СКФ является «золотым стандартом», однако он практически не используется в клиниках из-за ограниченной доступности препарата, инвазивного характера процедуры и больших временных затрат как для врача, так и для пациента [1–3]. В повседневной клинической практике наиболее часто используется метод определения СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. Это довольно простой метод как для врача, так и для больного, он может быть выполнен в лаборатории любого лечебного учреждения. Во избежание многочасового сбора мочи клиренс креатинина может быть рассчитан по формулам, в основе которых лежит зависимость СКФ от уровня креатинина в сыворотке крови [4–7]. Недостатки данного метода известны, поэтому претендовать на роль идеального маркера креатинин не может. По мнению большинства авторов, существующие расчетные методы определения клиренса креатинина, хотя и имеют среднюю корреляцию с другими методами, часто завышают или занижают истинное значение СКФ [8].

Методы определения СКФ путем измерения клиренса экзогенных веществ, а именно радиофармпрепаратов (РФП) (^{51}Cr -ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, меченная ^{51}Cr , и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА – диэтилентриаминопентаацетат, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$) после их

однократного введения, позволяют получать наиболее точные значения СКФ и являются прекрасной альтернативой инулину [4, 9]. Было показано, что значения СКФ, полученные путем измерения клиренса однократно введенного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА или ^{51}Cr -ЭДТА в образцах крови, были идентичны значениям СКФ, полученным при использовании инулина [10–12]. В этих методах не применяется сбор мочи, тест выполняется за более короткий период времени, чем при обычно применяемых методах повременного измерения мочевого клиренса креатинина, но требуется наличие разрешения на работу с РФП и специального оборудования, что и препятствует их широкому использованию.

В большинстве клинических случаев определение СКФ по клиренсу эндогенного креатинина позволяет контролировать и своевременно проводить изменения терапии в зависимости от получаемых результатов СКФ [13–15]. Однако для пациентов с хроническими заболеваниями почек, после трансплантации почек [15–18], у больных, получающих противоопухолевую терапию лекарственными препаратами, обладающими нефротоксичностью, точное определение СКФ имеет огромное значение [19, 20]. Для таких пациентов методы определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров ^{51}Cr -ЭДТА или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА рекомендованы к использованию как более точные [21–23].

Несмотря на большую значимость получения точных значений СКФ у пациентов после трансплантации почки и получающих химиотерапию препаратами с высокой нефротоксичностью, на момент планирования настоящей работы и написания статьи у нас не было данных о возможности определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров ^{51}Cr -ЭДТА или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА в клиниках Москвы. Учитывая это обстоятельство, в настоящей работе мы запланировали: 1) отработать протокол определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА в образцах крови; 2) создать протокол для определения СКФ методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (ЖСС) и определить взаимосвязь между значениями СКФ, полученными по клиренсу $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, измеренного гамма-спектрометрическим методом (ГС) и методом ЖСС.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 20 человек (добровольцы и пациенты после трансплантации почки): 10 добровольцев (9 женщин, 1 мужчина) с нормальными биохимическими показателями и отсутствием жалоб, возраст от 24 до 55 и 10 больных после трансплантации почки (6 мальчиков и 4 девочки), возраст от 9 до 17 лет. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследований.

Подготовка пациента. Для введения РФП и забора образцов крови всем пациентам был установлен периферический катетер BD Vialon™ (Becton Dickinson). За 30 мин до исследования испытуемые пили воду из расчета 10–15 мл/кг.

РФП, доза, введение. В настоящей работе использовали ^{99m}Tc-ДТПА «Пентатех», ООО «Диамед» (Москва). Препарат готовился в отделении согласно инструкции производителя. После приготовления в шприц набирали необходимую дозу ^{99m}Tc-ДТПА (минимальная активность всегда была больше 37 МБк, а максимальная активность не превышала 111 МБк). До и после введения РФП шприц взвешивали на электронных лабораторных весах для определения точного дозирования РФП. Периферический катетер после введения ^{99m}Tc-ДТПА промывали физиологическим раствором объемом 10 мл (2 шприца по 5 мл).

Приготовление стандарта. В пробирку типа эппендорф добавляли 150–200 мкл РФП (измеряли радиоактивность и указывали время), до и после добавления РФП эппендорф взвешивали на электронных лабораторных весах.

Забор образцов крови. Забор образцов крови выполняли до введения ^{99m}Tc-ДТПА и через 2–3, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 120, 180 и 240 мин после введения в объеме 1–2 мл в пробирки с ЭДТА.

Пробоподготовка и измерение радиоактивности. Центрифугировали (центрифуга Eppendorf 5418) в течение 15 мин со скоростью 1700 об/мин (250 g) 1–1,5 мл образца крови. Далее отделяли плазму для измерений.

• К 0,2 мл плазмы добавляли 18 мл жидкого сцинтиллятора (ЖС) (UltimaGold, Perkin Elmer), гомогенизировали и измеряли на жидкостно-сцинтилляционном спектрометре TriCarb-3100TR (Canberra Ind.). Получаемый при измерении ЖСС показан на рис. 1.

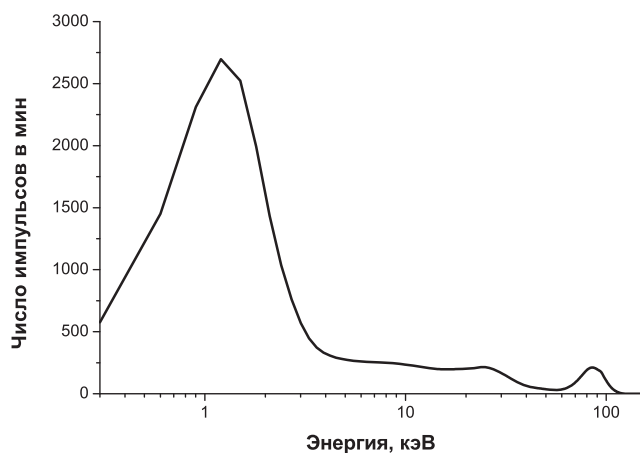


Рис. 1. ЖС спектр ^{99m}Tc

• 0,1 мл плазмы отбирали в эппендорф для соблюдения строго воспроизводимых условий измерения всех образцов на гамма-спектрометре (гамма-детектор из сверхчистого германия с бериллиевым окном GR3818, Canberra Ind.). Для расчета активности использовали площадь пика полного поглощения энергии 140,5 кэВ (рис. 2).

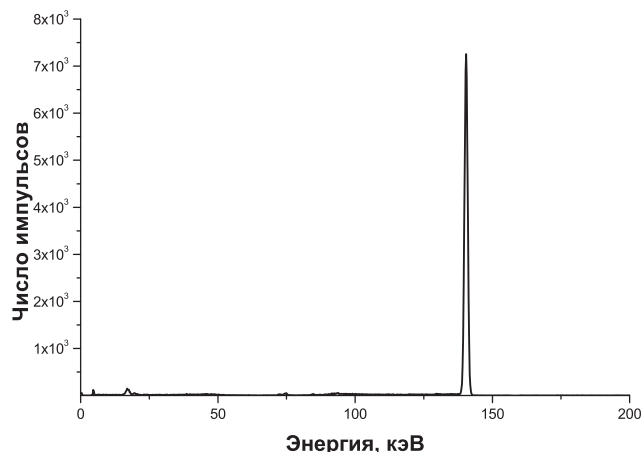


Рис. 2. Спектр гамма-излучения ^{99m}Tc

• Для разведения стандарта в 1000 раз использовали аналитические весы AND GR-200. Для каждой серии образцов разбавленные стандарты измерялись аналогично образцам крови: 0,2 мл для ЖСС и 0,1 мл для ГС.

Расчет СКФ проводили согласно следующей схеме.

Измеряемые значения удельной объемной активности могут быть выражены формулой

$$A_i^0 = \frac{I_i}{\tau_i \times V} \cdot e^{\frac{\ln 2}{T_{1/2Tc}} \cdot \Delta t_i},$$

где A_i^0 – удельная объемная активность РФП в плазме крови, приведенной на момент инъекции (причем время измерения должно быть достаточно малым, чтобы можно было пренебречь радиоактивным распадом технеция в ходе измерения), имп/мин/мл; I_i – результат измерения радиоактивности i -го образца, имп; τ_i – продолжительность измерения i -го образца, мин; V – объем аликвоты, мл; $T_{1/2Tc}$ – период полураспада ^{99m}Tc, мин; Δt_i – время между измерением и инъекцией, мин.

Полученные зависимости A_i^0 от времени описываются экспонентой $A_i^0(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$ (t – время от инъекции до забора крови) (рис. 3), где предэкспоненциальный множитель A_0 соответствует удельной радиоактивности плазмы в момент инъекции (при допущении, что ^{99m}Tc мгновенно равномерно распределяется по всему объему), а множитель в показателе является константой полувыведения, которая равна

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2 \text{ биол}}}$$

где $T_{1/2 \text{ биол}}$ — время полувыведения препарата из организма.

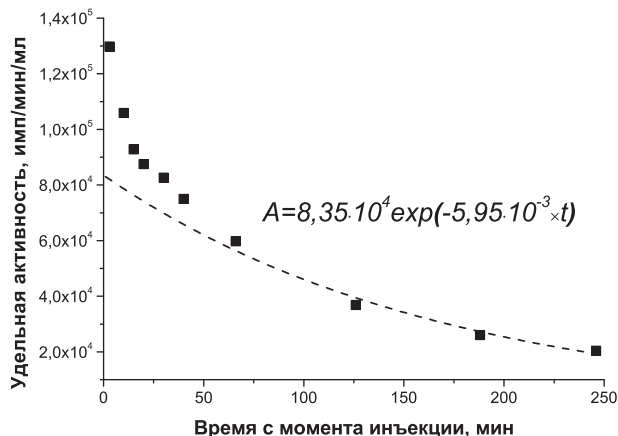


Рис. 3. Кривая выведения препарата ^{99m}Tc -ДТПА из организма. Показана аппроксимация экспоненциальной функцией на участке от 1 ч и далее

Из литературы известно [24], что СКФ может быть вычислена отношением введенной дозы D_0 к площади под кривой выведения S :

$\text{СКФ} = D_0 / S$, в случае аппроксимации кривой выведения экспонентой имеем

$$\text{СКФ} = \frac{D_0}{\int_0^{+\infty} A_0 \cdot e^{-\lambda t} dt} = \frac{D_0}{A_0 / \lambda}$$

В случае полной кривой выведения площадь под кривой была рассчитана более точно ввиду возможности аппроксимации несколькими экспонентами. Полученную таким образом величину считали точным значением СКФ.

Корректированная СКФ (кСКФ) представляет собой нормировку рассчитанного значения СКФ на площадь тела в $1,73 \text{ м}^2$ (традиционно используемую для сравнения СКФ между пациентами) и рассчитывается по формуле

$$\text{кСКФ} = \frac{\text{СКФ}}{S_m / 1,73}, \text{ где } S_m = \sqrt{\frac{h \cdot m}{3600}} - \text{площадь тела,}$$

h и m — рост (см) и вес (кг) пациента.

Результаты и обсуждение

ЖСС основана на определении числа и яркости световых вспышек, возбуждаемых ионизирующим излучением в ЖС. При этом измеряемый образец гомогенизируется с ЖС, т. е. находится непосредственно в рабочем объеме детектора [25].

При выполнении измерений методом ЖСС следует учесть процессы, приводящие к снижению доли энергии ионизирующего излучения, затрачиваемой на собственно сцинтилляционный процесс, т. е. к гашению [25]. Так, некоторые молекулы способны перехватывать энергию возбуждения до ее передачи молекулам сцинтиллятора и растрчивать ее путем безызлучательных переходов. Такой вид гашения называется химическим. В окрашенных ЖС смесях в связи с поглощением света определенных длин волн возможно уменьшение яркости сцинтилляций, называемое цветовым или оптическим гашением. В исследуемых образцах основной проблемой для некоторых образцов было сильное гашение, вызванное окраской плазмы. Для количественного описания зависимости эффективности регистрации излучения от гашения в ЖС-системах используют параметры гашения. Нами был использован параметр $tSIE$ [25], который рассчитывается автоматически с использованием внешнего стандарта для каждого анализируемого образца. Для получения калибровочных кривых и учета химического гашения в работе использовался CCl_4 , для оптического — FeCl_3 .

Были построены калибровочные кривые, для чего проводилась серия измерения аликвот ^{99m}Tc с известной активностью с переменным содержанием CCl_4 и $0,1 \text{ M}$ раствора FeCl_3 . Результаты представлены на рис. 4. Видно, что в области высоких значений $tSIE$ нет значимых различий эффективности детектирования при химическом и цветовом гашении. Для дальнейшего расчета эффективности измерения каждого образца использовали калибровочную кривую оптического гашения FeCl_3 .

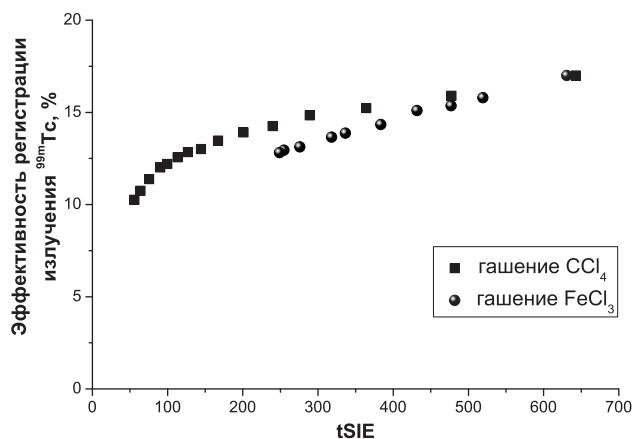


Рис. 4. Калибровочная кривая, отражающая изменение эффективности регистрации ^{99m}Tc с изменением параметра гашения $tSIE$

Полученная калибровочная кривая использовалась для учета различного состава препаратов, измеряемых методом ЖСС. Рассчитанные значения СКФ из данных, полученных методом ЖСС и ГС (таблица), практически идентичны. Согласно результатам, получен-

Значения СКФ (мл/мин/1,73 м²), рассчитанные методами ГС и ЖСС

Методы измерения	ГС	ЖСС	ГС	ЖСС	ГС	ЖСС
Число точек по времени	по 2 точкам		по 3 точкам		по полной кривой	
Пациент 1**	37	44	37	48		
Пациент 2**	35	45	35	41		
Пациент 3*	115	111	70	83		
Пациент 4*	86	86	87	87		
Пациент 5*	78	74	74	74		
Пациент 6*	103	102	119	118		
Пациент 7**	67	68	67	68		
Пациент 8*	89	70	113	113	92	93
Пациент 9*	85	92	85	92	82	89
Пациент 10*	135	120	132	120	130	131
Пациент 11*	102	97	100	113	95	96
Пациент 12*	155	145	141	137	128	120
Пациент 13*	182	175	170	166	164	159
Пациент 14**	48	46	48	46	46	44
Пациент 15**	20	25	34	36	19	24
Пациент 16**	35	26	35	33	33	31
Пациент 17**	79	74	79	77	69	59
Пациент 18**	77	77	88	88	66	68
Пациент 19**	19	13	28	29	18	13
Пациент 20**	32	30	33	31	31	30

Примечание. * – добровольцы; ** – пациенты после трансплантации почки.

ным из полной кривой выведения (13 пациентов), с вероятностью 99 % СКФ (ЖСС) = СКФ (ГС) ± 8 мл/мин/1,73 м², в то время как для 7 пациентов с неполной кривой выведения СКФ (ЖСС) = СКФ (ГС) ± 3 мл/мин/1,73 м².

Согласно разным источникам, для расчета СКФ может быть использован временной ряд выведения препарата ^{99m}Tc из организма: 1 точка – между 39 и 49 мин [24, 26], 2 точки – 2 и 4 ч, 3 точки – 1, 2 и 3 ч [24] либо подробная кривая с большим количеством точек 2–3, 10, 20, 60, 120, 180 и 240 мин [27]. Причем чем меньше скорость выведения РФП, тем более поздние точки имеют большее значение [28].

В настоящей работе было показано, что чем больше точек используется для аппроксимации кривой выведения, тем более близкие значения СКФ получаются при использовании обоих методов. Ввиду отли-

чия значений СКФ, рассчитанных по 2 и 3 точкам, важным представлялось определение СКФ, исходя из полной кривой выведения [29]. Видно, что СКФ, рассчитанная из аппроксимации по 3 точкам, лучше сходится с данными, полученными из полной кривой (рис. 5). Однако в некоторых случаях значение СКФ (3 точки) являлось неадекватно заниженным (данные не приведены в таблице), что может быть объяснено с точки зрения двухкамерной фармакокинетической модели [30]: возможно, у этих пациентов переход от фазы распределения к фазе выведения происходит между 1 и 2 ч после инъекции, что приводит к высокому содержанию препарата в крови через 1 ч и далее к аппроксимации некорректной экспонентой. В связи с чем можно сделать вывод, что наиболее достоверный результат получается при использовании 3 точек на кривой выведения, но в случае получения объек-

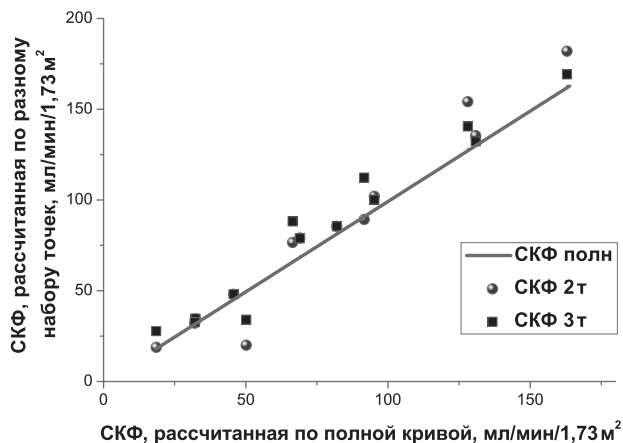


Рис. 5. Соотношение рассчитанных разными методами значений СКФ

тивно неадекватного результата возможно элиминирование ранней точки (1 ч). Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные, что для корректного определения СКФ достаточно выполнять оценку клиренса препарата в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после введения РФП и можно отказаться от образца крови, забранного до его введения.

Заключение

В настоящей работе отработан протокол определения СКФ по клиренсу однократно введенного РФП ^{99m}Tc -ДТПА в образцах крови методом ГС и разработан протокол оценки клиренса ^{99m}Tc -ДТПА при помощи метода ЖСС. Полученные значения СКФ, рассчитанные по клиренсу ^{99m}Tc -ДТПА методами ГС и ЖСС, не показали существенных различий, что дает возможность использовать менее затратный жидкостно-сцинтилляционный счетчик для оценки клиренса ^{99m}Tc -ДТПА у пациентов, нуждающихся в постоянном контроле СКФ. Показано, что определение СКФ по оценке клиренса РФП в образцах крови, полученных через 1, 2 и 3 ч после его введения, является оптимальным, но, учитывая достаточно большую вариабельность нормы СКФ для различных пациентов, очень важным является определение СКФ у больных до начала проведения терапии.

В определенных клинических ситуациях (пациенты, получающие лечение препаратами платины, или больные после трансплантации почки), когда точность получаемых значений СКФ играет большую роль, использование радионуклидного маркера имеет преимущество и может быть сопоставлено с недостатками, связанными с необходимостью иметь соответствующие помещения и оборудование.

ЛИТЕРАТУРА

- Sirwal I.A., Bandy K.A., Reshi A.R. et al. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). JK Science 2004;6(3):121–3.
- Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А., Румянцев А.Л. и др. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей. Педиатрическая фармакология 2009;6(4):48–67. [Naushbaeva A.E., Kabulbaev K.A., Romyantsev A.L. et al. Rational methods and algorithms for diagnosing kidney disease in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2009;6(4):48–67. (In Russ.)].
- Taylor A.T., Lipowska M., Cai H. $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NTA})$ and ^{131}I -OIH: Comparable plasma clearances in patients with chronic kidney disease. J Nucl Med 2013;54(4):578–84.
- Dias A.H., Pintão S., Almeida P., Martins T. Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. $(^{99m}\text{Tc})\text{-DTPA}$ tracer clearance rates. Scand J Clin Lab Invest 2013;73(4):334–8.
- Миллер Г. Лабораторная оценка заболеваний почек. Клинико-лабораторный консилуим 2012;3(43):34–9. [Miller G. Laboratory evaluation of renal diseases. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical and laboratory consultation* 2012;3(43):34–9. (In Russ.)].
- Evans M., van Stralen K.J., Schön S. et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2013;28(10):2518–26.
- Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J. et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004;141(12):929–37.
- Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. Терапевтический архив 2004;4:83–90. [Papayan A.V., Arkhipov V.V., Beresneva E.A. et al. Markers of renal function and evaluation of progression of renal failure. *Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives* 2004;4:83–90. (In Russ.)].
- Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. Clin Physiol 1983;3(4):297–305.
- Rehling M., Möller M.L., Thamdrup B. et al. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ^{51}Cr -labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. Clin Sci (Lond) 1984;66(5):613–9.
- Cousins C., Gunasekera R.D., Mubashar M. et al. Comparative kinetics of microvascular inulin and ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta-acetic acid exchange. Clin Sci 1997;93:471–7.
- Durand E., Prigent A. The basics of renal imaging and function studies. Q J Nucl Med 2002;46(4):249–67.
- Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139(2):137–47.
- Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 2014;63(5):820–34.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
- First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 1:i3–i6.
- Briggs J.D. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1545–9.
- Fellström B., Jardine A.G., Soveri I. et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. Am J Transplant 2005;5:1986–91.

19. Ainsworth N.L., Marshall A., Hatcher H. et al. Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wring and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients. *Ann Oncol* 2012;23(7):1845–53.
20. Bernhardt M.B., Moffett B.S., Johnson M. et al. Agreement among measurements and estimations of glomerular filtration in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):80–4.
21. Craig A.J., Samol J., Heenan S.D. et al. Overestimation of carboplatin doses is avoided by radionuclide GFR measurement. *Br J Cancer* 2012;107(8):1310–6.
22. Cathomas R., Klingbiel D., Geldart T.R. et al. Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol* 2014;25(8):1591–7.
23. Shibata K., Yasuda Y., Kobayashi R. et al. Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1107–13.
24. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf.
25. Сапожников Ю.А., Алиев Р.А., Калмыков С.Н. Радиоактивность окружающей среды. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. 288 с. [Sapozhnikov Yu.A., Aliev R.A., Kalmykov S.N. The radioactivity of the environment. M.: Binom. Knowledge Lab, 2009. 288 p. (In Russ.)].
26. Ham H.R., Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med* 1991;32(6):1294–7.
27. Fleming J.S., Wilkinson J., Oliver R.M. et al. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med* 1991;18:391–5.
28. Blaufox M.D., Aurell M., Bubeck B. et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996;37(11):1883–90.
29. Bröchner-Mortensen J., Haahr J., Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33(2):140–3.
30. Фармакология. Учебник для вузов. Под ред. Аляутдина Р.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Pharmacology. University textbook. R.N. Alyautdin, ed. M.: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)].

Первый российский опыт применения томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей

Д.А. Кобызева, М.А. Масчан, Н.А. Виллих, А.А. Логинова, А.В. Нечеснюк
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дарья Алексеевна Кобызева daria.kobyzeva@gmail.com

Введение. Комбинация тотального облучения тела (TOT) с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластомами. Она продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования, включающими только химиотерапию.

Цель – разработка методики TOT у детей на аппарате TomoTherapy и включение его в протокол кондиционирования перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В период с июля 2014 по февраль 2016 г. лучевая терапия проведена 38 пациентам. Лечение проводилось ежедневно, 2 раза в день с разовой очаговой дозой на протяженную мишень PTV (Planned Target Volume – планируемый объем облучения) 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 12,0 Гр.

Учитывая потенциальную чувствительность здоровых органов и основываясь на литературных данных, были выбраны следующие органы риска: легкие, почки и передняя камера глаза.

Результаты. Все больные закончили планируемую программу лечения. Период наблюдения составил от 0 до 21 мес (средний период – 7,2 мес). За это время развития явлений поздней лучевой токсичности со стороны критических органов (легкие, почки, хрусталики) не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Выводы. Проведение TOT на аппарате TomoTherapy дает возможность обеспечить максимальный контроль над распределением дозы облучения в PTV с одновременным снижением дозы на критические органы. Это позволяет добиться уменьшения вероятности развития серьезных последствий лучевой терапии и высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: томотерапия, тотальное облучение тела, трансплантация костного мозга, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-64-67

The first Russian experience of TomoTherapy for total body irradiation in children

D.A. Kobyzeva, M.A. Maschan, N.A. Willich, A.A. Loginova, A.V. Nechesnyuk

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Background. Combination of total body irradiation (TBI) with chemotherapy is widely used technique for conditioning before hematopoietic stem cell transplantation for patient with hematological malignancies worldwide. Best results of patient's survival were showed in comparison with conditioning regimen included only chemotherapy.

Aim – development of TBI technique at children with the help of TomoTherapy equipment and including it to the conditioning protocol before allogenic bone marrow transplantation.

Materials and methods. During the period between July 2014 and February 2016 radiation therapy was made for 38 patients. Treatment was performed daily, 2 times per day with single basic dose on extended target (PTV) 2 Gr to total focal dose 12 Gr.

Taking into account potential sensitivity of healthy organs and based on literature data, the following risk organs were chosen: lungs, kidneys and anterior eye chamber.

Results. All patients successfully passed the planned program of treatment. Follow-up period was from 0 to 21 months (average – 7.2 months). No one of the patients did not showed any toxic episodes from the critical organs (lungs, kidneys, eye lens).

Conclusions. TBI on TomoTherapy equipment allows to provide maximal control on irradiation dose distribution in PTV with the decreasing of radiation for critical organs. This allows achieving the decreasing of possibility of serious complications of radiation therapy and high effectiveness of treatment.

Key words: tomotherapy, total body irradiation, bone marrow transplantation, children

Введение

Тотальное облучение тела (ТОТ) в сочетании с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластомами.

Основными эффектами ТОТ являются элиминация опухолевых клеток, а также иммуносупрессия.

Комбинация ТОТ с химиотерапией продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования, включающими только химиотерапию [1–5]. Следует подчеркнуть, что данные современных рандомизированных исследований отсутствуют.

Основной задачей данного вида лучевой терапии (ЛТ) является максимально равномерное облучение всего тела человека в заданной дозе. Однако облучение здоровых органов и тканей, обладающих высокой чувствительностью к ионизирующему излучению (легкие, почки), может приводить к развитию серьезных и зачастую смертельных осложнений [6–11].

С развитием клинического использования высокотехнологичных методик проведения ЛТ, таких как радиационная терапия модулированной интенсивности (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT), а также появлением возможности подведения дозы к протяженным мишеням (PVT) при появлении аппарата Helical TomoTherapy, во многих центрах по всему миру происходит активное исследование этих методик для ТОТ, облучения костного мозга (ТМ) и тотального лимфоидного облучения (ТЛ), прежде всего для взрослых пациентов. Опыт применения вышеперечисленных методик в когорте педиатрических пациентов резко ограничен [11–18].

Цель исследования – разработка методики ТОТ у детей на аппарате TomoTherapy и включение его в протокол кондиционирования перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга. Основная задача методики – максимально равномерное облучение мишени (PTV, Planned Target Volume – планируемый объем облучения) с одновременным снижением дозы на критические органы.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

В период с июля 2014 по февраль 2016 г. ЛТ в миелоаблативном режиме проведена 38 пациентам. Соотношение по полу: мальчики – 26 (68 %), девочки – 12 (32 %). Возраст пациентов составил от 3,2 до 20,3 года. Медиана возраста – 10,3 года.

В группу вошли пациенты со злокачественными гематологическими заболеваниями: острым лимфобластным лейкозом ($n = 27$), острым миелоидным лейкозом ($n = 5$), острым билинейным лейкозом ($n = 4$), ювенильным миеломоноцитарным лейкозом ($n = 1$),

миелоидной саркомой ($n = 1$). Все больные были включены в группу высокого риска по основному заболеванию.

Гаплоидентичная трансплантация была проведена 28 пациентам, аллогенная трансплантация от неродственного ($n = 8$) и родственного ($n = 4$) доноров соответственно – 12 больным.

Сразу после ЛТ в объеме ТОТ большинству пациентов продолжено кондиционирование по схеме: флу-дарабин 150 мг/м² + тимоглобулин 5 мг/кг + этопозид (VP16) 60 мг/кг, велкейд 1,3 мг/м² + ритуксимаб 100 мг. Некоторые пациенты получили полихимиотерапию по индивидуальной схеме с учетом тяжелого соматического статуса и/или этиологии основного заболевания.

Подготовка и планирование лучевой терапии

Всем пациентам приблизительно за 1,5–2 нед до начала лечения проводилась КТ-разметка с использованием индивидуальных средств фиксации.

Иммобилизация пациентов проводилась в положении лежа на спине при помощи вакуумных матрасов BodyFix (для фиксации тела и конечностей пациента) и термопластических масок HeadStep (для фиксации головы и шеи). После выполнения индивидуальной фиксации пациентам проводилось сканирование всего тела на компьютерном томографе (General Electric) с толщиной среза от 5 до 7,5 мм. Если рост пациента превышал 130 см, сканирование проводилось дважды – сначала верхняя часть тела до коленного сустава, затем ноги от кончиков пальцев стоп до верхней трети бедра. Стыковка выполнялась на середине бедра и маркировалась рентгеноконтрастной меткой.

Четырем пациентам младшего возраста КТ-разметка, а также весь последующий курс ЛТ были проведены под наркозом.

Для оконтуривания мишени и критических органов использовалась система Focal (Elekta). Учитывая потенциальную радиочувствительность здоровых органов и основываясь на литературных данных [6–11], были выбраны следующие органы риска: легкие, почки и передняя камера глаза.

Мишень (PTV) – тело пациента за исключением критических структур (органов риска) + 1 см, выходящий за пределы контура тела для учета смещений пациента, его дыхания, а также для адекватного облучения кожи (рис. 1).

Предписанная доза на PTV – 12,0 Гр с разовой очаговой дозой 2,0 Гр.

Предписанная доза на легкие – D_{\min} (минимальная доза) 6,0 Гр, $V8 \text{ Гр} < 40 \%$ легкого.

Предписанная доза на почки – $8 \text{ Гр} < D_{\text{mean}}$ (средняя доза) $> 10 \text{ Гр}$.

Предписанная доза на передний отрезок глаза – $D_{\text{mean}} \leq 4 \text{ Гр}$.

Расчет лечебного плана проводился в планирующей системе TomoTherapy.

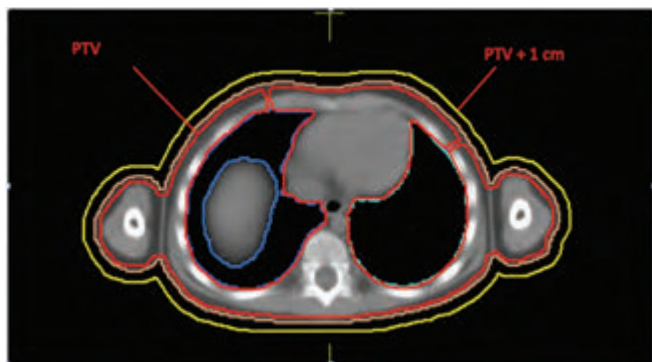


Рис. 1. Поперечный КТ-срез с контурами PTV и структурой PTV + 1 см, выходящей за пределы тела пациента

Контроль качества включал в себя дозиметрическую проверку каждого лечебного плана, а именно измерение дозы с использованием ионизационных камер (ExtraDIN IND Chambers, AISL), 8-канального электрометра (Tomo Electrometer от Standart Imaging) и тканезквивалентного фантома (Cheese Phantom).

Доза на поверхности кожи и в области стыковки (в тех случаях, когда длина тела пациента превышала 130 см) контролировалась при помощи самопроявляющейся радиохромной пленки (ЕВТ-2) и сканера (Scan Maker 9800XL).

Лечение проводилось дважды в день, с перерывом между сеансами 5–6 ч, в течение 3 дней. Контроль положения тела пациента выполнялся во время каждого лечебного сеанса посредством получения мегавольтных изображений (MV-СТ) и последующей коррекцией (рис. 2).

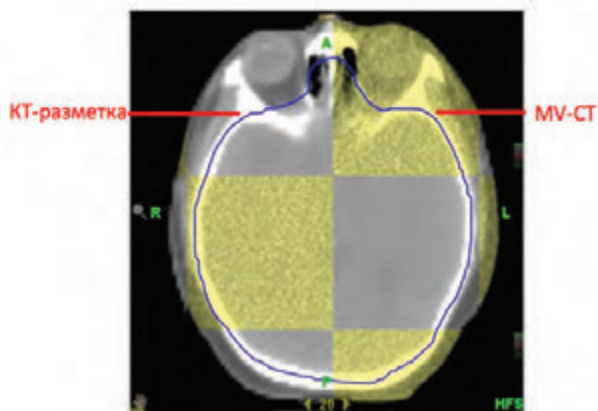


Рис. 2. Коррекция укладки пациента путем совмещения мегавольтного снимка (MV-СТ) с КТ-сканированием, полученным во время разметки

Результаты

После расчета лечебного плана в системе TomoTherapy были получены следующие результаты. Средняя доза для PTV (D_{mean}) составила от 11,95 до 12,7 Гр (средняя для всех – $12,27 \pm 0,03$ Гр). Дозы на критические органы были следующими:

- легкие – D_{min} от 5,7 до $6,95 \pm 0,04$ Гр;
- V8 составила от 5,5 до 40 % (средняя для всех – 25 ± 5 %);
- почки – от 8,39 до 10,71 Гр (средняя для всех – $9,15 \pm 0,07$ Гр);
- хрусталики – от 1,43 до 7,71 Гр (средняя для всех – $5,2 \pm 0,23$ Гр) (рис. 3, 4).

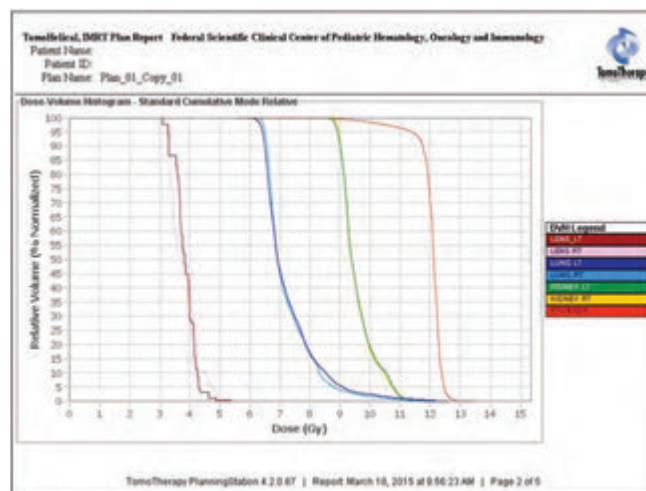


Рис. 3. Гистограмма доза–объем в системе планирования TomoTherapy

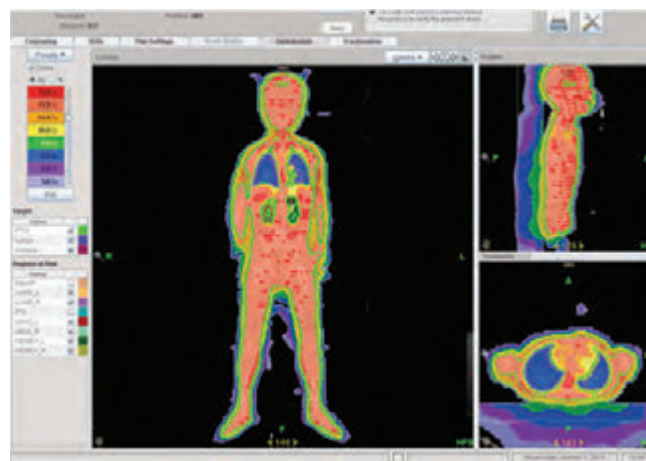


Рис. 4. Готовый лечебный план в системе планирования TomoTherapy

Все пациенты закончили планируемую программу лечения. ЛТ проводилась на фоне планового назначения антиэметогенной терапии (антагонисты 5-НТЗ-рецепторов). Острая токсичность наблюдалась у 37 (97 %) пациентов в виде тошноты, рвоты (у 20 (54 %) больных – I степени, у 16 (41 %) – II степени, у 2 (5 %) – III степени по шкале RTOG). Также у 19 (50 %) из 38 пациентов во время лечения отмечалось течение острого паротита, проявления которого не требовали специфической терапии и нивелировались самостоятельно после завершения ЛТ. Также у 1 больного гепатитом С сразу после окончания ЛТ была диагностирована веноокклюзионная болезнь печени.

Период наблюдения составил от 0 до 21 мес (средний период — $7,2 \pm 0,9$ мес). За это время развития явлений поздней лучевой токсичности со стороны критических органов (легкие, почки, хрусталики) не наблюдалось ни у одного из пациентов. За представленный период наблюдения у 6 (16 %) больных констатирован рецидив основного заболевания, 10 (26 %) умерли в раннем посттрансплантационном периоде (1 — прогрессия основного заболевания; 1 — массивное эндотелиальное повреждение, веноокклюзионная болезнь печени; 1 — кровоизлияние в желудочки головного мозга; 7 — сепсис). Наблюдаются в ремиссии основного заболевания 22 (58 %) пациента.

Выводы

Проведение ТОТ на аппарате TomoTherapy дает возможность обеспечить максимальный контроль над распределением дозы облучения в протяженной мишени (PTV) с одновременным снижением дозы на критические органы. Это позволяет добиться уменьшения

вероятности развития серьезных последствий ЛТ и высокой эффективности лечения.

Учитывая долгосрочный период наблюдения у детей в ремиссии с хорошим ответом на терапию, развитие поздних лучевых осложнений (гормональная дисфункция, гипогонадизм, когнитивные нарушения, вторичные опухоли) имеет большое влияние на качество жизни этих пациентов.

Возможным развитием методики ТОТ является ее сочетание с ТМІ и/или ТЛІ, которое позволит перераспределить дозу в теле пациента таким образом, чтобы уменьшить ее в критических органах и структурах (гиппокамп, гипофиз, гонады, щитовидная железа, печень и проч.), и одновременно эскалировать дозу облучения в костном мозге. При этом необходимо учитывать вероятность развития экстрамедуллярных рецидивов у этих пациентов, так как уменьшение дозы на критические органы может привести к недостаточному облучению необходимого объема и снижению эффекта ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Davies S.M., Ramsay N.K., Klein J.P. et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(2):340–7.
- Blume K.G., Forman S.J., Snyder D.S. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation* 1987;43(3):389–92.
- Glasgow G.P., Wang S., Stanton J. A total body irradiation stand for bone marrow transplant patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(3):875–7.
- Mody R., Li S., Dover D.C. et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008;111(12):5515–23.
- Ozsahin M., Pene F., Touboul E. et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer* 1992;69(11):2853–65.
- Barrett A., Nicholls J., Gibson B. Late effects of total body irradiation. *Radiother Oncol* 1987;9(2):131–5.
- Borg, M., Hughes T., Horvath N. et al. Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1165–73.
- Esiashvili N., Chiang K.Y., Hasselle M.D. et al. Renal toxicity in children undergoing total body irradiation for bone marrow transplant. *Radiother Oncol* 2009;90(2):242–6.
- Carruthers S.A., Wallington M.M. Total body irradiation and pneumonitis risk: A review of outcomes. *Br J Cancer* 2004;90(11):2080–4.
- Cheng J.C., Schultheiss T.E., Wong J.Y.C. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1436–43.
- Chou R.H., Wong G.B., Kramer J.H. et al. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(4):843–51.
- Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J. et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys* 2005;10:3214–24.
- Wong J.Y., Liu A., Schultheiss T. et al. intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:306–15.
- Schultheiss T.E., Wong J., Liu A. et al. Image-guided total marrow or total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1259–67.
- Corvò R., Zeverino M., Vagge S. et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiother Oncol* 2011;98(3):382–6.
- Shueng P.W., Lin S.C., Chong N.S. et al. Total marrow irradiation with helical tomotherapy for bone marrow transplantation of multiple myeloma: first experience in Asia. *Tech Canc Res Treat* 2009;8:29–37.
- Peñagaricano J.A., Chao M., Van Rhee F. et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:929–35.
- Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W. et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol* 2013;8:92.

Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

А.Л. Алянский, О.А. Макаренко, Н.Е. Иванова, А.А. Головачёва, Е.В. Кузьмич, М.А. Кучер, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, А.А. Витрищак, О.В. Паина, А.Л. Петрова, Д.Э. Певцов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Людмила Степановна Зубаровская zubarovskaya_ls@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — один из наиболее эффективных методов лечения онкогематологических, наследственных заболеваний и ряда солидных опухолей. Для выполнения трансплантации необходимо наличие HLA-совместимого донора костного мозга. Только у 10–15 % россиян может быть найден совместимый по генам системы HLA родственный донор, что требует поиска альтернативного неродственного донора в международном регистре. Поиск и активация неродственного донора в международном регистре сопряжены со значительными организационными сложностями и финансовыми затратами. Создание единого Российского регистра доноров костного мозга и online-платформы “Bone Marrow Donor Search” (www.dmds.info) позволит значительно упростить поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток для пациентов — граждан Российской Федерации (РФ), нуждающихся в аллогенной неродственной трансплантации костного мозга, и повысить доступность процедуры. Первые результаты работы регистра доноров костного мозга на базе НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой показали свою эффективность и востребованность среди трансплантационных центров РФ и Республики Казахстан.

Ключевые слова: регистр доноров костного мозга, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор гемопоэтических стволовых клеток

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74

Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation

A.L. Alyanskiy, O.A. Makarenko, N.E. Ivanova, A.A. Golovacheva, E.V. Kuzmich, M.A. Kucher, E.V. Babenko, M.A. Estrina, A.A. Vitrischak, O.V. Paina, A.L. Petrova, D.E. Pevtsov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment for patients with hematological malignancies, inherited diseases and solid tumors. To perform the transplantation, you must have HLA-compatible bone marrow donor. Only 10–15 % of Russians can be found a related donor, which requires a search for alternative unrelated donor at the international registry. Search in the international registry is associated with significant financial costs and long term activation of the donor. Creation of a unified Russian registry of bone marrow donors and online data base — “Bone Marrow Donor Search” (www.bmds.info) will help to reduce the cost and increase the availability of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedure for Russian citizens. First results of the donor bone marrow registry, based on Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation has shown its effectiveness and relevance among transplant centers in Russian Federation and the Republic of Kazakhstan.

Key words: donor’s bone marrow registry, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, unrelated donor hematopoietic stem cells

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов терапии многих злокачественных, гематологических и наследственных заболеваний у детей и взрослых. Основные показания к алло-ТГСК: острые лейкозы, миелопролиферативные заболевания, лимфомы, апластическая анемия и некоторые наследственные заболевания – гемоглобинопатии, врожденные иммунодефицитные состояния, состояния, сопровождающиеся костномозговой недостаточностью, болезни накопления и др. С появлением новых препаратов, особенно лекарств таргетного воздействия, показания к алло-ТГСК постоянно изменяются. Новые, «мягкие» режимы подготовки пациентов позволяют использовать алло-ТГСК во всех возрастных группах и при высокой коморбидности. В зависимости от донора алло-ТГСК разделены на аллогенную трансплантацию от родственных и неродственных доноров. Терапевтический эффект алло-ТГСК обусловлен введением пациенту гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора с целью замещения патологической кроветворной ткани (аутологичная, аллогенная) после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление ГСК цитостатических препаратов и/или лучевой терапии (аллогенная). Алло-ТГСК, выполненная у пациентов со злокачественными заболеваниями, создает условия для проведения иммуноадаптивной терапии – реакция «трансплантат против опухоли» [1].

В течение более чем 40 лет с момента проведения ребенку первой алло-ТГСК в 1968 г. (США), количество выполненных трансплантаций в мире неуклонно растет. К 2012 г. в мире констатировано общее число более 1 000 000 ТГСК у детей и взрослых (данные Всемирной ассоциации доноров гемопоэтических клеток – World Marrow Donors Association, WMDA). Выдающийся вклад в становление алло-ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения.

В Российской Федерации (РФ) первые трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора были проведены в конце 80-х – начале 90-х годов XX века в Москве и Санкт-Петербурге (в 1991 г. первая в СССР алло-ТГСК выполнена ребенку). Тем не менее до настоящего времени в РФ имеется отставание по числу выполняемых алло-ТГСК на 10 млн населения. В ведущих странах Европы и США этот показатель в общей популяции равен 400–700 трансплантацией в год, в РФ – 50–60, у детей – более 40, в РФ – до 10 трансплантаций [2, 3].

В Европе в 2014 г. проведено около 8 тыс. алло-ТГСК, что также связано с ростом активности в этой области в странах сравнительно недавно присоединив-

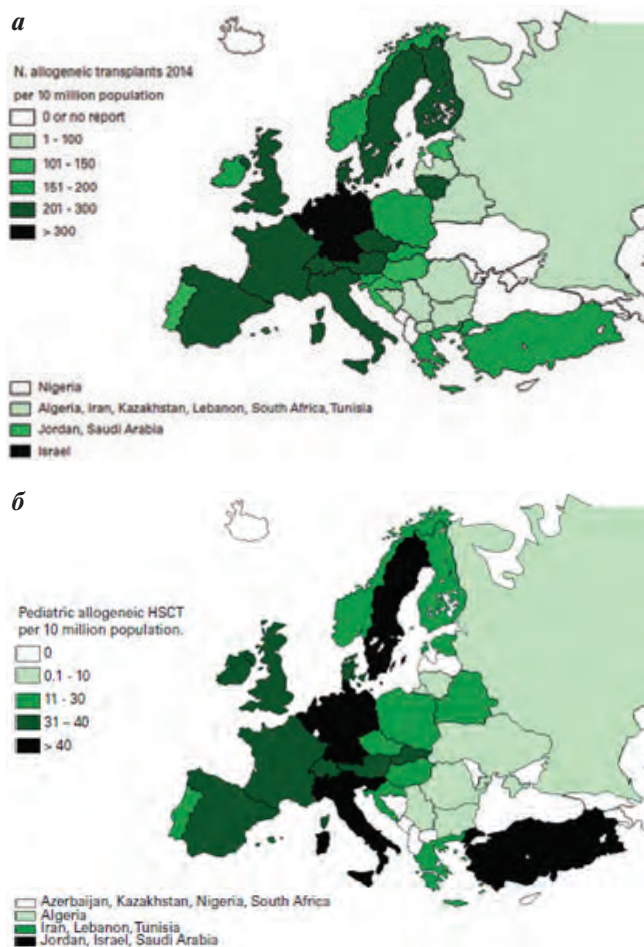


Рис. 1. Количество алло-ТГСК в год, выполняемых на 10 млн населения: а – общая популяция населения; б – популяция детского возраста (< 18 лет)

шихся к программе по алло-ТГСК от неродственного донора, к которым относится РФ [4] (рис. 2, 3).

Одним из основных условий для осуществления алло-ТГСК является наличие совместимого по генам

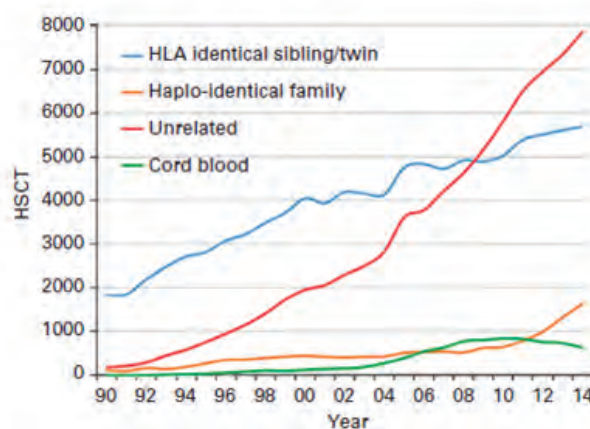


Рис. 2. Абсолютное количество алло-ТГСК в Европе в 1990–2014 гг. из различных источников: родственной, гаплоидентичной, неродственной донор, пуповинная кровь

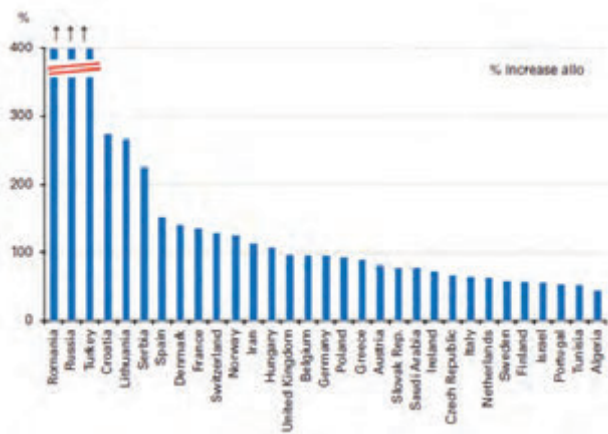


Рис. 3. Процент увеличения активности алло-ТГСК в странах Европы, выполняющих более 100 алло-ТГСК в год в 2014 г. по сравнению с 2004 г.

HLA-системы (Human Leucocytes Antigen) родственного или неродственного донора ГСК. В связи с общей тенденцией к снижению рождаемости в ряде западных стран и РФ вероятность нахождения совместимого родственного донора составляет не более 30 %, что является поводом для обращения в Международную базу данных. Процедура первоначального поиска дает возможность получить представление об общем числе потенциальных доноров костного мозга у пациента и определяет дальнейшую тактику лечения.

В настоящее время в мире насчитывается около 60 регистров, расположенных более чем в 40 странах и объединенных в ассоциацию WMDA с общим числом потенциальных доноров около 27 млн, которое ежегодно неуклонно увеличивается. Все регистры составляют общемировую базу данных, достаточную для поиска совместимого неродственного донора для 85 % пациентов, проживающих в ведущих странах Европы и США. Возможность нахождения совместимого донора ГСК для алло-ТГСК напрямую зависит от соответствия этнического состава потенциальных доноров генотипическим характеристикам пациентов. Составы всех национальных регистров отражают национальные особенности страны, ряд из них значительны по числу представленных доноров (табл. 1). Наличие подобной структуры в РФ особенно актуально с учетом многонационального состава населения, поскольку отсутствие этого соответствия в международной базе данных приближает к 30 % неэффективность поиска неродственного донора для наших пациентов.

Актуальность создания российского регистра доноров костного мозга

Справедливый вопрос, который можно задать: зачем создавать регистр доноров костного мозга в России, если есть международный регистр?

В нашей стране не существует единого регистра, объединяющего в себе информацию о HLA-фенотипах

Таблица 1. Количество потенциальных неродственных доноров ведущих национальных регистров

Страна / Регистр	Потенциальные доноры, млн человек
США (NMDP)	13,5
Германия (ZKRD)	6,0
Великобритания (Antony Nolan)	0,5
Франция (Greffre de Moelle Registry)	0,18

потенциальных доноров костного мозга из различных баз данных профильных медицинских учреждений РФ, что лимитирует возможности российских центров трансплантации костного мозга по поиску совместимого неродственного донора в РФ [5, 6].

До сих пор для многих медицинских учреждений в РФ, специализирующихся в области трансплантации костного мозга, недоступна программа проведения алло-ТГСК от неродственного донора в связи с отсутствием необходимой для этого международной аккредитации EBMT-JACIE (European Bone Marrow Transplantation – Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy). Развитие российской базы неродственных доноров позволит присоединиться к программе неродственной трансплантации профильным медицинским учреждениям, имеющим опыт работы по выполнению аутологичных и алло-ТГСК от родственного донора.

До 25 % пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, которым был произведен предварительный поиск потенциального донора в базе данных BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide), не имеют достаточного для начала поиска количества потенциально совместимых по генам HLA-системы доноров в мире. Это связано с большим разнообразием национальностей и этнических групп, проживающих в РФ, что привело к формированию специфического аллельного полиморфизма HLA-генов, совокупность которых характерна только для жителей РФ.

Создание российского регистра экономически обосновано, так как позволит значительно снизить затраты на поиск неродственного донора и заготовку трансплантата. В настоящее время стоимость поиска и активации неродственного донора в международном регистре (в зависимости от страны проживания донора) требует финансирования в размере 18–30 тыс. евро в странах Евросоюза и 30–50 тыс. долларов в США. Как правило, эти расходы оплачиваются с привлечением спонсорских и благотворительных организаций. Стоимость подобной процедуры в РФ в среднем составляет порядка 300 тыс. рублей и состоит из 2 основных блоков: самой процедуры заготовки ГСК (операция миелоэкспузии или аппаратного цитафереза)

и оплаты проживания, транспортных и других расходов, связанных с пребыванием донора в городе, где производится заготовка трансплантата.

Оптимизация всех вышеперечисленных факторов сократит число пациентов, не имеющих потенциального совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, снизит стоимость процедуры алло-ТГСК.

Идее создания российского регистра неродственных доноров без малого 30 лет с момента выполнения первых алло-ТГСК у взрослых, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС и у детей (декабрь 1991 г.) [7].

Предпосылками к созданию регистра неродственных доноров костного мозга в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (до 2007 г. – Клиника трансплантации костного мозга ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – прим. автора) стала инициация программы по внедрению в РФ метода алло-ТГСК от неродственного донора, первая из которых была выполнена в октябре 2000 г. (донор предоставлен регистром “Stefan Morsh Stiftung”, Биркенфельд, Германия) в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Начиная с 1998 г., в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится работа по созданию базы данных неродственных доноров на основе низко-разрешающего молекулярно-биологического типирования (SSP) с привлечения потенциальных доноров костного мозга из числа волонтеров на принципах безвозмездного, добровольного и анонимного участия.

С 2010 г. в лаборатории тканевого типирования ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова осуществляется работа по HLA-типированию потенциальных неродственных доноров костного мозга на регулярной основе. Первичное типирование проводится молекулярно-биологическими методами (SSP/SSO) по 5 локусам HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*, HLA-DRB1*, HLA-DQB1*. С 2012 г. при активации донора выполняется подтверждающее HLA-типирование методом SBT (высокое разрешение).

Параллельно с рекрутированием доноров разрабатываются алгоритмы, позволяющие увеличить доступность информации о донорах для других трансплантационных центров в РФ и странах СНГ. С этой целью в 2014 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой совместно с Русфондом (Российский фонд помощи) создается единая информационная online-платформа “Bone Marrow Donor Search” (BMDS) – www.bmds.info (рис. 4).

С помощью этого механизма стало возможным объединение во вновь организованной структуре информации из баз данных о неродственных донорах костного мозга из других профильных медицинских учреждений РФ («Росплазма» (г. Киров), станции переливания крови гг. Челябинска, Самары, Ростова-на-Дону, Гематологический научный центр (г. Москва),



Рис. 4. Стартовая страница online-базы данных BMDS

Новосибирский центр крови и др.). К базе были присоединены данные регистра неродственных доноров Научно-производственного центра трансфузиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (г. Астана).

При помощи поисковой системы BMDS в 2014 г. была выполнена первая алло-ТГСК от неродственного донора в Республике Казахстан. Донор был найден в имеющей собственную базу данных потенциальных доноров костного мозга ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Подтверждающее HLA-типирование донора и заготовка трансплантата произведены на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Структура BMDS

Поисковая система BMDS представляет собой online-базу данных обезличенных HLA-фенотипов потенциальных доноров костного мозга с указанием года рождения и пола донора (рис. 5).



Рис. 5. Интерфейс online-базы данных BMDS

На данный момент база данных включает информацию из 10 источников с общим количеством 44 тыс. фенотипов с различным уровнем HLA-типирования, в том числе информацию о 8 тыс. HLA-фенотипах потенциальных доноров костного мозга базы данных НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, типированных по 5 локусам HLA-генов молекулярно-биологическими методами (SSP, SSO, SBT) (рис. 6). Поступление новых данных в программу происходит ежемесячно, что позволяет получать оперативную и актуальную информацию о донорах.



Рис. 6. Структура доноров в базе данных BMDS в зависимости от места рекрутирования

Централизация всех этапов работы с неродственными донорами в одном учреждении имеет большое значение. Это позволяет оперативно и качественно решать проблемы, связанные с поиском, активацией донора, заготовкой трансплантата и его транспортировкой в конкретный центр, где пациенту запланировано выполнение трансплантации. В настоящее время в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой сформирован комплекс подразделений, позволяющий решать все задачи от момента получения трансплантата от неродственного донора до проведения алло-ТГСК. Также у нас есть возможность привлекать потенциальных доноров костного мозга в собственную базу данных, а также есть доступ к online поисковым системам BMDS и BMDW.

Схематично путь к получению трансплантата от неродственного донора для алло-ТГСК включает следующие последовательные этапы:

- определение показаний к проведению алло-ТГСК;
- первичное типирование пациента и потенциальных родственных доноров;
- в случае отсутствия родственного донора выполняется предварительный поиск неродственного донора в российской базе данных BMDS и международной базе BMDW;

- высокоразрешающее типирование генов HLA-системы реципиента;
- высокоразрешающее типирование генов HLA-системы донора (подтверждающее);
- определение инфекционного статуса донора;
- активация донора: физикальное и лабораторное обследование донора для выявления возможных противопоказаний к процедуре донорства;
- определение метода получения трансплантата — операция миелоэкспузии или процедура цитафереза периферических стволовых клеток крови. Окончательное решение о выборе метода заготовки ГСК принимается донором;
- согласование центром трансплантации даты алло-ТГСК с донором;
- заготовка и транспортировка трансплантата.

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с момента получения запроса на активацию донора до процедуры заготовки трансплантата в среднем проходит 3 нед.

Результаты работы поисковой системы BMDS на примере НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Показатель эффективного развития BMDS основывается на ежегодном увеличении числа потенциальных доноров костного мозга. Так, на декабрь 2014 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было 2668 потенциальных доноров, в ноябре 2015 г. эта цифра увеличилась до 6416 человек, что обуславливает существенное увеличение количества реальных активаций доноров. В 2015 г. из 133 неродственных алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой у 14 % пациентов трансплантат был получен от доноров из российских регистров, большая часть которых была найдена в собственной базе данных университета.

Из 15 трансплантатов, заготовленных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2015 г., 3 были предоставлены в другие трансплантационные центры РФ, в том числе для первой неродственной алло-ТГСК в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (рис. 7). Из других центров заготовки в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2015 г. было доставлено 7 трансплантатов.

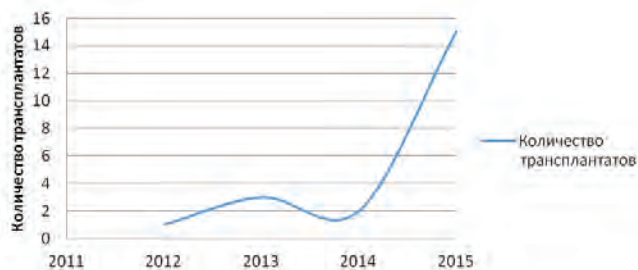


Рис. 7. Заготовка трансплантата при активации доноров костного мозга из регистра НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Перспективы развития регистра доноров костного мозга

Одной из основных задач регистра доноров костного мозга НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой является увеличение число потенциальных доноров костного мозга и улучшение качества HLA-типирования. Рекрутинг потенциальных доноров ГСК проводится с привлечением доноров-волонтеров, а также кадровых доноров компонентов крови на базе станций переливания крови. Следует отметить, что процент «отказов» от донации у кадровых доноров компонентов крови значительно ниже по сравнению с лицами, изъявившими желание быть только донорами костного мозга. В связи с этим проводится активная работа по привлечению региональных станций переливания крови к рекрутированию доноров (табл. 2).

Работа с потенциальными донорами, находящимися в базе данных, предполагает создание условий для постоянной обратной связи, позволяющей отслеживать изменение контактной информации, смену места жительства, исключать доноров, достигших 55 лет или в случае появления абсолютных противопоказаний к донорству.

Для повышения эффективности работы регистров доноров костного мозга и их взаимодействия с трансплантационными центрами необходимо решение следующих задач:

1. Предоставление поддержки донорам костного мозга со стороны государства (оплата проезда к месту донорства и проживания).

2. Популяризация донорства костного мозга с привлечением средств массовой информации и социальной рекламы.

3. Увеличение количество профильных медучреждений, осуществляющих заготовку трансплантата с учетом территориальной доступности для донора.

4. Развитие возможностей экспресс-доставки медицинских биологических образцов между медицинскими учреждениями в РФ в процессе подбора доноров костного мозга.

5. Снижение и оптимизация стоимости методов HLA-типирования при подборе донора реципиенту.

6. Повышение качества и стандартизация методов HLA-типирования доноров костного мозга.

7. Создание легитимной правовой базы, регламентирующей работу в сфере донорства костного мозга.

Таблица 2. Станции переливания крови, рекрутирующие потенциальных доноров костного мозга в регистр НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

№	Станция переливания крови	Начало работы	Количество образцов крови доноров
1	ОБУЗ «Курская областная клиническая станция переливания крови»	01.2015	467
2	ГУЗ «Липецкая областная станция переливания крови»	01.2015	271
3	БУЗ Орловской области «Областная станция переливания крови»	04.2015	70
4	ГБУЗ «Тамбовская областная станция переливания крови»	07.2015	105
5	ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области»	01.2015	237
6	ГКУЗ «Центр крови Ленинградской области»	03.2015	98
7	ГУ «Республиканская станция переливания крови» (Сыктывкар)	03.2015	271
8	ГБОУЗ «Мурманская областная станция переливания крови»	07.2015	88
9	ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови» (Уфа)	09.2015	31
<i>Итого</i>			1638

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время разрабатывается и близок к широкому применению метод алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, что существенно расширит возможности его применения. Внедрение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора может в какой-то степени уменьшить потенциальную зависимость от совместимого родственного и неродственного доноров, поскольку в этом случае ГСК могут быть получены от совместимых по одному гаплотипу членов семьи пациента. Вместе с тем это не исключит необходимость существования всех типов аллогенной трансплантации, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):28–42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация костного мозга и регистр доноров в РФ. Альманах «Инновации в онкологии», 2015. С. 41–42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S. Bone marrow transplantation and donor register in Russia. Almanakh "Innovacii v onkologii" = Almanac "Innovations in Oncology", 2015. Pp. 41–42. (In Russ.)].
3. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone Marrow Transplant 2014;49(6):744–50.
4. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant 2016. [Epub ahead of print].
5. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Глазанова Т.В. и др. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток. www.medline.ru, том 16, Гематология, 6 июля 2015 г. С. 751–758. [Bubnova L.N., Pavlova I.E., Glazanova T.V. et al. Hematopoietic stem cells donor registers. www.medline.ru, Volume 16, Hematology, July 6, 2015. Pp. 751–758. (In Russ.)].
6. Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. Bone Marrow Transplant 2013;48(2):210–9.
7. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. История развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):99. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S. History of development of hematopoietic stem cell transplantation in the Russian Federation. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):99. (In Russ.)].

Нутритивная поддержка в детской гематологии и онкологии. Начало разговора

К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Е.А. Макеева, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов info@nodgo.org

В материале представлена информация по актуальности оценки нутритивного статуса и оказания нутритивной поддержки детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Представлена высокая актуальность образования специалистов и родителей в данных вопросах. Авторы предлагают ознакомиться с результатами анкетирования Центров детской гематологии-онкологии об эффективности круглых столов по нутритивной поддержке в рамках семинаров по программе «Дальние регионы». Представлены результаты анкетирования родителей по нутритивной поддержке, показывающие важность ее назначения и кооперации с врачами для достижения успеха.

Ключевые слова: дети, нутритивный статус, нутритивная поддержка, образовательные проекты, оптимизация помощи

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-75-78

Nutritional support in children's hematology and oncology. Start the conversation

K.I. Kirgizov, T.V. Shamanskaya, Ye.A. Makeeva, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

This issue presents information on actual problem of estimation of nutrition status and providing of nutrition support for children with hematological and oncological diseases. High actuality of education of specialists and parents in this field is presented. Authors present the answers on questionnaires of centers of pediatric hematology and oncology about the effectiveness of round tables on nutrition support during the educational seminars of program "Far regions". Answers of parents on questionnaire about the nutrition support are presented. These answers showed the significance of support and collaboration between parents and physicians for success.

Key words: children, nutrition status, nutrition support, educational projects, care optimization

Актуальность

Вопросы оценки нутритивного статуса (НС) и нутритивной поддержки (НП) интересуют специалистов, оказывающих помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями уже достаточно давно — с того момента, как стало очевидным, что выживаемость при фатальных заболеваниях превышает критически низкие цифры [1–3]. Отмечается, что дети, излечившиеся от злокачественных новообразований (ЗНО), тяжелых гематологических заболеваний и перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), оставались инвалидизированными за счет длительного периода неадекватного питания во время лечения [4, 5].

В связи с вышеизложенным, многие научно-исследовательские группы отметили необходимость внедрения оценки НС и проведения НП с момента начала противоопухолевого лечения и высокодозной химиотерапии среди пациентов с гематологическими и он-

кологическими заболеваниями и в контексте ТСГК. В работах данных групп показано, что использование НП улучшает результаты лечения, уменьшает количество и тяжесть инфекционных осложнений в процессе лечения [5–7].

Ситуация в Российской Федерации

В современной ситуации в Российской Федерации (РФ) вопросам НС и НП у детей уделяется недостаточное внимание. Это связано с такими факторами, как недостаточная информированность врачей, особенностями их профессиональной подготовки, низким доверием родителей к проведению такого вида сопроводительного лечения. Как известно, все эти факторы могут играть весомую роль в исходе заболевания [8, 9]. В связи с этим в рамках выездных научно-образовательных семинаров по программе «Дальние регионы», осуществляемой Национальным обществом детских гематологов и онкологов (НОДГО) и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рогачева при поддержке благотворительных фондов, было предложено внедрить круглый стол по развитию НС и НП для врачей гематологов-онкологов, педиатров и врачей иных специальностей под девизом «Покажи болезни язык». Данная программа Общества в течение нескольких лет поддерживается БФ «Лечим вместе» и партнером НОДГО – компанией «Нутриция Эдванс», которая является лидером в оказании НП детям РФ. С момента старта программы «Покажи болезни язык» в 2015 г. круглые столы проходили в рамках всех семинаров по программе «Дальние регионы». За год в них приняли участие около 700 специалистов. Мероприятия проходили в следующих городах: Брянск, Екатеринбург, Владивосток, Омск, Ростов-на-Дону, Якутск, Краснодар, Владимир, Орел, Томск, Иваново, Красноярск и Ульяновск. Мы попросили ответить на вопросы нашей анкеты участников семинаров – главных специалистов регионов РФ, и вот что нам удалось выяснить.

Вопросы анкеты и ответы

1. Изменилось ли отношение к вопросу НП в вашей клинике после круглого стола?

Отвечая на данный вопрос, 50 % респондентов отметили, что изменилось в лучшую сторону и удалось привлечь дополнительное внимание, а другая половина специалистов сообщили, что это позволило расширить знания и укрепить понимание необходимости НП в практике специалистов.

2. Удалось ли внедрить новые методы терапии после круглого стола? Что препятствует этому?

Все респонденты отметили, что шире стали применяться методы постановки назогастральных зондов для осуществления энтерального питания. Однако половина специалистов отметили, что имеются трудности с внедрением технологий постановки гастростом, что требует дополнительного обучения врачей-хирургов.

3. Изменилось ли отношение родителей к вопросам энтерального питания после круглого стола?

Все специалисты отметили, что отношение изменилось после рассказа о методах НП, родители стали лучше идти на контакт, в том числе и благодаря видеоролику о НП.

4. Ваши замечания и предложения по круглому столу?

Все респонденты отметили, что принципиальных замечаний по круглому столу не имели, но хотели бы, чтобы такие мероприятия проводились чаще.

Ответы специалистов показывают, что фактически мы применяем не только технологию обучения врачей, но и родителей во внедрении НП. В рамках семинара используется не только презентационная часть с теоретическими данными, но и видеоряд, который включает интервью родителей и врачей об их опыте применения современных продуктов питания и технологиях его проведения, ведь роль содружества врачей и родителей неоспорима [9].

Мнение родителей

Для более полного представления вопроса оказания НП мы выборочно попросили родителей поделиться своим мнением. Мы задавали им следующие вопросы:

1. Вам было сложно решиться на назначение Вашему ребенку дополнительного питания?

2. Много ли времени потратили врачи, объясняя Вам необходимость и суть такой поддержки?

3. Как ребенок переносит питание?

4. Трудно ли было решиться на установку зонда (если есть)?

5. Что для Вас стало самым значимым фактором, повлиявшим на решение согласиться на эту процедуру?

6. Как долго ребенок получает дополнительное питание?

7. Довольны ли Вы дополнительным питанием, стало ли лучше ребенку?

И вот какие ответы на вопросы анкеты мы получили.

Мама Ольга Викторовна, ребенок Екатерина (7 лет), диагноз «нефробластома».

1. Решиться на назначение дополнительного питания было несложно по ряду причин: во-первых, знания врачей по данному вопросу и их профессиональный подход не предполагают сомнений в принятии положительного решения. Во-вторых, в больницу Катя поступила в стадии полного истощения, и дополнительное питание являлось и до сих пор является частью лечения наряду с химиотерапией, оперативным лечением и лучевой терапией, помогая избежать или минимизировать последствия, причиняемые данными видами лечения и уменьшая риски возникновения хронических болезней всех повреждаемых в процессе терапии систем организма, так как дополнительное питание содержит все необходимые минералы, витамины и питательные вещества для его работы и восстановления поврежденных систем.

2. Назначением дополнительного питания занимается группа специалистов. По решению лечащего врача, который определяет его необходимость в зависимости





от состояния ребенка, приходят диетолог, гастроэнтеролог, хирург и определяется тип питания: перорально, через зонд или гастростому, а также определяется наиболее подходящее питание по калорийности и виду. Гастростома является своего рода небольшой операцией, делается отверстие напрямую в желудок, но из всех 3 подходов к приему питания — это самый удобный и комфортный для ребенка. Конечно, врачи сначала пробуют пероральный путь, но дети не хотят ни видеть, ни слышать про еду во время терапии, поэтому вставляют зонд. В нашем случае зонд был настолько дискомфортным из-за гиперчувствительности слизистой, что было принято решение об установке гастростомы. Нашему лечащему врачу Денису Валерьевичу Шевцову понадобилась 1 минута, чтобы объяснить необходимость как дополнительного питания, так и установки гастростомы, и мы до сих пор видим все положительные моменты ее применения.

3. Дополнительное питание мы получаем с начала терапии, т. е. с сентября 2015 г., поэтому оно было раз-

ным и по составу, и по калорийности. Больше всего нам нравится практически вся линейка продукции «Нутриция», так как она дает максимальный эффект и в усвояемости, и в динамичном прибавлении в весе. Наш диетолог Екатерина Сергеевна Васильева четко следит за состоянием ребенка и меняет назначения в зависимости от изменений, происходящих в организме. Переносит Катя питание хорошо, мы немного снижаем калорийность или объем в период интенсивной терапии, а так в принципе динамика прибавления веса и работа внутренних систем организма в порядке.

4. У нас стоит гастростома. Зонд нам ставили в начале лечения, но он был настолько дискомфортным, что пришлось снять его через 3 дня. При четком объяснении со стороны специалистов мы быстро согласились на ее установку.

5. Факторы, которые являлись главными при принятии решения по установке гастростомы, были комплексными: полное истощение организма, сложность предпо-

лагаемой терапии и полное отсутствие аппетита, доверие врачам, а также качество предполагаемого питания.

6. Питание мы получаем с сентября 2015 г., минимальный вес был 18 кг при росте 122 см, теперь – 23 кг при росте 124 см, и это с естественными потерями веса при каждом блоке химиотерапии почти на килограмм.

7. Мы очень довольны дополнительным питанием. Больница и фонд уделяют много времени и средств для покупки самого лучшего и самого эффективного питания для всех нуждающихся в нем детей, а таких в нашем отделении 95 %. Дополнительное питание снижает риски развития посттерапевтических повреждений систем организма, так как сильно помогает ему перенести столь сложное для него лечение.

Папа Павел Александрович, ребенок Анастасия (3 года), диагноз «нейробластома».

1. Нет, не сложно.
2. Немного, несколько минут. Все было понятно.

3. По-разному, в зависимости от стадии лечения и общего самочувствия – от полного усвоения до полного отторжения (рвота съеденным).

4. Нет, не трудно. Это необходимо.

5. Ребенок терял массу тела.

6. Уже в течение полугода.

7. Очень довольны. Произошло практически полное восстановление потерянного веса.

Заключение

Как видно из материала, НС и НП являются важным аспектом в достижении успеха в лечении ЗНО, тяжелых гематологических заболеваний и при ТГСК. Успех зависит от своевременной оценки НС и назначения НП. Этому должны способствовать знания врачей и хорошая обратная связь от родителей. Региональные образовательные семинары являются одним из путей эффективного донесения знаний по данному вопросу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rickard K.A., Grosfeld J.L., Kirksey A. et al. Reversal of protein-energy malnutrition in children during treatment of advanced neoplastic disease. *Ann Surg* 1979; 190(6):771–81.
2. Dudrick S.J. Current status of total parenteral nutrition: the Arvid Wretling Lecture. *Acta Chir Scand Suppl* 1980;498:12–9.
3. Ward E.J., Henry L.M., Friend A.J. et al. Nutritional support in children and young people with cancer undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003298.
4. Grañena A., Carreras E., Marín P. et al. Support treatment in bone marrow transplantation. *Sangre (Barc)* 1985;30(4-B):611–27.
5. Kyle U.G., Lucas L.A., Mackey G. et al. Implementation of nutrition support guidelines may affect energy and protein intake in the pediatric intensive care unit. *J Acad Nutr Diet* 2016;116(5):844–51.
6. Han-Markey T. Nutritional considerations in pediatric oncology. *Semin Oncol Nurs* 2000;16(2):146–51.
7. Martyres D.J., Vijenthira A., Barrowman N. et al. Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity. *J Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1060–4.
8. Sharma A., Negi E.F., Arora B. et al. A survey of nutritional practices for children with cancer in India. *Indian J Cancer* 2015;52(2):191–3.
9. Williams L.K., Lamb K.E., McCarthy M.C. Parenting behaviors and nutrition in children with leukemia. *J Clin Psychol Med Settings* 2015;22(4):279–90.

Взгляд хирурга на междисциплинарное взаимодействие в детской гематологии-онкологии

Н.С. Грачёв, С.Р. Варфоломеева, А.И. Карачунский, С.Р. Талыпов, Н.А. Большаков,
И.Н. Ворожцов, Р.С. Оганесян, М.П. Калинина, Н.В. Бабаскина, А.В. Петрушин,
А.С. Краснов, П.Д. Пряников, П.А. Жарков, А.Г. Румянцев
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Николай Сергеевич Грачёв nick-grachev@yandex.ru

Во всем мире широко используется принцип междисциплинарного взаимодействия между врачами различных специальностей. В лечении тяжелой группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями объединены усилия онколога, гематолога, хирурга, лучевого терапевта, радиолога, патоморфолога, анестезиолога, реаниматолога, реабилитолога и многих других специалистов. В статье представлен взгляд врачей на место хирургии в этой сложной системе взаимодействий. Достижения хирургии с использованием эндоскопии, интраоперационной навигации, реконструктивной и микроскопической технологий открывают широкие возможности в диагностике и лечении пациентов. Только слаженная работа всех специалистов с момента поступления больного в стационар и до его выздоровления, работа научно-клинических групп позволяют достичь хороших онкологических и функциональных результатов, разрабатывать новые методики и внедрять их в практику, что способствует более ранней социальной адаптации пациентов детского и подросткового возраста.

Ключевые слова: детская хирургия, онкоортопедия, эндоскопическая синус-хирургия, микрохирургическая реконструкция, дети, гематология, онкология

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-79-86

View of surgeon on multidisciplinary approach in pediatric hematology-oncology

N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva, A.I. Karachunskiy, S.R. Talypov, N.A. Bolshakov, I.N. Vorozhtsov, R.S. Oganesyanyan, M.P. Kalinina, N.V. Babaskina, A.V. Petrushin, A.S. Krasnov, P.D. Pryanikov, P.A. Zharkov, A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Multidisciplinary approach is widely used worldwide among the specialists of different specialties. Joint efforts of oncologist, hematologist, surgeon, radiologist, pathomorphologist, anesthesiologist, ICU-staff, recreation therapist and other specialists are aimed on treatment of patients with hematological and oncological diseases. This manuscript showed the view of physicians on place of surgery in this complex system. Progress of surgery with the help of endoscopic technique, intraoperational navigation, reconstructive and microscopic technique open the width range of possibilities in diagnosing and treatment of patients. Only harmonious work of all staff members from the moment of patient's entering to clinic to the successful healing, work of clinical-scientific parties allows to reach good oncological and functional results, to prepare new methods and introduce it to the practical usage. This will allow the early social adaption of children and adolescents.

Key words: pediatric surgery, orthopedics oncology, endoscopic sinus surgery, microsurgical reconstruction, children, hematology, oncology

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) — уникальное научно-исследовательское и лечебное учреждение, которое ведет свою историю с 1991 г. Новейшие методы диагностики и протоколы лечения позволили ему в кратчайшие сроки стать одним из передовых центров России. Это стало возможным благодаря принципиально новому подходу к организации оказания помощи, где основным постулатом

является междисциплинарное взаимодействие врачей. Этот принцип используется по всему миру. Так, итальянский ортопедический институт Rizzoli ежегодно проводит Школу, где делегаты обучаются в составе групп врачей различных специальностей, отрабатывая междисциплинарное взаимодействие.

Отличительной особенностью ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева является доступность помощи пациентам из любой, даже самой отдаленной точки нашей страны. Дистанционное консультирование по

документам позволяет сократить столь ценное время от момента появления первых симптомов заболевания до оказания высокоспециализированной помощи.

Хотелось бы немного рассказать о роли хирургии в этом слаженном механизме на примере отделения онкологии и детской хирургии нашего Центра. Эта отрасль наиболее динамично развивается благодаря достижениям радиологии, анестезиологии, эндоскопии, ангиографии, микрохирургии, стереолитографии, технологий навигационного и нейрофизиологического мониторинга.

Отделение онкологии и детской хирургии открыло свои двери для маленьких пациентов в новом корпусе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2012 г. На базе отделения работают несколько научно-клинических отделов: торакоабдоминальный, ортопедии и хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией.

Среди солидных опухолей торакоабдоминальной локализации у детей наиболее часто встречаются нейrogenные опухоли (нейробластома, ганглионейробластома, ганглионейрома), нефробластома (опухоль Вильмса), герминогенно-клеточные опухоли. Пациент при подозрении на злокачественное новообразование до момента начала лечения проходит целый комплекс обследований, направленных на выявление опухолевого процесса и метастатического поражения, морфологической природы.

Наряду с анализами крови при некоторых видах онкологических заболеваний, таких как нейробластома, лимфома, обязательным является проведение костномозговых пункций (КМП). Не вызывает сомнения значимость выполнения КМП при гемобластозах. При солидных образованиях по полученным образцам возможно установить диагноз без проведения биопсии, провести цитогенетическое исследование, что в дальнейшем позволяет стадировать заболевание и определить тактику лечения.

Актуальным видом обследования является радиоизотопное исследование (сцинтиграфия). Так, для диагностики нейробластом проводится сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ). При подозрении на поражение костей скелета, в том числе метастатическое, а также для диагностики лимфом проводится сцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc).

Выполнение ангиографического исследования показано пациентам с распространенным опухолевым процессом, при прорастании или сдавлении магистральных сосудов, для определения питающего сосуда. Селективная и суперселективная ангиография дают возможность визуализировать ангиоархитектонику опухоли, выявить возможные коллатеральные пути кровоснабжения. При гемангиоме, сосудистых мальформациях печени проведе-

ние ангиографии позволяет установить диагноз без выполнения биопсии.

При невозможности провести дифференциальную диагностику по КМП остро встает вопрос о проведении биопсии опухолевидного образования (за исключением нефробластомы). Не стоит объяснять, насколько важным является именно этот этап в детской гематологии и онкологии. Проведение биопсии является наиболее востребованной манипуляцией, о чем говорит множество существующих методик: пункционная, просветная эндоскопическая, видеоэндоскопическая, полостная [1, 2]. Сочетая в себе принципы информативности, малоинвазивности и безопасности, выполнение биопсии заставляет взвешенно подойти к вопросу о «субстрате». Хорошие знания природы опухолей позволяют выбрать минимальный и достаточный объект биопсии: будь то рутинный лапароцентез с получением асцитической жидкости, труднодоступные лимфатические узлы грудной и брюшной полостей или солидные образования сложной локализации. Не стоит забывать, что проведение биопсии может быть направлено на оценку морфологических изменений органа и коррекцию проводимой терапии.

Проведение даже малоинвазивных вмешательств у пациентов в аплазии кроветворения может сопровождаться высоким и плохо прогнозируемым риском массивных кровотечений, инфекционных осложнений. Рутинная биопсия легких или почек становится взвешенным и тщательно продуманным шагом. Ниже представлены фрагменты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки ребенка с лимфомой Ходжкина (рис. 1), подтвержденной после биопсии шейного лимфатического узла. В дальнейшем на фоне проводимой терапии по данным КТ у ребенка в легких были выявлены многочисленные очаги инфильтрации и расплавления легочной ткани. У ребенка был заподозрен гранулематоз Вегенера, что требовало проведения биопсии указанных очагов. Ребенку была выполнена торакокопическая биопсия легких, при морфологическом исследовании гранулематоз был исключен, что позволило продолжить терапию лимфомы Ходжкина.

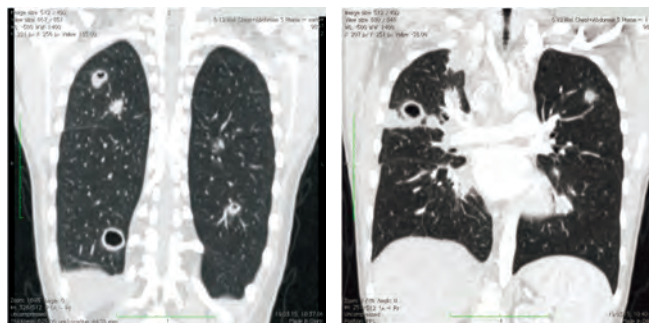


Рис. 1. КТ грудной клетки с атипичной формой лимфомы Ходжкина

Перечисленные методы обследования применимы как к пациентам с первичным опухолевым процессом, так и в случае рецидива и прогрессии. Все полученные результаты обследований требуют правильной интерпретации и совместной оценки специалистами из разных областей медицины.

В случае принятия решения о хирургическом лечении важно оценить резектабельность опухоли по данным проведенных методов визуализации (ультразвуковое исследование, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ)). В случае признания опухоли резектабельной необходимо, с учетом оценки хирургических рисков, провести предоперационное планирование, в которое входит [2]:

- выбор хирургического доступа;
- вероятность и предполагаемый объем резекции вовлеченных в патологический процесс органов и структур;
- объем реконструкции и пластики с использованием дополнительных материалов и без такового;
- оценка объема предполагаемой кровопотери.

Необходимо помнить о возможности развития urgentных ситуаций у онкологических и онкогематологических пациентов, требующих безотлагательного хирургического вмешательства, — абдоминальный компартмент-синдром [3], сдавление опухолью дыхательных путей, различных отделов пищеварительного тракта и магистральных сосудов, разрыв селезенки у гематологических пациентов (например, при гепатолиенальной лимфоме). Пациент с нейробластомой забрюшинного пространства 4-й стадии, метастатическим поражением печени поступил в отделение хирургии в тяжелом состоянии (рис. 2). Повышение внутрибрюшного давления возникло вследствие значительного увеличения размера печени. На фоне этого у ребенка появились симптомы дыхательной недостаточности (подавливание диафрагмы со стороны брюшной полости), снижение диуреза (сдавление и смещение обеих почек), что потребовало проведения увеличения объема свободной брюшной полости оперативным путем за счет рассечения мышц передней брюшной стенки и вшивания хирургической сетки (рис. 3).



Рис. 2. Пациент с нейробластомой и компартмент-синдромом

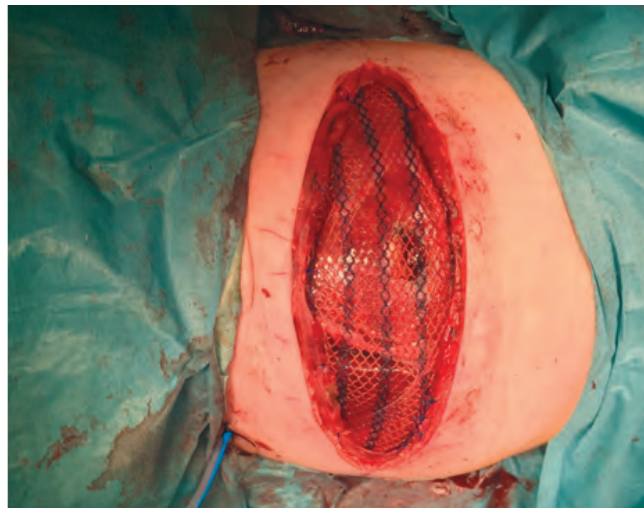


Рис. 3. Этап операции по устранению компартмент-синдрома. Вшивание специальной сетки

Ни у кого не вызывает сомнения, что современная хирургия невозможна без проведения анестезиологической и реанимационной поддержки. Лечение пациента в послеоперационном периоде, направленное на скорейшее восстановление важнейших показателей, начинается в отделении реанимации.

На примере отделения онкоортопедии хочется рассказать о преемственности в оказании помощи как внутри клиники, так и между Центром и отделениями онкологии по всей стране. Современные технологии коммуникации позволяют обращаться в клинику дистанционно, с возможностью консультирования не только по документам, но и по данным визуализации, а также гистологических исследований. Еще до поступления с предоставленными данными пациента начинает работать группа специалистов в составе онколога-химиотерапевта, хирурга-ортопеда, специалиста лучевой диагностики и патолога. После гистологической верификации диагноза и стадирования онколог-химиотерапевт определяет тактику лечения (протокол химиотерапии), лечение может быть начато в регионе и лишь проведение этапов терапии с высокодозными химиопрепаратами при необходимости осуществляется в Центре. Одним из этапов является хирургический, он осуществляется в отделении онкологии и детской хирургии. Онколог-химиотерапевт совместно с хирургом определяют вид возможного оперативного лечения и сроки его проведения. В настоящее время существует целый спектр методик, выполняются органосохраняющие операции с установкой «растущих» эндопротезов, различные виды реконструкций, в том числе и микрохирургическая, в редких случаях — органосохраняющие операции. Во время вмешательств могут использоваться ультразвуковая навигация или С-дуга. Патологами проводится экспресс-биопсия, в сложных случаях позволяющая избежать нерадикальных резек-

ций опухолей. На сегодняшний день проведено 51 эндопротезирование, в качестве клинического примера представим следующий случай. Пациентка С., 8 лет, проходила лечение по поводу остеосаркомы диафиза правой бедренной кости в г. Хабаровске, получала химиотерапию по протоколу EURAMOS. Поступила в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения хирургического этапа лечения — удаления опухоли диафиза бедренной кости с пластикой дефекта аутотрансплантатом малоберцовой кости на сосудистой ножке, аллотрансплантатом и остеосинтезом пластиной. Выписана на 17-е сутки с момента операции (рис. 4).

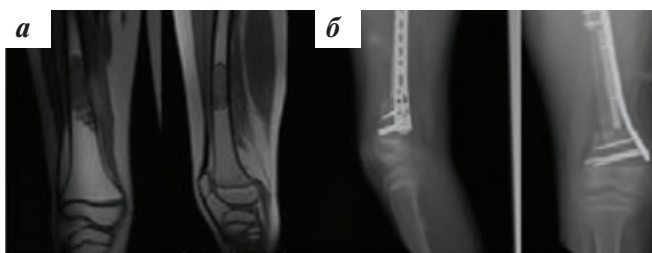


Рис. 4. Предоперационная МРТ патологического очага (а) и послеоперационная рентгенография (б)

После операции хирургом и патологом проводится изучение удаленной опухоли — оценка краев резекции, величины отступа. По результатам гистологического исследования оценивается посттерапевтический патоморфоз, после чего онколог-химиотерапевт определяет дальнейшую тактику лечения и пациент возвращается в отделение онкологии Центра или региона, где он ранее лечился. Стоит отметить важность проведения послеоперационной реабилитации у больных после ортопедических операций, а также работу психологов. В ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева работает группа по изучению опухолей костей под руководством д.м.н., проф. А.И. Карачунского, в состав которой входят онколог-химиотерапевт, патолог, хирург-ортопед, специалист лучевой диагностики, администратор базы данных (рис. 5).



Рис. 5. Заседание группы с участием ведущего специалиста из Германии И. Мельхера

Группа проводит регулярные заседания, где с участием лучевых терапевтов, торакоабдоминальных хирургов и других специалистов определяется тактика лечения каждого пациента индивидуально. Ведется база данных, собирается и анализируется катамнез больных. Все клинические случаи с мягкотканными опухолями обсуждаются на заседании группы по изучению эмбриональных опухолей под руководством д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеевой.

В детском возрасте опухоли головы и шеи занимают от 2 до 8 % всех злокачественных заболеваний. Лечение этой группы пациентов занимается отдел хирургии опухолей головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией.

Как ни в одном другом отделе здесь бок о бок ежедневно работают врачи разных специальностей: онколог, гематолог, оториноларинголог, стоматолог, челюстно-лицевой, реконструктивно-пластический и интервенционный хирурги, лучевой терапевт, офтальмолог, эндоскопист, нейрохирург, врач лучевых методов диагностики, эндокринолог.

Как доброкачественные, так и злокачественные образования, поражающие органы головы и шеи, к сожалению, довольно поздно диагностируются. В момент поступления пациентов патологический процесс начинает затрагивать соседние анатомические области, вызывая стеноз гортани и трахеи, нарушения глотания, снижение или потерю слуха, зрения. На помощь хирургам головы и шеи приходят эндоскопические технологии. Выполнить подобные исследования полости носа и носоглотки, гортани можно в амбулаторных условиях с использованием местной анестезии или под наркозом. Пятиминутная манипуляция позволяет на ранних сроках выявить большой круг заболеваний: ангиофиброму основания черепа, рабдомиосаркому параназальной локализации, назофарингеальную карциному, стеноз или пороки развития гортани. Многие врачи отдела заняты работой в консультативно-поликлиническом отделении, постоянно оттачивая навыки выполнения диагностических эндоскопических исследований.

Эндоскопические технологии с успехом применяются в эндоларингеальной хирургии. Нарушение глотания, снижение и потеря слуха или зрения — серьезные проблемы, резко ограничивающие уровень жизни пациента, но не являющиеся витальными. Стенозы гортани и трахеи являются состояниями, ставящими под угрозу жизнь пациента. Диагностика поражений верхних отделов дыхательных путей невозможна без проведения фиброларинготрахеоскопии. В лечении врожденных и приобретенных стенозов применялись различные методики, сводящиеся к проведению многочасовых многоэтапных хирургических вмешательств. Баллонная пластика — это одна из передовых технологий, позволяющих устранять непродолжительные сте-

нозы до 1 см малоинвазивно. Манипуляция занимает не более 10 мин, хорошо переносится пациентами (рис. 6).

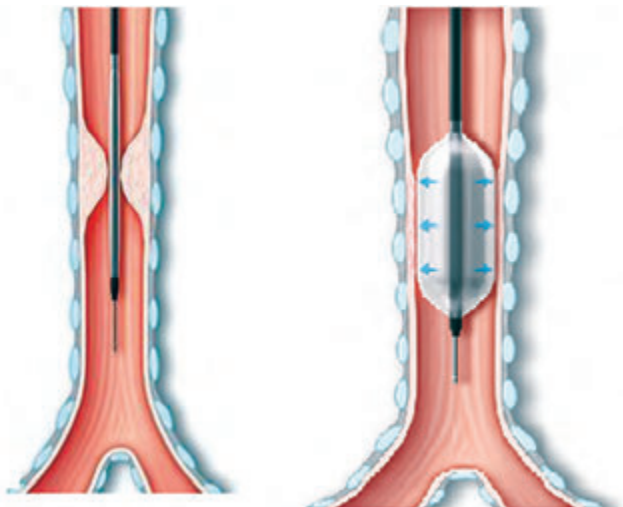


Рис. 6. Методика баллонной пластики. Этапы операции

Эта методика уже завоевала свое место в лечении взрослого населения и делает первые шаги в педиатрической практике [4, 5] (рис. 7).

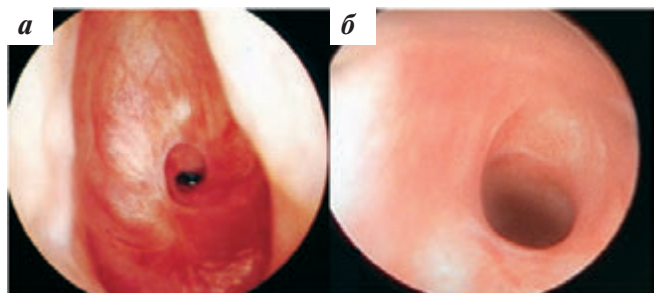


Рис. 7. Фиброларинготрахеоскопия пациентки с циркулярным стенозом подскладкового отдела гортани до (а) и через 9 мес после баллонной пластики (б)

Технологии, такие как функциональная эндоскопическая синус-хирургия (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS), позволяют оперировать доброкачественные и злокачественные образования на принципиально новом уровне. Оптическая техника с обзором от 0 до 90 градусов дает возможность удалять и проводить биопсии образований не только полости носа и околоносовых синусов, но и при интракраниальном распространении. В отделе с успехом применяется техника «4 руки», когда 2 хирурга одновременно работают в труднодоступных областях клиновидного синуса, крылонебной ямки. Эта технология пришла из оториноларингологии. В течение последних десятилетий эндоскопическую хирургию дополняет использование навигационных систем, пришедших из нейрохирургии [6, 7]. Сочетание эндоназальной хирургии и навигационных технологий дает возмож-

ность в режиме реального времени видеть на экране изображение, получаемое при использовании эндоскопа, и в это же время проецировать положение инструментов на серию предоперационных компьютерных томограмм (рис. 8).

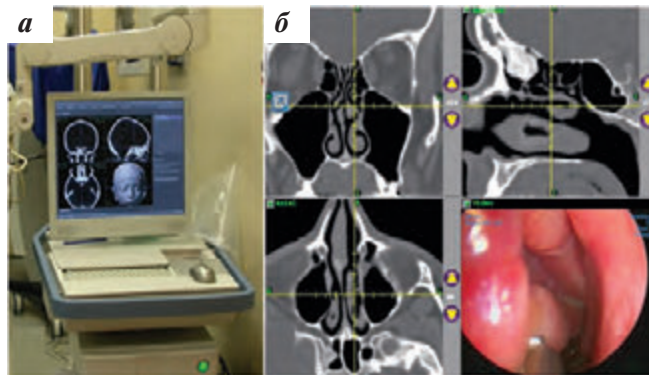


Рис. 8. Внешний вид системы интраоперационной навигации (а), получаемое изображение (б)

При одновременном использовании этих 2 методик становятся доступными для хирурга задние отделы клиновидного синуса, интракраниальные компоненты образований полости носа, практически все основание черепа [8]. В отделе опухолей головы и шеи наибольший опыт накоплен по применению эндоскопической навигационной хирургии в лечении ювенильных ангиофибром носоглотки — не только первичных, но и рецидивов заболевания (рис. 9).

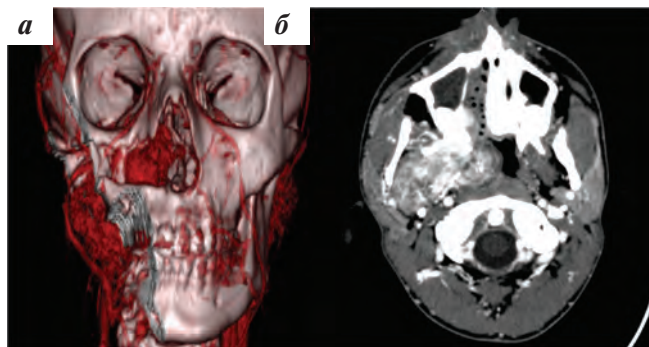


Рис. 9. КТ-ангиография с 3D-реконструкцией (а) и КТ в аксиальной проекции с контрастированием пациента с ангиофибромой носоглотки (б)

Стоит уточнить, что возможность удаления сосудистых образований и мальформаций появилась с развитием ангиографии. Массивные кровотечения при удалении ангиофибром в течение длительного времени были ограничивающим фактором. В настоящее время уточнить ангиоархитектонику, характер кровотока (венозный, артериальный) помогает предоперационная ангиография, а сочетание с эндоваскулярной окклюзией позволяет выполнять хирургические вмешательства практически бескровно (рис. 10).

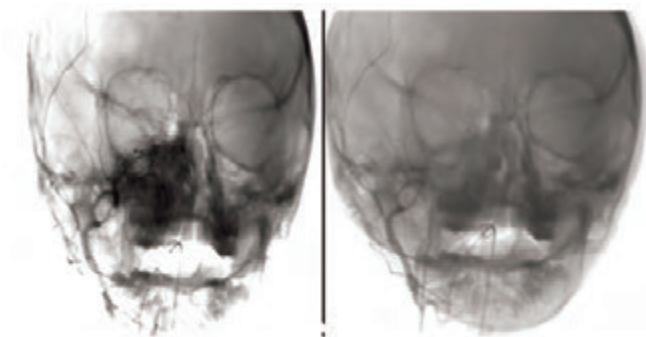


Рис. 10. Ангиография пациента с юношеской ангиофибромой носоглотки до эмболизации (а) и после проведения окклюзии (б)

Как же эти методики могут помочь при лечении злокачественных образований? При параменингеальной локализации опухолей, особенно у пациентов детского возраста, вопрос информативной биопсии стоит чрезвычайно остро. Имея четкие понятия о локализации опухоли по данным КТ и МРТ, выполнить биопсию первичного очага зачастую непросто. Именно в таких ситуациях на помощь онкологам приходят эндоскопические, навигационные технологии (рис. 11).

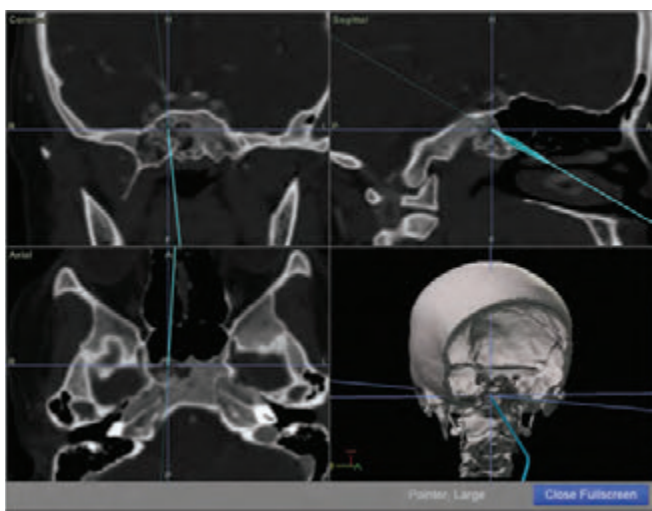


Рис. 11. Образование тела клиновидного синуса. Этап операции с использованием навигационной техники

Область головы и шеи — один из наиболее сложных анатомических регионов. Основопологающим для хирурга является знание анатомии, расположения не только основных сосудистых и нервных стволов, но даже небольших их ветвей. Ятрогенные поражения лицевого нерва приравнены к тяжелому вреду здоровью, приводят к резкому снижению уровня жизни пациентов. Поражение возвратного гортанного нерва при операциях на щитовидной железе может стать причиной парезов гортани и последующей трахеотомии. Избежать повреждения нервов позволяют не только знания анатомии, но и проведение нейрофизиологического

контроля [9, 10]. Интраоперационная система мониторинга нерва NIM позволяет определить, подтвердить и контролировать функцию двигательного нерва (рис. 12). Простота в подготовке и использовании, отсутствие в необходимости присутствия врача-нейрофизиолога, все это открывает широкие горизонты в использовании нейромониторинга при операциях на органах головы и шеи.

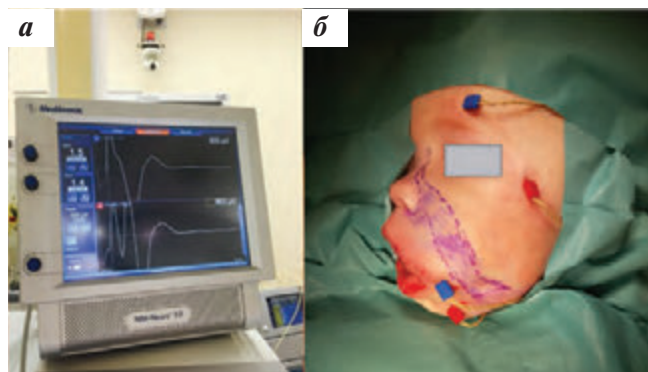


Рис. 12. Внешний вид прибора для проведения нейромониторинга (а); установка электродов в проекции ветвей лицевого нерва, осуществляется хирургом (б)

Использование органосохраняющих и малоинвазивных вмешательств не всегда возможно в хирургии новообразований. Все чаще в своей работе мы сталкиваемся с необходимостью обширных хирургических вмешательств: оро- и орбитофациальные резекции, удаление верхней и нижней челюстей. Проведение столь радикальных операций зачастую является единственным шансом на выздоровление, но приводит к обширным дефектам и функциональным нарушениям. Это послужило стимулом к развитию реконструктивной микрохирургии в отделе. Реконструктивная микрохирургия с использованием васкуляризированных лоскутов широко применяется у взрослых [11], имеется опыт зарубежных коллег по проведению подобных операций в педиатрической практике [12], в России эта методика у детей является малоизученной. Подготовка пациентов к микрохирургическим операциям — трудоемкий процесс. Необходимо выполнение КТ и МРТ, построение 3D-реконструкций, стереолитографических моделей и резекционных шаблонов, исследование донорской и реципиентной зон с определением кровотока и возможности использования сосудов для микрохирургического анастомоза. Многочасовые операции 2 бригад хирургов позволяют радикально удалить образование и выполнить одномоментную реконструкцию. Расскажем немного об этом увлекательном и трудоемком процессе на примере пациентки с массивным субтотальным поражением нижней челюсти фиброзной дисплазией. По снимкам КТ создается объемная модель лицевого скелета, опре-

деляется зона резекции опухоли, планируется и моделируется трансплантат из донорской зоны. По полученным данным компьютерного моделирования при помощи 3D-принтера отливаются стереолитографические модели черепа и резекционные шаблоны для малоберцовой кости. В лечении конкретной больной использована техника одномоментной микрохирургической реконструкции с замещением дефекта васкуляризированным лоскутом с включением малоберцовой кости (рис. 13).

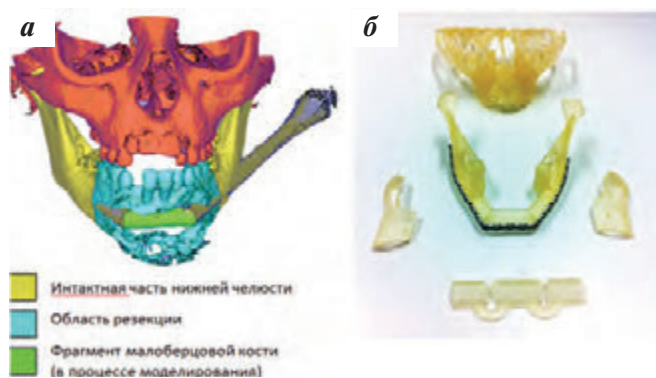


Рис. 13. 3D-реконструкция зоны резекции у пациентки с фиброзной дисплазией нижней челюсти и планирование трансплантата из донорской зоны (а). Вид стереолитографической модели и резекционных шаблонов (б)

Хирургический этап включает: удаление образования, подготовку сосудов реципиентной зоны, забор и моделировку ауто трансплантата из донорской зоны (рис. 14), микрохирургический этап по формированию сосудистого анастомоза (рис. 15), ушивание раны.

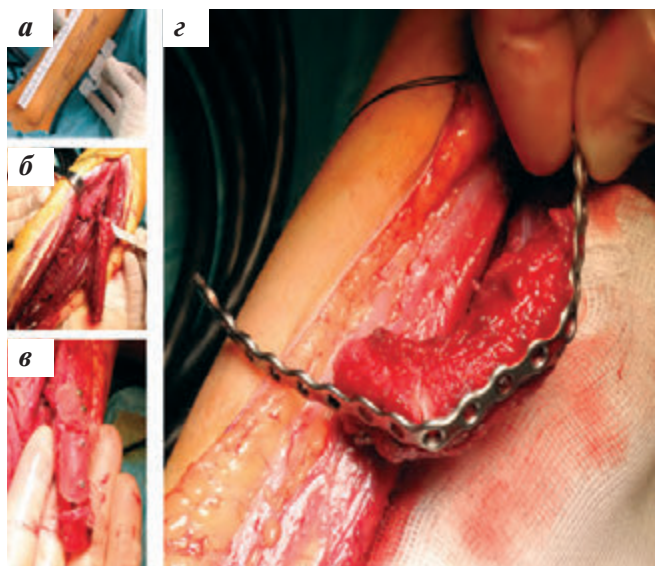


Рис. 14. Хирургический этап операции: а – разметка трансплантата; б – выделение трансплантата; в – трансплантат после проведения остеотомии; г – крепление трансплантата при помощи титановой пластины

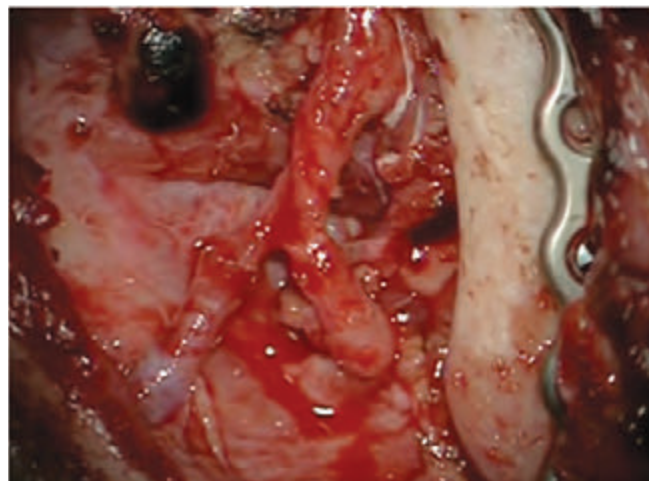


Рис. 15. Микрохирургический анастомоз между сосудами трансплантата и лицевой артерией и веной

Многочасовая слаженная работа нескольких бригад хирургов позволяет видеть счастливые улыбки наших пациентов (рис. 16).



Рис. 16. Внешний вид пациентки с фиброзной дисплазией до (а) и после проведения микрохирургического вмешательства (б)

Рутинная лор- и челюстно-лицевая хирургия бывает подчас недоступна для пациентов с нарушением свертываемости крови. В сотрудничестве с гематологами и гемостазиологами Центра проводятся операции у пациентов с нарушениями тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза. Наиболее частым геморрагическим диатезом у детей является тромбоцитопения, среди наследственных коагулопатий встречаются гемофилия А и Б, болезнь Виллебранда, болезнь Хагемана, гипофибриногенемия. В руководствах по оториноларингологии наличие геморрагического диатеза является противопоказанием к проведению оперативного вмешательства. На современном этапе гематологические противопоказания перешли из разряда «абсолютных» в «относительные». В Центре проводится широкий спектр операций у пациентов с геморрагическими диатезами: аденотомии, тонзилэк-

томии, септопластика, коррекция анкилоглоссии. Обеспечение стабильного гемостаза достигается использованием факторов свертывания, тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы с тщательным лабораторным мониторингом активности факторов и показателей коагулограммы. Совместная работа отдела хирургии и патологии гемостаза и тромбоза, а также накопленный опыт позволяют проводить обширные хирургические вмешательства и у пациентов с коагулопатиями. Примером может служить удаление у годовалого ребенка редкого осложнения гемофилии – псевдоопухоли верхней челюсти [13] (рис. 17).

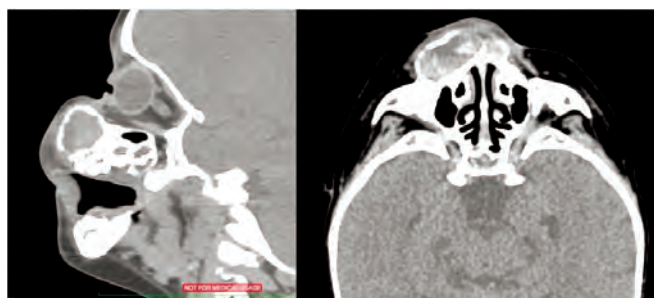


Рис. 17. КТ пациента с псевдоопухолью верхней челюсти

Оперативное вмешательство было проведено на фоне продленной инфузии препарата фактора свертываемости IX и не сопровождалось кровотечением. При-

мечательно, что объем кровопотери не превысил 10 % объема циркулирующей крови (рис. 18).

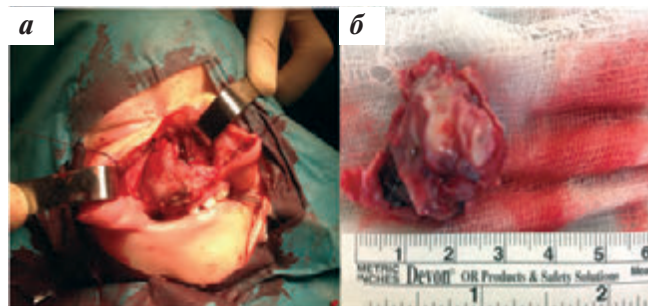


Рис. 18. Этап операции по удалению псевдоопухоли (а) и вид блок-рекции (б)

Заключение

Только слаженная работа всех специалистов с момента поступления пациентов в стационар и до его выздоровления, работа научно-клинических групп, использование принципа междисциплинарного взаимодействия позволяют достичь хороших онкологических и функциональных результатов, разрабатывать новые методики лечения и внедрять их в практику. Это способствует более ранней социальной адаптации пациентов детского и подросткового возраста. Надеемся, что смогли увлечь вас нашим рассказом о возможностях современной хирургии, и эти новые знания будут помогать в ежедневной работе онкологам и гематологам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon T., Häberle B., Hero B. et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol* 2013;31(6):752–8.
2. Buse S., Gilfrich C., Wagener N. et al. Thoracoabdominal approach to large retroperitoneal tumours. *BJU Int* 2006;98(5):969–72.
3. Surgue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:333–8.
4. Hebra A., Powell D.D., Smith C.D. et al. Balloon tracheoplasty in children: results of a 15-year experience. *J Pediatr Surg* 1991;26:957–61.
5. Maeda K., Yasuhuku M., Yamamoto T. A new approach to the treatment of congenital tracheal stenosis: balloon tracheoplasty and expandable metallic stenting. *J Pediatr Surg* 2001;36:1646–9.
6. Lusk R. Computer-assisted functional endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38(3):505–13.
7. Wise S.K., Del Gaudio J.M. Computer-aided surgery of the paranasal sinuses and skull base. *Expert Rev Med Devices* 2005;2(4):395–408.
8. Tschopp K.P., Thomaser E.G. Outcome of functional endonasal sinus surgery with and without CT-navigation. *Rhinology* 2008;46:116–20.
9. Liu X.L., Wu C.W., Zhao Y.S. et al. Exclusive real-time monitoring during recurrent laryngeal nerve dissection in conventional monitored thyroidectomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(3):135–41.
10. Minahan R.E., Mandir A.S. Neurophysiologic intraoperative monitoring of trigeminal and facial nerves. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(6):551–65.
11. Ishimaru M., Ono S., Suzuki S. et al. Risk Factors for Free Flap Failure in 2,846 Patients With Head and Neck Cancer: A National Database Study in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 2016. pii: S0278-2391(16)00024-0. [Epub ahead of print].
12. Jacob L.M., Dong W., Chang D.W. Outcomes of reconstructive surgery in pediatric oncology patients: Review of 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2563–9.
13. Rodriguez-Merchan E.C. The haemophilic pseudotumour. *Haemophilia* 2002;8(1):12–6.

Случай развития липобластомы мошонки у ребенка 5 лет

Т.В. Шаманская, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Д.Ю. Качанов, Д.М. Коновалов,
С.Р. Тальпов, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская shamanskaya.tatyana@gmail.com

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-87-88

The case of lipoblastoma scrotum in a child 5 years

T.V. Shamanskaya, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, D.Yu. Kachanov, D.M. Kononov,
S.R. Talypov, G.V. Tereshchenko, S.R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Описание случая

Образование левой половины мошонки у ребенка 5 лет было выявлено родителями случайно за 6 мес до госпитализации в онкологический стационар. За период наблюдения образование визуально не изменилось в размерах, клинические симптомы заболевания отсутствовали. При осмотре в левой половине мошонки пальпировалось объемное образование, размерами до 5 см, безболезненное, подвижное, не связанное с яичком.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала наличие опухолевого образования в левых отделах мошонки, с четкими, ровными контурами, неправильной формы, размерами 50 × 28 × 37 мм. МР-характеристики образования соответствовали жировой ткани (рис. 1). Связь с яичком отсутствовала, однако нельзя было исключить взаимосвязь образования с семенным канатиком. Уровень онкомаркеров (альфа-фетопроtein, бета-хорионический гонадотропин человека) был в пределах возрастных нормальных значений.



Рис. 1. МРТ органов малого таза с контрастным усилением. Образование левой половины мошонки. МР-сигнал в большей степени соответствует опухолевому образованию с высоким содержанием жировой ткани. Прослеживается четкая граница между опухолью и яичком

Принимая во внимание неверифицированное образование мошонки, хирургическое вмешательство выполнялось по принципам, принятым в онкохирургии. Операция была выполнена паховым доступом. Выявлено, что инвазия опухоли в яичко и семенной канатик отсутствовала, образование представляло собой мягкотканый компонент в капсуле. Оно было удалено макроскопически полностью, при этом сохранены как семенной канатик, так и яичко (рис. 2).

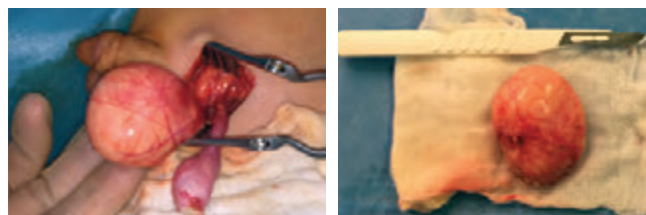


Рис. 2. Удаление образования мошонки

Гистологически визуализировалась опухоль бифазного строения с четко определявшейся тонкой фиброзной капсулой по периферии (рис. 3а). Между зрелыми адипоцитами просматривались очаги миксоидной ткани (рис. 3б), а также липобласты со слабобазофильной цитоплазмой и интрацитоплазматическими вакуолями (рис. 3в). Признаки анаплазии отсутствовали. Митотическая активность не определялась. Капсула была интактна, образование удалено радикально. Гистологическая картина характерна для липобластомы.

Таким образом, был установлен диагноз «липобластома левой половины мошонки». Пациент оставлен под динамическим наблюдением.

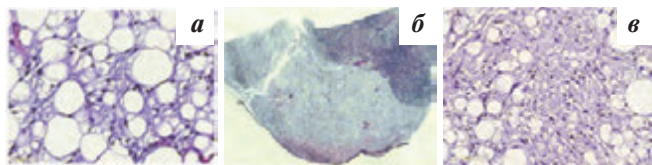


Рис. 3. Гистологическая картина образования мошонки (липобластома): а – окраска гематоксилин-эозином, увеличение 20 (H&E × 20); б – H&E × 200; в – H&E × 400

Обсуждение

Липобластома – редкая доброкачественная мезенхимальная опухоль детского возраста из белой жировой ткани. В 80–90 % случаев опухоль встречается в возрастной группе до 3 лет. Наиболее частая локализация – мягкие ткани конечностей, головы и шеи [1]. До 2016 г. в литературе описано только 12 случаев липобластомы с локализацией в мошонке [2]. Опухоль чаще развивается бессимптомно. Основными визуализационными диагностическими методами являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и МРТ.

Дифференциальный диагноз объемных образований мошонки включает в себя липобластома, рабдомиосаркому, герминогенно-клеточную опухоль, липому и др.

Визуализационные методы исследования (УЗИ, КТ, МРТ) не являются достаточными для точной постановки диагноза «липобластома» [3, 4]. Хирургическое удаление опухоли с последующим гистологическим исследованием – единственный точный метод поста-

новки диагноза. Кариотипирование показывает, что в большинстве липобластом выявляются реаранжировки 8q11–q24 [5].

Хирургические подходы при объемных образованиях мошонки у детей должны быть таким же как при злокачественных новообразованиях, и направлены на радикальное удаление опухоли [6]. При этом следует отметить, что использование мошоночного доступа у пациентов с образованиями мошонки противопоказано.

Рецидивы липобластомы развиваются в 0–25 % случаев, чаще при нерадикальном удалении опухоли и, как правило, выявляются в первые 3 года наблюдения. По мнению К.У. Кок, длительность наблюдения за пациентами после операции должна составлять до 5 лет [7].

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного взаимодействия врачей отделения визуализационных методов исследования, детских онкологов и детских хирургов с целью правильной интерпретации полученных результатов визуализации и клинических данных для планирования хирургического доступа и объема операции с позиций современной детской онкологии. Радикальное удаление липобластомы и выполнение органосохранного хирургического вмешательства у описанного нами пациента позволит снизить риск развития рецидива с сохранением фертильных функций.

ЛИТЕРАТУРА

- Collins M.H., Chatten J. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol* 1997;21(10):1131–7.
- Yada K., Ishibashi H., Mori H., Shimada M. Intrascrotal lipoblastoma: report of a case and the review of literature. *Surg Case Rep* 2016;2(1):34.
- Posey Y., Valdivia E., Persons D.L. et al. Lipoblastoma presenting as a mesenteric mass in an infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(6):580–2.
- Dilley A.V., Patel D.L., Hicks M.J., Brandt M.L. Lipoblastoma: pathophysiology and surgical management. *J Pediatr Surg* 2001;36(1):229–31.
- Dal Cin P., Sciort R., De Wèver I. et al. New discriminative chromosomal marker in adipose tissue tumors. The chromosome 8q11–q13 region in lipoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;78(2):232–5.
- Robb A., Rogers T., Nicholls G. A tale of 3 testes? A rare presentation of lipoblastoma with a novel karyotype. *J Pediatr Surg* 2010;45(1):E29–31.
- Kok K.Y., Telisinghe P.U. Lipoblastoma: clinical features, treatment, and outcome. *World J Surg* 2010;34(7):1517–22.

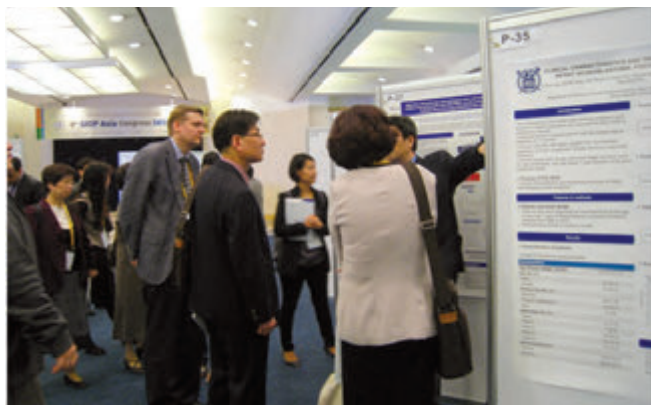
Посвящается Конгрессу SIOP Asia – 2016 в Москве...

Азия является большим континентом, охватывающим страны с различным уровнем экономического, политического и культурного развития, с разным уровнем дохода. Социально-экономические условия в каждой стране оказывают большое влияние на состояние здравоохранения в целом и на качество оказания медицинской, социальной помощи детям со злокачественными новообразованиями (ЗНО).

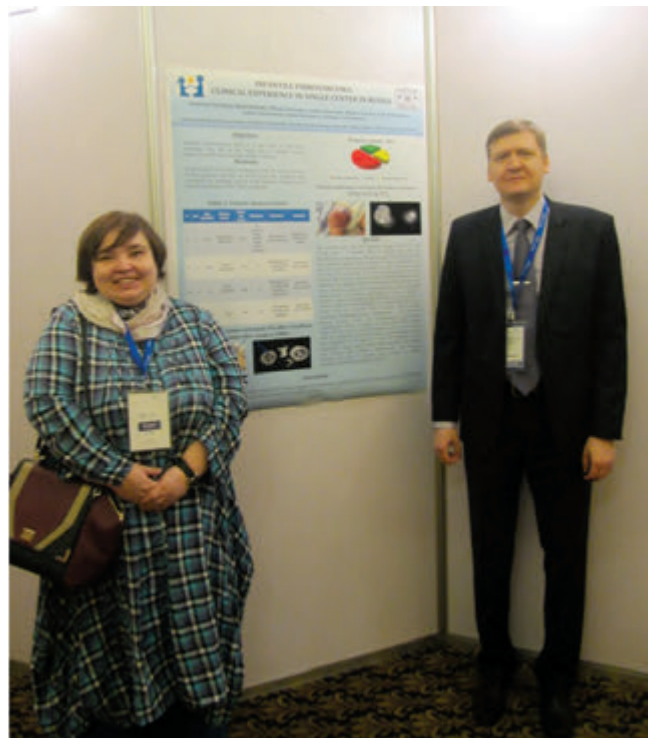
SIOP Asia (International Society of Paediatric Oncology Asia, Международное общество детских онкологов стран Азии) является азиатским подразделением организации SIOP, деятельность которой направлена на развитие оптимальных стандартов оказания медицинской помощи детям и молодым взрослым, больным раком, на всестороннее медицинское и научно-образовательное сотрудничество и подготовку кадров во всех странах Азии. Эта организация объединяет пациентов и их родителей, медицинское сообщество и политику. Оптимизирует доступ к медицинской информации и способствует развитию и укреплению многоцентровых и многонациональных клинических испытаний в азиатских странах. Тем самым способствуя оптимальному развитию оказания медицинской помощи детям и подросткам со ЗНО в странах Азии.

До 2014 г. конгрессы SIOP Asia проходили раз в 2 года. Но так как многие азиатские страны изъявляли желание провести мероприятие в своей стране, конгрессы начали проходить ежегодно.

17–19 апреля 2014 г. в г. Сеуле (Южная Корея) состоялся 8-й Конгресс SIOP Asia, который прошел под девизом «Совместные усилия против детского рака в Азии». На мероприятии присутствовали более 300 человек из 22 стран Азии. Из этого числа смогли принять участие в конференции SIOP лишь небольшое количество детских онкологов из стран Азии. Члены Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) впервые приняли участие именно



8-й Конгресс SIOP Asia, 17–19 апреля 2014 г., г. Сеул (Южная Корея). Постерная сессия



9-й конгресс SIOP Asia, 25–27 апреля 2015 г., г. Амман (Иордания). Постерная сессия



Как мы готовились к Конгрессу – представление SIOP Asia – 2016 на Конгрессе SIOP – 2015 в ЮАР



Г. М. Муфтахова, к.м.н. Т. В. Шаманская, к.м.н. Д. Ю. Качанов, проф. А. Накагавара на стенде НОДГО



Совместное фото российской делегации с Ее Королевским Высочеством Принцессой Джидой Талал и проф. Ф. Маданатом на стенде НОДГО



Представление обращения президента Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве академика РАН А. Г. Румянцевца

в этом конгрессе. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представил 2 постерных доклада, один из которых – «Синдром опсоклонус-миоклонус у пациентов с нейрогенными опухолями» – был удостоен награды как лучший постер.

Девятый конгресс SIOP Asia прошел 25–27 апреля 2015 г. в г. Амман (Иордания). На нем обсуждались актуальные вопросы детской гематологии/онкологии. Научная программа была представлена как выступлениями экспертов мирового уровня, так и молодых ученых из разных стран Азии, которые получили возможность поделиться своим опытом с коллегами. В Конгрессе приняли участие делегаты НОДГО – специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева во главе с директором Института онкологии, радиологии и ядерной медицины проф. А. И. Карачунским. В со-

став делегации вошли: проф. С. Р. Варфоломеева, к. м. н. Д. Ю. Качанов, к. м. н. К. И. Киргизов, к. м. н. Т. В. Шаманская, Г. М. Муфтахова.

Д. Ю. Качанов в своем выступлении, посвященном опыту ведения пациентов с 4S стадией нейроblastомы, поделился с зарубежными коллегами теми трудностями и особенностями, которые возникают при лечении этой группы больных, и рассказал об опыте ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в лечении данной когорты пациентов.

Тема «онкология» была расширена несколькими постерными докладами, посвященными аспектам неврологических проблем в дебюте нейрогенных опухолей и редким видам ЗНО (инфантильной фибросаркоме, рабдоидным опухолям).

Ярким и важным моментом стало представление 10-го Конгресса SIOP Asia, который состоится в Москве 25–28 мая 2016 г. и пройдет под девизом «Дни надежды».



Наша делегация на SIOP Asia – 2015

ОТ РЕДАКЦИИ

**Дорогие коллеги!**

В этом номере журнала мы открываем новую рубрику «Те, кто сильнее нас», в которой будем рассказывать о судьбах тех, кто прошел через лечение. Это разные судьбы, разные истории. Каждая такая история – это путь победы, путь исцеления. Каждая история – это рассказ о «Те, кто сильнее нас».

Ведущая рубрики – журналист **Елена Станиславовна Вышинская**.

Ольга Башарина: «Вспоминается только хорошее!»

Коле Башарину в сентябре исполнится 4 года. Больше 2 лет назад ему была сделана трансплантация костного мозга. Сейчас он бодр, весел, покоряет глубокие лужи и возводит песчаные города. Его мама Оля рассказывает, как они узнали о страшном диагнозе «мукополисахаридоз», сколько лечились, с кем познакомились и что пережили за время Колиной болезни...

– Когда Коля родился, врачи в поликлинике нам сразу сказали: что-то все не совсем обычно. Но что именно не так, никто не понимал – детей с Колиным диагнозом они раньше не видели. Когда Коле было около 3 месяцев, тревогу забила окулист – она подумала, что у малыша катаракта, поскольку на его глазах появилась пленочка. Но диагноз окулиста не подтвердился, и нас направили к генетику. Потом мы сдали анализы, и я узнала, что оправдались худшие опасения врачей.

Была пятница. Это самый страшный день в моей жизни. Но когда я позвонила в лабораторию, чтобы понять, что все это значит, мне ответила заведующая, которая, узнав, что мы получили наш приговор накануне выходных, сказала, что болезнь лечится, и описала наши последующие действия.

– **И как вы жили до понедельника?**

– Я запретила своей семье искать информацию в Интернете. Попросила свою лучшую подругу Татьяну читать и рассказывать об особенностях заболевания и о том, к чему быть готовыми. Она ответственно изучала надежные источники, звонила, отчитывалась.

– **Какое самое важное решение Вы приняли в начале Колиной болезни?**

– Я решила, что все индивидуально, постаралась понять, что происходит, слушала врачей и рассчитывала на лучшее.

– **А дальше?**

– Переехали в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ), начали лечиться и ждать, когда найдется подходящий донор.



Заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ Елена Владимировна Скоробогатова и ее команда, а также другие специалисты, которые наблюдали Колю, очень оптимистично меня настроили. И другие врачи, имена которых я сейчас уже могу и не вспомнить, но самих их, конечно, никогда не забуду, все убеждали меня, что все будет хорошо и не жалели времени объяснять, что происходит на данном этапе.

Сейчас я понимаю, что у меня нет плохих воспоминаний о времени, которое мы провели в РДКБ. И хотя рядом было много трагедий, я переживала за других деток и родителей, сочувствовала, соболезновала, поддерживала, но внутри я сохраняла веру, что к нам с Колей это отношения не имеет, и что Коля обязательно выздоровеет.

— *А как поддерживала Вас семья и друзья?*

— У нас большая и дружная семья, все живут в Москве недалеко друг от друга, наши с мужем родители дружат, братья, сестры, племянники... Поэтому поддержку мы чувствовали постоянно. И от друзей тоже. Но не всем друзьям мы рассказали подробности, уже не помню почему.

— *Донора костного мозга долго искали?*

— Достаточно быстро нашелся донор. За 4,5 месяца и фантастически удачный — 10 из 10 по показателям.

— *Это сейчас Вам кажется, что быстро, а тогда, наверное, были другие ощущения?*

— Сначала нашелся донор, у которого совпадение было 9 из 10, но доктора сказали, что надо искать еще.

В это время я решила съездить с Колей к Матроне Московской. Съездили, с детьми там без очереди везде пройти можно. Коля был у меня на руках, он потрогал своими ручками и икону. Я помолилась, попросила помощи. День был пасмурный. А когда мы вышли из храма — на несколько секунд выглянуло солнце, и пролился дождь. И я успокоилась, почувствовала, что все будет хорошо.

И, правда, нашелся удачный донор. Сейчас, когда прошло уже 2 года, мы знаем, что это взрослая женщина по имени Моника из Германии. Я написала ей письмо, она пока не ответила, но мы очень хотим с ней познакомиться.

А дальше — удивительно. В один из дней самолетом доставили мешочек с красной жидкостью, которая, как капельница, спасла Колину жизнь.

... Теперь уже пережив все самое страшное, хочу сказать, что многие вещи, которые в обычной жизни кажутся ужасом, тоже оказываются... обычной жизнью. Просто надо их правильно воспринимать: во время процедуры Коля улыбался!

И про нашу жизнь в РДКБ вспоминаю только хорошее: как Новый год праздновали со всеми часовыми поясами — в соседних боксах были мамы с детьми со всей России, как делились друг с другом — я мамочек имею в виду — проблемами и радостями, как к нам в бокс в первый раз впустили папу Юру.

— *А последствия лечения как преодолевали?*

— Самое сложное, наверное, падение иммунитета и отставание в развитии. После выписки Коля подолгу



болел — простуды, вирусные инфекции. Но, опять же, настоящее чудо — на нашем пути появился удивительный доктор Елена Кронидовна Донюш. Благодаря ей Колино здоровье восстановилось. Нам все время встречались лучшие врачи! Или они все такие?!

А так как в больничном боксе я всегда была только в маске — Коля не видел артикуляции. И если к годику он уже начал произносить слова, то потом перестал. Но это, к счастью, уже наверстывается.

— *Вы с мужем по-разному воспринимали болезнь Коли?*

— Совсем по-разному. Юре было очень тяжело в начале его болезни, он даже говорил, что может не надо лечить Колю. А я была уверена, что если есть шанс — следует воспользоваться им обязательно. Но потом Юра тоже поверил, и я все время чувствовала его поддержку и любовь, знала, что мы вместе.

Меня накрыло, когда казалось, что все уже позади. Нас выписали, и я перестала спать. Я плакала и не знала, как жить дальше. В больнице всегда можно спросить врача, а дома мне стало страшно.

Но я думала, что это нормально. Рассказала подруге, она посоветовала мне психотерапевта. И с помощью разговоров, доктор даже плакала вместе со мной, и таблеток, уже совсем скоро я пришла в себя и лекарства она мне отменила.

— *Как налаживался быт, и восстанавливались связи после болезни?*

— Связи — быстро. На детской площадке, где мы гуляли с Колей до болезни, нам подарили велосипед.

Очень душевно приняли. Правда встречи с незнакомыми детьми и родителями, пока Коля в маске ходил, были нервными, с расспросами. Я быстро научилась отвечать взрослым, что иммунитет у ребенка слабый, а детям — что без маски ему нельзя. А когда люди уводили своих детей с площадки, подруга научила меня не переживать, а радоваться, что Коле достались все горки, качели и песок!

Быт пришлось перекроить. Джек-рассел-терьер Пуля переехал к моим родителям, наш аквариум на 550 литров купил друг-парикмахер, которому он давно нравился, цветы в горшках раздарила, шторы сняли и убрали... Но теперь это уже позади и скоро к нам вернется Пуля.

— *Вы сейчас опять та самая Оля, которая была до Колиной болезни?*

— Конечно, нет. Мне кажется, я очень многое за то время поняла. Поняла, как важно оказывать и принимать помощь. Например, у фонда «Подари жизнь» есть такая донорская программа — когда нужна именно твоя кровь — тогда я все откладываю и мчусь. И что если не можешь помочь деньгами — помоги делом. Я, например, всегда встречаю в аэропорту семьи, которые лечились вместе с нами...

И я знаю, что сама жизнь и есть счастье. Пойти с ребенком в магазин без маски — счастье. Просто быть вместе с семьей и друзьями — счастье.

А самая большая радость — это непоседливый ребенок, который весело плещется в середине глубокой лужи.

Светлана Левицкая: «От лейкоза до бодибилдинга»

Герману Левицкому было 5 лет, когда он, здоровый и жизнерадостный мальчик, простудился. Температура скакала, анализы показали невероятные тысячи лейкоцитов. Врач местной Сергиево-Посадской больницы лично знала свою молодую коллегу из Московского областного онкологического диспансера в Балашихе, которую только что назначили заведующей отделением детской онкологии, — Светлану Рафаэлевну Варфоломееву и позвонила ей. Семья Левицких — папа Валера, мама Света и Герман — приехали на консультацию. Доктор не сомневалась в диагнозе — «острый лейкоз», но чтобы не ошибиться, попросила еще раз пересдать анализы в Морозовской детской больнице в Москве. Подтвердилось худшее. Было это 14 лет назад.

— Конечно, я ничего не знала в то время о лейкозе. За несколько лет до того как заболел Гера от этого заболевания умерла Раиса Максимовна Горбачева, — вспоминает мама Германа Светлана. — Это было мое единственное, как вы понимаете, очень отдаленное знание об этой страшной болезни. И нет слов, чтобы

объяснить мой ужас и мое непонимание происходящего. Единственным светлым моментом было то, что мы сразу попали именно к Светлане Рафаэлевне. Было видно, что она точно понимает и контролирует ситуа-



цию. Успокаивала меня, говорила, что Герман обязательно поправится. И на мои слезы и то, что я приводила в пример Горбачеву, доктор улыбалась и говорила, чтобы я подумала, сколько лет было Раисе Максимовне и сколько лет Герману.

Потом я узнала, что незадолго до того, как мы заболели, наши врачи приняли немецкий протокол лечения, и что в Балашихинскую больницу пришли замечательные молодые врачи Евгения Васильевна Инюшкина, Константин Викторович Добренков, Денис Юрьевич Качанов, Татьяна Викторовна Шаманская. За время нашего лечения в отделении появился дежурный врач, до этого дежурный врач был один на всю больницу.

— *Светлана, Вы говорите, что было мало информации о болезни?*

— Совсем не было! Это сейчас все само набрасывается на тебя из Интернета, а в те годы про рак вообще не говорили. Я однажды пожаловалась врачам, что мы ничего не знаем о своем диагнозе, может газету бы сделали, на стенку повесили. А они мне отвечают: когда газету рисовать? И я поняла, что врачи из больницы и так уходят только спать.

— *Как ваша привычная жизнь изменилась в день, когда был поставлен диагноз Герману?*

— Доктор сказал: «Приезжайте и оставайтесь с ребенком. Начинаем лечить срочно». А я ей говорю, что не могу сейчас, у меня дипломники. Я тогда, так же как и теперь, работала в Сергиево-Посадском государственном историко-художественном музее-заповеднике и вела 5 дипломных работ, студенты же не виноваты, что у меня такое горе. И я попросила хотя бы неделю, чтобы передать дипломников, и она прониклась и разрешила лечь с ребенком папе. Валеру, он работал в охранном агентстве, на фирме отпустили и даже зарплату сохранили. Я к ним приезжала каждый день и думала, когда уходила, — стыдно, но счастье, что я здесь не остаюсь.

— *И долго Валерий с Герой лечились в первый раз?*

— Две недели они оставались в больнице. А потом мы каждую неделю туда возвращались, сдавали анализы, продолжали лечение. Главное было, чтобы Гера не простудился, иначе лечение приходилось бы откладывать. И надо было постоянно мерить температуру. У меня это стало навязчивой идеей. Врачи надо мной уже подшучивали и говорили, что если б можно было вживить в Германа градусник, я бы это сделала. И это правда. А Герман возмущался и в какой-то момент перестал мерить температуру. Зато в маске он ходил очень долго. Даже когда ее разрешили снять, он продолжал ее носить и играл в ней в футбол, которым очень увлекся в 8 лет.

— *И как его друзья по команде воспринимали игрока в маске?*

— Он воспринимал это спокойно, и весь мир воспринимал его так же. Никакого отторжения не было. Герман был худой, лысый, в маске. Когда наступала гормональная стадия лечения, Гера толстел.

В нашем дворе жили мальчишки помладше на год-два, они прекрасно ладили. Гера стоял на воротах. Все портили мои страхи — надо было избегать ушибов и синяков, и нельзя было заболеть. Когда, еще до увлечения футболом, Гера потребовал, чтобы его записали в секцию каратэ, а там же нужно было босиком заниматься! Тренер пошел нам навстречу, разрешил ему заниматься индивидуально и в носках. Но потом настало время спарринга...

— *Светлана, за время Гериной болезни Вы чувствовали поддержку родных и посторонних людей?*

— Конечно! Я Вам уже рассказала про то, как нас встретили в больнице, как в нашем городе врачи трепетно в нее отправляли. Мама моя, она директор школы, сказала, что будем делать жизнь Геры радостной, сколько бы не было отпущено. Валера, который ни минуты не колебался, — оставлять ли работу, ложиться ли с Герой в больницу. У меня на работе тоже поддерживали и дали свободного времени, сколько нужно, что-



бы я могла все время следить за Герой. Это невозможно переоценить.

Даже боюсь забыть всех, кому я благодарна за выздоровление Геры. Вы представьте: мы живем в Сергиевом Посаде, каждую неделю надо было ездить в больницу в Балашиху, приезжать к 8 утра в отделение, чтобы сдать анализы. Бессонные ночи, пробки. Спросила в лаборатории, нельзя ли нам за деньги сдавать анализы в 10 утра. И они, не взяв с нас ни копейки, разрешили сдавать их сразу в лаборатории в 10. И результат выдавали тут же. А как это страшно, когда долго ждешь результаты!

— *А как возвращались к обычной жизни?*

— Сначала постоянно мыли квартиру. Перестали принимать гостей. Приходила только бабушка — ее передевали в коридоре в домашнюю одежду. Очень боялись инфекций. В идеале надо было вообще из дома не выходить всей семье. Появились разные странности.

Мы очень хотели, чтобы Герман жил с ощущением счастья. А материальных возможностей у нас не очень много. Но мы покупали ему самые лучшие игрушки — тогда это были супергерои, Ниндзя, Человек-паук. Мы поддерживали все его увлечения. Из мировых футбольных команд он выбрал немецкую «Баварию» и за нее болел. Мы ездили с ним в Германию, он ходил по полю стадиона любимой команды в Мюнхене, купили ему там футбольную форму. Все наши друзья, возвращаясь из Германии, ему эту форму привозили, пока он рос.

В больнице мы подружились с семьей Саша Майорова — мальчика, который лечился вместе с Германом. Устраивали общие праздники, вместе с его мамой Мариной добывали редкие игрушки и костюмы любимых персонажей, потом болели на футболе — на чемпионатах мира Сашина семья болела за Испанию, мы, понятно, за Германию...

— *Психологические особенности у Германа есть?*

— Еще какие! Он любит создавать теории и им следовать, а я с ума схожу. Нам много раз помогала психолог Лада Дейкина. Когда Герман стал есть всего 3 продукта — рис, курица, яйца — и аргументировано отказывался от остального, она пришла, послушала его и сказала, что он во многом прав. А Гера после разговора с ней стал есть лучше.

— *С учебой были проблемы?*

— В школу Гера не пошел. Сначала мы год пропустили, потом решили учиться на дому. Он до последних

лет совсем не любил учиться. Маленький говорил учительнице: «Давайте я в уме посчитаю, а вы запишете». Но ЕГЭ сдал очень прилично. Правда, у него свои приоритеты — бодибилдинг. Он сказал, что больше полутора часов писать работу не будет, у него еда по расписанию!

Сейчас готовится поступать в Витебский медицинский институт. У него любовь. Он самостоятельный, нашел в Витебске квартиру, хочет жить по-взрослому. Когда болеет, сам брызгает в горло, помнит о таблетках. Просит с градусником к нему не подходить никогда!

— *Вы дружите?*

— Да. Со мной — когда я его не опекаю. А с папой они всегда лучшие друзья. У них общее увлечение — культуризм и здоровый образ жизни. Они вместе худеют, набирают вес, обезвоживаются, поднимают штангу... Валера сейчас работает тренером в тренажерном зале. Недавно они с Герой были на международных соревнованиях по бодибилдингу, Герман познакомился с президентом Федерации этого вида спорта. Рассказал, что тяжело болел, выздоровел, чего достиг. Он в определенных кругах теперь знаменитость! Ведет группу «ВКонтакте», пишет статьи, рассказывает, как жить и добиваться успехов в бодибилдинге после такой болезни, какая была у него.

— *Сын вырос, здоров, его жизни ничто не угрожает, у него своя жизнь, а сами Вы, Светлана, как живете?*

— Меня мама моя очень жалела всегда, переживала, что я на себе экономлю, не хожу в парикмахерскую, не делаю маникюр... А мне всегда было важно жить интересами Германа, я не считаю, что что-то упустила. Наоборот, я многое узнала и поняла из того, чего бы никогда не узнала, сложись все иначе.

Сейчас я много работаю, по-прежнему, в музее. Всегда радуюсь, если могу помочь своим молодым коллегам — дать им дополнительное время на учебу, на защиту диссертаций. Очень ценю помощь всех, кто помог мне пережить тяжелые годы Герминой болезни. У меня есть время для себя...

Но если Вы спросите меня про самый счастливый день в моей жизни, то это тот день, когда у меня появилась надежда, что с Герой все будет хорошо. Наш врач Светлана Рафаэлевна тогда дала мне номер своего телефона и разрешила звонить в любое время и по любому поводу. И очень много лет я сжимала свой мобильник в руке и думала, если будет совсем страшно, — позвоню.

Ольга Кабанова: «Жить, как не болели!»

У Ольги и Сергея Кабановых двое детей — Ваня и Маша. Ване 19 лет, Маше — 11. Ваня — курсант первого курса военного института. Маша занимается балетом. Семья живет в подмосковном Серпухове. И Ольга, и Сергей много работают и свою работу любят. Но главное для них — семья. Ее цену они понимают лучше тех, кому, к счастью, не пришлось бороться за жизнь своего ребенка.

Диагноз «острый лимфобластный лейкоз» настиг Ваню в 3-летнем возрасте, когда он, возвращаясь с мамой с дня рождения ее подруги, не смог подняться по ступенькам. На консультации в больнице Балашихи им сказали, что лечение будет трудным и долгим, но Ваня обязательно поправится.

— Поверить в происходящее было невозможно. Мы с Ваней переселились в больницу и начали лечиться. Если бы мне рассказали, что бывают такие врачи, как Светлана Рафаэлевна Варфоломеева, Татьяна Викторовна Шаманская и их другие, тогда еще совсем молодые, коллеги из Балашихинской больницы, я бы не поверила. Как они любят свою работу и своих пациентов! Каждый день помню о них и благодарю!

... В общей сложности мы лечились 2 года, из них 9 месяцев Ваня получал серьезную химиотерапию. Однажды, когда мы возвращались после очередного курса лечения домой, нам навстречу вылетел нетрезвый водитель. За рулем был Сергей. К счастью, перелом ноги был только у меня. На следующий день Сергей с Ваней вернулись в больницу, у сына из-за стресса поднялась температура. Через неделю, когда друзья привезли меня их навестить, я, видимо, так жалко выглядела, что заведующая онкологическим отделением

сказала, чтобы я приезжала сюда с вещами, — она поселит всех нас в своем кабинете. Так мы втроем — Ваня на кровати, я на диване и Сергей на полу — прожили следующий месяц.

— **А как Ваня вернулся к обычной жизни?**

— Он сдал анализы, и врачи сказали, что Ваня здоров, пора снять маску и теперь ему можно все, что и его ровесникам.

— **И вы поверили своему счастью?**

— Да. Мы с Сергеем пообещали друг другу перестать бояться за Ваню. У Сергея это получалось лучше, мне все равно было страшно. Но тем не менее — футбол, хоккей, борьба, горные лыжи... О том, что Ваня в детстве болел, мы сказали только его первой учительнице. Сам Ваня узнал о своей болезни всего 2 года назад, когда начал готовиться к поступлению в институт.

— **Как он отреагировал?**

— Спокойно. У него были очень отдаленные воспоминания о больнице. Например, когда я собралась выбросить его детские игрушки, он их спас, сказал, что они его друзья, что они с ним были в самые трудные времена — лис Хитрун, щенок Шалун, овечка Бяша. Ваня заболел, когда наступал год Овцы, и это была его новая любимая игрушка, с ней он в больницу и поехал.

Есть 2 фотографии с Бяшей и Ваниным любимым доктором — в день, когда Ваню выписывали из больницы, и когда он вернулся через 13 лет, чтобы пройти обследование перед поступлением.

— **Ваня сам захотел стать военным?**

— Сын прекрасно учился в школе. Военный институт ему посоветовали мы с папой — и образование хорошее, и дисциплина, и гражданская специальность — инженер.



2002

2014





Самой сложной для него была дисциплина — первокурсники живут в казарме, а Ваня утром очень трудно просыпается. Научился...

— **А Ваня смелый?**

— Он очень смелый. Он был классе в седьмом, когда мы всей семьей увлеклись горными лыжами. Я ездила по легким «детским» трассам, а Сергей с Ваней поднялись вверх. Сергей рассказывал, что стоят они на горе, и он видит перед собой обрыв и думает, а где подъемник, чтобы спуститься. И тут Ваня говорит ему: «Ну что, папа, поехали?»

— **Поехали?**

— Да. А еще Ваня — очень добрый. Он всегда готов помогать. Если мне трудно, а муж из-за службы часто поздно возвращался, Ваню не надо было просить, он готов прийти на помощь и мне, и сестре, и всем, кому эта помощь нужна.

— **Он влюбчивый?**

— Была первая любовь, болезненно для него закончилась. Страдал и меня не слышал, не нужны были мои советы и утешения. А мальчики в казарме нашли правильные слова, их он послушал. Пережил.

— **Любимое увлечение есть у Вани?**

— Чтение. Он рано научился читать — еще в больнице. И слушать очень любил, ему картинки в книжке, как другим малышам, были не важны — он вникал в сюжет. Динозаврами очень увлекался, знал их названия, привычки, вес, рост...

А еще он все время что-то сочиняет. Маленький был, сдает анализы и причитает: «Мама-мама, ты меня рожала, в колясочке катала...»

Географией Ваня рано заинтересовался. У него в комнате на стене висела карта — он прекрасно знает страны и столицы. И в первом классе удивил учительницу, когда проходили букву Ы, что на эту букву есть

город в Турции — Ыспарта — и смог показать его на карте.

— **А путешествовать вы любите?**

— Да. Только на юг, по понятным ограничениям, не ездим. В нескольких странах мы побывали втроем с Ваней и Машей — папа не мог оставить работу. Маша занимается балетом, ее студия участвовала в конкурсах в разных странах. Ване больше всего понравилось в Германии. Теперь, пока Ваня учится, путешествовать можно будет только по России.

— **Его это огорчает?**

— Ваня правильно воспринимает обстоятельства. Например, он хорошо учится. Должен был получить на мой день рождения увольнительную. Но контрольную по математическому анализу написал, как и все, — плохо. Всем увольнение отменили, а его хотели отпустить, так как разрешение было получено заранее. Но он из солидарности отказался.

— **Ольга, в кого он характером?**

— Наверное, в нем есть многое и от Сергея, и от меня. Когда много времени проводишь вместе, конечно, все друг на друга влияют. И не только взрослые на детей, но и наоборот. Благодаря Ване мы с Сергеем поняли, что ничего нет важнее семьи. А я знаю, что все хорошо сразу не бывает, и что никогда нельзя терять надежду.

Например, у нас был любимый пес - дворняга Дик, он сбежал. Но зато вернулся кот Вася, который исчезал на 2 года после ухода моей мамы. Может и Дик вернется. Мы очень ждем.



Марина Майорова: «Откуда берутся силы?»

О том, что в мире есть страшные онкологические болезни, Марина Майорова знала из бразильских сериалов — пробегала мимо телевизора за шустрым 3-летним сыном Сашей. Шел 2003 г. Саша заболел стоматитом и почти выздоровел, но почему-то температура не опускалась ниже 37°. Сдали анализы, по результатам которых их сразу направили в онкологическое отделение Областного онкологического диспансера г. Балашихи. Марину с Сашей везла «скорая», а муж Марины Николай ехал за ними на машине.

Первое поступление в больницу и диагноз «острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)» Марина вспоминает как замедленный фильм ужасов. Вот она опускается в кресло, снимает обувь, идет босиком — забыла «сменку». Коридор узкий, темный, страшный. Таким она его запомнила навсегда.

— Ни я, ни мои родные не знали как себя вести. Все по очереди — муж, мама, сестра — ходили к заведующей отделением Светлане Рафаэлевне Варфоломеевой и спрашивали, какая нужна помощь, надо ли нанимать сиделку? Представляю, как мы ей надоедали! Но она ни разу не осудила, слушала, говорила, что ничего не нужно, что я сама со всем справлюсь. Заходила ко мне в палату и на мой вопрос, что мне делать, отвечала: «Пока есть время, когда Саша спит, садитесь в кресло и читайте свои любимые журналы». У меня с собой было несколько номеров журнала «Мой уютный дом». Они были совсем о другой жизни и неизвестно, вернемся мы в нее с Сашей или нет...

— *Марина, наверно, все так себя чувствуют, когда приходит беда?*

— Я была в оцепенении. Поняв, что я не могу до конца поверить в происходящее с Сашей, Светлана Рафаэлевна отправила меня проверять диагноз к своим опытным коллегам, она предложила мне встретиться с профессором А.И. Карачунским или с профессором А.Г. Румянцевым. Я поехала с анализами Саши

к Румянцеву. И Александр Григорьевич просто и по-человечески рассказал мне, как будет происходить лечение и как мы будем жить дальше. С юмором, с примерами из личной жизни. У меня был страх инфекции после возвращения из больницы. Мы жили тогда на даче. Он говорит: «Не бойтесь Вы так! Смородина — ваша, все, что окружает, — тоже ваше. Все будет гораздо проще, чем сейчас кажется». И я ему поверила.

Все меня очень поддерживали — мои родные, друзья. Я до сих пор храню мамину записку, которую она передала мне на 2-й день нашего с Сашей пребывания в клинике. В ней был наказ хорошо питаться и список вещей, которые она передала. Но в этих простых словах было столько жизни и веры в будущее, что я «подняла голову» и поняла — надо жить и бороться.

— *А кто был ваш лечащий врач?*

— Евгения Васильевна Инюшкина. Она тогда совсем молодая была, а сейчас уже заведующая отделением. Евгения Васильевна все время улыбалась — искренне и уместно. И сын ее очень полюбил. В Балашихе такие врачи были замечательные, что мы с Сашей их полюбили на всю жизнь. Константин Викторович Добренков всегда с Сашей о чем-нибудь серьезном разговаривал. Татьяна Викторовна Шаманская играла в настольные игры во время осмотра, он ее с нетерпением ждал. А по Денису Юрьевичу Качанову он свой рост до сих пор измеряет: надеется, что уже его перерос.

— *Он у вас такой высокий?*

— Баскетболист. Мы долго не могли Саше вид спорта выбрать из-за моих страхов. Борьбы я боялась из-за ушибов, футбола — из-за возможности простудиться...

— *А мне Светлана Левицкая рассказывала, что вы вместе болели за любимые команды.*

— Да, мы с ней, а Саша с Германом подружались. И наши мужья тоже. Мне Светлана в больнице еще очень помогала — объясняла, как про капельницы





в тетрадку записывать, что ждать от следующего этапа лечения, просто разговаривала со мной обо всем. Она меня очень поддержала тогда, да и теперь всегда может найти правильные слова в трудной ситуации. Мы многое вместе перенесли.

— *Саша долго лечился?*

— Два года. Мы постоянно возвращались в больницу на очередную химиотерапию.

— *И Вы все это время не работали?*

— Я все время работала. Руководство авиакомпании КЛМ, где я тогда занималась рассмотрением обращений и претензий, установило мне специальную программу на домашний компьютер. И в больницу я брала распечатки и отвечала на звонки пассажиров. Это очень меня поддержало — и материально, и морально. А когда они пригласили меня на новогодний вечер, Светлана Рафаэлевна сказала, чтобы я обязательно поехала и повеселилась, прямо из больницы, но я осталась.

А когда надо было сдать кровь для Саши — все коллеги мои сдавали, да еще и волонтеров привлекали. Ребята звонили, рапортовали, шутили, что теперь у Саши будут их черты и недостатки. Как будто вся кровь пойдет не в банк, а Саше лично! Сдавали мои родные и их друзья. Очень нас это поддержало.

— *У Вас прежняя работа?*

— Нет, к сожалению, но тоже уже любимая. После объединения авиакомпаний мое рабочее место оказалось рядом с метро Октябрьская, а живу я в Лобне. Я поехала на новое место и поняла, что сил на дорогу уходит больше, чем на работу. И еще я очень люблю аэропорт — там всегда особенное настроение надежды. Люди улетают, провожают, встречают, запах кофе. Даже с раннего утра — бодрое, рабочее настроение. И остаются время и силы для детей.

— *У Вас Саша и ...*

— Лиза. Ей уже 9, а Саше исполнилось 16. Лиза любит рисовать, ходит в художественную школу, многое делает своими руками, подарки дарит только собственноручно изготовленные. Вот Саша у нас любит есть в своей комнате, не отрываясь от «важных дел», и Лиза сделала для него яркий красный поднос с надписью «Ешь на мне». Она очень любит брата, если что-то вы-

бирает из сладостей для себя — никогда не забудет про Сашу. Сын эгоистичнее, но взрослея, он учится ценить доброе отношение. Они дружат и любят друг друга.

— *У Саши переходный возраст!*

— О да! Я помню, как у Геры Левицкого проходил переходный возраст, и Света так переживала, что мы какое-то время даже не общались, и я страдала, думала, что может я ее чем-то обидела. Но когда Саша стал взрослеть, я поняла, как это тяжело. Трудный характер подростка и мои страхи за него — невыносимая смесь. Но если Саше что-то надо, он из лежебоки превращается в деятеля. Недавно защищал проект на Международном конкурсе «Математика и проектирование» — рано вставал и самостоятельно 3 выходных майских дня занимался серьезным делом.

— *У него есть планы на будущее?*

— Из недавнего сочинения в школе я узнала, что он собирается быть дипломатом. Его привлекает сфера переговоров. Будет видно...

— *А как Саша воспринял появление Лизы?*

— Ему было 7 лет. Лизу мы привезли из больницы в автомобильном кресле — ей был уже месяц — из-за резус-конфликта наш приезд из роддома был отсрочен, было двойное переливание крови...

Саша ходил вокруг Лизы и рассматривал, Лиза спала. Мы подарили ему в честь рождения сестры подарок — конструктор. Было видно, что ему это приятно.

— *Марина, как Вам оба раза было не просто.*

— А, наверное, просто не бывает ни у кого. Важно, как ты переживаешь происходящее. У меня после ужасной Сашиной болезни остались, кроме страха, самые добрые воспоминания, благодарность врачам, родным, друзьям. Я бы не узнала, сколько всего могут люди, если бы не оказалась в такой ситуации.



Когда нас выписывали после очередного курса, пришла улыбающаяся Евгения Васильевна — попрощаться с Сашей до следующего раза. А я видела ее за несколько минут до этого, когда она провожала маму, у которой только что умер ребенок. Откуда берутся силы на такую работу и на такие отношения у совсем молодой женщины? Для меня профессионализм и мудрость врачей в Балашихе до сих пор — одно из главных жизненных открытий.

В свободное время Светлана Рафаэлевна собирала мам вместе — поговорить. Она объясняла, к чему нам надо быть готовыми, предупреждала, что у многих уйдут мужья. Я слушала и не верила, думала, что она глупости говорит. Но через короткое время пап в больнице стало меньше, скорее почти не стало.

— *Марина, но Ваш Николай все мужественно вместе с Вами переживал, и я слышала, даже позаботился о качестве воды в отделении?*

— Да. Коле пришлось поменять работу, когда Саша заболел. Работа была связана с водоочисткой.

Муж всегда был рядом. Когда мне надо было отъехать по работе, он оставался с Сашей в больнице. Так что мы с Колей все пережили вместе.

— *Вы, наверное, переезд домой после окончания лечения вспоминаете как праздник праздников?*

— Мы на дачу переехали, хотя удобств там еще не было, но было много места. Врачи научили нас гигиеническим нормам, специальным покрытием мы обработали дом изнутри и 2 раза в день его мыли. Круг общения сократили. И когда решили Сашу крестить — батюшка, отец Антоний, приехал туда же и согласился стать Сашиним крестным, изначально — из необходимости уменьшить число людей вокруг.

— *Чтобы выходить из дома, надо было дожидаться разрешения врачей?*

— Все постепенно происходило — сначала сын ходил в маске, потом ее сняли. У нас забор вокруг дома был прозрачный — сетка, и Саша видел детей вокруг, сначала издали. А когда разрешили снять маску, все радовались, и он все время улыбался. Соседские дети Альбина и Артем играли с ним, он им понравился, они говорили, что он красивый. Они столько времени с ним проводили! Спасибо им!

— *То есть социального отставания у вас не было, и в школу Саша вовремя пошел?*

— Да. Но в школе были неприятные моменты, когда кто-то спрашивал: «А ты раком болел?». Саша очень расстраивался, но решал проблемы сам.

— *Приходилось вмешиваться?*

— Немного. А я очень люблю свои родительские обязанности. И на собрания в школу люблю ходить — родителям обычно времени жалко, а мне нравится узнавать что-то новое о своих детях, ведь если 5 дней в неделю работаешь, многое пропускаешь. В субботу люблю Лизу провожать в художественную школу, пока Саша в школе. Очень ценю обыкновенные повседневные материнские обязанности.

— *А на журнал «Мой уютный дом» остается время?*

— Сейчас есть время на все — и на отдых, и на маникюр. Оглядываясь назад, я поверить не могу, сколько я всего успевала и откуда брались силы. А с вопросами об уютном доме я обращаюсь к своей сестре Алле — дизайнеру по интерьерам. Она мне очень помогала в те трудные времена, мои дети сильно ее любят.

Еще я хочу сказать огромное спасибо моему папе. Он очень любил Сашу. Папа был очень скромным, обходительным и одновременно требовательным к себе и к людям, его главным увлечением было чтение и шахматы, а главное — огромная любовь к внуку Саше. В те трудные дни он как мог поддерживал и нас, и Сашку. Безумно его любил...



Победители премии «За верность профессии!» – 2016



Уважаемые коллеги!

В этом году в очередной раз будет вручена премия «За верность профессии!». Традиционно мы знакомим вас с лауреатами. В подготовленном нами материале вы найдете автобиографии победителей и ответы на вопросы нашего мини-интервью:

1. Какое событие Вы считаете самым значимым в Вашей профессиональной деятельности?
2. Расскажите, почему Вы решили стать врачом?
3. О чем Вы мечтаете?



**Директор Центра детской онкологии и гематологии
ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
(Ростов-на-Дону), детский онколог-гематолог, врач
высшей категории, к.м.н. Карапет Суменович Асланян**

Я, Асланян Карапет Суменович, родился 15 ноября 1954 г. в селе Крым Мясниковского района Ростовской области, в семье служащих. Отец – сельский строитель. Мама – учитель математики. В 1971 г. окончил Крымскую среднюю школу № 5. В 1977 г. окончил педиатрический факультет Ростовского государственного медицинского института. С 1977 по 1981 г. работал врачом-педиатром в Калмыцкой АССР. С 1982 по 1984 г. учился в клинической ординатуре по специальности «Педиатрия». С 1984 г. по настоящее время работаю в Областной детской клинической больнице г. Ростова-на-Дону:

- с 1984 по 1992 г. – врач-гематолог;
- с 1992 по 2004 г. – заведующий дневным онкогематологическим стационаром;
- с 2004 по 2014 г. – заведующий отделением детской онкологии и гематологии;
- с 2014 г. по настоящее время – директор Центра детской онкологии и гематологии ГБУ РО «ОДКБ».

В 1992 г. стажировался в ФРГ по специальности «Детская онкология/гематология».

В 2003 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Иммунореабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом».

В 2005 г. был признан «Человеком года» в Ростовской области в номинации «Врач года».

В 2012 г. стал победителем конкурса Союза педиатров России «Детский врач – 2012» в номинации «Педиатр-специалист».

В 2015 г. награжден нагрудным знаком Министерства здравоохранения Российской Федерации «Отличник здравоохранения».

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Главную роль в выборе профессии сыграли родители, хотя сами они не медики. Наверное, в тот момент они знали меня лучше, чем я сам.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Открытие границ, когда мы смогли воспользоваться опытом наших зарубежных коллег. В начале 90-х годов XX века у нас уже были налажены контакты с городом-партнером Дортмундом.

О чем Вы мечтаете?

Моя главная цель в жизни — достойно вырастить сына, чтобы он стал хорошим человеком.



**Заведующая онкогематологическим отделением
ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая
больница», главный внештатный специалист детский
гематолог Челябинской области, врач высшей
категории, к.м.н. Елена Валерьевна Башарова**

Я, Башарова Елена Валерьевна, родилась в г. Челябинске 30 мая 1950 г. Окончила среднюю школу в 1967 г. с серебряной медалью.

После окончания Челябинского государственного медицинского института в 1973 г. была направлена на работу врачом-педиатром в Областную детскую клиническую больницу.

Прошла повышение квалификации на базе Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей по циклу «Гематология детского возраста» в 1977 г.

С 1977 г. работала врачом гематологом в Челябинской областной детской клинической больнице, с 1984 г. — заведующая гематологическим отделением.

Неоднократно повышала квалификацию по гематологии и трансфузиологии.

Имею сертификат гематолога, высшую категорию по гематологии с 1990 г.

В 1992 г. прошла 3-месячную стажировку в Германии по детской онкогематологии. Имею сертификат детского онколога с 2000 г.

С 1999 г. заведую отделением онкогематологии в Челябинской областной детской клинической больнице.

В 2007 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Неходжкинские лимфомы у детей Челябинской области 1992—2003 гг.».

Являюсь главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Челябинской области по детской гематологии, членом Ассоциации детских гематологов и онкологов России, а также автором более 150 научных работ.

Имею почетные грамоты и благодарности от администрации больницы, Министерства здравоохранения Челябинской области, Администрации области, Законодательного собрания, губернатора Челябинской области, Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

После того, как прочла книги Вишневого и Германа, я мечтала стать хирургом, с этим и пришла в мединститут. После 4-го курса захотела стать акушером-гинекологом, а потом педиатром; гематологом стала совершенно случайно.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Наиболее значимое событие в профессиональной деятельности — это Международная конференция в Поленове в 1991 г.

О чем Вы мечтаете?

Мечтаю, чтобы как можно больше наших пациентов выздоравливали, труд врачей был почетным и соответственно вознаграждался.



Руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н., проф. Людмила Степановна Зубаровская

Я, Зубаровская Людмила Степановна, окончила Первый Ленинградский медицинский институт (1 ЛМИ) им. акад. И.П. Павлова по специальности «Лечебное дело». После окончания института работала участковым терапевтом, с 1982 г. — врач-гематолог отделения гематологии факультетской терапии 1 ЛМИ.

В 1987 г. защитила кандидатскую диссертацию, посвященную роли стромальных клеток костного мозга при различных заболеваниях системы крови на тему: «Костномозговая регуляция грануломоноцитопоза при лейкозах и нейтропенических состояниях». С 1989 г. — научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.

С этого периода времени была причастна к разработке и внедрению метода трансплантации костного мозга у детей. Принимала участие в проведении первой аллогенной трансплантации костного мозга в СССР, выполненной в декабре 1991 г. под руководством проф. Б.В. Афанасьева у ребенка с рецидивом острого лимфобластного лейкоза, Ph(+).

С 1997 г. — старший научный сотрудник лаборатории гематологии и заведующая отделением трансплантации костного мозга и генной терапии для детей Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ). С 2000 г. в клинике университета была начата программа аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора детям РФ. С 2003 г. — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ, с 2005 г. — профессор той же кафедры. В 2003 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Оценка эффективности высокодозной цитостатической терапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков». Особенностью работы стало исследование, выполненное на основе отечественного опыта, в том числе впервые при трансплантации от неродственного донора.

С момента открытия на базе ПСПбГМУ в 2007 г. Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ) была заместителем директора по научной и лечебной работе, в настоящее время — руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии. С 2008 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой успеш-

но развивается программа аллогенной трансплантации от гаплоидентичного донора, изучается роль данного вида трансплантации в лечении злокачественных и незлокачественных заболеваний у детей и подростков.

Л.С. Зубаровская является членом Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга, награждена нагрудным знаком Министерства здравоохранения Российской Федерации «Отличник здравоохранения», автор около 150 публикаций.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Мне кажется, что захотеть быть врачом невозможно. Врачом становится человек, у которого на определенном этапе жизни появляется внутреннее ощущение в необходимости данного вида деятельности. Ведь мы хорошо понимаем, что врач — это не только профессия, это еще и образ жизни.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Не могу выделить одно событие, поскольку в течение многих лет была свидетельницей ряда значительных событий, связанных с лечением злокачественных и незлокачественных заболеваний у детей, начиная от первой аутологичной, первой родственной, далее неродственной трансплантации и, конечно, трансплантации от гаплоидентичного донора.

О чем Вы мечтаете?

Хотелось бы, чтобы наш эффективный, но сложный метод лечения с помощью аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, стал максимально безопасным, технологически более совершенным с точки зрения лекарственных препаратов и иммуноадаптивной терапии, приблизился к возможности проведения лечения даже в амбулаторных условиях.



ООО «Амджен»
Россия, 123317, Москва
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й этаж
тел.: +7 (495) 745-0478/79
факс: +7 (499) 995-1965
www.amgen.com
www.amgen.ru

Амджен – биотехнологическая компания, занимающаяся разработкой, производством и распространением инновационных лекарственных препаратов, созданных методами геной инженерии. Компания **Амджен**, основанная в 1980 году, является лидером биотехнологической индустрии и одной из первых раскрыла потенциал нового поколения эффективных и безопасных лекарств и принципиально новых подходов к лечению тяжелых заболеваний.

Препараты **Амджен** изменили повседневную медицинскую практику, помогая миллионам людей во всем мире бороться с тяжелыми онкологическими, гематологическими и нефрологическими заболеваниями, ревматоидным артритом и другими серьезными патологиями. Обширный портфель разрабатываемых на сегодняшний день препаратов (более 50 новых молекул, находящихся на разных стадиях разработки и исследований) подтверждает приверженность компании к использованию научных достижений для улучшения жизни людей.

Как и 35 лет назад, компания **Амджен** остается верна своей миссии: «Служить пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями, путем разработки инновационных лекарств для удовлетворения медицинской потребности».

Офис **Амджен** в России открыт в 2006 году.

В настоящее время в России зарегистрированы и представлены на рынке 8 препаратов: Неуластим и Нейпоген (профилактика и лечение фебрильной нейтропении), Аранесп (анемия в онкологии и нефрологии), Мимпара (первичный и вторичный гиперпаратиреоз), Вектибикс (метастатический колоректальный рак), Энплейт (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), Пролиа (остеопороз) и Эксджива (профилактика костных осложнений при метастазах опухолей в кость, гигантоклеточная опухоль кости).

Более подробную информацию о новейших научно-исследовательских разработках и лекарственных препаратах компании «Амджен» можно найти на сайтах: www.amgen.com и www.amgen.ru.

Аспергиллёз

Фузариоз

Устойчивый к флуконазолу
инвазивный кандидоз

Кандидемия

у пациентов без нейтропении

Сцедоспориоз

Инвазивный аспергиллёз занимает 1-е место в структуре ИГИ* у детей с онкогематологическими заболеваниями¹

- Вифенд – уровень рекомендаций А1 при инвазивном аспергиллёзе у детей (ECIL 4 для педиатрических пациентов, 2012 г.)²
- Наличие у Вифенда инфузионной и пероральных форм предоставляет возможность проведения ступенчатой терапии (лиофилизат для в/в 200мг, суспензия 40мг/мл, таб. 200мг)³



*ИГИ - инвазивные грибковые инфекции



Краткая информация по применению препарата Вифенд®

Международное непатентованное название: вориконазол

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат системного применения

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, таблетки, порошки пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного грибовыми цитохромом Р450 – ключевого этапа биосинтеза эргостерола. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. glabrata*, устойчивые к флуконазолу, и резистентный штамм *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последние времена, включая *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp., которые относительно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Показания к применению:

- Инвазивный аспергиллёз;
- Кандидемия у пациентов без нейтропении;
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- Кандидоз пищевода;
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам;
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммун-

ной системы, микродозой и нейтропенией, из группы высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные с рецидивом лейкоза).

Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания: Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата. Противопоказано одновременное применение Вифенда и следующих препаратов: флуориста изомерента СУР3А4 – терфенадин, астемисол, цизаприл, пимозид или хинидин; спиролюкс; рифампицин, карбамазепин и дилептано действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; заваринен в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); алкометил спорный эргостерол, дигидроэргостерол, являющиеся субстратами изофермента СУР3А4; звероной продвигиваемый (индуктор цитохрома Р450 и Р-гликопротеина).

Вифенд, противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Электролитные нарушения, такие как гипонатриемия, гипомagneмизм и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями; врожденное или приобретенное удлинение интервала QT; кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Способ применения и дозы: назначение Вифенда следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь.

Взрослые и подростки от 12 лет до 18 лет: в первые сутки по 6 мг/кг каждые 12 часов (насыщающая доза), далее по 3-4 мг/кг каждые 12 ч (поддерживающая доза). Дети от 2 до 12 лет и подростки от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг: в первые сутки 9 мг/кг 2 раза (насыщающая доза), далее по 8 мг/кг каждые 12 часов (поддерживающая доза).

Побочное действие: наиболее распространенными нежелательными реакциями являются зрительные нарушения, нистагмус, сыпь, эритема, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легко или умеренно выражены. Зрительные нарушения (затуманенное зрение, изменение цветового зрения или фотофобия) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (токсический гепатит, печеночная недостаточность).

Взаимодействие с лекарственными препаратами. Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственно повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

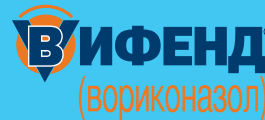
Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Gilad, Liora Korreich, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1092–1097. 2. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, 2012 (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fungi%20and%20antifungals.pdf>). 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®. Регистрационные номера: П № 015539; П № 015540; ЛП-002080.



000 «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Эффективность, когда это особенно необходимо



WRLVFEA014006