Российский Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2016
Том 3
№ 3
Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Избранные лекции и статьи по материалам Конгресса SIOP Asia – 2016

Инфографика по Конгрессу SIOP Asia – 2016

Оригинальные исследования

Фото к материалу из рубрики «Наша история» – Гюнтеру Хенце 70 лет

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 высокозатратные 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.

Подробно 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
www.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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

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)*

ТОМ 3
3'16

ОСНОВАН В 2014 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, нодго.рф
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. № 3. 1—76.
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 1500 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)*

Мякова 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 детский 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» (Нижний Новгород, Россия)*

Шарапова Гузель Рафаиловна, *заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО-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)*

Добреньков 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 Гюнтер, *профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)*

Липтон 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 Чиба, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)*

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

НОДГО
Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
3 ТОМ 3 2016

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, *Proffesor, Munster University Clinic (Germany)*

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

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

Nakagavara Akira, *Proffesor, 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)*

СОДЕРЖАНИЕ

3 ТОМ 3 2016

ОТ РЕДАКЦИИ

От редакции 8
Андреас Ульрих: «Совместная борьба с раком дарит настоящую надежду» 9

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Наш общий успех! 10
Справка об организации медицинской помощи детям Российской Федерации с онкологическими заболеваниями 12
Визит В.В. Путина в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 14
Приветственное слово Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой 15
Съезд Национальной медицинской палаты. 16
Профилактика катетер-ассоциированных инфекций 16
14-й Международный конгресс по детской неврологии 16
Первый международный симпозиум, посвященный DICER1-ассоциированным новообразованиям . . . 18
Результаты конкурса “Case report – 2015” 21
Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для Сибирского федерального округа в Красноярске 22
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Ульяновске 24
Конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы в детской онкологии» 26
II Московский городской съезд педиатров 27

ПОСТЕР

Инфографика по Конгрессу SIOP Asia – 2016 28

ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Досрочный выход на пенсию врача-гематолога 29

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, А.Л. Алянский, О.В. Паина, А.С. Боровкова, Е.В. Кузьмич, Т.А. Быкова, Р.В. Деев, А.А. Исаев
Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

C.K. Li
Perspectives of multicenter collaboration in Asia on pediatric hematology and oncology 37

Ч.К. Ли
Перспективы мультицентрового взаимодействия в Азии в области детской гематологии и онкологии 41

J.E. Rubnitz
Modern strategies in AML treatment 47

CONTENTS

FROM EDITION

From edition 8
Andreas Ullrich: "Joint efforts to fight against cancer give the real hope" 9

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

Our Mutual Success! 10
Reference data on organization of medical service for children of the Russian Federation with oncological diseases 12
Visit of Vladimir Putin to the Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 14
Welcoming speech of Ministry of Health of the Russian Federation Veronika Skvortsova 15
The Congress of the National Medical Chamber 16
Prevention of catheter-related infections 16
14th International Child Neurology Congress 16
First International Symposium on Tumors Related to DICER1 18
Results of Contests "Case report – 2015" 21
District seminar on the program "Far Regions" for the Siberian Federal District in Krasnoyarsk 22
Academic workshop on the program "Far Regions" in Ulyanovsk 24
Conference "Social, Psychological and Neurocognitive Problems in Pediatric Oncology" 26
2nd Congress of Pediatricians of Moscow 27

POSTER

Infographics for 10th SIOP Asia Congress 28

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT'S OPINION

Early retirement hematologists 29

SELECTED LECTURES

B.V. Afanasiev, L.S. Zubarovskaya, A.L. Alyanskiy, O.V. Paina, A.S. Borovkova, Ye. V. Kuzmich, T.A. Bykova, R.V. Deev, A.A. Isaev
Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 30

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

C.K. Li
Perspectives of multicenter collaboration in Asia on pediatric hematology and oncology 37

J.E. Rubnitz
Modern strategies in AML treatment 47

СОДЕРЖАНИЕ

Дж.Е. Рубнитц
Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза 49

В.Ю. Петров, Э.В. Агеенкова, Е.А. Яценко, И.Н. Лаврентьева, А.А. Казанкова, Л.Е. Ларина, К.Л. Кондратчик, И.Е. Колтунов
Опыт применения препарата 5 % иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения И.Г. Вена в терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей 52

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, Е.О. Варфоломеева, С.Р. Варфоломеева
Мастер-класс по нутритивной поддержке в рамках Конгресса SIOP Asia – 2016: Азия–Россия – видим проблемы, знаем решение. 59

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.А. Пристанскова, К.И. Киргизов, Н.В. Сидорова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Е.В. Скоробогатова
Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 61

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.Г. Ускова, И.С. Клецкая, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Г.В. Терещенко, Е.В. Феоктистова, А.Б. Сугак, Т.В. Басалай, Ю.Н. Ликарь, Е.В. Райкина, И.В. Мерсиянова, С.Р. Варфоломеева
Случай развития адренокортикальной аденомы у 14-летнего мальчика 66

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции 70

«Праздник жизни» Алёны Атласовой 70

НАША ИСТОРИЯ

К 70-летию профессора Гюнтера Хенце 72

V.Yu. Petrov, E.V. Ageenkova, E.A. Yatsenko, I.N. Lavrentieva, A.A. Kazankova, L.E. Larina, K.L. Kondratchik, I.E. Koltunov

Experience with the drug 5 % human normal immunoglobulin for intravenous administration of Ig Vena N.I.V. in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in children. 52

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova, E.O. Varfolomeeva, S.R. Varfolomeeva

Workshop on nutritional support during the SIOP Asia Congress 2016: Asia–Russia – see the problem, know the solution 59

CLINICAL CASE

E.A. Pristanskova, K.I. Kirgizov, N.V. Sidorova, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, E.V. Skorobogatova

The case of successful therapy with rituximab secondary hemolytic-uremic syndrome in a patient after the second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 61

CASE STUDY

N.G. Uskova, I.S. Kletskaya, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, G.V. Tereshchenko, E.V. Feoktistova, A.B. Sugak,T.V. Basalay, Yu.N. Likar, E.V. Raykina, I.V. Mersiyanova, S.R. Varfolomeeva

A case of adrenal cortical adenoma in 14-year-old boy 66

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition 70

“Holiday Life” of Alena Atlasova 70

OUR HISTORY

On the 70th anniversary of Professor Gunter Henze 72

ОТ РЕДАКЦИИ

Этот номер «Российского журнала детской гематологии и онкологии» посвящен прошедшему 25–28 мая в Москве 10-му Конгрессу Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Asia – 2016), в котором приняли участие более 950 делегатов из 39 стран мира. Участниками Конгресса стали и руководители Министерств здравоохранения, профессиональных и общественных организаций, среди которых Международное общество детской онкологии (SIOP; президент – Дж. Перилонго), Международный союз по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC; президент – Т. Кутлук), Международная ассоциация родительских организаций в области онкологии (Childhood Cancer International – CCI; президент – К. Ауст). Одним из значимых участников Конгресса был советник заместителя главы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Андреас Ульрих.

В этом номере журнала представлены оригинальные обзоры литературы ведущих зарубежных ученых, которые были подготовлены по материалам прочитанных на Конгрессе лекций. Поскольку статьи публикуются впервые, они напечатаны на двух языках – английском и русском. Мы видим в публикациях таких ученых, как профессор Чи-Конг Ли (президент SIOP Asia) и профессор Джеффри Рубнитц (руководитель отдела лейкемии/лимфомы Исследовательского госпиталя Святого Иуды) большое доверие к Национальному обществу детских гематологов и онкологов и надежду на дальнейшее укрепление связей.

Доктор Ульрих – первый советник помощника главы ВОЗ Олега Честнова, который курирует вопрос неинфекционных заболеваний. Одним из глобальных интересов ВОЗ в этой области является детская онкология. Напомним, что в мае 2015 г. в Женеве на 68-й сессии ВОЗ состоялась первая встреча, посвященная вопросам улучшения помощи детям развивающихся стран, страдающих тяжелыми онкологическими и гематологическими заболеваниями. Об этом мы писали в предыдущих выпусках нашего журнала. Для решения вопроса о гармонизации подходов к диагностике и лечению данных заболеваний ВОЗ выбрала несколько ключевых мероприятий, среди которых был и Конгресс SIOP Asia – 2016.

В своем послании от лица ВОЗ Андреас Ульрих рассказал о том, что в Азии сосредоточено более 22 % всех детей в мире, страдающих раком, что составляет подавляющее большинство в сравнении с другими частями света. В развитых странах Азии 8 из 10 пациентов выздоравливают. При этом ситуация с доступностью помощи в большинстве регионов Азии с ограниченными ресурсами катастрофическая: 8 из 10 больных умирают из-за поздней диагностики и неадекватной терапии. Именно поэтому ВОЗ была принята программа по улучшению ситуации к 2030 г. благодаря трансляции знаний и применению лучших подходов к диагностике и лечению. Такие подходы (которые необходимо транслировать), как заявил доктор Ульрих, есть сегодня и в России. Глобальная цель ВОЗ в этом вопросе заключается в развитии трех постулатов:

1) комплексный подход;

2) развитие системы здравоохранения;

3) развитие партнерства.

Именно этому и будут посвящены специальные материалы, размещенные в этом номере журнала. Кроме того, доктор Ульрих согласился ответить на наши вопросы о современном состоянии проблемы помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

Андреас Ульрих: «Совместная борьба с раком дарит настоящую надежду»

– Какие прогнозы в лечении онкологических заболеваний дает ВОЗ?

– Число пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, к сожалению, увеличивается. Об этом говорит количество летальных исходов, которое по нашим прогнозам увеличится в ближайшие 20 лет с 7,5 до 12 млн случаев. Основными причинами повышения заболеваемости раком являются увеличение численности населения и улучшение качества помощи больным, страдающим другими, например, инфекционными заболеваниями. В связи с этим мы в ближайшие годы столкнемся с тяжелым бременем лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Что касается детей, то увеличение числа больных с «детскими» формами онкологических заболеваний происходит как по причинам, указанным выше, так и в связи с улучшением диагностики и выхаживания детей раннего возраста.

Не стоит забывать об этом и глядя на популяционные данные. Показано, что уровень заболеваемости связан с индексом развития страны. Так, регионы с высоким уровнем онкологических заболеваний по статистике являются наиболее индустриально развитыми.

– Некоторые виды онкологических заболеваний в наше время уже излечимы, например, многие виды рака крови. В то же время есть онкологические заболевания, такие как рак поджелудочной железы, которые пока не поддаются лечению. Какие перспективы в излечении пациентов ждут нас в ближайшее время?

– В отношении неизлечимых видов рака есть прогресс, но, к сожалению, очень медленный. Сегодня благодаря партнерству государственных учреждений, профессиональных сообществ и фармацевтических компаний создаются уникальные предприятия по разработке новых препаратов, но инвестиции в них крайне высоки. В связи с этим профессиональному сообществу и общественности сегодня необходимо сконцентрироваться на тех формах рака, которые хорошо поддаются лечению. Например, рак груди или рак кишечника – здесь можно сделать реальный прорыв. Среди пациентов детского возраста – это лейкозы, о чем рассказала моя коллега Ева Стилярова-Фаушер. Одними из наиболее важных аспектов являются внедрение ранней диагностики, превентивных мер и, что в большей степени касается детей, объединение в единые протоколы диагностики и лечения как можно большего числа пациентов с помощью межгосударственного сотрудничества.

– Говоря о детях, больных раком, какую роль играет понятие «надежда»?

– Как мы говорили ранее, для ответа на этот вопрос в первую очередь необходимо понимать, какие приоритетные задачи стоят перед нами в мировом масштабе, когда мы произносим слова «детская онкология». Мы в этом случае говорим о раке как об общественной проблеме, а не только вопросе специалистов. В борьбе с детским раком должны принимать участие не только государственные организации, но и профессиональные сообщества (врачебные, медицинских сестер, иных специалистов), а также общественные организации. Только сообща возможно выработать соответствующий план, осуществляемый на межгосударственном, национальном и региональном уровнях, и вот такая совместная работа и подарит надежду.

– Известно, что при лечении детей необходимо всегда работать с родителями в единой команде. Что говорит ВОЗ о работе с родителями? Есть ли какие-нибудь общепринятые правила среди врачей-онкологов, как стоит сообщать родителям о болезни их ребенка?

– Момент разговора о диагнозе является крайне стрессовым, поэтому нашей основной задачей является выстраивание профессионального подхода в отношениях между врачом, родителями и ребенком. Эти навыки не берутся из ниоткуда, этому необходимо обучать. Нельзя ни в коем случае сообщать диагноз, просто проходя мимо по коридору. Нужно посвятить этому время, много раз все спокойно объяснить, чтобы пациент и его семья осознали все риски и возможности в данной ситуации. Зачастую именно беседа с родителями (принимая во внимание предстоящее длительное лечение) является ключевым фактором успеха.

– Какие страны на сегодняшний день являются лидерами в борьбе с онкологическими заболеваниями по версии ВОЗ?

– В контексте конкретных стран достаточно тяжело ответить на этот вопрос. Мне кажется, ситуацию необходимо рассматривать более глобально. Сегодня речь идет о совместных подходах к лечению среди разных стран. Примером для стран Азии может служить взаимодействие России и Германии в рамках сразу нескольких протоколов. Они работают вместе, чтобы получать схожие результаты и двигаться дальше. Здесь в большей степени стоит говорить о личных взаимоотношениях между отдельными клиниками, которые сотрудничают на протяжении уже 20 лет. Поэтому если есть страна и лечебный центр с подобными связями, скоро будут и положительные результаты. Об этом мы говорили на последней встрече, посвященной вопросам детской онкологии, в рамках ВОЗ. Чем больше у страны налажено взаимодействие с другими странами, тем эффективнее наш общий результат. И сегодня мы здесь, чтобы налаживать такие связи!

– Спасибо!

Наш общий успех!

Дни 24–28 мая 2016 г. прошли в Москве под девизом «Дни надежды», ведь в это время в столице состоялось сначала VII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), а затем и 10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Asia – 2016). Данные мероприятия собрали более 950 делегатов из 39 стран мира.

Открытое совещание главных детских гематологов и онкологов России, 24 мая 2016 г.

На церемонии открытия. Слева направо: Андреас Ульрих (ВОЗ), Чи-Конг Ли (SIOP Asia), Тезер Кутлук (UICC)

Церемония вручения премии «За верность профессии!»

Начало было положено 24 мая, когда более 400 делегатов из России и стран СНГ собрались VII Межрегиональное совещание НОДГО. В программу пре-конгресс Совещания вошли научные симпозиумы по вопросам патогенетической и сопроводительной терапии в детской гематологии-онкологии.

Наиболее значимым событием стало открытое совещание главных детских гематологов и онкологов России, которое носило организационный характер и включало доклады о деятельности НОДГО, мультицентровых исследованиях, оптимизации терапии и взаимодействии с благотворительными организациями. На совещании выступили руководители направлений работы НОДГО и мультицентровых исследований. «Столь насыщенная и интересная программа – это успех!» – заявил президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев. Презентации доступны для скачивания на сайте Общества – www.nodgo.org.

На следующий день, 25 мая, стартовал Конгресс SIOP Asia – 2016. Делегатами мероприятия стали более 950 человек из 39 стран мира. Подробная статистика в виде инфографики представлена в рубрике «Постер». День начался с двух пре-конгресс мастер-классов: по нутритивной поддержке и детской хирургии. Тема нутритивного статуса пациента оказалась крайне популярной и, по мнению делегатов, очень актуальной. Интересную информацию по данному мастер-классу читайте в рубрике «Вопросы практической гематологии-онкологии». Мастер-класс по детской хирургии в гематологии-онкологии прошел на базе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Единовременно были задействованы 3 операционные, где выполнялись хирургические вмешательства в зонах различной локализации: торакоабдоминальной и головы и шеи. Операции транслировались в конференц-зал, а после были подробно разобраны.

В завершение дня состоялась торжественная церемония открытия Конгресса, на которой были зачитаны приветственные слова от Министерства здравоохранения России, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology – SIOP), SIOP Asia, Международного союза по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC) и других организаций. На церемонии была вручена премия «За верность профессии!», победителями которой в этом году стали К.С. Асланян (Ростов-на-Дону), Е.В. Башарова (Челябинск) и Л.С. Зубаровская (Санкт-Петербург). Церемония открытия и научная часть Конгресса проходили в головном здании Российской академии наук.

Панельная дискуссия по развитию мультицентровых исследований в детской гематологии-онкологии, выступает проф. С.А. Румянцев

Научная программа Конгресса стартовала 26 мая, в течение 3 дней было прочитано более 190 лекций и докладов. Особой популярностью у делегатов пользовались пленарные сессии, которые объединяли в себе выступления приглашенных спикеров. В данных сессиях прозвучали доклады по острым лейкозам, солидным опухолям, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поздним эффектам и др. Особое внимание привлекла панельная дискуссия по развитию мультицентровых исследований в детской гематологии-онкологии.

Не меньшей популярностью пользовалась постерная сессия, где конкурсное жюри отобрало среди представленных 162 работ лучшие, авторы которых смогли представить свои доклады во время специальной оральной сессии 28 мая. В течение 2 дней проходила сессия для медицинских сестер, где лидеры данного направления SIOP прочли курс лекций.

Важную роль в работе Конгресса играли общественные и родительские организации. Под патронажем Международной ассоциации родительских организаций в области онкологии (Childhood Cancer International) состоялась специальная двухдневная сессия, где активное участие принимали и организации из России.

В завершающий день Конгресса, 28 мая, состоялись сразу несколько событий, которые объединили всех участников мероприятия: пленарная сессия по поздним эффектам и вопросам психологии в детской гематологии-онкологии, панельная дискуссия по улучшению взаимодействия в области детской гематологии-онкологии в азиатских странах и потрясающе трогательная церемония закрытия. Исполнительный директор НОДГО профессор С.Р. Варфоломеева призвала посвятить церемонию закрытия пациентам, которым мы не смогли помочь, и отдать все силы, чтобы благодаря совместной работе мы смогли вылечить всех заболевших детей. И именно этому был посвящен наш Конгресс, который прошел под девизом «Дни надежды»!

За эти дни произошло множество добрых и запоминающихся встреч и открытий. Чтобы сохранить все эти мгновения в памяти, мы бережно собрали материалы Конгресса на сайте www.siopasia2016.org, на стартовой странице можно найти отчет о Конгрессе, сборник тезисов, инструкции по скачиванию материалов, фотоальбом мероприятия и видео избранных докладов на русском и английском языках.

Мы благодарим всех, кто был с нами в эти дни, ведь это наше общее дело и наш общий успех!

На постерной сессии – проф. Карлос Родригез-Галиндо

На конференции общественных и родительских организаций

Маленькие пациенты и их родители стали гостями церемонии закрытия Конгресса

Справка об организации медицинской помощи детям Российской Федерации с онкологическими заболеваниями

Справка была представлена директором Департамента инновационного развития и научного проектирования Министерства здравоохранения Российской Федерации Сергеем Александровичем Румянцевым на Конгрессе SIOP Asia – 2016.

Во всем мире проблема онкологических заболеваний у детей является значимой и актуальной.

В структуре онкологических заболеваний у детей в 2014 г. 1-е место занимали злокачественные новообразования (ЗНО) лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, далее опухоли центральной нервной системы, почек, костей и суставных хрящей.

В 2014 г. в возрастной группе от 0 до 14 лет были зарегистрированы 17 908 пациентов с онкологическими заболеваниями, что на 20 % больше, чем в 2010 г. (14 945 человек), из них больных со ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей – 7264 (в 2010 г. – 5781), что составило 40,5 % (в 2010 г. – 38,7 %). В 2014 г. онкологические заболевания впервые были выявлены у 3009 человек (в 2010 г. – у 2882), из них ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей – у 1216 больных (в 2010 г. – у 1211), что составило 40,5 % (в 2010 г. – 42,0 %).

В 2014 г. в возрастной группе от 15 до 17 лет были зарегистрированы 4744 пациента с онкологическими заболеваниями (в 2010 г. – 4700), из них 2056 человек со ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей (в 2010 г. – 1763), что составило 43,3 % (в 2010 г. – 37,5 %). В 2014 г. впервые установлен диагноз рака у 629 человек (в 2010 г. – у 737), из них ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей – у 262 больных (в 2010 г. – у 271), что составило 41,6 % (в 2010 г. – 15,3 %).

Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) от 31 октября 2012 г. № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (зарегистрирован Минюстом России 22 марта 2013 г., регистрационный № 27833).

Данным приказом установлены порядок оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, рекомендуемые штатные нормативы и правила организации деятельности кабинета врача детского онколога и детского онкологического отделения, стандарты оснащения детского онкологического отделения. Также в приказе предусмотрено назначение и выписывание обезболивающих наркотических лекарственных препаратов.

В РФ специализированная медицинская помощь детям, страдающим онкологическими заболеваниями, осуществляется с использованием базы имеющихся многопрофильных детских больниц, федеральных медицинских учреждений и путем создания и строительства новых специализированных центров.

Лечение онкологических заболеваний – дорогостоящая и высокотехнологичная медицинская помощь, особенно это касается инновационных видов терапии, позволяющих не только спасти жизнь ребенка, но и предотвратить развитие инвалидности.

Лечение детей с онкологическими заболеваниями включено в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи и ежегодно объем государственного задания по данному виду увеличивается.

В 2010 г. высокотехнологичную медицинскую помощь за счет средств федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ получили 50,1 тыс. детей, в том числе 4,2 тыс. по профилю «онкология»; в 2011 г. – 54,7 тыс. и 4,3 тыс. детей соответственно; в 2012 г. – 68,9 тыс. и 6,7 тыс. детей соответственно; в 2013 г. – 79,4 тыс. и 8,5 тыс. детей соответственно; в 2014 г. – 77,6 тыс. и 8,7 тыс. детей соответственно; в 2015 г. – 78,6 тыс. и 9,3 тыс. детей соответственно. Следует отметить, что с 2014 г. часть видов высокотехнологичной медицинской помощи оказывается за счет средств обязательного медицинского страхования.

Для обеспечения доступности и качества медицинской помощи детям с данными заболеваниями в последние годы интенсивно внедряются передовые методы диагностики и лечения с использованием новейших препаратов, проводится большая работа по подготовке квалифицированных специалистов, организации специализированных центров и отделений,

С.А. Румянцев на церемонии открытия Конгресса SIOP Asia – 2016

широкому применению современных лечебных технологий, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Это позволяет значительно улучшить результаты лечения и достигнуть благоприятного течения и исхода заболевания.

Для диагностики онкологических заболеваний у детей используются все современные возможности мировой медицины, включая иммуногистохимические, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования, а также иммунофенотипирование.

В РФ применяются как оригинальные отечественные, так и зарубежные протоколы лечения детей со ЗНО. Использование современных протоколов лечения, включающих в себя полихимиотерапию, хирургические вмешательства, различные виды лучевой терапии (дистанционная, брахитерапия, гамма-нож, кибернож, тотальное облучение), высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной или аллогенной ТГСК, иммуно-и биотерапию, позволяет добиться результатов выживаемости, сопоставимых с данными зарубежных клиник.

Так, при терапии на начальной стадии заболевания выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом составляет 80 %, лимфогранулематозом – 95 %, нефробластомой – 90 %, неходжкинскими лимфомами – 75 %. При начале терапии на поздних стадиях заболевания выживаемость детей с данными патологиями составляет 18, 32, 25 и 14 % соответственно.

В РФ ведутся 13 кооперированных проспективных клинических исследований. Международную известность имеют российские исследования в области острого лимфобластного лейкоза, неходжкинских злокачественных лимфом, лимфомы Ходжкина, неродственных и гаплоидентичных ТГСК у детей и др.

В Москве и Самаре организованы государственные банки пуповинной крови с типированными образцами (на сегодняшний день заготовлено более 10 тыс. типированных образцов, которые используются для ТГСК детям и взрослым).

Большое внимание уделяется укреплению материально-технического оснащения существующих специализированных отделений и центров, а также строительству новых.

В июне 2011 г. было открыто новое здание ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), которое соответствует современным требованиям оказания медицинской помощи детям с болезнями крови и ЗНО.

Идеология Центра заключается в реализации междисциплинарной работы в области детской онкологии на базе нового направления в медицине – науки о клеточном гомеостазе, его регуляции и коррекции расстройств на основе молекулярной иммунологии-гематологии. В течение года в Центре получают лечение более 7000 пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями и иммунодефицитами с первых дней жизни до 18 лет. Центр проводит более 200 ТГСК в год и располагает условиями для конформной лучевой терапии, томотерапии и ядерной медицины.

В РФ разработана концепция медицинской реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. В 2014 г. на базе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был открыт лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» (ЛРНЦ «Русское поле»), который рассчитан на 150 коек, принимает детей с онкологическими, гематологическими заболеваниями и патологиями иммунной системы на II и III этапы медицинской реабилитации в сопровождении одного из родителей или лица, его заменяющего. Дети с профильными заболеваниями могут приезжать в ЛРНЦ «Русское поле» при любых сроках ремиссии, а также сразу после проведенного лечения, ТГСК и оперативных вмешательств. При необходимости проводится поддерживающая полихимиотерапия. В структуру ЛРНЦ «Русское поле» входит 5 лечебно-реабилитационных отделений.

В 2014 г. в ЛРНЦ «Русское поле» получили высококвалифицированное лечение более 900 больных, в 2015 г. медицинскую помощь оказали примерно 3000 пациентов.

В настоящее время продолжается строительство новых корпусов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ.

Избавление пациента от боли и других тягостных проявлений заболевания, а также психологическая, социальная и духовная поддержка самого больного и членов его семьи являются главными задачами паллиативной помощи.

В целях создания оптимальных условий для детей, страдающих неизлечимыми, ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями, а также помощи членам их семей в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения» к 2018 г. планируется развить сеть медико-социальных учреждений, специализирующихся на оказании паллиативной помощи детям в РФ, а также в организовать данное направление в многопрофильных больницах и хосписах. Указанной программой предусмотрено создание 500 коек. По данным, полученным от субъектов РФ, в настоящее время в медицинских организациях функционирует 390 паллиативных коек.

Министерством здравоохранения РФ утвержден приказ от 14 апреля 2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной помощи детям».

Подготовлены и внедряются в регионах клинические рекомендации «Фармакотерапия персистиру-

ющей боли у детей и подростков при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях», которые направлены на тиражирование во всех субъектах РФ современных протоколов обезболивания с использованием новых препаратов, в первую очередь неинъекционных.

Совершенствованию оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями способствует взаимодействие врачей детских онкологов с Международным обществом детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology – SIOP), основанным в 1969 г. Общество является ведущей организацией, занимающейся проблемами оказания медицинской помощи детям, страдающим онкологическими заболеваниями.

В РФ в 2010 г. организовано Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО), которое объединяет 950 специалистов, работающих в 10 федеральных и 74 региональных специализированных центрах (отделениях детской гематологии-онкологии). НОДГО является коллективным членом Национальной медицинской палаты, Союза педиатров России и SIOP. Основными направлениями деятельности НОДГО являются организация кооперированных исследований в области детской онкологии, ТГСК и иммунодефицитов, образовательных проектов, подготовка специалистов в РФ и за рубежом.

Также существует Российское общество детских онкологов со своим сайтом в сети Интернет и возможностью донесения информации о самых современных медицинских технологиях диагностики и лечения онкологических заболеваний у детей до всех членов сообщества в регионах РФ.

Визит В.В. Путина в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

1 июня 2016 г. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с официальным визитом посетил Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин.

В Центре Владимира Владимировича встретили министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова, вице-премьер О.Ю. Голодец и администрация ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева во главе с генеральным директором А.Г. Румянцевым и его заместителем по научно-клинической работе Г.А. Новичковой. Владимир Владимирович тепло поздравил всех с Днем защиты детей и 5-летием со дня открытия нового здания Центра.

Во время визита Президент посетил ряд подразделений Центра, среди которых отделение реанимации и интенсивной терапии, отделение трансфузиологии, заготовки и процессинга стволовых клеток. Кроме того, В.В. Путин пообщался с пациентами и их родителями.

Видео о визите размещено на канале ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сети YouTube.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Участникам и гостям 10-го Азиатского конгресса Международного общества детской онкологии и VII Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Министерство здравоохранения Российской Федерации приветствует участников и гостей 10-го Азиатского конгресса Международного общества детской онкологии (SIOP Asia – 2016)!

Международное общество детской онкологии объединяет детских онкологов и гематологов всего мира. Азиатское подразделение Общества впервые проводит свой международный конгресс в России в городе Москве!

Основная задача Международного общества детской онкологии – оптимизация помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями и совершенствование мультицентрового сотрудничества.

10-й Конгресс Общества посвящен вопросам лечения острого лимфобластного лейкоза, современной тактике терапии гистиоцитозов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, солидным опухолям, лимфомам, современной диагностике и терапевтическим подходам к лечению различных онкологических заболеваний.

Уверена, что проведение в Москве 10-го Азиатского конгресса Международного общества детской онкологии позволит ученым и практическим врачам разных стран объединить усилия и наладить эффективное сотрудничество, внесет свой вклад в дело повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Желаю вам, дорогие коллеги, плодотворной работы, удач в новых проектах, крепкого здоровья и благополучия!

Министр ***В.И. Скворцова***

Съезд Национальной медицинской палаты

12–13 апреля в Смоленске состоялся очередной съезд Национальной медицинской палаты (НМП).

Активное участие в съезде приняли представители Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).

Традиционно на мероприятии собрались делегатыиз территориальных и профессиональных медицинских сообществ России. Основными итогами съезда стало закрепление НМП как лидирующего сообщества, объединяющего специалистов со всей России. На съезде был представлен отчет НМП и прошли выборы президента.

НОДГО является членом НМП с 2011 г. и полномочно представляет интересы профессионального сообщества, так как объединяет в себе более 85 % детских гематологов-онкологов России. Материалы съезда представлены на сайте НМП www.nacmedpalata.ru.

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций

21 апреля в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялся семинар «Современные стандарты по уходу за центральными венозными катетерами. Клинические и экономические аспекты профилактики катетер-ассоциированных инфекций – опыт российских лечебно-профилактических учреждений».

В рамках семинара выступили ведущие специалисты в данной области: Х. Харкер (Великобритания), О.В. Ершова, И.А. Савин, Г.Г. Солопова и Е.В. Гончарова.

НОДГО @ онлайн

Видеозапись лекций в рамках данного семинара можно найти на канале ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сети YouTube.

14-й Международный конгресс по детской неврологии

1–5 мая 2016 г. в Амстердаме (Нидерланды) состоялся 14-й Международный конгресс по детской неврологии (International Child Neurology Congress – ICNC), который прошел под девизом «Возведение мостов между мирами – детская неврология в глобальной перспективе». ICNC – 2016 был организован членами Голландского общества детской неврологии, учебная программа которого одобрена национальными педиатрическим и неврологическим сообществами, а также проходит в соответствии со стандартами Европейского общества детской неврологии. Голландские детские неврологи регулярно вносят свой вклад в создание национальных и международных учебных программ в данной области. Среди голландских детских неврологов известны P. Barth, F. Gabreels, L. de Vries, M. van der Knaap, H. Prechtl и J. Willemse. Последний является одним из отцов-основателей Международной ассоциации детских неврологов. Несмотря на то, что в мае сезон тюльпанов в Голландии подходит к концу, именно они были выбраны логотипом конгресса как символ объединения усилий врачей для оказания помощи детям с неврологическими заболеваниями.

На Конгрессе были освещены актуальные проблемы в области детской неврологии. Были рассмотрены эпилепсия, инфекционные и нейроиммунологические заболевания, нейрокожные синдромы, инсульты, нейрометаболические расстройства и детский церебральный паралич. Программа мероприятия включала в себя пленарные лекции, экспертные сессии, симпозиумы, мастер-классы и ежедневные постерные доклады.

В первый день Конгресса были рассмотрены проблемы инсультов в детском возрасте. Большое внимание было уделено лечению с помощью метода общей гипотермии (охлаждение тела до –33,5°С), направленного на снижение гибели нервной ткани у детей с повреждением головного мозга на фоне асфиксии.

Также в первый рабочий день мероприятия состоялась сессия, посвященная терапии нейровоспалительных заболеваний, включая синдром опсоклонус-миоклонус. Председателем данной сессии был M. Pranzatelli (США), который ведет активное изучение данного вопроса. Особое внимание в представленных докладах было уделено быстрому началу терапии нейровоспалительных заболеваний с помощью применения моноклональных анти-CD20-антител совместно с препаратами адренокортикотропного гормона при синдроме опсоклонус-миоклонус и аутоиммунном энцефалите.

Завершением первого дня стала лекция, посвященная вирусу Зика и особенностям его эпидемиологии в бедных странах, выраженному тератогенному воздействию на головной мозг, приводящему к развитию микроцефалии и эпилепсии.

После окончания лекций была организована постерная сессия, материалы которой группировались по соответствующим темам. По каждой теме проводилась экскурсия во главе с организаторами Конгресса. Внимание аудитории привлек постер, в котором было представлено описание крайне редкого клинического случая синдрома Аркайди–Гутьереса. Следует сказать, что данный синдром был зафиксирован также врачами-гематологами и врачами-неврологами ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2014 г. Также отмечено сообщение О. Качмара (Украина) о результатах лечения мышечной спастичности у пациентов с детским церебральным параличом.

Второй день Конгресса открыла сессия, посвященная лечению эпилепсии. K. Braun (Нидерланды) представил данные об успехах хирургического лечения эпилепсии. В свою очередь E. Kossoff (США) рассказал о применении кетогенной диеты у детей с фармакорезистентной формой данного заболевания. Отдельная секция под руководством I. Tein и R. de Coo была организована в целях освещения проблемы диагностики редких нейрометаболических заболеваний в бедных странах.

Особое внимание привлекла секция, посвященная прогрессу в области изучения перинатальных инсультов. В рассмотрении неонатального церебрального синустромбоза был выделен ряд проблем, таких как неспецифическая клиническая картина и данные нейровизуализации, усложняющие дифференциальную диагностику; отсутствие единых стандартов лечения и наблюдения детей с инсультами и четких рекомендаций по применению антикоагулянтной терапии у новорожденных. Был рассмотрен подход к профилактике развития интракраниальных геморрагий при терапии антикоагулянтами. M. Moharir в своем докладе «Неонатальный ишемический инсульт: улучшение оказания срочной помощи» подчеркнула первичное использование диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при постановке диагноза, так как ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография) показывает наличие очага ишемии только во второй половине недели от возникновения инсульта.

Интересным оказалось сообщение N. Wagenaar об эритропоэтине (ЭПО). Помимо того, что основная часть ЭПО продуцируется почками, он также выделяется клетками астроцитарной глии, микроглии и олигодендроглии в развивающемся мозге. Стимулятором выработки ЭПО в клетках головного мозга является гипоксия. Роль ЭПО в нейропротекции сводится к улучшению выживания нейронов за счет нейротрофической, противовоспалительной, антиапоптотической и антиоксидантной функций. В экспериментальных исследованиях по применению ЭПО было доказано, что он способствует уменьшению объема поврежденной мозговой ткани и улучшению когнитивных функций после 24–48 ч от возникновения ишемического инсульта. Также в сообщении отмечена высокая эффективность интраназального введения мезенхимальных стволовых клеток у мышей с перенесенным инсультом.

В сессии, посвященной иммуноопосредованным заболеваниям, был представлен доклад к.м.н. К.И. Киргизова (Россия) об успехе использования трансплантации аутологичных стволовых клеток при лечении рассеянного склероза у детей. Также заслуживает внимания сообщение N. Nosadini (Австралия) об эффективности и безопасности применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в детской неврологии. Помимо подробно проведенного анализа пациентов, включенных в исследование (нозологические единицы, возраст), была разобрана стоимость проводимого лечения с помощью ВВИГ. К примеру, самым дорогостоящим оказалось лечение синдрома опсоклонус-миоклонус и хронической демиелинизирующей нейропатии. При оценке переносимости и безопасности данной группы препаратов отмечено соотношение между возрастанием побочных эффектов и числом курсов вводимых ВВИГ.

В завершение 2-го рабочего дня Конгресса особо был отмечен постер итальянской группы специалистов, посвященный изучению моделей расчета риска возврата приступов у пациентов с эпилепсией после отмены терапии.

В большинстве лекций 3-го дня Конгресса разбирались проблемы эпилепсии. Был представлен доклад B. van der Munckhof (Нидерланды), посвященный эффективности кортикостероидной терапии при эпи-

лептической энцефалопатии с электрическим статусом сна. A. Kirton (Канада) продемонстрировал данные об эффекте применения транскраниальной магнитной стимуляции у детей, перенесших инсульт.

В постерной сессии была представлена совместная работа врачей-неврологов и детских онкологов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Россия) по теме «Неврологический дебют при нейробластоме». На Конгрессе был сделан акцент на большой группе пациентов с нейробластомой, а также на остающемся открытым вопросе о лечении эпидуральной компрессии (ЭК) при данной патологии. К примеру, врачами-неврологами из Амстердама отмечена эффективность лучевой терапии при лечении ЭК, но при этом указан и высокий риск развития вторичных злокачественных новообразований. Особо был выделен постер, осветивший проблему винкристиновой полинейропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Также была отмечена работа ученых из США по неврологическим осложнениям, а именно PRES-синдрому при терапии острого лимфобластного лейкоза.

В заключительный (4-й) день Конгресса были прочитаны лекции по нейроонкологии. В докладе доктора D. van Vuurden (Нидерланды) были представлены новые стратегии лечения понтинной глиомы. Рассмотрен метод нейронавигации с целевым введением химиопрепаратов непосредственно в опухоль, отмечены успехи данного способа лечения в виде уменьшения объема глиомы. Описан метод лечения инкапсулированными липосомальными препаратами, благодаря которому возможно прохождение некоторых химиотерапевтических средств через гематоэнцефалический барьер. D. Walker (Великобритания) прочитал лекцию, посвященную вопросам снижения степени повреждения мозга у детей с опухолями; особенно были подчеркнуты необходимость проведения более тщательного обследования перед началом терапии (химиотерапии и хирургического вмешательства) и значимость мультидисциплинарного подхода.

В последний день Конгресса был представлен постер, подготовленный группой врачей-неврологов и детских онкологов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и врачей-неврологов Российской детской клинической больницы по теме «Синдром опсоклонус-миоклонус у детей с нейробластомой». Доктор R. Dale (Австралия), занимающийся изучением иммуноопосредованных неврологических заболеваний, подчеркнул согласованность представленных в постере характеристик нейробластомы у детей при синдроме опсоклонус-миоклонус с данными собственного исследования. Отмечено также наличие сравнительно большой исследуемой группы детей с данным заболеванием.

На протяжении прошедшего Конгресса специалисты всех стран активно обменивались накопленными знаниями, включая опыт ведения пациентов с редкими патологиями. Со стороны организаторов и слушателей ICNC – 2016 большое внимание привлекли темы детской онкологии и нейроиммунологии. Помимо детских неврологов Конгресс посетили врачи-онкологи, инфекционисты, реабилитологи.

Следующий конгресс ICNC состоится в 2018 г. в Анталии (Турция).

Первый международный симпозиум, посвященный DICER1-ассоциированным новообразованиям

14–15 мая в г. Миннеаполисе (Миннесота, США) впервые состоялся международный симпозиум, посвященный опухолям, развивающимся в результате мутаций в гене *DICER1* (14q32.13). Место проведения симпозиума было выбрано не случайно. Организаторами мероприятия выступили специалисты 2 международных регистров редких опухолей у детей – Международного регистра плевропульмональной бластомы (International Pleuropulmonary Blastoma Registry – IPPBR) и Международного регистра стромальных опухолей яичников и яичек (International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry – IOTSTR), штаб-квартира которых располагается в Миннеаполисе. Плевропульмональная бластома (ППБ) является чрезвычайно редкой первичной эмбриональной опухолью легких и плевры у детей раннего возраста. При этом впервые роль гена *DICER1* в механизме канцерогенеза при новообразованиях детского возраста была показана именно на примере ППБ.

Говоря об истории вопроса, нельзя не отметить имена нескольких исследователей, внесших огромный вклад в описание ППБ и в последующем механизмов, лежащих в основе ее возникновения. Впервые ППБ была описана в 1988 г. группой исследователей под руководством американского патолога Louis Dehner (Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J. et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. Cancer 1988;62(8):1516–26), которые проанализировали и обобщили 11 случаев крайне агрессивной опухоли легкого и плевры у детей раннего возраста, высказав предположение, что все они являются новым ранее неописанным видом злокаче-

ственного новообразования (ЗНО) детского возраста – ППБ. Описание ППБ послужило основой создания в Миннеаполисе регистра данного заболевания, главной целью которого являются сбор и обобщение информации о случаях данного заболевания у детей по всему миру, изучение молекулярных механизмов канцерогенеза при ППБ и разработка стандартизованных подходов ее диагностики и лечения. В 1997 г. John Priest опубликовал первую обобщающую статью, которая охарактеризовала клиническую картину и течение заболевания и продемонстрировала гетерогенность ППБ, обусловленную существованием 3 ее типов (тип I, тип II, тип III), отличающихся по своему клиническому течению и прогнозу (Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S. et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. Cancer 1997;80(1):147–61). Было показано, что у 25 % пациентов отмечались семейные случаи заболевания ППБ или описывались другие опухоли у близких родственников. Данная информация четко указывала на наличие генетической предрасположенности к развитию ППБ, что в свою очередь требовало расшифровки молекулярных механизмов, лежащих в ее основе. Решающим моментом в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза при ППБ послужила работа D. Ashley Hill, опубликованная в 2009 г. в журнале Science, в которой было показано, что развитие ППБ было обусловлено мутациями в гене *DICER1* (Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. Science 2009;325(5943):965). Эта публикация привела к активному изучению роли данного гена в канцерогенезе различных новообразований как у детей, так и у взрослых. Было показано, что ген *DICER1* является опухолевым супрессором, его инактивация приводит к нарушению процессинга определенных видов микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК), что в свою очередь запускает каскад нарушений целого ряда регулируемых микроРНК генов.

Внедрение новых технологий изучения генома человека позволило лучше охарактеризовать спектр новообразований, в патогенезе которых участвует инактивация гена *DICER1*. Мутации гена *DICER1* выявлены при стромальных опухолях гонад (опухоли из клеток Сертоли–Лейдига), кистозной нефроме, хондромезенхимальной назальной гамартоме, рабдомиосаркоме шейки матки и медуллоэпителиоме цилиарного тела. Кроме того, показано, что наличие герминальных мутаций данного гена приводит к повышенному риску развития многоузлового зоба щитовидной железы и кист легких.

В настоящее время герминальные мутации в гене *DICER1* рассматриваются как наследственный синдром, ассоциированный с повышенным риском развития целого ряда ЗНО и доброкачественных новообразований, и носят название DICER1-синдрома (OMIM 601200).

Целью проведения симпозиума послужила необходимость обобщения накопленной к настоящему времени информации о DICER1-ассоциированных новообразованиях, разработка протокола скрининга с целью раннего выявления опухолей у носителей герминальных мутаций гена *DICER1*, обсуждение нового протокола лечения ППБ у детей, а также обмен информацией о возможностях таргетной терапии ППБ.

В рамках симпозиума были представлены современные данные о роли нарушений гена *DICER1* в регуляции микроРНК и механизмах канцерогенеза при ППБ (D.A. Hill, Вашингтон, США), показана возможность создания животных моделей для последующего тестирования новых лекарственных препаратов, рассмотрены новые возможности противоопухолевой терапии на основе U1-адаптеров (U1 adaptors) – олигонуклеотидных последовательностей, приводящих к «выключению» функции определенных генов.

Патолог-эксперт M. Dishop (Миннеаполис, США) представила данные о классификации кистозных образований легких и взгляд патолога на дифференциальную диагностику данных образований у детей раннего возраста. Следует отметить, что всеми участниками симпозиума была поддержена позиция о необходимости тщательного гистологического исследования операционного материала у детей с кистами легких с целью исключения I типа ППБ в лабораториях, специализирующихся на диагностике новообразований детского возраста.

L. De Kock из университета McGill (Монреаль, Канада) обобщила собственные данные проведения углубленного генетического анализа целого ряда ЗНО, что позволило значительно расширить понимание спектра DICER1-ассоциированных новообразований с включением таких опухолей, как пинеобластома, дифференцированный рак щитовидной железы, рабдомиосаркома с поражением яичников и рабдомиосаркома матки у взрослых пациентов, а также анапластическая саркома почки.

Врач-эндокринолог из Университета Пенсильвании A. Bauer (Филадельфия, США) охарактеризовал накопленные данные о роли гена *DICER1* в патогенезе образований щитовидной железы, включая многузловой зоб и дифференцированный рак щитовидной железы. Было подчеркнуто, что в настоящее время отсутствуют доказательства необходимости проведения профилактической тиреоидэктомии у пациентов с герминальными мутациями в гене *DICER1*.

D. Malkin, профессор Университета Торонто (Канада), человек, впервые описавший мутации в гене *p53* и, таким образом, открывший молекулярные механизмы синдрома Ли–Фраумени, представил первые результаты скрининга носителей герминальных мутаций гена *DICER1* в госпитале SickKids (Hospital for Sick Children, Торонто, США) по специально разработан-

ному алгоритму. Его выступление вызвало широкое обсуждение о необходимом объеме диагностических мероприятий у носителей мутации гена *DICER1* и его выполнимости в странах с разным уровнем доходов.

Руководитель IPPBR и IOTSTR K.A. Schultz в своем выступлении обобщила опыт работы регистра стромальных опухолей у детей. Было показано, что мутации в гене *DICER1* являются важным звеном патогенеза данного вида новообразований. Кроме того, было убедительно продемонстрировано, что в целом, несмотря на благоприятный прогноз, стромальные опухоли яичников требуют правильного диагностического и лечебного подхода с момента постановки диагноза, поскольку рецидивы заболевания в большинстве случаев оказываются фатальными.

Указанный постулат был подтвержден данными регистра редких опухолей детского возраста Германии, которые представил его руководитель D. Schneider (Дортмунд, Германия). Было показано, что чрезвычайно важным у пациентов со стромальными опухолями яичников является четкое разделение спонтанных и интраоперационных разрывов опухоли. Внедрение в программу лечения стромальных опухолей обязательного проведения полихимиотерапии (ПХТ) на основе цисплатина у пациентов со спонтанным разрывом опухоли позволило практически полностью исключить рецидивы заболевания в данной когорте больных.

D. Schneider также описал структуру, цели и задачи Группы по изучению редких опухолей в Европе – EXPeRT, созданную на базе Европейского подразделения Международного общества детских онкологов (SIOP Europe). Одной из задач, которые будут реализованы в рамках данной группы, будет создание интернет-платформы для проведения консультации сложных случаев редких опухолей у детей.

D. Orbach из Institute Curie (Париж, Франция) от лица Группы по изучению редких опухолей в Европе представил Европейские рекомендации по лечению ППБ, которые должны рассматриваться в качестве стандарта оказания помощи детям с данным видом ЗНО в странах Европейского союза.

Соруководитель IPPBR Y. Messinger (Миннеаполис, США) обобщил более чем 20-летний опыт работы регистра и представил результаты лечения 490 зарегистрированных пациентов с ППБ. Были подчеркнуты драматические различия в бессобытийной и общей выживаемости в зависимости от типа заболевания. Y. Messinger отметил, что существующие в настоящее время данные позволяют по-прежнему рекомендовать проведение адъювантной ПХТ пациентам с I типом ППБ, а также рассматривать схему IVADo (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубицин) как наиболее активную у пациентов со II–III типом ППБ. В своем выступлении Y. Messinger подчеркнул необходимость разработки и внедрения новых схем лечения пациентов с агрессивными формами ППБ, возможно, в будущем основанных на дополнительных данных о молекулярных механизмах канцерогенеза этого заболевания.

Украшением симпозиума стала лекция L. Dehner (Сент-Луис, США), в которой он представил хронологию событий, предшествующих описанию ППБ, а также данные о гистологических типах и особенностях диагностики данного вида опухоли. После завершения лекции профессору L. Dehner была вручена специальная награда за вклад в понимание биологии ППБ и ассоциированных с ней новообразований.

В работе симпозиума приняли участие специалисты из США, Канады, Германии, Франции и России. Россия была представлена сотрудником ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и членом Национального общества детских гематологов и онкологов Д.Ю. Качановым. В рамках проводившейся постерной сессии был представлен опыт взаимодействия с IPPBR и опыт лечения пациентов с ППБ в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по терапевтическому протоколу, разработанному сотрудниками регистра.

О дате проведения следующего симпозиума, посвященного проблемам DICER1-ассоциированных опухолей, будет сообщено дополнительно.

Результаты конкурса “Case report – 2015”

Уважаемые читатели!

Мы подводим итоги конкурса “Case report – 2015”, который проходил на страницах нашего журнала в прошлом году. Молодые ученые представляли описания клинических случаев, затрагивающие различные аспекты диагностики и лечения гематологических и онкологических заболеваний. Все работы были высоко оценены членами экспертного жюри. При подведении итогов развернулась бурная дискуссия. И сегодня мы рады назвать имена победителей.

Первое место завоевала Дарья Викторовна Фёдорова, представившая статью «Дифференциальный диагноз нейробластомы и опухоли Вильмса: клиническое наблюдение и обзор литературы». Дарья Викторовна получила в качестве приза возможность пройти стажировку в одной из западноевропейских клиник по интересующей ее специальности.

Второе место по праву досталось Ольге Борисовне Малевич, подготовившей статью «Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга». За свою работу Ольга Борисовна была награждена поездкой на XIV Международный конгресс по детской неврологии (14th International Child Neurology Congress), который состоялся 1–5 мая в Амстердаме (Нидерланды).

Третье место присуждено Амине Магомедовне Сулеймановой за работу «Трудности дифференциальной диагностики образований печени у детей раннего возраста на примере метастатической формы нейробластомы (4S стадии): описание клинического случая». Амине Магомедовне представилась возможность посетить в качестве слушателя IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, который состоялся 15–17 июня 2016 г. в Минске (Белоруссия).

От лица председателя конкурсного жюри академика РАН Александра Григорьевича Румянцева и членов жюри мы поздравляем победителей, желаем им профессиональных успехов, научных открытий и новых творческих побед!

Главный редактор нашего журнала профессор Светлана Рафаэлевна Варфоломеева побеседовала с победителем конкурса – Д.В. Фёдоровой.

– Уважаемая Дарья! Мы поздравляем Вас с победой в таком трудном конкурсе, как “Case report – 2015”. Скажите, пожалуйста, какие первые эмоции Вы испытали?

– Спасибо большое! Честно говоря, это было неожиданно. Я старалась написать эту работу, но не думала, что удастся победить. И конечно, я очень рада, что еду на стажировку, но не думала, что это случится так скоро.

– Вы сами построили свое счастье, написали столь блестящую работу. Скажите, пожалуйста, как Вы сами видите свое научное будущее? Какое направление Вам наиболее интересно? Чем Вы планируете заниматься?

– Так сложилось, что мне всегда была интересна больше незлокачественная гематология. В будущем я планирую заниматься изучением гемостаза.

– Скажите, пожалуйста, а как Вы выбрали такое направление? Ведь это достаточно сложный выбор. Сейчас всем больше хочется заниматься онкогематологией, быть на пике популярности, научного прогресса. Что привлекает Вас в незлокачественной гематологии?

– Наверное, в каком-то смысле так исторически для меня сложилось. Я, еще будучи студенткой 5-го курса университета, начала принимать участие в научных мероприятиях, посвященных именно незлокачественной гематологии.

– Вам интересна эта проблема, поэтому Вы стали ее изучать? Вам интересно, что если это наследственные заболевания, то это связано с историями семей?

– Беда и проблема этих семей в том, что они с этим должны жить всю жизнь. Пациенты с лейкозом имеют шанс выздороветь и, если все пойдет хорошо, забыть об этом, а больные с нарушениями свертывания крови, наследственными анемиями должны жить с этим всю жизнь. Проблема заключается в качестве жизни таких пациентов и организации помощи им. Мне кажется, что оказать им помощь всегда очень сложно, и с организационных позиций тоже. Мне это интересно.

– Спасибо большое! Я считаю, что это очень интересная точка зрения. Скажите, пожалуйста, вот сегодня, когда Вы становитесь одним из талантливых многообещающих молодых ученых, можно ли спросить у Вас о каких-то личных интересах?

– Да, конечно.

– Что Вы любите читать? Какая у Вас любимая книга?

– На счет любимой не знаю, но последняя книга, которую я прочитала и мне она понравилась, «Убить пересмешника» Харпер Ли.

– А какие фильмы Вы смотрите? Просто молодым надо равняться на лучших. Что им надо смотреть, чтобы взять и победить в конкурсе на следующий год?

– Честно говоря, мне кажется, надо смотреть меньше фильмов, чтобы оставалось больше времени на гематологию. Если из других интересов, то мне очень нравится путешествовать, ходить в походы.

– А Вы собираетесь куда-нибудь отправиться в этом году?

– В конце августа я была на Камчатке.

– Замечательно. Еще раз поздравляем Вас с победой!

Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для Сибирского федерального округа в Красноярске

31 марта – 1 апреля 2016 г. в Красноярске на базе нескольких учреждений здравоохранения состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Сибирского федерального округа. На семинаре присутствовали более 150 специалистов из Красноярского края, Иркутска, Барнаула, Новокузнецка, Тывы, Абакана и других регионов. В организации мероприятия принимали участие Правительство Красноярского края, Министерство здравоохранения Красноярского края, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО), Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства (ККККЦОМД), Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (ККККОД им. А.И. Крыжановского), Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского, партнеры нашего Общества.

В Красноярске состоялся уже 3-й окружной семинар по программе «Дальние регионы» и традиционно он привлек большое внимание как врачей гематологов-онкологов, так и врачей-педиатров, детских хирургов и многих других специалистов, принимающих участие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Необходимо отметить, что семинар прошел сразу на нескольких площадках: в ККККЦОМД (основная площадка), ККККОД им. А.И. Крыжановского и КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. На каждой из них лекции привлекали большое внимание коллег. На основной площадке в семинаре приняли участие более 150 специалистов, в КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого – более 300 студентов и преподавателей, а в ККККОД им. А.И. Крыжановского – 50 слушателей. Во время мероприятия у коллег была не только уникальная возможность услышать лекции ведущих специалистов, но и получить свежие номера «Российского журнала детской гематологии и онкологии», бесплатные методические рекомендации и подписаться на ряд периодических изданий.

Открытие семинара в Красноярске в стенах ККККЦОМД

Встреча в Правительстве Красноярского края

Население Красноярского края составляет в настоящее время около 3 млн человек, 700 тыс. из которых дети. Помощь маленьким пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается на базе ККККЦОМД (главный врач – А.В. Павлов) в отделениях гематологии-онкологии, хирургической онкологии и дневного стационара (руководитель службы детской гематологии-онкологии – главный детский гематолог-онколог Министерства здравоохранения Красноярского края М.В. Борисова). Мощность отделений позволяет принимать на лечение до 60 первичных пациентов в год. Активное участие в подготовке кадров принимает КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (ректор – И.П. Артюхов), в образовательную программу которого включен элективный курс по детской гематологии-онкологии. Лучевую терапию дети получают в ККККОД им. А.И. Крыжановского (главный врач – А.А. Модестов). На семинаре обсуждались и вопросы преемственности в передаче пациентов после 18 лет.

Программа семинара была крайне насыщенной и включала в себя лекции, клинический разбор и консультации больных. Стартовал семинар 31 марта с торжественной части с участием академика РАН А.Г. Румянцева и заместителя министра здравоохранения Красноярского края Б.М. Немика, которые вручили грамоты ведущим детским гематологам-онкологам Сибирского федерального округа. В программе открытия состоялось выступление М.В. Борисовой с сообщением о службе детской гематологии-онкологии в Красноярском крае. Лекционная программа первого дня на площадке ККККЦОМД включала выступления А.Г. Румянцева, Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, круглый стол по хирургии с участием Н.С. Грачёва и заведующего кафедрой детской хирургии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого В.А. Юрчука. Кроме того, в программе первого дня А.Г. Румянцев и К.И. Киргизов посетили КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, где состоялась лекция Александра Григорьевича и встреча с руководством университета.

Обход в ККККОД им. А.И. Крыжановского

Лекционная программа 2-го дня включала выступления А.Ю. Щербины, Н.С. Сметаниной, А.В. Пшонкина, Н.В. Мяковой, состоялись круглые столы по нутритивной поддержке (А.Г. Румянцев, С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов) и лечению нейробластомы (С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов). Свою лекцию по вопросам образования представил и С.В. Шариков. В этот же день состоялась встреча с заместителем председателя Правительства Красноярского края Г.Е. Пашиновой. Отдельная лекционная программа проходила в ККККОД им. А.И. Крыжановского, в рамках которой выступили А.Г. Румянцев, А.В. Нечеснюк, Н.В. Жуков и Г.В. Терещенко. Состоялся также обход отделений диспансера.

Семинар показал высокое внимание руководства Красноярского края к вопросу детской гематологии-онкологии, были обсуждены планы по развитию службы, в частности по созданию детского центра высоких технологий. Активное участие в мероприятии принимали руководители благотворительных фондов: Е.К. Чистякова и О.В. Вострикова.

Благодарим наших партнеров, которые оказали большую помощь в организации семинара: компании MSD, Pfizer, Alexion, Nutricia, CSL Behring, Amgen, Kedrion и Евросервис.

Лекция А.Г. Румянцева для студентов КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В стенах КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Слева направо: к.м.н. М.В. Борисова, академик РАН А.Г. Румянцев, проф. Н.А. Ильенкова, ректор университета проф. И.П. Артюхов, к.м.н. К.И. Киргизов

Комментарий ответственного секретаря НОДГО к.м.н. Кирилла Игоревича Киргизова:

«Одной из важнейших задач образовательных семинаров по программе «Дальние регионы» является развитие службы помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями по всей стране и внедрение самых передовых методов лечения. С этой задачей мы как сообщество специалистов в контексте семинара в Красноярске справились отлично. В рамках мероприятия состоялась важная встреча в Правительстве края, по результатам которой было решено – трансплантации костного мозга в Красноярске быть! Это станет возможным благодаря совместной работе ведущих краевых учреждений здравоохранения, где трудятся выдающиеся лидеры. И благодаря этой работе становится ясно – все получится.

Особо тепло прошла встреча в КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого – кузнице медицинских кадров Красноярского края и всей России. С КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого был подписан договор о сотрудничестве, а президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев увидел научный потенциал университета, и я горжусь тем, что являюсь его выпускником».

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

27–28 апреля 2016 г. в Ульяновске состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов областного здравоохранения. Мероприятие прошло на базе Ульяновской областной детской клинической больницы им. Ю.Ф. Горячева (УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева). Семинар был организован при участии Министерства здравоохранения Ульяновской области, руководства УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

Семинар открыли проф. Н.С. Сметанина, заместитель главного врача УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева Е.В. Винокурова и руководитель службы детской гематологии-онкологии Ульяновской области В.Н. Тимофеева. Уже традиционно семинар привлек большое число слушателей из Ульяновска и Ульяновской области – это были педиатры, детские хирурги, неврологи и врачи других специальностей.

На семинаре были прочитаны лекции по вопросам ранней диагностики и лечения детских гематологических и онкологических заболеваний. Так, Д.Ю. Качанов представил информацию о современных возможностях мультицентровой работы на примере группы по лечению нейробластомы. С.С. Озеров продемонстрировал новые данные по ранней диагностике опухолей головного мозга и представил взгляд нейрохирурга по данному вопросу. Проф. Н.С. Сметанина прочитала лекцию по диагностике и лечению редких анемий. К.И. Киргизов представил лекцию по современным аспектам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.

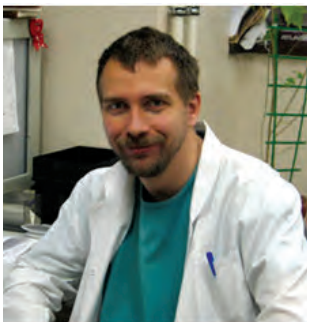
Второй день семинара стартовал с лекции Н.Б. Кузьменко о нейтропении и первичных иммунодефицитных состояниях у детей. Проф. А.И. Карачунский представил

Зам. главного врача УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева Е.В. Винокурова представляет участников семинара

Семинар собрал более 80 слушателей

лекцию по острому лимфобластному лейкозу, а также рассказал о методах диагностики и лечения детей с опухолями костей. А.В. Пшонкин прочитал лекцию о помощи детям с хроническим болевым синдромом и рассказал о новых возможностях в реализации паллиативной службы. Проф. Н.В. Мякова выступила с актуальной для всех педиатров информацией о дифференциальной диагностике лимфаденопатий у детей, а также провела практический семинар по сопроводительной терапии у онкологических и гематологических больных в практике медицинской сестры.

Слушатели активно принимали участие в семинаре и задавали множество грамотных вопросов. Именно благодаря такому отклику аудитории мы видим, что все делается правильно и с одной целью – оказание качественной помощи детям всей страны.



Комментарий ведущего научного сотрудника ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врача-нейрохирурга к.м.н. С.С. Озерова:

«Программа семинара в Ульяновске была крайне насыщенной и вызвала большой интерес у врачей всех педиатрических специальностей, о чем свидетельствовал заполненный до отказа конференц-зал УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева.

Открыла семинар проф. Н.С. Сметанина. В своем приветственном слове она отметила важность развития онкологии и гематологии в Ульяновской области и междисциплинарного взаимодействия специалистов. Затем с лекциями выступили специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Приятно отметить, что большой интерес у аудитории вызвал мой доклад о диагностике и лечении детей с опухолями центральной нервной системы и гидроцефалией. Тема эта чрезвычайно актуальна в педиатрической практике и вызывает много вопросов и трудностей.

Хочется отметить и доклады коллег. Так, Д.Ю. Качанов рассказал об успехах и проблемах в диагностике и лечении детей с эмбриональными опухолями, а также о важности участия в мультицентровых клинических группах. Проф. Н.С. Сметанина поделилась своим опытом по ведению больных с редкими формами анемий. К.И. Киргизов рассказал о последних достижениях и возможностях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также представил коллегам НОДГО, обрисовал возможность участия в совместных проектах, а также анонсировал Конгресс SIOP Asia – 2016 в Москве.

В завершение рабочего дня лекторы посетили отделение детской гематологии и онкологии и проконсультировали ряд пациентов.

Все лекции вызвали большой интерес и сопровождались множеством вопросов и оживленной дискуссией.

Помимо теплой обстановки семинара и заинтересованной аудитории следует также отметить особую атмосферу Ульяновска – родины вождя мирового пролетариата В.И. Ленина, наполненную духом революционного прошлого».

Конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы в детской онкологии»

28–29 октября 2016 г. в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) под эгидой Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) состоится конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы в детской онкологии». В рамках Конференции будут представлены доклады специалистов, технологии этапной реабилитации, проведены мастер-классы по междисциплинарной диагностике расстройств и реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Подробная информация и подача тезисов на портале НОДГО www.nodgo.org

Темы Конференции:

- Междисциплинарная (социальная, психологическая, нейрокогнитивная, физическая) реабилитация I этапа у детей с онкологическими заболеваниями в условиях специализированных центров детской гематологии-онкологии
- Междисциплинарная (социальная, психологическая, нейрокогнитивная, физическая) реабилитация II этапа у детей с онкологическими заболеваниями в условиях отделений и центров стационарной реабилитации
- Отдаленные результаты лечения детей с онкологическими заболеваниями
- Оценка качества жизни и социального функционирования детей с онкологическими заболеваниями
- Правовые аспекты социального статуса детей-инвалидов с онкологическими заболеваниями
- Вопросы оказания психологической и социальной помощи детям с онкологическими заболеваниями, сиблингам и родителям
- Диагностический инструментарий клинического психолога в детском стационаре
- Подготовка социальных работников и психологов для работы в детской онкологической клинике
- Госпитальная педагогика как технология социальной реабилитации ребенка-инвалида

Председатель организационного комитета:
заслуженный врач РФ, академик РАН, д.м.н., профессор Н.Н. Володин

РЕГИСТРАЦИЯ: БЕСПЛАТНО
ПРОЕЗД ДО МЕСТА ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ И ПРОЖИВАНИЕ ОПЛАЧИВАЮТСЯ САМОСТОЯТЕЛЬНО

Место проведения конференции:
ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва, ул. Саморы Машела, 1)

Контактные данные организационного комитета:
- технический секретарь Конференции: Шмагина Татьяна Сергеевна
тел.: 8-495-663-61-18
электронная почта: shmagina.tatyana@mail.ru
- ученый секретарь ЛРНЦ «Русское поле»: к.м.н. Миронова Елизавета Викторовна
тел.: 8-495-663-61-18
электронная почта: elvmironova@mail.ru

II Московский городской съезд педиатров

II Московский городской съезд педиатров состоится 8–10 ноября 2016 г. в Москве в конгресс-парке гостиницы «Украина» (Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1).

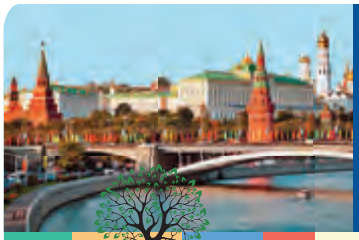
Подробная информация на сайте www.pediatr-mos.ru

Задачей Съезда является повышение качества и доступности оказываемой врачами-педиатрами всех учреждений здравоохранения медицинской помощи, в том числе специализированной, за счет расширения их знаний по всем направлениям педиатрии, проведения многопрофильных дискуссий и мастер-классов ведущих педиатров России.

На Съезде члены Национального общества детских гематологов и онкологов представят актуальные лекции по детской гематологии-онкологии для педиатров.

Основные темы Съезда:

- Организация медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве. Все ли вопросы решены?
- Хирургические проблемы в педиатрии
- Нутритивная поддержка при заболеваниях у детей разного возраста. Риск/польза
- Селективный скрининг на редкие болезни. Спасение в руках педиатра
- «Трудный диагноз» в детской ревматологии
- Детская неврология для педиатров
- Современные правовые аспекты оказания медицинской помощи детям
- Ребенок с муковисцидозом. Что должен знать педиатр?
- Часто болеющие дети – междисциплинарная проблема
- Энтеровирусные заболевания у детей
- Редкие болезни. Что педиатр может предсказать?
- Что мы знаем о пищевой аллергии сегодня?
- Инфекция мочевых путей: тактика педиатра, нефролога и уролога
- Лихорадочные состояния у детей. Отечественный и мировой опыт
- Качество жизни – мультидисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации детей с полисистемной патологией
- Этот загадочный пневмококк. Что мы знаем о нем?
- Актуальные проблемы реабилитации в детской онкологии
- Социальные и психологические аспекты детской онкологии
- Инфекции дыхательных путей у детей. Все ли известно?
- Редкие синдромы в практике педиатра
- Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Что делать и как лечить?
- Инновационные образовательные проекты
- Редкие болезни и пороки развития пищеварительного тракта у детей
- Роль детских противораковых организаций и благотворительных фондов в повышении качества помощи детям с онкологическими заболеваниями
- Проблемы респираторной медицины в мегаполисе
- Педиатрические аспекты сердечно-сосудистой патологии детского возраста. Кого необходимо направлять к детскому кардиологу?



SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE
SIOP
INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY

10-й КОНГРЕСС

Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th SIOP Asia Congress)

состоялся 25–28 мая 2016 г. в Москве. Более 950 делегатов из 39 стран мира приняли участие в Конгрессе. Научная программа включала лекции, круглые столы и другие сессии, которые затрагивали все важнейшие темы в области детской гематологии-онкологии и взаимодействие в Азии по этому вопросу.

НОДГО НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

НОВОСТИ О КОНГРЕССЕ: #SIOPASIA2016MOSCOW

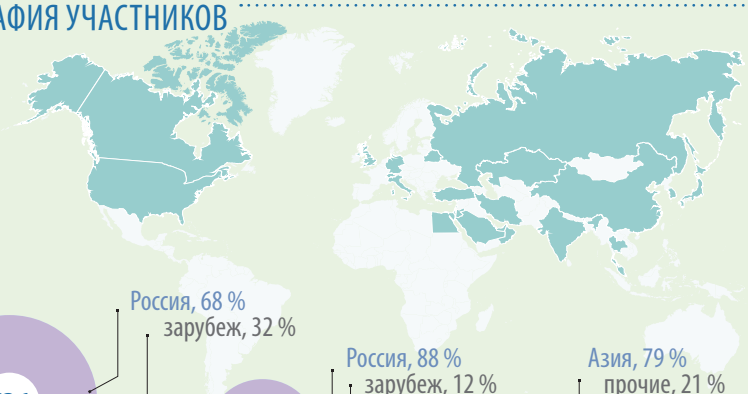
WWW.SIOPASIA2016.ORG

10-Я ВСТРЕЧА ВРАЧЕЙ

10-Я ВСТРЕЧА МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

10-Я ВСТРЕЧА РОДИТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

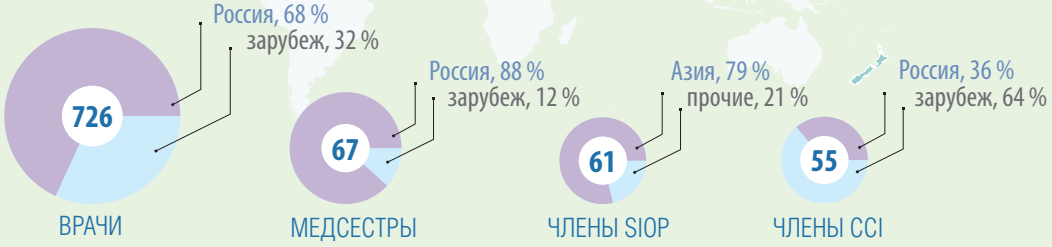
ГЕОГРАФИЯ УЧАСТНИКОВ



948 УЧАСТНИКОВ

39 СТРАН МИРА

Страны:
Бангладеш, Беларусь, Великобритания, Германия, Гонконг, Египет, Израиль, Индия, Индонезия, Иордания, Иран, Италия, Казахстан, Канада, Кипр, Китай, Куба, Кыргызстан, Ливан, Малайзия, Нидерланды, Новая Зеландия, Объединенные Арабские Эмираты, Оман, Пакистан, Россия, Саудовская Аравия, Сингапур, Соединенные Штаты Америки, Таиланд, Турция, Швейцария, Южная Корея, Япония



ПРОГРАММА

288 ПОДАННЫХ ТЕЗИСОВ

45 ПРОВЕДЕННЫХ СЕССИЙ

- 9 пленарных
- 13 параллельных
- 9 сессий медицинских сестер
- 9 сессий CCI
- 3 сателлитных симпозиума
- 2 мастер-класса

ПРОВЕДЕН КОНКУРС НА ЛУЧШИЙ ПОСТЕР

95 % ДЕЛЕГАТОВ ОТМЕТИЛИ НАУЧНУЮ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ЧАСТЬ ПРОГРАММЫ КАК «ОЧЕНЬ ХОРОШАЯ» И «ОТЛИЧНАЯ»

НАИБОЛЕЕ ПОСЕЩАЕМЫЕ ТЕМЫ

- НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА
- СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ
- ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В АЗИИ
- ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ
- ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

МАСТЕР-КЛАСС ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

МЕНТОРШИП ПО ХИРУРГИИ

СПОНСОРЫ И ВЫСТАВКА

44 СПОНСОРА ПОДДЕРЖАЛИ КОНГРЕСС И ПРЕДСТАВИЛИ СВОИ СТЕНДЫ

11 САТЕЛЛИТНЫХ СИМПОЗИУМОВ

МУЛЬТИМЕДИА

80 ИЗБРАННЫХ ДОКЛАДОВ РАЗМЕЩЕНЫ ОНЛАЙН НА КАНАЛЕ «РОО НОДГО» В YOUTUBE

ВСЕ ПРЕЗЕНТАЦИИ В ФОРМАТЕ PDF ДОСТУПНЫ НА САЙТЕ КОНГРЕССА WWW.SIOPASIA2016.ORG

500 СПЕЦИАЛИСТОВ СМОТРЕЛИ ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЮ ЧЕРЕЗ 1MED.TV И WWW.SIOPASIA2016.ORG

3 ПОБЕДИТЕЛЯ КОНКУРСА НА ЛУЧШЕЕ ФОТО

КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА

600 ДЕЛЕГАТОВ ПОСЕТИЛИ ЦЕРЕМОНИЮ ОТКРЫТИЯ И ПРИВЕТСТВЕННЫЙ КОКТЕЙЛЬ

300 ДЕЛЕГАТОВ ПОСЕТИЛИ ГАЛА-УЖИН

ФОТОАЛЬБОМ КОНГРЕССА РАЗМЕЩЕН НА САЙТЕ WWW.SIOPASIA2016.ORG

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня на вопрос врачей Калужской областной детской больницы отвечает начальник юридического отдела ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, член координационного совета Национального общества детских гематологов и онкологов **Владимир Александрович Румянцев.**

Вопрос

Имеют ли право врачи-гематологи к досрочному выходу на пенсию в возрасте 50 лет? В Пенсионном фонде сообщили, что этим правом могут воспользоваться только врачи, работающие в онкологических диспансерах. Стаж врача-гематолога – 18 лет, общий врачебный стаж с 1996 г.

Ответ

Каждый случай индивидуален, и необходимо, чтобы отсутствовали периоды, подлежащие исключению из стажа, дающего право на досрочное назначение пенсии, и тому подобное.

Вопросы определения права на досрочное назначение страховой пенсии по старости оговариваются в соответствии с подпунктом 20 пункта 1 статьи 30 Федерального закона от 28.12.2013 № 400-ФЗ «О страховых пенсиях» и регулируются Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.10.2002 № 781 (ред. от 26.05.2009) «О списках работ, профессий, должностей, специальностей и учреждений, с учетом которых досрочно назначается трудовая пенсия по старости в соответствии со статьей 27 Федерального закона «О трудовых пенсиях в Российской Федерации», и об утверждении Правил исчисления периодов работы, дающей право на досрочное назначение трудовой пенсии по старости в соответствии со статьей 27 Федерального закона «О трудовых пенсиях в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями)».

В случае письменного отказа, полученного из Пенсионного фонда, он может быть обжалован в судебном порядке.

Для получения более точного ответа лучше проконсультироваться у специалиста по кадровым вопросам, предоставив все необходимые документы, можно также обратиться в Государственную инспекцию труда.

Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
НОДГО
3 ТОМ 3 2016

Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*

Б.В. Афанасьев[1], Л.С. Зубаровская[1], А.Л. Алянский[1], О.В. Паина[1], А.С. Боровкова[1], Е.В. Кузьмич[1], Т.А. Быкова[1], Р.В. Деев[2], А.А. Исаев[2]

[1]Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

[2]ПАО «Институт стволовых клеток человека»; Россия, 119333, Москва, Олимпийский просп., 18/1

***Контактные данные:** Борис Владимирович Афанасьев bmt-director@spb-gmu.ru*

Выбор донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оптимально соответствующего реципиенту, является одним из основных условий успешности проведения аллогенной трансплантации и складывается из рассмотрения особенностей реципиента и предполагаемого донора, индивидуальные характеристики которых определяют тактику выполнения процедуры. Основными из них являются характер заболевания реципиента, совместимость по генам HLA-системы, тип донора (родственный, неродственный), источник ГСК (костный мозг, периферические стволовые клетки крови, пуповинная кровь). При гаплоидентичной трансплантации ГСК особое значение имеют возраст донора (до 30 лет), мужской пол, NIMA-несовместимость, наличие NK-аллореактивности. В настоящее время для каждого пациента, имеющего показания к аллогенной трансплантации, может быть найден донор, при этом последовательно должны быть рассмотрены следующие варианты: совместимый родственный донор; совместимый неродственный донор; частично совместимый неродственный донор (8/10 или 9/10); гаплоидентичный донор; пуповинная кровь; совместимый родственный донор после in vitro фертилизации с предимплантационной генетической диагностикой.

***Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор, костный мозг, пуповинная кровь*

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36

Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

B.V. Afanasiev[1], L.S. Zubarovskaya[1], A.L. Alyanskiy[1], O.V. Paina[1], A.S. Borovkova[1], Ye. V. Kuzmich[1], T.A. Bykova[1], R.V. Deev[2], A.A. Isaev[2]

[1]Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St.Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; [2]Human Stem Cells Institute; 18/1 Olimpiysky prospect, Moscow, 129110, Russia

Selection of donor is the basis for success of allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplantation (allo-HSCT). It needs to consider the individual characteristics of recipient and donor. The main of these are -disease, the HLA-matching, type of donor (related, unrelated), the source of HSC (BM, PBSC, umbilical cord blood). For haplo-HSCT particular importance are donor age below 30 years, male, NIMA incompatibility, NK-allo reactivity. Currently, for each patient, having indications for allo-HSCT, can be found allogeneic HSC donor. The following possibilities may be considered consequentially: a matched related donor; matched unrelated donor; partially matched unrelated donor (9/10 or 8/10); haploidentical donor; umbilical cord blood; matched sibling donor after in vitro fertilization – preimplantation genetic diagnosis.

***Key words:** allogenic hematopoietic stem cell transplantation, donor, bone marrow, umbilical cord blood*

Актуальность

Выбор донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оптимально соответствующего реципиенту, является одним из основополагающих условий успешности проведения аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК). Ежегодно в Европе выполняется около 30 000 ТГСК различного вида, из них около 20 % у детей и подростков. Рост количества алло-ТГСК в большей степени связан с увеличением числа трансплантаций от неродственного донора. В то же время наблюдается увеличение количества алло-ТГСК от родственных доноров, в том числе имеющих совместимость только по одному гаплотипу HLA-системы человека (гаплоидентичные доноры) (рис. 1).

**Оригинальная лекция, подготовлена по данным доклада, представленного на Конгрессе SIOP Asia – 2016. Публикуется впервые в нашем журнале.*

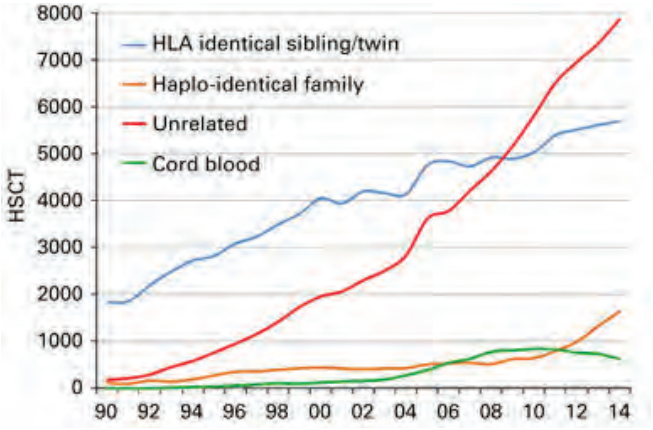


Рис. 1. *Абсолютное количество алло-ТГСК в Европе в 1990–2014 гг. из различных источников: родственный, гаплоидентичный, неродственный доноры, пуповинная кровь [1]*

В зависимости от донора ТГСК делятся на аутологичную, когда донором является реципиент, и аллогенную, при которой ГСК получают от родственных и неродственных доноров.

Внедрение различных видов ТГСК как метода лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний в первую очередь связано с расширением спектров доступных доноров и методов заготовки ГСК для проведения трансплантации. Это может быть прослежено, например, по динамике внедрения различных видов ТГСК в Российской Федерации (РФ) группой EBMT CIC 725 (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой) (таблица).

Основные этапы внедрения различных видов ТГСК в РФ группой EBMTCIC 725

Год	Этап внедрения ТГСК
1990	Первая аутологичная ТГСК
1991	Первая в РФ алло-ТГСК у ребенка
2000	Первая регистрация в Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (European group for Blood Transplantation and Bone Marrow – EBMT) алло-ТГСК с помощью периферических стволовых клеток крови (ПСКК) от неродственного донора из клиники РФ
2006	Начало применения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора
2016	Первая в РФ алло-ТГСК от донора, рожденного после IVF-PGD*

Примечание. ** – in vitro фертилизация с предимплантационной генетической диагностикой (in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis).*

Особенностью проведения алло-ТГСК является то, что выбор донора зачастую не имеет альтернативы, поскольку практически всегда ограничен небольшим числом совместимых по генам HLA-системы доноров либо представлен единственным родственным или неродственным донором.

Несмотря на это, процесс выбора донора для алло-ТГСК имеет поэтапный характер и складывается из рассмотрения особенностей реципиента и предполагаемого донора, индивидуальные характеристики которых определяют тактику выполнения трансплантации (рис. 2).

Рис. 2. *Факторы, влияющие на выбор донора для алло-ТГСК. КМ – костный мозг*

Для реципиента этими особенностями являются диагноз и стадия заболевания (злокачественное/незлокачественное, рецидив/ремиссия), физическое состояние, характер предшествующей терапии, национальность (при многонациональном составе потенциальных доноров).

Для аллогенного донора в первую очередь анализируется степень совместимости с реципиентом по генам HLA-системы, что является решающим фактором, определяющим успех алло-ТГСК. Родственные или неродственные доноры могут быть полностью или частично совместимыми, а также гаплоидентичными (родственные). Возможность нахождения совместимого по генам HLA-системы родственного донора составляет не более 25 %.

В нашем исследовании при алло-ТГСК у детей с острым миелоидным (ОМЛ) и острым лимфобластным (ОЛЛ) лейкозом не выявлены существенные различия в зависимости от типа донора, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 62 и 20 % при трансплантации от родственного донора, 54 и 5 % – от неродственного донора, 49 и 21 % – от гаплоидентичного донора соответственно в ремиссии и рецидиве заболевания (рис. 3).

В настоящее время при выборе донора для алло-ТГСК закономерно более детальное обсуждение вопроса: какой донор лучше – совместимый родственный, совместимый неродственный или гаплоидентичный?

Совместимость по генам HLA-системы

Не вызывает сомнения, что создание регистров неродственных доноров во многих странах мира с объе-

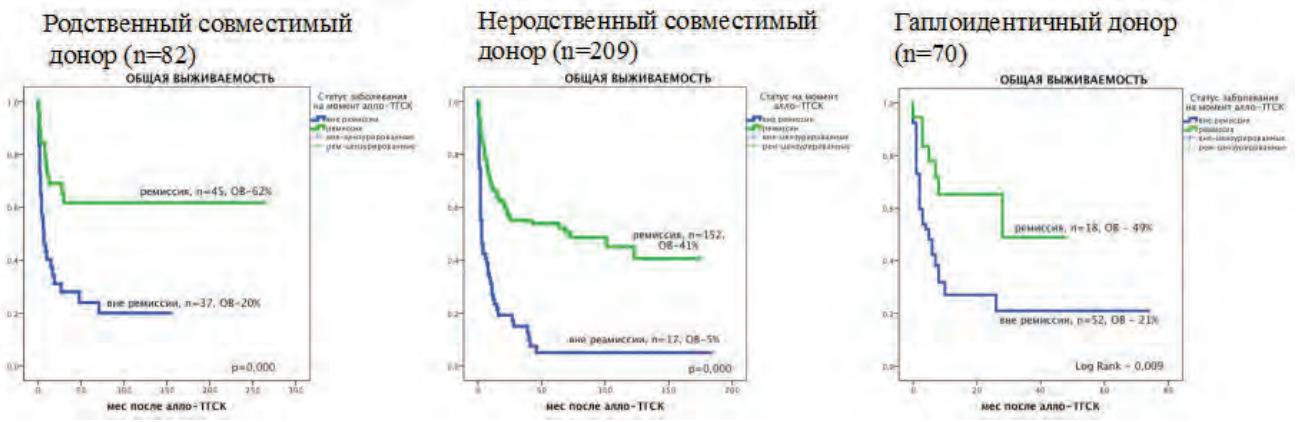


Рис. 3. *ОВ детей с ОМЛ и ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания и типа донора (n = 361)*

динением данных в единую базу, насчитывающую в настоящее время около 30 млн потенциальных доноров, привело к значительным изменениям условий для выполнения алло-ТГСК. Внедрение методов молекулярно-биологического HLA-типирования доноров, позволяющее определить их совместимость с реципиентом до уровня не только генного, но и аллельного соответствия, практически нивелировало различия в отдаленных результатах алло-ТГСК от родственного и неродственного донора. Так, при совпадении пары донор–реципиент 9–10/10 HLA-аллелей (локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1), установленном методом молекулярно-биологического HLA-типирования с высоким разрешением доноров, ОВ детей с ОЛЛ во 2-й и 3-й ремиссиях составила 78 и 67 % соответственно [2]. При этом показано, что ОВ пациентов после алло-ТГСК от полностью совместимых (10/10) неродственных доноров, активированных в национальных регистрах, достоверно превышает ОВ

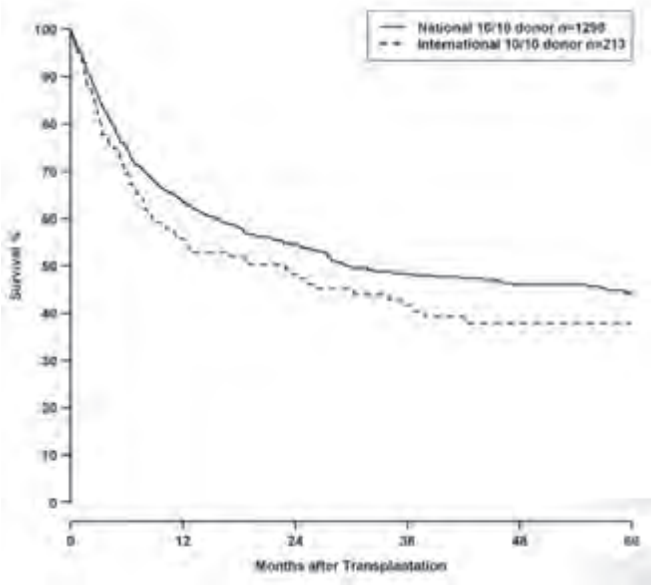


Рис. 4. *ОВ пациентов после алло-ТГСК от полностью совместимых (10/10) неродственных доноров, активированных в национальных и международных регистрах (p = 0,047) [3]*

после трансплантации от неродственных аллогенных доноров из международных регистров ($p = 0{,}047$) (рис. 4) [3].

Формирование большой сети регистров не решило проблему нахождения совместимого по генам HLA-системы донора для всех пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК. Подбор неродственного донора с оптимальными характеристиками невозможен для 30 % пациентов, что обусловлено аллельным полиморфизмом генов HLA-системы и зависит от этнического состава страны проживания реципиента и нахождения регистра [4].

Поиск доноров ГСК из банков пуповинной крови также ограничен из-за сложности выбора при допустимой совместимости 4/6 генов HLA-системы человека, а также ввиду частого несоответствия веса тела реципиента и содержания $CD34^+$-клеток в образцах пуповинных клеток донора.

При отсутствии полностью совместимого неродственного донора обсуждаются варианты допустимой несовместимости по генам HLA-системы I класса – HLA-A, HLA-B, HLA-C и/или II класса – HLA-DRB1, HLA-DQ, HLA-DP, при которых результаты алло-ТГСК статистически не отличаются. При сопоставлении ранее выполненных исследований допустимая степень несовместимости по генам HLA-системы I и II класса колеблется от 6/10 до 9/10. Однако этот разброс требует более детального обсуждения, поскольку, как правило, он связан с анализом данных, имеющих особенности, например, по источнику ГСК (неродственный донор, пуповинная кровь), методу заготовки трансплантата (КМ, ПСКК с/без Т-клеточного истощения), этническому составу (данные регистров Японии, Китая) или режимов кондиционирования (миелоаблативного и редуцированной интенсивности) с включением алемтузумаба [5, 6].

Ранее было показано, что несовместимость по генам HLA-системы I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) имеет худший прогноз в отличие от II класса (HLA-DQB1). Более поздние исследования выявили несомненную роль генов HLA-системы II класса (HLA-

DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1) в развитии осложнений и летальности, связанных с алло-ТГСК [7, 8].

В подавляющем большинстве исследований подтверждено, что при отсутствии полной совместимости (8/8) генов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1 возрастает риск развития серьезных осложнений и смертности, связанных с алло-ТГСК (рис. 5). В дополнение к этому установлено, что несовместимость по локусам HLA-DQ и HLA-DPB1 (ранее рассматривались как не имеющие существенного значения) также способствует снижению ОВ пациентов после алло-ТГСК. При несовместимости по генам HLA-системы повышается вероятность развития одного из самых опасных осложнений – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – среди всех вариантов заболеваний, а также неприживления и отторжения трансплантата, что наиболее часто возникает при незлокачественных

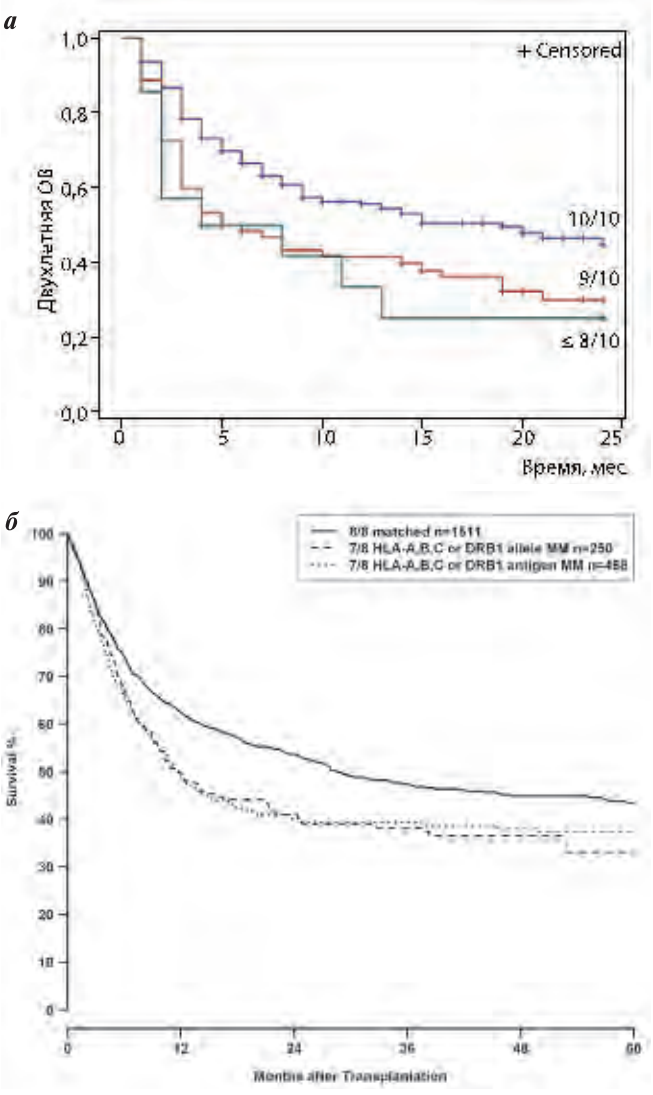


Рис. 5. *Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК при совместимости 10/10 по генам HLA-системы (а) [13]; 5-летняя ОВ после алло-ТГСК при совместимости 8/8 по генам HLA-системы (б) [3]*

заболеваниях [9–11]. Имеющиеся данные не позволяют сделать однозначные выводы об иммуногенности и роли отдельных генов HLA-системы в развитии осложнений после алло-ТГСК. Изучение продолжается особенно углубленно в связи с появлением более точных методов молекулярно-биологического типирования генов и аллелей HLA-системы реципиентов и доноров [12].

По нашим данным, отмечалась тенденция к снижению 5-летней ОВ у детей после алло-ТГСК от неродственных доноров (9/10) с несовместимостью в локусах HLA-A, HLA-B, в то время как при несоответствии в локусе HLA-C этого не наблюдалось (см. рис. 5) [13].

Таким образом, допустимая степень несовместимости по генам HLA-системы неродственного донора для алло-ТГСК может быть рассмотрена до уровня 7/8 или 8–9/10. Наиболее изученными являются локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DPB1. В то же время появляются данные о влиянии на выживаемость пациентов локусов HLA-DRB3 и HLA-DRB4. При этом не установлены различия в степени отрицательного влияния на отдаленные результаты алло-ТГСК между генной и аллельной несовместимостью [14].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора

При наличии у пациента показаний к алло-ТГСК отсутствие совместимого по генам HLA-системы родственного или неродственного донора в настоящее время не является препятствием к ее выполнению. Совершенствование технологии и внедрение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (родственного донора, имеющего совместимость с реципиентом по одному гаплотипу генов HLA-системы) существенно расширяет границы применения данного метода. До последнего времени только высокая вероятность развития тяжелых осложнений (неприживления, РТПХ, инфекций) не позволяла рассматривать гаплоидентичную ТГСК (гапло-ТГСК) в качестве стандартной процедуры. С внедрением новых режимов кондиционирования (включение флударабина), методов профилактики РТПХ (циклофосфамид) показания к гапло-ТГСК постепенно расширяются.

Преимуществами гапло-ТГСК являются быстрота и простота активации донора, обусловленные в большинстве случаев наличием гаплоидентичного родственника (родители, гаплоидентичные сибли нги), высокая мотивация потенциальных доноров к любым необходимым способам заготовки ГСК, возможность в любое время дополнительного получения ГСК для повторной трансплантации или клеток (лимфоцитов, NK-клеток) для иммуноадоптивной терапии.

При гапло-ТГСК у детей получены обнадеживающие результаты – 2-летняя ОВ при ОМЛ высокого риска составляет 67 % [15].

Применение гапло-ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями (апластической анемией тяжелой степени, наследственными заболеваниями) находится в стадии внедрения и получения первых результатов.

Среди потенциальных доноров для проведения гапло-ТГСК рассматриваются родители, сиблинги (брат, сестра), а также другие ближайшие родственники – тети, дяди, двоюродные братья и сестры. Опыт выполнения гапло-ТГСК свидетельствует об отсутствии влияния степени несовместимости по генам HLA-системы на ОВ пациентов, однако роль дополнительных факторов помимо соответствия по гаплотипу при выборе донора для данного вида трансплантации до конца не изучена, но может быть более значительна по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК. Рассматриваются следующие особенности: возраст донора, совместимость по полу пары донор–реципиент, KIR-несовместимость, ненаследуемые материнские (non-inherited maternal antigens – NIMA) и отцовские (non-inherited paternal antigens – NIPA) антигены HLA-системы.

Данные последнего исследования с включением анализа 1256 гапло-ТГСК показали, что 5-летняя ОВ при проведении трансплантации от донора-отца выше по сравнению с донором-матерью: 75 и 60 % соответственно (p = 0,007) [16]. Развитие острой РТПХ и смертность, связанная с гапло-ТГСК, значительно ниже при использовании донора до 30 лет, а также мужского пола. При этом возраст не имел значения при сравнении доноров отец/брат [16]. Другие авторы, подтверждая значение возраста до 30 лет, донора-отца, выявили преимущество несовместимости по NIMA по сравнению с NIPA [17].

Выбору донора в соответствии с принципом толерантности к NIMA уделяется большое внимание. NIMA и NIPA были определены как присутствующие в фенотипе матерей и отцов и отсутствующие в фенотипе ребенка. Факт фетоплацентарного движения клеток в период беременности вызывает состояние, известное как фетальный/материнский микрохимеризм, являющийся основой развития взаимной иммунологической толерантности. Механизмы, участвующие в создании этого эффекта, до конца не ясны. Известно, что пациенты, сенсибилизированные HLA-антигенами, не вырабатывают антител против NIMA, но продуцируют их против NIPA. Эффект может быть связан с полным или частичным удалением клональных NIMA-специфических В-лимфоцитов, а также индукцией регуляторных Т-клеток [18].

Значение NK-аллореактивности при выборе гаплоидентичного донора подтверждено многими исследователями [19, 20]. Показано, что реакция, возникающая между аллореактивными NK-клетками донора и реципиента уменьшает риск развития рецидива, не вызывая острой РТПХ, и значительно улучшает бессобытийную выживаемость. У пациентов с острым лейкозом, трансплантированных в ремиссии заболевания, кумулятивная частота рецидива была ниже при гапло-ТГСК от NK-аллореактивного донора (3 % против 47 %; $p < 0,003$), 5-летняя ОВ составила 67 % у реципиентов с NK-аллореактивным трансплантатом и 18 % у пациентов после ТГСК от NK-неаллореактивного донора ($p = 0,02$) [20].

В нашем исследовании у детей с прогностически неблагоприятными вариантами острых лейкозов наиболее благополучными факторами в отношении долгосрочной выживаемости после гапло-ТГСК являлись одновременно: факт приживления трансплантата, восстановление лимфоцитов до уровня $0,3 \times 10^9$/л, возраст реципиента до 9 лет, один из вариантов терапии (поддерживающая или иммуноадоптивная терапия, гипометилирующие препараты).

Другие факторы, определяющие выбор аллогенного донора

Выбор аллогенного донора не может быть осуществлен без данных о возрасте, национальности, соответствия с реципиентом по весу, совместимости по полу, группе крови, сведений об инфекционном статусе, количестве беременностей у донора-женщины. Это должно быть учтено при планировании метода заготовки ГСК (КМ, ПСКК, пуповинная кровь), режима кондиционирования, профилактики РТПХ. Анализ антропологических данных имеет особую актуальность при использовании в качестве донора сиблинга ввиду возможного значительно меньшего веса по сравнению с массой тела реципиента и, следовательно, невозможностью заготовки ГСК надлежащего качества. При получении ГСК из КМ необходимое содержание $CD34^+$-клеток должно превышать $2,0 \times 10^6$/кг веса реципиента при объеме заготавливаемого КМ не более 10 мл/кг веса донора. Для ПСКК содержание $CD34^+$-клеток должно быть более $4,0 \times 10^6$/кг веса реципиента, получение которых затруднено методом аппаратного афереза у доноров весом менее 15 кг ввиду сложностей, связанных с несоответствием между низким объемом циркулирующей крови и внешним контуром аппарата для заготовки ПСКК. Для пуповинной крови необходимое содержание $CD34^+$-клеток должно превышать $1,2–1,7 \times 10^5$/кг веса реципиента.

Возраст донора и этническая принадлежность

Возраст донора – одна из важных характеристик при решении вопроса о выполнении алло-ТГСК, но зачастую не имеющих четких ограничений ввиду отсутствия альтернативы выбора. При оценке результатов трансплантации не установлено возрастного порога для доноров ГСК при условии отсутствия противопоказаний к их заготовке методами миелоэксфузии или

аппаратного цитафереза. Показано, что пациенты с ОМЛ в первой полной ремиссии старше 55 лет после алло-ТГСК от родственного донора более старшего возраста имеют ОВ, сопоставимую с алло-ТГСК от неродственного донора [21]. Тем не менее влияние возраста донора на ОВ после алло-ТГСК установлено у взрослых пациентов с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом: 72 % для родственных и неродственных доноров моложе 50 лет; 54 % для родственных и 20 % для неродственных доноров старше 50 лет [22]. Алло-ТГСК от неродственного донора старше 40 лет имеет худший прогноз у пациентов с апластической анемией [23].

Вероятно, влияние возраста донора на ОВ реципиента является более определенным при гапло-ТГСК – наиболее предпочтительными считаются дети, братья и сестры до 30 лет ($p = 0{,}001$) [16, 17].

Не только возраст, но и очередность рождения реципиента (дети, подростки) и донора-сиблинга могут влиять на ОВ после алло-ТГСК ввиду снижения вероятности развития острой РТПХ у больных 2–9 лет и хронической РТПХ у пациентов 2–19 лет, если донор моложе реципиента (рожден ранее) [24].

Данные о влиянии этнической принадлежности пары донор–реципиент на ОВ после алло-ТГСК от совместимых (10/10) по генам HLA-системы доноров с использованием стандартных режимов кондиционирования и профилактики РТПХ были исследованы у 4335 пациентов с ОМЛ, ОЛЛ и хроническим миелолейкозом. Анализ этих данных выявил повышение смертности, связанной с алло-ТГСК, в зависимости от этнической принадлежности пары донор–реципиент, в первую очередь обусловленной увеличением риска развития острой РТПХ III–IV степени (рис. 6) [25].

Предимплантационная диагностика с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Разработка и внедрение метода алло-ТГСК от совместимого по генам HLA-системы здорового донора, рожденного в семье, имеющей высокий риск появления ребенка с наследственным заболеванием, возможны только при условии осуществления генетического обследования с точным определением мутации у пациента и его родителей с последующими *in vitro* фертилизацией, выбором совместимых по генам HLA-системы эмбрионов без мутации с помощью предимплантационной генной диагностики [26], имплантацией эмбриона, дородовым сопровождением, рождением здорового ребенка с дальнейшей организацией сбора, обработки, тканевого типирования и хранения пуповинной крови либо заготовкой ГСК другими возможными способами. Заключительным этапом этого процесса является подготовка реципиента и выполнение алло-ТГСК (рис. 7).

В 2016 г. выполнена первая в РФ алло-ТГСК от донора, рожденного вследствие применения данного метода. Алло-ТГСК, источником трансплантата при которой являлись ГСК КМ и пуповинной крови здорового сиблинга, осуществлена у ребенка с синдромом Швахмана–Даймонда (рис. 8).

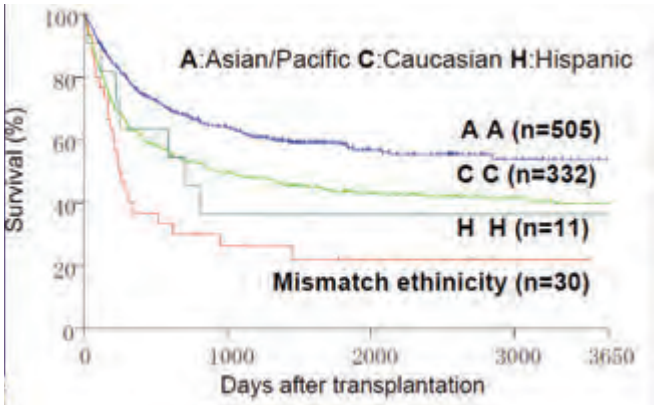


Рис. 6. *Влияние этнической принадлежности пары донор–реципиент на ОВ при алло-ТГСК от совместимого (12/12) по генам HLA-системы неродственного донора [25]*

Рис. 7. *Основные этапы предимплантационной генетической диагностики*

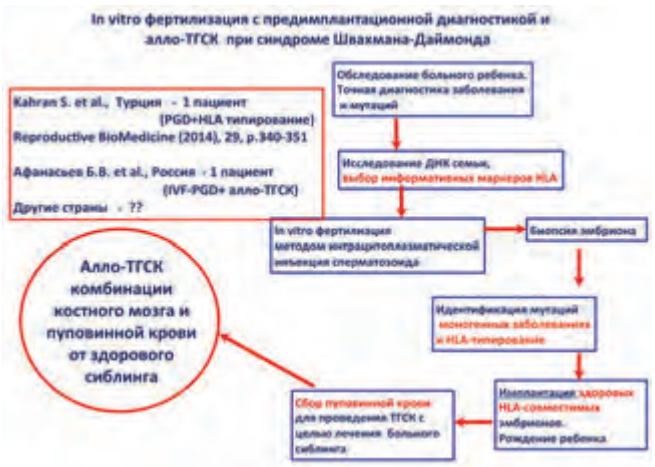


Рис. 8. *IVF-PGD и алло-ТГСК при синдроме Швахмана–Даймонда*

В литературе имеются указания на несколько десятков случаев реализации такой технологии [27]. Однако при синдроме Швахмана–Даймонда достоверно известно только об одной успешной предимплантационной генной диагностике с выполнением типирования генов HLA-системы без последующей ТГСК от генетически контролируемого донора [28], что позволяет считать наше наблюдение первым в мире.

Заключение

В настоящее время для каждого пациента, имеющего показания к алло-ТГСК, может быть найден донор. В качестве приоритетных могут быть последовательно рассмотрены следующие варианты поиска:

- совместимый родственный донор;
- совместимый неродственный донор;
- частично совместимый неродственный донор (8/10 или 9/10);
- гаплоидентичный донор;
- пуповинная кровь;
- совместимый родственный донор после IVF-PGD.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;51(6):786–92.
2. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol 2015;23(11):1265–74.
3. Furst D., Muller C., Vucinic V. et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood 2013;122(18):3220–9.
4. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016;3(2):68–74. [Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E. et al. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2016;3(2):68–74. (In Russ.)].
5. Ballen K., Koreth J., Chen Y-B. et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. Blood 2012;119(9):1972–80.
6. Mead A., Thomson K., Morris E. et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable graft source for allogeneic transplantation following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. Blood 2010;115(25):5147–53.
7. Petersdorf E., Anasetti C., Martin P. et al. Limits of HLA-mismatching in unrelated hematopoitic cell transplantation. Blood 2004;104(9):2976–80.
8. Crocchiolo R., Zino E., Vago L. et al. No permissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoitic stem cell transplantation. Blood 2009;114(7):1437–44.
9. Morishina Y., Kashiwase K., Matsuo K. et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. Blood 2015;125(7):1189–97.
10. Petersdorf E. HLA mismatching in transplantation. Blood 2015;125(7):1058–9.
11. Parmar S., Del Lima M., Zou Y. et al. Donor-recipient mismatches in MHC class I chain-related gene A in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft- versus-host disease. Blood 2009;114(14):2884–7.
12. Pidala J., Anasetti C. Predicting relevant immunogenetic disparities. Blood 2016;128(1):12–3.
13. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. Онкогематология 2014;3:25–31. [Kuzmich Ye.V., Alyanskiy A.L., Ivanova N. Ye. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;3:25–31. (In Russ.)].
14. Tiercy J.M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cell? Haematologica 2016;106(6):680–7.
15. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2016;51(5):668–74.
16. Wang Y., Chang Y.J., Xu L.P. et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood 2014;124(6):843–50.
17. Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. Blood 2014;124(6):827–8.
18. van Rood J.J., Loberiza F.R. Jr, Zhang M.J. et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. Blood 2002;99(5):1572–7.
19. Oevermann L., Michaelis S.U., Mezger M. et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. Blood 2014;124(17):2744–7.
20. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M. et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. Blood 2007;110(1):433–40.
21. Peffault de Latour R., Labopin M., Cornelissen J. et al. In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available? Bone Marrow Transplant 2015;50(11):1411–5.
22. Bastida J.M., Cabrero M., Lipez-Codino O. et al. Influence of donor age in allogeneic stem cell transplant outcome in acute myeloid leukemia and myelodisplastic syndrome. Leuk Res 2015;39(8):828–34.
23. Arai Y., Kondo T., Yamazaki H. et al. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. Haematologica 2016;101(5):644–52.
24. Dobbelstein C., Ahn K.W., Haagenson M. et al. Birth order and transplantation outcome in HLA-identical sibling stem cell transplantation: an analysis on behalf of the Center for International Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(5):741–5.
25. MorishimaY, Kawase T., Malkki M. et al. Significance of ethnicity in the risck of acute graft versus host disease and leukemia relapse after unrelated donor hamatopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(8):1197–203.
26. Verlinsky Y., Rechitsky S., Sharapova T. et al. Preimplantation HLA testing. JAMA 2004;291(17):2079–85.
27. Van de Velde H., De Rycke M., De Man C. et al. The experience of two European preimplantation genetic diagnosis centres on human leukocyte antigen typing. Hum Reprod 2009;24(3):732–40.
28. Kahraman S., Beyazyurek C., Yesilipek M.A. et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching. Reprod Biomed Online 2014;29(3):340–51.

Чи-Конг Ли в 1981 г. окончил Университет Гонконга (Китай). Сегодня он является директором Детского онкологического центра им. Леди Пао при Госпитале Принца Уэльского (Гонконг), а также профессором Китайского университета Гонконга.

С 2000 г. профессор Ли является членом совета Международной исследовательской группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster Group). Его основным научным интересом является разработка и внедрение протоколов по лечению лейкозов и проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. В настоящее время он активно продвигает вопрос об оказании помощи детям с онкологическими заболеваниями в континентальном Китае и является вице-президентом Китайской группы по изучению детского рака. Профессор Ли в течение уже 10 лет является соорганизатором ежегодных курсов повышения квалификации по детской онкологии в наиболее отсталых в этой области регионах Китая. Кроме того, он сооснователь 3 мультицентровых групп по лечению лейкоза у детей в Китае.

Профессор Ли является основателем программы по обучению врачей и медицинских сестер в Гонконге, подготовку по которой на сегодняшний день прошли более 100 специалистов. Чи-Конг Ли активный член Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology – SIOP) с 1995 г., он был руководителем локального организационного комитета Конгресса SIOP Asia – 2013 (Азиатское подразделение SIOP) в Гонконге.

Профессор Ли автор более 300 публикаций и 3 глав в книгах, под его редакцией издана 1 книга.

На Конгрессе SIOP Asia – 2016 Чи-Конг Ли представил серию докладов по вопросам терапии острого лимфобластного лейкоза, оптимизации лечения и проблемам мультицентрового взаимодействия в Азии.

Perspectives of multicenter collaboration in Asia on pediatric hematology and oncology*

C.K. Li, MBBS, MD, FRCPCH

Continental President of Asia, International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

Director of Lady Pao Children's Cancer Centre, Prince of Wales Hospital, Hong Kong; Professor, Department of Paediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

Contact details: *Chi-Kong Li ckli@cuhk.edu.hk*

Asia is the largest continent in the world which covers about 60% of world population with estimated number of new cases of childhood cancer about 120 000 per year. Due to variation in economy and health care systems, the treatment outcome of childhood cancer in Asian countries varies greatly. Multicenter collaboration is the direction for improvement of treatment outcome in childhood cancer and this has been demonstrated in many western countries and some Asian countries such as Japan. The development of multicenter collaboration must base on the local situation and be feasible and sustainable. There are now more and more collaboration happening in different countries in Asia. It is anticipated to have different models of collaboration according to the local situation and the sharing of experience is of great importance, and the recent Asia SIOP Congress at Moscow was an excellent platform for sharing.

Key words: *childhood cancer, multicenter collaboration, Asia countries*

**Presented at SIOP Asia – 2016.*

Introduction

Asia is the largest continent in the world with population of 4428 million which covers about 60% of world population. Though some countries in Asia are having low birth rate such as China and Japan, overall the children under age of 15 years is about 24%. The children population in Asia is now about 1000 million. The estimated number of new cases of childhood cancer in Asia is about 120 000 per year. Due to the great variation in economy and health systems, the treatment outcome of childhood cancer in Asian countries also varies greatly. Multicenter collaboration among children cancer units may improve the treatment outcome and this has been demonstrated in many western countries such as Germany, UK and USA. However the development of multicenter collaboration must base on the local situation and the collaboration must be feasible and sustainable.

Why we need multicenter collaboration

Childhood cancer is a relative uncommon disease with average annual incidence of around 120 cases per 1 million children under age of 15 years. There are many different types of childhood cancer. Even the commonest malignant disease, acute lymphoblastic leukemia (ALL), is having only 30 new cases per million pediatric population per year. There are many other causes of morbidity and mortality in children, such as infectious diseases. To establish an effective approach to manage the uncommon malignant diseases, there must be a health care system that can provides sufficient resources in both hardware and software, and also with support from the community. Multicenter collaboration may improve clinical outcome by sharing of knowledge and skill among the participation centers. There will be standardization of diagnosis and treatment, i. e. the management will be protocol driven. All the participants will follow the agreed protocol on management at every step, and it is also a good learning process for all participants. One of the targets of multicenter collaboration is on research of topics which are of common interest to participating groups. Through the research network, there is chance of improvement of quality of data collection, analysis and interpretation.

Requirement for multicenter collaboration

To establish a multicenter collaboration network, the participating centers or groups must share the common goal, whether this is for improvement of cure rate or treatment quality of certain diseases, or a joint research project trying to answer a research question. Sometimes many centers joining together may also achieve a greater influence at various levels, such as hospital management, national health administration or pharmaceutical industries. The joint force may exert greater bargaining power during the negotiation.

On the other hand, the participating parties must have the dedication to collaborate. Having the name of forming a collaborative group is not too difficult, but how to make the collaborative group really working along the direction of the objectives is challenging. Each participant must contribute extra time and effort in running a collaborative project. Working group meeting is essential for participants to meet and discuss the contents of the project, and face to face meetings cannot be totally excluded even with the advance in internet technology. The arrangement of collaborative meetings requires a lot of efforts, including resources for conference venues, travelling and accommodation expense, and the distance of travelling. Asia is a huge continent, travelling from eastern to western border of Asia may take 10 hours flight. More important is the additional work on preparing the protocol, line up the logistics such as laboratory and radiological studies. If the project is run as a research, the application of research ethics and reports of adverse events will require additional effort from the investigators. If the collaborators are already very busy with their clinical work, these additional work will put extra burden to these collaborators and the sustainability of the project will be significantly affected. Another challenge in multi-national collaboration is the language barrier. For national studies the participants can communicate efficiently in their own language. For multi-national studies, the participants are speaking in different languages. English is now commonly used in many multi-national study groups but this is not the mother tongue of many participants, and sometimes the communication may not be efficient.

To organize a multi-center collaborative project, additional resources are required. The teams may need additional manpower such as data managers, additional facilities or laboratory test such as flow cytometry, and additional skill may be acquired to run the special tests, etc. The logistics of sending specimen to reference laboratories also has to be sorted out. The above resources may not be in place in the existing health care system, the participating groups need to seek outside funding to fulfill the project requirement.

Multicenter collaboration in Asian countries with large population

Some countries have large population that may support a national multicenter project, such as China, India and Indonesia. These countries have population of over 200 million and this is sufficient patient load to conduct large scale national studies to answer specific clinical questions. The advantages of forming national studies include same language and culture, similar economic and social background. There may also be great variation even within one country, in some parts of the country the development is already in the high income country standard while some parts of the country may still be in low-middle income standard. However the national base studies save the time of travel with shorter distance, and also save the effort of applying visa and is visa-free.

There are some excellent examples of forming national groups in Asia country. Japan has the longest history of forming national groups, initially as regional groups. There were several regional groups formed by centers sharing common goals, the Tokyo Children Cancer Study Group (TCCSG) was formed in 1969, and subsequently Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) in 1980, Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group (KYCCSG) in 1984 and Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) in 1996, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) in 2003. Over the several decades, these study groups had performed many different successful studies. JACLS performed a study on protracted administration of L-asparaginase in maintenance phase,[1] JPLSG investigated the Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive ALL,[2] JCCLSG reported the assessment of corticosteroid induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for ALL.[3] Regional groups within a big country may be a good start, the organization of multicenter collaboration is easier with less participating centers, such as arranging group meeting or data collection. These regional groups formed a very good basis for future wider scope collaboration within the country. Learning collaboration takes time and same as for building the mutual trust among participating groups. When these regional groups mature, they will then identify their deficiencies and looking for ways for further improvement. The Japanese Children Cancer Group was finally formed in 2016 which is the real national group including all the children cancer centers in Japan. Similar experience is also demonstrated in North America that there were initial separate groups for childhood cancer, including Children's Cancer Study Group (CCSG), Pediatric Oncology Group (POG), Intergroup Rhabdomyosarcoma (IRS), Wilms' Tumor Study Group. Ultimately these groups merged into one national group, Children Oncology Group, which is now responsible for all research studies in childhood cancer in USA. The regional groups actually promoted competition among the various groups for better results. The reasons for merging are multifactorial, may be triggered by government direction or non-government organization support, or target at acquiring bigger patient sample for better research. The groups must recognize the need for integration and there are pivotal leaders who can lead the integration. The process can take many years and this must be accepted by the various groups to achieve the unification. The initial regional groups were the driver for the bigger national group and also a learning platform preparing for the final big national group.

Some Asian countries are starting with regional groups within their countries, such as China, India and Russia. The Chinese Children Leukemia Group (CCLG) was formed in 2008 and had conducted a study on ALL with 10 hospitals participated. There were 2230 patients recruited and some preliminary results had been reported.[4, 5] The study was supported by a government research grant. Another large study was just started in 2015, China Children Cancer Group CCCG-ALL 2015 study with 20 hospitals involved and average of 1000 patients per year were recruited. The latest study was supported by a non-government organization (NGO), Viva Foundation Hong Kong, and St Jude Children's Research Hospital. Another regional group is the South China Childhood Leukemia Group (SCCLG) which started in 2002 from one city then to one province and now 3 provinces, the SCCLG also just started the new ALL-2016 Study this year. Whether the several China groups will merge into one huge national group is not certain, the logistics would be more complicated in view of the huge population and also variations in the study group settings.

Russia started to form multicenter clinical trials since 1990s. The first randomized multicenter trial, the ALL-MB-91, was conducted from 1995 to 2002, 834 patients were registered in 10 centres.[6] This was followed by the second study which had much wider participation from Russia centers. A total of 1544 patients were enrolled in ALL-MB-2002 from 36 clinics of Russia and Belarus from 2002 to 2008.[7, 8] The successful early trials attract more centers to join the study group and finally this will cover most of the treatment centers in Russia.

Experience from other Asian countries

In the past, there were mainly single center reports from Asia countries on various types of childhood cancers. The number of patients reported was usually small, some did not provide long term follow-up and just included preliminary results. In recent years it is observed to have reports from multicenter study in some countries.[9–11] A prospective, multi-institutional cohort study was reported in Karachi, Pakistan which enrolled 646 newly diagnosed children with ALL over 3 years.[12] A retrospective study at 8 institutions from Saudi Arabia included 594 patients, and reported the clinical characteristics and treatment outcome.[13] Some national study groups with longer history have more organized collaborative studies and reported some important findings with specific significance in Asia population. Countries with smaller population face more challenges on multicenter collaborative studies

How to help countries to improve care for cancer children through collaboration

Countries with small population may not have sufficient patient load or resources to conduct collaborative studies. There may only be one or two centers in the whole country. However these countries may benefit from collaboration with more advanced centers in other countries. Collaborate with advanced centers in the country or overseas center may facilitate the centralization of new

diagnostic and monitoring tests, e.g. minimal residual disease monitoring, genetic markers to guide treatment, methotrexate level monitoring, TPMT/NUDT15 testing. With the help with experienced centers or collaborative groups, specific treatment protocols may be designed that suit the local situation and test on 'innovative' approach to improve outcome. The collaboration may aim at unified treatment protocols and standardize management methods instead of randomized control clinical trials. In the long run, these local centers may later join in international studies and gain experience to conduct multicenter trials.

Starting simple collaborative studies can be the first step of multicenter trial. A study was undertaken by Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA) as initial efforts in collaborative data collection to provide clinical and demographic information on children with ALL in the Middle East.[14] From 2008 to 2012, prospective collection from institutions in 14 Middle East countries, 1,171 patients were recruited. The study was assisted by 5 institutions from Europe and N. America which participated in design of study and established electronic submission of data via web-based.

One good example is a regional collaboration among neighboring countries. The Singapore and Malaysia groups formed the MASPHO ALL study in 2003.[15] Singapore National University Hospital was the diagnostic reference laboratory for minimal residual disease for the whole group. The collaborative study among hospitals in the two neighboring countries achieved good treatment outcome with reduced intensity treatment protocol. The success of the study was related to the neighboring countries that could ship the samples efficiently, and also they shared same language and similar culture.

Barriers of achieving collaborative partnership

To initiate a multicenter collaboration among different centers, the participating centers or professionals must have a common goal. Leaders of individual centers might have different background such as overseas training or relationship with some advanced centers, and they might have different views on adopting the management approach. Some leaders might be trained in N. America and some in European countries, there might be differences in the schools of thought. There must be consensus among the participating centers before they can draw up a common protocol.

Some oncologists are very experienced in clinical management of cancer patients but they might not have the organizational experience or expertise in running collaborative studies. For a large multicenter collaborative group to get started and being sustainable, there must be strong leadership in the group that can maintain the cohesiveness. The members have to build trust among each other, and this would take time for team building. There should also be balance in the power and benefits among the participating groups especially in research setting.

Lack of resources is one of the most challenging issues in multicenter collaborative projects. The participating centers might be under financial constraints that they cannot employ additional staff to cope with the additional workload generated by the research studies. Data managers are not funded by the hospitals, the medical and nursing staff may already be fully occupied by the tremendous clinical workload. The junior clinical staff involved in data collection may not be properly trained in research and the quality of collected data will be affected. Statisticians may not be available from the design of the study, interim analysis and final analysis. Hosting a study group meeting will also put economic pressure to the host center or the individual investigators participating in the study. Pediatric oncology is not attractive to sponsorship from pharmaceutical industry, and it may not be financially feasible to invite eminent overseas speakers to the study group meeting.

There was a successful example of multi-national and multi-center clinical study without government funding. The Inter-continental BFM ALL Study 2002 was the largest pediatric ALL study with 5197 patients enrolled from 130 centers of 15 countries.[16] That was an investigator-initiated study and was not funded by any industrial partners. Each participating hospital was responsible to collect their data and the national group was the coordinator center for that country. The success of a multicenter study required an experienced statistical center, and the investigators must meet regularly to discuss the problems they encountered and also consider protocol amendment as necessary. With the concerted efforts from all participating centers and also the help from some advanced centers in Germany and Italy, in particular the statistical support, the study was successfully completed. All the participating countries showed improvement of treatment outcome compared with prior studies.

Way forward to multicenter collaboration in Asia

For countries with large population, it may start with multicenter collaboration as a national study for more common diseases such as ALL, lymphoma and neuroblastoma. In the initial phase, regional collaboration may be the starting point and merging into a large national group will be the future target. For countries with smaller population, in particular with scanty health care resources, the more advanced centers within the country or from other countries may help in starting simple projects, such as the SIOP supporting the Burkitt's lymphoma project in Africa. The transfer of professional knowledge and skill is as important as financial support. Twinning of centers from less developed countries to advanced centers has been shown to be successful. The non-government organization (NGO) may provide good support as they can raise fund

from the community, the medical centers should work closely with these NGOs. For rare diseases, even a big country with large population may not have sufficient case load to study, multi-national collaboration should be considered such as Down Syndrome with ALL. Always start with simple projects which are achievable and thus the spirit of collaboration can be maintained and also enhanced in future projects.

Conclusion

Multicenter collaboration is the direction for improvement of treatment outcome in childhood cancer. There are now more and more collaboration happening in different countries in Asia. The continental congress such as SIOP Asia 2016 at Moscow provided an excellent platform for medical personnel to meet and discuss and explore chance of collaboration.

Перспективы мультицентрового взаимодействия в Азии в области детской гематологии и онкологии*

Ч.К. Ли

Детский онкологический центр им. Леди Пао при Госпитале Принца Уэльского, Гонконг; кафедра педиатрии, Китайский университет Гонконга, Китай

Контактные данные: *Чи-Конг Ли ckli@cuhk.edu.hk*

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

Азия является самым большим континентом в мире, в котором проживает около 60 % населения земли. Новых случаев детского рака в Азии выявляется более 120 000 в год. В связи с различиями в экономических системах и организации здравоохранения исходы лечения детского рака в регионах данного континента сильно разнятся. Мультицентровое взаимодействие способствует улучшению подходов к лечению детского рака, оно продемонстрировало свою эффективность во многих западных и некоторых азиатских (например, Япония) странах. Развитие мультицентрового взаимодействия должно основываться на ситуации в конкретном регионе и быть осуществимым и устойчивым. Сегодня в азиатских странах все больше и больше точек соприкосновения. Предполагается, что в Азии будут работать различные модели взаимодействия в зависимости от конкретной ситуации в стране. Передача опыта очень важна, и Конгресс SIOP Asia – 2016, прошедший недавно в Москве, стал для этого великолепной площадкой.

Ключевые слова: *детский рак, мультицентровое взаимодействие, азиатские страны*

Введение

Азия является самым большим континентом в мире, численность которого достигает 4428 млн человек, что составляет 60 % населения всего земли. Хотя некоторые страны Азии, такие как Китай и Япония, сегодня имеют низкую рождаемость, общая популяция детей до 15 лет в них составляет 24 %. В настоящее время детское население Азии составляет около 1000 млн человек. Новых случаев детского рака в Азии выявляется более 120 000 в год. В связи с различиями в экономических системах и организации здравоохранения исходы лечения детского рака в регионах данного континента сильно разнятся. Мультицентровое взаимодействие детских онкологических отделений способствует значительному улучшению результатов лечения, что демонстрируют многие западные страны, такие как Германия, Великобритания и США. Однако развитие такого взаимодействия должно основываться на местной ситуации и быть осуществимым и устойчивым.

Почему нам необходимо мультицентровое взаимодействие?

Рак является относительно редким заболеванием у детей с примерной частотой встречаемости около 120 случаев на 1 млн населения в возрасте до 15 лет. Существует много различных видов детского рака. Даже касательно наиболее частого вида онкологического заболевания данной возрастной категории – острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) – ежегодно выявляется только 30 новых случаев на 1 млн детского населения. Кроме того, среди причин заболевае-

**Оригинальный обзор. Подготовлен по данным доклада, представленного на Конгрессе SIOP Asia – 2016. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.*

мости и смертности у детей определяется и множество других патологий (например, инфекционные заболевания). Для создания эффективного подхода к лечению таких редких онкологических заболеваний в стране должна функционировать система здравоохранения, обеспечивающая достаточное количество ресурсов с позиции как оборудования, так и знаний, а также имеющая поддержку в обществе. Мультицентровое взаимодействие может улучшать клинические исходы благодаря передаче знаний и навыков среди участвующих учреждений. Это приведет к стандартизации диагностики и лечения, т. е. ведению пациентов по протоколу. Все участники будут следовать утвержденному протоколу, который предписывает каждый шаг по ведению больного, а также является отличным образовательным ресурсом. Одной из целей мультицентрового взаимодействия является изучение тем, которые интересны для всех участников исследования. С помощью создания такого сообщества можно улучшить качество сбора данных, их анализа и интерпретации.

Требования к мультицентровому взаимодействию

Для создания мультицентровой рабочей группы участвующие учреждения должны разделять общую цель, будь это улучшение выживаемости или качества оказываемой помощи для определенных заболеваний или же ведение исследовательского проекта, который должен дать ответы на научные вопросы. Иногда с помощью мультицентрового взаимодействия можно добиться большего влияния на разных уровнях, таких как региональные органы управления здравоохранением, национальная система здравоохранения или фармацевтическая индустрия. Мультицентровая группа имеет большее влияние во время переговоров по данному вопросу.

С другой стороны, у участвующих сторон должно быть желание взаимодействовать. Придумать имя формирующейся рабочей группе не так сложно, но то, как заставить ее действительно работать согласно поставленным целям является непростой задачей. Каждый участник должен затрачивать дополнительные усилия и время для ведения совместного проекта. Встречи участников рабочей группы обязательны для обсуждения проекта, их организация также является непростой задачей, необходимо найти и подготовить конференц-площадки, решить вопросы, связанные с расстоянием, затратами на проезд и проживание. Как уже говорилось выше, Азия является большим континентом, и перелет от восточных к западным границам может занять 10 ч. Важной является работа по подготовке протокола, например, необходимо выстроить логистику лабораторных и радиологических исследований. Если проект выполняется как исследовательская работа, то обязательно соблюдение этических норм и регистрация нежелательных явлений, что потребует дополнительных затрат. Если у участников группы много клинической работы, то дополнительная нагрузка для них будет затруднительна, это может привести к увеличению сроков по разработке проекта. Другой проблемой мультицентрового взаимодействия является языковой барьер. В случае национальных исследований участники говорят на одном языке, а в случае мультинациональных – на разных. Чаще в мультинациональных группах используется английский язык, но он не является родным для многих участников и иногда коммуникация может быть неэффективной.

Для организации мультицентрового проекта могут потребоваться также дополнительные ресурсы. Может возникнуть необходимость в услугах дата-менеджера, дополнительных помещениях или лабораторных исследованиях, таких как проточная цитометрия и др. Также должна быть организована логистика образцов в референс-лаборатории. Чтобы покрыть все перечисленные выше затраты, необходимо привлечение внешних источников финансирования.

Мультицентровое взаимодействие в азиатских странах с большой численностью населения

Некоторые страны, такие как Китай, Индия и Индонезия, имеют высокую численность населения, которая может быть достаточной для работы над мультицентровым проектом. В этих странах численность населения превышает 200 млн человек и этого достаточно, чтобы проводить всеобъемлющие национальные исследования и отвечать на специфичные клинические вопросы. Преимуществами создания национальных исследований являются единый язык и культура, схожие экономические и социальные особенности. В разных регионах одной страны может быть различный уровень дохода: от низкого до высокого. Национальные исследования являются менее затратными и позволяют сэкономить время в связи с меньшим расстоянием и отсутствием необходимости получения виз.

Существует несколько примеров создания национальных групп в азиатских странах. В Японии национальные группы начали создаваться раньше, чем в других странах, изначально в качестве региональных сообществ. Так, в 1969 г. была создана Токийская группа по изучению детского рака (Tokyo Children Cancer Study Group – TCCSG), в 1980 г. – Японская группа по изучению детского рака и лейкемии (Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group – JCCLSG), в 1984 г. – Исследовательская группа по изучению детского рака Кюсю–Ямагучи (Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group – KYCCSG), в 1996 г. – Японская ассоциация по изучению лейке-

мии (Japan Association of Childhood Leukemia Study – JACLS), в 2003 г. – Японская группа по изучению детской лейкемии/лимфомы (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group – JPLSG). За последние десятилетия эти группы провели много различных успешных исследований. Так, JACLS завершила исследование по длительному применению L-аспарагиназы в поддерживающей терапии при лейкозе [1], JPLSG изучает возможность применения иматиниба у детей с Ph-позитивным ОЛЛ непосредственно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [2], JCCLSG доложила об оценке стероидзависимого остеонекроза у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию [3]. Участникам региональной группы проще планировать встречи и проводить сбор данных, поскольку задействовано небольшое число учреждений. Эти региональные группы являются хорошей основой для расширения взаимодействия в рамках страны в будущем. Обучение взаимодействию занимает некоторое время, также как и построение крепкого доверия между участниками. Когда эти региональные группы становятся зрелыми, они понимают свои недостатки и ищут пути их исправления в будущем. Японская группа детского рака (Japanese Children Cancer Group), созданная в 2016 г., является настоящим национальным сообществом, которое вовлекает все детские онкологические центры Японии. Подобный опыт имелся и в Северной Америке, где существовали отдельные сообщества по изучению онкологических заболеваний у детей, среди которых были Группа по изучению детского рака (Children's Cancer Study Group – CCSG), Детская онкологическая группа (Pediatric Oncology Group – POG), Группа по изучению рабдомиосаркомы (Intergroup Rhabdomyosarcoma – IRS), Группа по изучению опухоли Вильмса (Wilms' Tumor Study Group). В итоге все они объединились в одну национальную группу (Children Oncology Group – COG), которая сейчас отвечает за все исследования в области детского рака в США. Региональные группы на самом деле способствовали росту конкуренции в достижении лучших результатов. Причины слияния были разными, среди них указание правительства, поддержка неправительственных организаций, необходимость привлечения большего числа пациентов для лучшего изучения проблемы. Группам необходимо понять, что им требуется интеграция, а также должен появиться лидер, способный ее возглавить. Процесс может занять длительное время и это должно быть принято различными группами для достижения единого подхода. Изначальные региональные сообщества служат основой для создания большой национальной группы.

Некоторые азиатские страны начинают мультицентровое взаимодействие в рамках региональных групп, среди них Китай, Индия и Россия. Китайская группа по изучению детской лейкемии (Chinese Children Leukemia Group – CCLG) была создана в 2008 г. и организовала исследование по ОЛЛ в 10 больницах. Были привлечены 2230 пациентов, о лечении которых опубликованы предварительные данные [4, 5]. Исследование было поддержано правительственным исследовательским грантом. Другое большое исследование – CCCG-ALL-2015 – инициировано Китайской группой по изучению детского рака (China Children Cancer Group – CCCG) и объединяет 20 больниц; за год привлекается до 1000 пациентов. Последнее исследование было поддержано некоммерческой организацией Фонд Вива Гонконг (Viva Foundation Hong Kong) и Госпиталем Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital; Мемфис, США). Другое региональное сообщество – Южно-Китайская группа по изучению лейкемии (South China Childhood Leukemia Group – SCCLG), которая начала свою работу в 2002 г. с одного города, затем охватила 1 провинцию и позднее – 3. Данная группа начала новое исследование – ALL-2016. Объединение региональных китайских сообществ в одну большую национальную группу не обязательно, так как логистика в данном случае будет затруднена в связи с большой численностью населения и различиями в особенностях работы исследовательских сообществ.

Россия начала работу по мультицентровому взаимодействию в 1990-х годах. Первое исследование – ALL-MB-91 – проводилось с 1995 по 2002 г., в нем были зарегистрированы 834 пациента из 10 учреждений [6]. За ним последовало новое исследование, которое позволило привлечь большее число центров в России. В исследование ALL-MB-2002, которое проводилось с 2002 по 2008 г., были вовлечены 1544 пациента из 36 клиник России и Республики Беларусь [7, 8]. Успешное начало исследования позволяет привлекать большее число учреждений, что в конечном счете позволит применять протокол в большинстве центров России.

Опыт других азиатских стран

Ранее в основном публиковалась информация о лечении разных видов детского рака только в одном центре. Число пациентов, как правило, было небольшим, некоторые исследования не включали длительный период наблюдения и представляли только предварительные результаты. В последние годы были зафиксированы результаты исследований мультицентровых групп в некоторых странах [9–11]. Так, проспективное мультицентровое исследование было выполнено в Карачи (Пакистан), оно включало 646 новых случаев ОЛЛ у детей за 3 года [12]. Также представлены результаты ретроспективного исследования, включающего 594 пациента из 8 учреждений

Саудовской Аравии [13]. Некоторые национальные исследовательские группы с длительной историей провели более организованные исследования и представили важные данные, специфичные для азиатской популяции. Страны с небольшой численностью населения сталкиваются с бóльшими проблемами в организации мультицентровых исследований.

Как помочь странам улучшить ведение больных раком через взаимодействие?

Страны с маленьким населением могут не иметь достаточного числа пациентов или ресурсов для осуществления мультицентровых исследований. В этих странах всего может быть 1–2 центра. Однако они могут сотрудничать с более продвинутыми центрами других стран. Такое взаимодействие может открыть доступ к новым диагностическим и мониторинговым исследованиям, таким как изучение минимальной остаточной болезни, генетических маркеров для определения тактики терапии, мониторинг уровня метотрексата, тестирование TPMT/NUDT15. Исследовательскими группами или опытными центрами могут быть созданы протоколы специфической терапии, которые учитывают локальную ситуацию и тестируют инновационный подход для улучшения результатов. Взаимодействие может строиться на применении унифицированных лечебных протоколов и стандартизованных методов ведения пациентов вместо рандомизированных контролируемых клинических исследований. В отдаленной перспективе эти региональные группы могут присоединиться к международным исследованиям и получить опыт участия в них.

Начало простых мультицентровых разработок может быть первым шагом для выполнения большого исследования. Работа, проведенная Ближневосточным альянсом против детского рака (Middle East Childhood Cancer Alliance – MECCA) является первой попыткой сбора общих данных для составления клинической и демографической картины детей с ОЛЛ на Ближнем Востоке [14]. С 2008 по 2012 г. проводился проспективный сбор данных из 14 стран Ближнего Востока с участием 1171 пациента. Проведению исследования помогали 5 центров Европы и Северной Америки, которые принимали участие в создании его дизайна и отлаживании электронной передачи данных через сеть Интернет.

Есть хороший пример регионального взаимодействия соседних стран: сингапурские и малазийские группы создали исследование MASPHO ALL в 2003 г. [15]. Клиника Сингапурского национального университета была в качестве референс-лаборатории для определения минимальной остаточной болезни для исследовательской группы. Таким образом, взаимодействие центров двух соседних стран позволило добиться хороших результатов лечения с помощью протокола со сниженной интенсивностью терапии. Успех исследования строился на том, что соседство позволило выстроить эффективную логистику образцов, кроме того, участники группы являются носителями одного языка и имеют схожую культуру.

Барьеры в достижении взаимодействия

Для того чтобы начать мультицентровое исследование, участники должны преследовать общую цель. Лидеры каждого учреждения могут иметь различный опыт, включающий стажировки за рубежом, взаимоотношения с некоторыми продвинутыми центрами и тем самым различные взгляды на адаптацию подходов в ведении пациентов. Некоторые участники могли стажироваться в Северной Америке, а кто-то в Европе и в связи с этим у них могут быть разные школы. Таким образом, должен быть выработан консенсус между центрами перед тем, как они выработают общий протокол.

У некоторых онкологов имеется большой практический опыт ведения пациентов, но у них недостает необходимых организационных навыков или экспертных знаний в проведении мультицентровых исследований. Чтобы начать работу большой мультицентровой группы и быть уверенным в ее будущем, требуется сильный лидер, который сможет разрешать сложившиеся противоречия. Между участниками группы должно быть достигнуто доверие, для этого требуется некоторое время. Также должен быть строгий баланс во власти и преимуществах среди участников, в особенности в контексте исследовательской работы.

Недостаток ресурсов является наиболее значимой проблемой в мультицентровых исследовательских проектах. Участвующие центры могут иметь финансовые ограничения, которые не позволят нанять дополнительных работников для осуществления нагрузки, предусмотренной исследованием. Оплата услуг менеджеров базы данных не предусмотрена бюджетом больниц, а врачебный и сестринский персонал уже имеет огромную клиническую нагрузку. Младший медицинский персонал, вовлеченный в исследование, может быть недостаточно подготовлен, поэтому качество сбора данных может пострадать. Статистики могут быть недоступны для привлечения по условиям исследования как для промежуточного, так и финального анализа данных. Организация встречи группы также возлагает дополнительную финансовую нагрузку на принимающий центр или конкретных участников исследования. Детская онкология не привлекательна для спонсирования фармацевтическими компаниями, поэтому у группы может быть недостаточно средств для приглашения на встречу участников из-за рубежа.

Имеется пример успешного мультинационального и мультицентрового клинического исследования без правительственного спонсирования. Интерконтинентальное исследование BFM-ALL-2002 было наиболее крупным по изучению ОЛЛ у детей, оно включало 5197 пациентов из 130 центров 15 стран [16]. Это было исследование, инициированное исследователями и не спонсируемое никакими партнерами-производителями препаратов. Каждая участвующая клиника была ответственна за сбор собственных данных, в каждой стране была своя национальная группа, которая выступала в качестве координирующего центра. Для успешности мультицентрового исследования необходим опытный статистический центр, исследователи должны регулярно встречаться и обсуждать выявленные проблемы, а также рассматривать поправки к протоколу. Благодаря общим усилиям всех участвующих учреждений, а также большой помощи продвинутых центров Германии и Италии, в частности в осуществлении статистической обработки данных, исследование было успешно завершено. Все участвующие страны продемонстрировали улучшение результатов лечения в сравнении с уровнем до начала исследования.

Способ продвинуть мультицентровое взаимодействие в Азии

Для стран с большой численностью населения все может начинаться с мультицентрового взаимодействия в рамках национального исследования для наиболее частого заболевания, такого как ОЛЛ, лимфома или нейробластома. Организация регионального взаимодействия может быть начальной точкой, а объединение в большую национальную группу является целью. Учреждениям стран с малой численностью населения и ограниченными ресурсами на здравоохранение в организации простых проектов могут помочь более продвинутые центры других стран, так, например, Международное общество детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology – SIOP) поддерживает проект по лечению лимфомы Беркитта в Африке. Передача профессиональных знаний и опыта также важна, как и финансовая поддержка. Взаимодействие учреждений менее развитых стран с продвинутыми центрами оказалось успешным. Некоммерческие неправительственные организации способны предоставлять хорошую поддержку, так как они могут собирать средства в обществе, поэтому медицинские центры должны тесно сотрудничать с ними. В случае редких заболеваний даже в большой стране будет тяжело собрать достаточное число пациентов, например, для изучения ОЛЛ при синдроме Дауна. В этом случае должны быть организованы мультинациональные исследования. Начинать нужно всегда с простых проектов, которые могут быть выполнены, тем самым они дадут необходимую основу для осуществления будущих больших свершений.

Заключение

Мультицентровое взаимодействие способствует улучшению результатов лечения детского рака. Сегодня все больше и больше совместных рабочих групп функционируют в Азии. Континентальный конгресс SIOP Asia – 2016, прошедший в Москве, предоставил отличную площадку для встречи медицинских работников, чтобы обсудить и найти варианты взаимного сотрудничества.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshida H., Imamura T., Saito A.M. et al., for the Japan Association of Childhood Leukemia Study. Protracted Administration of L-Asparaginase in Maintenance Phase Is the Risk Factor for Hyperglycemia in Older Patients with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. PLoS One 2015;10(8):e0136428.
2. Manabe A., Kawasaki H., Shimada H. et al. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph(+) ALL04. Cancer Med 2015;4:682–9.
3. Hyakuna N., Shimomura Y., Watanabe A. et al. Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36:22–9.
4. Guo Y., Liu T.F., Ruan M. et al. Efficacy and safety of imatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi (The Chinese Jounral of Contemporary Pediarics) 2015;17:819–24.
5. Liu X., Zou Y., Wang H. et al. Treatment outcome of childhood standard-risk and median-risk acute lymphoblastic leukemia with CCLG-2008 protocol. Zhonghua Er Ke Za Zhi (The Chinese Journal of Pediatrics) 2014;52(6):449–54.
6. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. Leukemia 2008;22(6):1144–53.
7. Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. Leukemia 2015;29(9):1955–8.
8. Rumiantseva Iu.V., Karachunskiĭ A.I., Aleĭnikova O.V. et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. Ter Arkh 2010;82(7):11–9.
9. Liang D.C., Yang C.P., Liu H.C. et al. NUDT15 gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics J. 2015 Oct 27. Doi:10.038/tpj.2015.75.
10. Yen H.J., Chang W.H., Liu H.C. et al. Outcomes Following Discontinuation of *E. coli* L-Asparaginase Upon Severe Allergic Reactions in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2016;63:665–70.
11. Seksarn P., Wiangnon S., Veerakul G. et al. Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated Using the Thai National Protocols. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(11):4609–14.
12. Fadoo Z., Nisat I., Yousuf F. e al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1700–8.
13. Al-Sudairy R., Al-Nasser A., Alsutan A. et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: a multi-institutional retrospective national collaborative study. Pediatr Blood Cancer 2014;61:74–80.
14. Al-Mulla N.A., Chandra P., Khattab M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Middle East and neighboring countries: a prospective multi-institutional international collaborative study (CALLME1) by the Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). Pediatr Blood Cancer 2014;61(8):1403–10.
15. Yeoh A.E., Ariffin H., Chai E.L. et al. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. J Clin Oncol 2012;30(19):2384–92.
16. Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized international trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014;32:174–84.

Джеффри Е. Рубнитц в 1979 г. с отличием окончил Висконсинский университет в Мадисоне (США) по специальности «Молекулярная биология», после чего работал в области изучения биологических основ рекомбинации белка. В 1987 г. Джеффри Е. Рубнитц получил степень доктора философии (PhD) по биологии, в 1988 г. – звание доктора медицины (MD) в Калифорнийском университете в Сан-Диего (США). В 1991 г. он завершил интернатуру по педиатрии, а в 1994 г. – ординатуру по детской гематологии-онкологии в Детской больнице Люсиль Пакард в Стэнфорде (США), где впоследствии работал врачом до 1995 г.

В 1995 г. начинается карьера профессора Рубнитца в Госпитале Святого Иуды (Мемфис, США), где он прошел путь от врача до директора отдела лейкемии/лимфомы. За время работы в госпитале Джеффри Е. Рубнитц руководил подготовкой врачей-ординаторов, в настоящее время он является профессором отдела педиатрии Университета Теннесси (США).

Профессор Рубнитц член ряда профессиональных организаций, среди которых Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group – COG), Американское общество гематологов (American Society of Hematology – ASH), Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) и др.

Он является обладателем наград в области изучения лейкемии, в том числе и ASCO.

Джеффри Е. Рубнитц автор 168 оригинальных статей, 36 книг и глав в книгах, он регулярно выступает на ведущих форумах в области детской гематологии-онкологии.

Основная область научных интересов профессора Рубнитца – оптимизация диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза. Под его руководством ведутся сразу несколько протоколов по лечению данного заболевания, среди которых AML-08, PANAML и др.

На Конгрессе SIOP Asia – 2016 профессор Рубнитц представил в пленарной сессии свой доклад «Острый миелоидный лейкоз и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток».

Modern strategies in AML treatment*

J.E. Rubnitz

Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital; 262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-2794

Contact details: *Jeffrey E. Rubnitz jeffrey.rubnitz@stjude.org*

Acute myeloid leukemia (AML) is a complex disease that is characterized by diverse genetic and epigenetic abnormalities. The heterogeneity of AML subtypes implies that improvements in clinical outcome will require the development of therapies that are specific for each subtype of the disease and the design of novel clinical trials to test these strategies. In this review, we briefly summarize recent clinical trials, the genetic diversity of AML, and the use of minimal residual disease in the treatment of AML.

Key words: *acute myeloid leukemia, children, treatment, minimal residual disease*

**Presented at SIOP Asia – 2016.*

Introduction

Improvements in supportive care, refinements in risk classification based on a deeper understanding of the biology and genetics of acute myeloid leukemia (AML), and the monitoring of minimal residual disease (MRD) to assess response to therapy, have all contributed to improvements in outcome for children with this disease. Here, we discuss the results of recent clinical trials, the genetic diversity of AML, and the use of MRD in the treatment of patients with AML.

Results of recent clinical trials

Complete remission and overall survival rates are now greater than 90% and 60%, respectively, for children with AML who are treated on contemporary clinical trials.[1] Cooperative group studies conducted over the past 20 to 30 years have sought to determine the optimal anthracycline dose and agent during induction therapy, the benefit of cytarabine intensification during induction therapy, the ideal duration of postremission therapy, the effects of new agents, and the value of MRD monitoring. Although most therapeutic interventions were determined to be safe, nearly all randomized clinical trials demonstrated similar results between treatment arms. For example, 521 children with AML were randomly assigned to receive liposomal daunorubicin (80 mg/m^2/day for 3 days) or idarubicin (12 mg/m^2/day for 3 days) in combination with cytarabine and etoposide during induction therapy on the AML-BFM 2004 trial.[2] Although the results were outstanding, there were no differences in survival between patients treated with liposomal daunorubicin (76%) compared to those treated with idarubicin (75%). The COG AAML0531 trial investigated the effects of two doses of gemtuzumab ozogamicin added to a standard chemotherapy backbone.[3] As in the BFM study, excellent treatment outcomes were observed, but there were no significant differences in survival between treatment arms (69% for patients who received gemtuzumab versus 65% for those who did not). Other large randomized trials that produced similar treatment results between study arms include the MRC AML12[4] and the St. Jude AML02[5] trials. In the MRC trial, mitoxantrone was not associated with an improvement in survival compared to daunorubicin, and in the St. Jude trial, low-dose and high-dose cytarabine induction regimens produced similar results. Together, these and other recent trials highlight the limitations of randomized studies of non-specific agents performed in a heterogeneous disease with small patient subgroups. As recently discussed, further progress in the treatment of childhood AML will require international collaboration.[1]

Genetic heterogeneity of AML

AML is an incredibly heterogeneous disease that is characterized by genetic alterations that can be grouped into at least eight functional categories.[6] Some lesions have prognostic significance, whereas others provide therapeutic targets.[7–9] Genetic alterations that are associated with a favorable outcome include t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22), and t(16;16)(p13.1;q22). However, a recent international collaborative study revealed that there is heterogeneity even among patients with t(8;21): those with del(9q) or +4 may have a worse outcome than other patients with t(8;21).[10] Abnormalities that are associated with a high risk of relapse in childhood AML include monosomy 7 and internal tandem duplications of the *FLT3* gene, as well as less common alteration such as *NUP98-NSD1, DEK-NUP214, KAT6A-CREBBP,* and *RUNX1-CBFA2T3.* Among patients with rearrangements of the *MLL* gene, those with t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23) and t(10;11)(p11.2;q23) have high rates of relapse, whereas those with t(1;11)(q21;q23) have an excellent outcome.[11]

Minimal residual disease

Perhaps the best predictor of outcome in patients with AML is response to therapy, which reflects features specific to the leukemia (e. g., genetic alterations), characteristics of the patient (e. g., pharmacogenomics), and the intensity and components of therapy. However, morphologic examination of the bone marrow lacks the sensitivity and specificity required to accurately assess response. Modern methods to measure MRD rely on leukemia-specific features that distinguish residual leukemia cells from normal hematopoietic precursors, and include flow cytometric detection of aberrant immunophenotypes,[5, 12] RNA-based PCR analysis of leukemia-specific transcripts,[13] and genomic assessment of mutation clearance.[14] In the St. Jude AML02 trial,[5] the presence of MRD as measured by flow cytometry after one course of induction was associated with a 3-year cumulative incidence of relapse of 39%, compared to only 17% for without detectable MRD. The relapse rate was particularly high for patients with MRD > 1% after one course of therapy and for those with any detectable MRD (> 0.1%) after two courses of therapy. Similar results were recently reported by investigators from the Nordic Society of Paediatric Haemato-Oncology (NOPHO) study group.[12] Patients who were MRD negative after one course of therapy had event-free and overall survival rates of 65% and 77%, compared to only 22% and 51% for those who were MRD positive. Patients who remained MRD positive at the start of consolidation therapy fared extremely poorly, with event-free and overall survival rates only 11% and 28%. In a multivariable analysis, MRD at the start of consolidation therapy was the strongest predictor of survival. In a study of 346 adult patients with *NPM1*-mutated AML, response to therapy was measured by quantitative RT-PCR analysis of *NPM1*-mutated transcripts.*13* Persistence of transcripts in blood after the

second cycle of chemotherapy was associated with a high risk of relapse (82%, compared to 30% for patients with no detectable transcripts) and was the only independent prognostic factor for survival. Although technically more challenging, a recent report suggests that detection of leukemia-specific mutations by deep sequencing may provide a sensitive and widely applicable method of MRD detection that also produces important information about the clonal structure of each patient's leukemia.[14] In this study, the detection of persistent leukemia-associated mutations in at least 5% of bone marrow cells in remission samples obtained at day 30 was associated with a significantly increased risk of relapse.[14] Although performed in adults with AML, it is likely that this method will be applicable to pediatric AML cases as well.

Conclusion

The topics of hematopoietic stem cell transplantation and the development of new agents are beyond the scope of this article, but the reader is referred to several recently published reviews.[15–17] Promising therapeutic approaches include the use of epigenetic modifiers, targeted kinase inhibitors, immunotherapy, Bcl-2 inhibitors, and selective inhibitors of nuclear export. As these modalities are being developed, we must strive to provide the best care possible using agents that are currently available. Key components of optimal therapy include a full molecular diagnostic evaluation to identify patients who are at high risk of relapse, the close monitoring of response to therapy as assessed by MRD, rigorous supportive care, and the selective use of hematopoietic stem cell transplantation.

Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза*

Дж.Е. Рубнитц

Отдел онкологии, Исследовательский госпиталь Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США;
США, 38105-2794, Теннесси, Мемфис, ул. Дэнни Томаса, 262

Контактные данные: *Джеффри Е. Рубнитц jeffrey.rubnitz@stjude.org*
Авторы перевода: *К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская*

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это комплексное заболевание, которое характеризуется широким спектром генетических и эпигенетических аномалий. Гетерогенность подтипов ОМЛ подразумевает, что улучшение клинических исходов требует разработки методов терапии, которые будут специфичными для каждого подтипа, и создания новых клинических исследований для подтверждения их целесообразности. В данном обзоре кратко представлены последние клинические исследования, генетическое разнообразие ОМЛ и мониторинг минимальной остаточной болезни.

Ключевые слова: *острый миелоидный лейкоз, дети, лечение, минимальная остаточная болезнь*

Введение

Улучшение результатов лечения детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) обусловлено оптимизацией поддерживающей терапии, уточнением классификации по группам риска, основанной на более глубоком понимании биологии и генетики, а также мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ) в целях оценки ответа на лечение. В данном обзоре рассмотрены результаты последних клинических исследований, генетическое разнообразие ОМЛ, а также мониторинг МОБ.

Результаты последних клинических исследований

Для пациентов с ОМЛ, которые получают лечение в рамках современных клинических исследований, показатели достижения полного ответа на терапию и общей выживаемости в настоящее время превышают 90 % и 60 % соответственно [1]. В исследованиях кооперативных групп, проведенных в течение последних 20–30 лет, ученые и клиницисты пытались определить оптимальную дозу антрациклинов и препаратов для индукционной терапии, роль цитарабина в ее интенсификации, оптимальную продолжительность постре-

**Оригинальный обзор. Подготовлен по данным доклада, представленного на Конгрессе SIOP Asia – 2016. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.*

миссионой терапии, действие новых препаратов, а также значение мониторинга МОБ. Большинство лечебных мероприятий были признаны безопасными, почти все рандомизированные клинические исследования показали сравнимые результаты между отдельными терапевтическими группами. Например, в исследовании группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster Group) пациенты с ОМЛ (n = 521) были рандомизированы для получения липосомального даунорубицина (80 мг/м^2/сут в течение 3 дней) или идаруцибина (12 мг/м^2/сут в течение 3 дней) в сочетании с цитарабином и этопозидом в индукционной терапии в рамках протокола AML-BFM-2004 [2]. Хотя были получены чрезвычайно хорошие результаты, не было никаких различий в выживаемости между пациентами, принимающими липосомальный даунорубицин (76 %) и идаруцибин (75 %). В исследовании AAML0531 Детской онкологической группы (Children's Oncology Group – COG) было проведено сравнение результатов, полученных от введения 2 доз гемтузумаба озогамицина в добавление к стандартной химиотерапии [3]. Как и в исследовании группы BFM, отмечались хорошие результаты терапии, но не было никаких существенных различий в выживаемости между двумя группами (69 % для пациентов, получавших гемтузумаба озогамицин против 65 % для больных без добавления данного препарата). Другие крупные рандомизированные исследования, включая MRC-AML-124 [4] и AML-025 [5], проведенные специалистами Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США), показали аналогические результаты на различных этапах терапии. В работе Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council – MRC) было показано, что при введении митоксантрона не наблюдалось улучшения выживаемости по сравнению с использованием даунорубицина, а в исследовании группы ученых из Госпиталя Святого Иуды применение низких и высоких доз цитарабина в индукционной терапии продемонстрировало сходные результаты. Данные литературы и современные клинические исследования подчеркивают проблемы анализа результатов использования неспецифических агентов в связи с небольшими подгруппами пациентов с гетерогенным заболеванием в рамках рандомизированных исследований. В последнее время обсуждается вопрос, что дальнейший прогресс в лечении ОМЛ у детей потребует международного взаимодействия [1].

Генетическая гетерогенность при остром миелоидном лейкозе

ОМЛ является крайне гетерогенным заболеванием, которое характеризуется генетическими изменениями, лежащими в основе формирования по меньшей мере 8 функциональных категорий [6]. Некоторые изменения носят прогностическое значение, в то время как другие обеспечивают выбор терапевтической тактики [7–9]. Генетические изменения, связанные с благоприятным прогнозом, включают транслокации t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) и t(16;16)(p13.1;q22). Однако последнее международное кооперированное исследование показало, что даже среди пациентов с t(8; 21) наблюдается гетерогенная ситуация: больные с del(9q) или +4 могут иметь худший прогноз, чем другие пациенты с данной транслокацией [10]. Аномалии, которые связаны с высоким риском развития рецидива ОМЛ у детей, включают моносомию 7-й хромосомы и внутренние тандемные дупликации гена *FLT3*, а также более редкие генетические изменения, такие как *NUP98-NSD1, DEK-NUP214, KAT6A-CREBBP* и *RUNX1-CBFA2T3*. При наличии перестроек гена *MLL* высокий риск развития рецидива отмечен у пациентов с t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23) и t(10;11)(p11.2;q23), в то время как больные с t(1;11)(q21;q23) имеют хорошие результаты [11].

Минимальная остаточная болезнь

Возможно, лучшим предиктором исхода у пациентов с ОМЛ является ответ на терапию, который основывается на специфичных для данного заболевания особенностях (генетические аномалии), характеристиках больного (фармакогеномика), а также интенсивности и составе терапии. Однако морфологическое исследование костного мозга не имеет требуемой чувствительности и специфичности для точной оценки ответа на терапию. Современные методы оценки МОБ основаны на специфичных для ОМЛ особенностях, в том числе способности отделить остаточные лейкемические клетки от нормальных гемопоэтических предшественников, и включают в себя цитометрическое определение аберрантных иммунофенотипов [5, 12], выявление РНК-специфичных для лейкемии транскриптов методом полимеразной цепной реакции [13] и геномную оценку отсутствия мутаций [14]. В исследовании AML-02, проведенном специалистами Госпиталя Святого Иуды [5], наличие МОБ, зафиксированное с помощью цитометрии после одного курса индукционной терапии, ассоциировалось с общей частотой рецидивов, равной 39 %, в сравнении с 17 % у пациентов без обнаруженной МОБ. Уровень рецидивов был относительно высок для пациентов с МОБ > 1 % после одного курса терапии и у больных с любым определяемым показателем МОБ (> 0,1 %) после 2 курсов лечения. Похожие результаты были доложены исследователями Северного общества детской гематоонкологии (Nordic Society of Paediatric Haemato-Oncology – NOPHO) [12]. У пациентов без МОБ после одного курса терапии бессобытийная и общая выживаемости составляли 65 % и 77 % соответственно в сравнении с 22 % и 51 % соответственно для больных с МОБ. У пациентов с МОБ на момент начала консолидационной терапии ответ был крайне негативным – бессобы-

тийная и общая выживаемости составляли 11 % и 28 % соответственно. При мульфакторном анализе МОБ в начале терапии консолидации была наиболее показательным предиктором выживаемости. При исследовании взрослых пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *NPM1* ($n = 346$) ответ на терапию оценивался по количественному анализу транскриптов, оцененных с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени [13]. Персистенция транскрипта в крови после 2-го курса химиотерапии ассоциировалась с высоким риском рецидива (82 % в сравнении с 30 % для пациентов без выявленного транскрипта) и была единственным независимым прогностическим фактором исхода заболевания. Последние данные показывают, что метод глубокого секвенирования, используемый в целях определения специфических для ОМЛ мутаций, является наиболее чувствительным и широко применимым при обнаружении МОБ, а также предоставляет важную информацию о клональной структуре каждого пациента с данным заболеванием [14]. В исследовании определение персистирующих мутаций, ассоциированных с ОМЛ, как минимум у 5 % клеток костного мозга в образцах с ремиссией по заболеванию на +30-й день, связано со значительно более высоким риском рецидива [14]. Хотя данное исследование включало взрослых пациентов, этот метод может также применяться и в случае ОМЛ у детей.

Заключение

Темы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и разработки новых агентов не были рассмотрены в данном обзоре, но можно ознакомиться с несколькими последними публикациями, посвященными данным проблемам [15–17]. Многообещающие терапевтические подходы включают использование эпигенетических модификаторов, таргетных ингибиторов киназ, ингибиторов Bcl-2, селективных ингибиторов ядерного экспорта и иммунотерапию. Так как эти варианты лечения только разрабатываются, на сегодняшний день мы должны использовать лучшие методы терапии из доступных. Можно выделить следующие ключевые компоненты оптимальной терапии: полная молекулярная диагностика для определения пациентов с наибольшим риском развития рецидива; постоянный мониторинг МОБ в целях оценки ответа на лечение; четкая сопроводительная терапия; селективное использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D. et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2015;33:2949–62.
2. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin in induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013;122:37–43.
3. Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with De Novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol 2014;32:3021–32.
4. Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. Br J Haematol 2011;155:366–76.
5. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. Lancet Oncol 2010;11:543–52.
6. Dohner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015;373:1136–52.
7. Grimwade D., Ivey A., Huntly B.J. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. Blood 2016;127:29–41.
8. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2016;374:2209–21.
9. Rubnitz J.E., Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012;159:259–76.
10. Klein K., Kaspers G., Harrison C.J. et al. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. J Clin Oncol 2015;33:4247–58.
11. Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood 2009;114:2489–96.
12. Tierens A., Bjorklund E., Siitonen S. et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. Br J Haematol 2016; 174:600–9.
13. Ivey A., Hills R.K., Simpson M.A. et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. N Engl J Med 2016;374:422–33.
14. Klco J.M., Miller C.A., Griffith M. et al. Association Between Mutation Clearance After Induction Therapy and Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. J Am Med Assoc 2015;314:811–22.
15. Cornelissen J.J., Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood 2016;127:62–70.
16. Stein E.M., Tallman M.S. Emerging therapeutic drugs for AML. Blood 2016;127:71–8.
17. Wouters B.J., Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. Blood 2016;127:42–52.

Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
НОДГО
3 ТОМ 3 2016

Опыт применения препарата 5 % иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения И.Г. Вена в терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей

В.Ю. Петров, Э.В. Агеенкова, Е.А. Яценко, И.Н. Лаврентьева, А.А. Казанкова, Л.Е. Ларина, К.Л. Кондратчик, И.Е. Колтунов

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контактные данные: *Виктор Юрьевич Петров petrovhemcentr@yandex.ru*

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) являются препаратами первой линии терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у детей. Однако, как показывает практика, препараты ВВИГ не являются абсолютно аналогичными друг другу, поэтому при их выборе нужно руководствоваться клиническими наблюдениями и исследованиями. При применении ВВИГ необходимо учитывать не только их эффективность, но и переносимость. Мы исследовали эффективность и безопасность препарата И.Г. Вена (Кедрион С.п.А., Италия) при лечении 62 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с впервые выявленной ИТП. Положительный эффект от применения препарата отмечен у 85,5 % детей с данной патологией. За время исследования не было отмечено серьезных нежелательных реакций ни у одного пациента. Кратковременные побочные эффекты (повышение температуры тела, тошнота, головная боль) наблюдались лишь у 16,1 % больных и не требовали прекращения терапии препаратом И.Г. Вена. Таким образом, в исследовании были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность препарата И.Г. Вена при терапии детей с ИТП.

Ключевые слова: *дети, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, внутривенный иммуноглобулин, И.Г. Вена, эффективность, безопасность*

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-52-58

Experience with the drug 5 % human normal immunoglobulin for intravenous administration of Ig Vena N.I.V. in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in children

V.Yu. Petrov, E.V. Ageenkova, E.A. Yatsenko, I.N. Lavrentieva, A.A. Kazankova, L.E. Larina, K.L. Kondratchik, I.E. Koltunov

Morozov Children's Hospital; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the first-line therapy for immune thrombocytopenia (ITP) at children. However, IVIGs are not absolutely comparable, as routine practice shows, so the choice of IVIG requires analysis of specific clinical cases and studies. IVIGs application requires to take into account not only effectiveness, but also tolerability. We investigated effectiveness and safety of Ig VENA (Kedrion S.p.A., Italy) administration for treatment of 62 patients with initially diagnosed ITP at the age of 6 months to 15 years. Positive effect of application of the medication reached at 85.5 % of children with this disease. None of the patients experienced serious adverse events during the study period. Short-term adverse events (fever, nausea, headache) were registered at 16.1 % of patients and did not require discontinuation of Ig VENA therapy. Thus, our study demonstrated the high effectiveness and safety of Ig VENA therapy for children with ITP.

Key words: *children, immune thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin, Ig Vena N.I.V., efficacy, safety*

Актуальность

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является приобретенным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется изолированной тромбоцитопенией.

У детей ИТП, как правило, проявляется остро с выраженной клинической картиной (кожные геморрагии, кровотечения) на фоне значительной тромбоцитопении (уровень тромбоцитов менее 30×10^9/л) [1].

Проведенные впервые в 1951 г. W.J. Harrington et al. исследования показали, что разрушение тромбоцитов при ИТП вызвано антитромбоцитарными антителами [2–4]. Обычно у большинства пациентов идентифицируются антитромбоцитарные антитела, направленные к гликопротеидам классов IIb/IIIa и Ib/IX [5, 6].

Появление аутоантител к тромбоцитам и их фагоцитоз считаются основной причиной их разрушения при ИТП [7].

Исходя из известных на сегодняшний день механизмов возникновения ИТП, становится понятным и подход к лечению данного заболевания. Стандартными препаратами первой линии терапии для пациентов с ИТП являются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и глюкокортикоиды.

Важное преимущество ВВИГ в сравнении с глюкокортикоидами заключается в их быстром гемостатическом эффекте при использовании в ургентных ситуациях, развивающихся при ИТП.

ВВИГ – препараты нормального полиспецифического иммуноглобулина класса G (IgG), полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров с таким же распределением по субклассам, как и в нормальной сыворотке, и периодом полувыведения около 3 нед. Механизм действия ВВИГ основан на подавлении активности антитромбоцитарных антител. Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. ВВИГ также модулируют иммунный ответ путем усиления функции Т-клеток-супрессоров [1, 8, 9].

Современные препараты ВВИГ должны соответствовать требованиям Всемирной организации здравоохранения, определенным в 1982 г.:

1) минимум 1000 порций крови;
2) минимум 90 % IgG;
3) нативный IgG (высокая активность Fc-фрагмента);
4) нормальное деление IgG на субклассы;
5) физиологичный период полураспада.

Кроме того, ВВИГ должны иметь низкую антикомплементарную активность и двойную вирус-инактивацию (чистый IgG).

Состав препарата ВВИГ может влиять на его переносимость, а также частоту и тяжесть нежелательных явлений. Известно, что различные препараты ВВИГ не полностью идентичны по своему составу. Важно обращать внимание на их вспомогательные вещества: так, например, наличие в нем в качестве стабилизатора мальтозы может привести к возникновению аллергических или анафилактоидных реакций. В целом же препараты ВВИГ должны отвечать следующим критериям:

1) обеспечение высокого уровня вирусной безопасности;

2) максимальное сохранение природной нативной структуры иммуноглобулинов;

3) минимальное содержание полимеров, агрегированных частиц и активаторов прекалликреина.

В настоящее время на российском рынке существует большое разнообразие препаратов ВВИГ как отечественного, так и импортного производства, которые широко применяются в терапии аутоиммунных заболеваний, в том числе и ИТП у детей.

Применение ВВИГ позволяет быстро повысить уровень тромбоцитов в крови и тем самым снять угрозу такого опасного осложнения, как внутричерепное кровоизлияние. При применении ВВИГ эффект достигается значительно быстрее (через 24–48 ч), чем при использовании глюкокортикоидов. Большие дозы ВВИГ успешно применяются в процессе подготовки пациентов с ИТП к различным плановым операциям, в частности к спленэктомии.

Существует несколько схем терапии с помощью ВВИГ. В обычной практике стандартная доза составляет 1–2 г/кг на курс 2–5 дней. По данным литературы, примерно у 80 % пациентов при терапии ВВИГ достигается повышение уровня тромбоцитов до более 50×10^9/л, у большинства из них наступает полная ремиссия. Количество тромбоцитов повышается после первого дня терапии и, как правило, достигает максимального значения в течение первой недели после лечения. Однако такой эффект носит временный характер и сохраняется в течение не более 3–4 нед, после чего количество тромбоцитов может снизиться до первоначального уровня [1, 8].

За период с 2005 по 2015 г. нами наблюдались 2683 пациента с ИТП, в терапии которых применялись как глюкокортикоиды, так и ВВИГ. Необходимо отметить, что в последние 5 лет в нашей практике препаратами выбора в первой линии терапии у детей с впервые выявленной ИТП являются ВВИГ. Так, ежегодно, начиная с 2010 г., для лечения ИТП нами используется до 60 л (3000 г) препаратов ВВИГ.

По результатам наших наблюдений, эффективность терапии ВВИГ у детей с ИТП составляет 68 %. При этом клинико-лабораторный ответ на лечение не зависит от дозы препарата (1–2 г/кг на курс) и является индивидуальным для каждого пациента. Наши результаты совпадают с данными других авторов. Нами доказано отсутствие связи рецидива ИТП с полом, возрастом и исходным уровнем тромбоцитов.

Согласно результатам нашего исследования, максимальный рост количества тромбоцитов отмечается на 2–3-й день от момента введения ВВИГ, что соответствует данным других авторов. Быстрый гемостатический эффект и повышение количества тромбоцитов на фоне введения ВВИГ указывают на необходимость их применения в терапии первой линии, особенно у пациентов с угрожающими жизни кровотечениями.

Используя в своей практике различные ВВИГ, мы обратили внимание на разную частоту нежелательных лекарственных реакций в зависимости от конкретного препарата, применяемого в лечении ИТП у детей. Нежелательные лекарственные реакции при применении ВВИГ, проявляющиеся в виде лихорадки, тошноты, рвоты, были отмечены в 23–42 % случаев (в зависимости от применяемого препарата). Эти данные совпадают с результатами других авторов, указывающих на

частоту развития побочных эффектов на фоне лечения ВВИГ [10]. По нашим наблюдениям, при применении ВВИГ отсутствовали серьезные осложнения, требующие отмены препарата [8]. Однако наличие даже незначительных побочных реакций может ухудшать самочувствие пациента и вызывать обеспокоенность его родителей, а иногда и требовать сопроводительной терапии (антипиретики, анальгетики и т. д.).

В связи с вышеизложенным мы решили сравнить переносимость и эффективность относительно нового на российском рынке препарата И.Г. Вена (Кедрион С.п.А, Италия) с ранее широко используемыми другими ВВИГ.

И.Г. Вена изготовлен из пулированной плазмы доноров с помощью фракционирования холодным этанолом и с инактивацией вирусов методом сольвент-детергентной обработки и инкубацией при низком значении pH. По своему составу препарат И.Г. Вена соответствует всем требованиям Европейской фармакопеи [11].

Материалы и методы

Препарат И.Г. Вена представляет собой раствор для инфузий 5 % IgG человека нормального (табл. 1).

В ходе исследования нами были проанализированы безопасность и эффективность препарата И.Г. Вена при лечении детей с впервые выявленной ИТП.

В исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом ИТП, которые наблюдались в отделении гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

В исследовании принимали участие 62 пациента (37 мальчиков и 25 девочек) в возрасте от 1 месяца до 15 лет (медиана – 5,2 года). Диагноз ИТП был поставлен на основании клинической картины и проведенных лабораторных тестов.

Таблица 1. *Основные характеристики препарата И.Г. Вена*

Характеристика	И.Г. Вена	Требование Европейской фармакопеи
Содержание мономеров/димеров IgG, %	Более 95	Не менее 95
Функциональная активность Fc-фрагмента IgG, %	95,8	Более 60
Содержание IgA, мг/мл	Менее 0,05	Менее 0,1
pH	4,6	4–5,5
Осмолярность, мосмоль/кг	Более 240	336
Титр изогемагглютининов	Менее 1/64	1/4–1/8
Стабилизатор	Мальтоза	В соответствии со спецификацией производителя
Скрининг на вирус B19	Серологические методы/ПЦР	Рекомендован

Примечание. *ПЦР – полимеразная цепная реакция.*

Исследование носило открытый нерандомизированный проспективный характер. Препарат И.Г. Вена вводили в дозе 0,8–2 г/кг на курс с максимально разрешенной скоростью 1,9 мл/кг/ч. При оценке эффективности учитывали регресс клинической картины и уровень тромбоцитов в анализе крови, при оценке безопасности – реакции и осложнения при использовании препарата. Исследование закончили все пациенты.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel, для определения уровня значимости различий (p) использовали t-критерий Стьюдента для парных значений. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Согласно протоколу в исследование были включены только пациенты с впервые возникшей ИТП, выраженной клинической картиной и уровнем тромбоцитов 30×10^9/л и менее. Средний уровень тромбоцитов до начала терапии препаратом И.Г. Вена составил $16{,}5 \pm 5{,}7 \times 10^9$/л (табл. 2).

Известно, что нежелательные лекарственные реакции при терапии ВВИГ варьируют от нетяжелых кратковременных состояний (головные боли, тошнота, рвота, лихорадка) до тяжелых, таких как острый гемолиз, тромботические осложнения и т. д.

В ходе исследования в общей сложности 62 пациентам с ИТП было выполнено 286 введений препарата И.Г. Вена. Средняя доза составила 1,53 г/кг на курс.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления, связанного с введением препарата И.Г. Вена. Кроме того, при катамнестическом наблюдении за пациентами в течение 1 мес и более не выявлено отсроченных реакций на терапию данным препаратом. Нетяжелые кратковременные реакции, такие как рвота, головная боль, лихорадка, не требующие отмены препарата И.Г. Вена, были отмечены только у 10 (16,1 %) пациентов в отличие от других ВВИГ, при которых указанные нежелательные явления наблюдались в 42 % случаев. Тяжелых реакций на введение препарата И.Г. Вена не было отмечено ни у одного из наших больных.

Первичная эффективность препарата И.Г. Вена (достижение полного гематологического ответа) зафиксирована у 53 (85,5 %) пациентов. Из них в дальнейшем (спустя 3 нед от проведения курса ВВИГ) у 41 (66,1 %) больного отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия (уровень тромбоцитов более 140×10^9/л), у 7 (11,3 %) – неполная клинико-лабораторная ремиссия (уровень тромбоцитов более 50×10^9/л, отсутствие геморрагического синдрома), у 4 (6,5 %) – клиническая

Таблица 2. *Демографические характеристики, дозы ВВИГ, клинические и лабораторные данные у пациентов с ИТП, участвовавших в исследовании*

№ п/п	Возраст	Пол	Доза ВВИГ, г/кг	Уровень тромбоцитов, × 10^9/л		Нежелательные явления	Эффект терапии	Повторный криз
				до лечения	после лечения			
1	8 лет	Мужской	1	30	216	Рвота однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
2	8 лет	Мужской	1	11	310	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
3	1 год 8 месяцев	Мужской	1	27	213	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
4	5 месяцев	Мужской	2	10	273	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 3 нед
5	7 месяцев	Мужской	1,5	30	333	Рвота однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
6	4 года	Мужской	2	23	483	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
7	1 год 8 месяцев	Мужской	1	5	227	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
8	1 год	Мужской	2	10	276	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
9	2 год	Женский	1	20	528	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
10	8 лет	Мужской	1	0	199	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 2 нед
11	1 год 1 месяц	Мужской	2	5	341	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
12	6 лет	Женский	1	5	5	–	Без эффекта	Назначены глюкокортикоиды
13	6 лет	Женский	1,2	25	329	Головная боль	Клинико-гематологическая ремиссия	–
14	10 месяцев	Женский	0,8	30	280	Рвота однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
15	13 лет	Мужской	0,8	30	160	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
16	2 года	Мужской	1	0	368	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
17	8 месяцев	Мужской	2	30	489	Рвота, лихорадка однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
18	13 лет	Женский	1	30	229	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
19	1 год 8 месяцев	Мужской	2	26	300	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 1 нед
20	1 год 8 месяцев	Мужской	1	9	125	–	Неполная ремиссия	Через 2 нед
21	4 месяца	Мужской	3	9	205	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
22	6 месяцев	Мужской	2	30	408	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–

Демографические характеристики, дозы ВВИГ, клинические и лабораторные данные у пациентов с ИТП, участвовавших в исследовании (продолжение)

№ п/п	Возраст	Пол	Доза ВВИГ, г/кг	Уровень тромбоцитов, × 10^9/л		Нежелательные явления	Эффект терапии	Повторный криз
				до лечения	после лечения			
23	6 лет	Женский	2	4	195	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 1 нед, назначены глюкокортикоиды
24	6 лет	Женский	1	5	200	–	Клинико-гематологическая ремиссия	
25	2 года	Мужской	1,4	7	227	Рвота однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 2 нед
26	2 года	Мужской	1	22	231	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 2 нед
27	2 года	Мужской	2	4	299	–	Неполная ремиссия	–
28	3 месяца	Женский	2	30	191	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
29	3 года	Женский	2	14	125	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
30	3 года	Женский	0,7	27	267	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
31	1 месяц	Женский	2	28	542	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
32	4 года	Мужской	2	4	122	–	Неполная ремиссия	Через 2 нед
33	15 лет	Мужской	1,8	13	133	–	Неполная ремиссия	–
34	1 год 2 месяца	Женский	1,5	30	329	Лихорадка, рвота	Клинико-гематологическая ремиссия	–
35	10 месяцев	Мужской	2	9	185	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
36	7 лет	Женский	1,7	24	236	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
37	1 год 2 месяца	Женский	1	4	205	Лихорадка однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
38	7 месяцев	Мужской	2	7	402	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
39	10 месяцев	Мужской	2	14	734	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
40	1 год 3 месяца	Мужской	1	12	293	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
41	1 год	Женский	1	29	228	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
42	6 лет	Мужской	1	30	335	–	Клинико-гематологическая ремиссия	Через 2 нед
43	6 лет	Мужской	1,5	30	430	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
44	4 года	Женский	1	5	156	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–

Демографические характеристики, дозы ВВИГ, клинические и лабораторные данные у пациентов с ИТП, участвовавших в исследовании (окончание)

№ п/п	Возраст	Пол	Доза ВВИГ, г/кг	Уровень тромбоцитов, × 10^9/л		Нежелательные явления	Эффект терапии	Повторный криз
				до лечения	после лечения			
45	2 года	Женский	1	27	314	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
46	3 года	Женский	2	3	381	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
47	1 год 1 месяц	Мужской	2	0	281	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
48	8 лет	Женский	2	5	58	–	Неполная ремиссия	Назначены глюкокортикоиды
49	5 лет	Мужской	1,8	9	178	–	Неполная ремиссия	–
50	8 лет	Женский	1,6	0	18	–	Без эффекта	Назначены глюкокортикоиды
51	15 лет	Мужской	2	17	208	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
52	3 года	Женский	1,1	30	285	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
53	3 года	Мужской	2	30	191	Лихорадка однократно	Клинико-гематологическая ремиссия	–
54	15 лет	Мужской	1	30	151	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
55	6 месяцев	Мужской	1,25	30	249	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
56	3 месяца	Женский	2	18	248	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
57	8 лет	Женский	1	25	194	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
58	7 лет	Женский	1,8	11	335	Лихорадка однократно, рвота	Клинико-гематологическая ремиссия	–
59	11 лет	Мужской	2	4	158	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
60	9 лет	Мужской	1,7	25	385	–	Неполная ремиссия	–
61	6 лет	Мужской	2	15	274	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–
62	7 лет	Женский	2	0	164	–	Клинико-гематологическая ремиссия	–

ремиссия (отсутствие геморрагического синдрома при сохранении уровня тромбоцитов менее 50 × 10^9/л). И только у 10 (16,1 %) пациентов сохранялись клинические проявления заболевания и выраженная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов ниже 30 × 10^9/л), потребовавшие в дальнейшем назначения глюкокортикоидов.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что препарат И.Г. Вена является высокоэффективным и наиболее безопасным в терапии ИТП у детей и может быть рекомендован к применению у пациентов раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.Ю., Сосков Г.И., Плахута Т.Г., Агеенкова Э.В. Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Педиатрия 2009;88(4):125–34. [Petrov V.Yu., Soskov G.I., Plakhuta T.G., Ageenkova E.V. Modern understanding of the pathophysiology and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatriya = Pediatrics 2009;88(4):125–34. (In Russ.)].
2. Harrington W.J., Minnich V., Hollingsworth J.W., Moore C.V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951;38(1):1 –10.
3. Shulman N.R., Marder V.J., Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopicstudies. Ann N Y Acad Sci 1965;124(2):499–542.
4. van Leeuwen E.F., van der Ven J.T., Engelfriet C.P., von dem Borne A.E. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood 1982;59(1):23–6.
5. McMillan R., Wang L., Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). J Thromb Haemost 2003;1(3):485–91.
6. Brighton T.A., Evans S., Castaldi P.A. et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigenspecific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. Blood 1996;88(1):194–201.
7. Cines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346(13):995–1008.
8. Петров В.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза, клинического течения и терапии острой тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2005. 43 с. [Petrov V.Yu. Modern aspects of etiology and pathogenesis, clinical course and treatment of acute thrombocytopenic purpura in children. Thesis abstract of… Ph. D. Med. Moscow, 2005. 43 p. (In Russ.)].
9. Lazarus A.H., Crow A.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. Transfus Apher Sci 2003;28(3):249–55.
10. Kattamis A.C., Shankar S., Cohen A.R. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J Pediatr 1997;130(2):281–3.
11. Summary of product characteristics. Available at: http://www.biogenetech.co.th/wpcontent/uploads/2011/10/IgVena_PI0605_E1002_rev.01.pdf.

Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
3 ТОМ 3 2016

Мастер-класс по нутритивной поддержке в рамках Конгресса SIOP Asia – 2016: Азия–Россия – видим проблемы, знаем решение

К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, Е.О. Варфоломеева, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: *Кирилл Игоревич Киргизов info@nodgo.org*

В статье представлена информация по прошедшему в рамках Конгресса SIOP Asia – 2016 мастер-классу по нутритивной поддержке. Во время мастер-класса среди 92 специалистов было проведено анкетирование по актуальным вопросам оказания нутритивной поддержки детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Результаты анкетирования показали высокую заинтересованность специалистов в данном вопросе и зачастую низкую степень распространения современных методов нутритивной поддержки, что обусловливает необходимость проведения образовательных программ.

Ключевые слова: *дети, нутритивный статус, нутритивная поддержка, мастер-класс, улучшение помощи*

Workshop on nutritional support during the SIOP Asia Congress – 2016: Asia–Russia – see the problem, know the solution

K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova, E.O. Varfolomeeva, 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

Article reflects the information on the workshop on nutritional support during the SIOP Asia Congress – 2016. A total of 92 physicians answered the actual questions of nutritional support for children with hematological and oncological diseases. Results showed high involvement of physicians to this question, low extent of modern methods of nutritional support and need of educational programs.

Key words: *children, nutritional status, nutrition support, master class, care optimization*

Актуальность

Сегодня все большее внимание уделяется вопросам нутритивного статуса (НС) и нутритивной поддержки (НП) в детской гематологии-онкологии [1], которые активно обсуждаются на различных научных форумах. Не стал исключением и прошедший в Москве 25–28 мая Конгресс SIOP Asia – 2016 (Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology – Азиатское подразделение Международного общества детской онкологии), ведь вопросы НС и НП для азиатского региона в настоящее время стоят крайне остро [2]. Вовлечение всех специалистов, оказывающих помощь детям с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями, в процесс проведения НП является необходимым условием для успешного исхода лечения [3], в связи с чем на Конгрессе этому было уделено особое внимание.

Так, 25 мая, в первый день Конгресса SIOP Asia – 2016, состоялся мастер-класс по НП, нацеленный на развитие данного направления в странах Азии и России. Тренерами выступили Бриджеш Арора (Индия), Елена Ладас (США), Светлана Варфоломеева (Россия) и Пол Роджерс (Канада).

Задачи проведения мастер-классов по НП на конгрессах SIOP Asia:

- повышение уровня знаний о практических стандартах НП врачей гематологов-онкологов и диетологов, обеспечивающих уход за детьми с онкологическими заболеваниями;
- формирование местных стандартов оказания медицинской помощи в отношении энтерального питания (ЭП) и НП;
- распространение практических знаний по улучшению НП в медицинских центрах в странах с ограниченными ресурсами;
- определение направлений исследовательского сотрудничества между странами посредством Комитета по НП SIOP.

Всего в мастер-классе приняли участие более 500 специалистов. Традиционно мы провели анкетирование о качестве представляемого материала среди слушателей. Мастер-класс получил одну из самых высоких оценок на Конгрессе, средний балл – 4,84 (из 5 возможных).

Кроме того, мы провели анкетирование по актуальным вопросам оказания НП детям с гематологиче-

скими и онкологическими заболеваниями, в котором приняли участие 92 респондента.

Вопросы анкеты и ответы

Всего на вопросы анкеты ответили 69 специалистов из России и 23 респондента из-за рубежа.

1. Используется ли в вашей клинике ЭП?

На данный вопрос утвердительно ответили все зарубежные и практически все отечественные респонденты. Лишь один делегат из России отметил отсутствие данного направления в их центре.

2. Сколько пациентов одновременно получают ЭП в вашей клинике (в процентах)?

По данному вопросу ситуация оказалась практически одинаковой. Делегаты из России ответили, что в среднем число пациентов, получающих ЭП, составляет 25,7 %, а представители стран Азии – 20 %.

3. Используются ли назогастральные зонды в вашей клинике? Если да, то у скольких детей они установлены (в процентах)?

Все делегаты из-за рубежа и большинство (93 %) респондентов из России отметили, что в их клиниках используют назогастральные зонды. При этом доля детей с назогастральными зондами за рубежом оказалась невысокой и составила в среднем 4,7 %, в то время как в России данный показатель достиг 9,2 %.

4. Используются ли гастростомы в вашей клинике? Если да, то у скольких детей они установлены (в процентах)?

По данному вопросу делегаты из стран Азии и России продемонстрировали единодушие – в 50 % зарубежных и отечественных клиник имеется опыт применения гастростом. Однако анкетирование показало, что в среднем гастростомы установлены лишь у 3,3 % детей.

5. Как относятся родители пациентов вашей клиники к проведению ЭП, установке назогастральных зондов и гастростом?

Все зарубежные респонденты отметили, что родители относятся положительно к проведению ЭП и установке назогастральных зондов и гастростом. В России же почти 30 % родителей негативно расценивают установку назогастральных зондов, гастростом и в целом проведение ЭП.

6. Какие у Вас пожелания по развитию направления НП?

Респонденты пожелали и дальше развивать направление НП, предложили больше работать над вкусовыми характеристиками предлагаемых продуктов. Все респонденты отметили необходимость регулярного проведения мастер-классов по данному вопросу и издания информационных материалов для врачей и родителей, а также пожелали успехов в нелегком деле помощи детям с самыми тяжелыми заболеваниями.

Заключение

На сегодняшний день оценка НС и проведение НП являются важными аспектами в достижении успеха в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей в России и странах Азии. Для нашей страны, как и для азиатского региона, характерна недостаточная информированность о современных подходах к оказанию НП и методах установки назогастральных зондов и гастростом. Таким образом, можно сделать вывод, что в России и странах Азии крайне актуальным является проведение образовательных программ по оценке НС и проведению НП.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;24(8):CD003298.

2. 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.

3. 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.

Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
НОДГО
3 ТОМ 3 2016

Случай успешной терапии ритуксимабом вторичного гемолитико-уремического синдрома у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А. Пристанскова[1], К.И. Киргизов[1, 2], Н.В. Сидорова[1], В.В. Константинова[1], А.Е. Буря[1], Е.В. Скоробогатова[1]
[1]ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;
[2]ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: *Екатерина Андреевна Пристанскова eprist82@mail.ru*

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является редким, но крайне неблагоприятным мультифакториальным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Затрудняют диагностику ТА-ТМА неспецифичность клинических признаков и гистологической картины, а также частое ее возникновение на фоне других осложнений ТГСК. В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению ТА-ТМА. В данной работе представлен клинический случай манифестации ТА-ТМА в виде гемолитико-уремического синдрома у пациента с 4-й ремиссией острого лимфобластного лейкоза на ранних сроках после повторной аллогенной ТГСК. Показана возможность успешной терапии с помощью препарата ритуксимаб со стабилизацией состояния и разрешением ТА-ТМА.

Ключевые слова: *трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гемолитико-уремический синдром, ритуксимаб, дети*

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-61-65

The case of successful therapy with rituximab secondary hemolytic-uremic syndrome in a patient after the second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

E.A. Pristanskova[1], K.I. Kirgizov[1, 2], N.V. Sidorova[1], V.V. Konstantinova[1], A.E. Burya[1], E.V. Skorobogatova[1]
[1]Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;
[2]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

Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is rare but very unfavour multifactorial complication of allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Diagnostics of TA-TMA complicated by non-specificity of clinical signs and histological picture, as well as its frequent appearance in the background of other complications of HSCT. Currently there are no clear recommendations for TA-TMA treatment. This clinical case demonstrates manifestation of TA-TMA as hemolytic-uremic syndrome at the patient in 4th remission of acute lymphoblastic leukemia on the early stages after the second allogenic HSCT. Possibility of successful rituximab therapy with condition stabilization and TA-TMA resolving demonstrated.

Key words: *transplant-associated thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation, hemolytic-uremic syndrome, rituximab, children*

Актуальность

Трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является редким, но грозным осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Клиническая картина данного осложнения зависит от органа-мишени. Описаны развитие перикардита, поражение почек в виде гемолитико-уремического синдрома (ГУС), головного мозга и кишечника [1–3]. Зачастую ТА-ТМА может протекать под «маской» других состояний, вызванных токсичностью препаратов и характерных для раннего посттрансплантационного периода, таких как замедленное восстановление гемопоэза, инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисфункция почек и неврологические нарушения [4]. У большинства пациентов после ТГСК отмечаются подобные осложнения, что затрудняет диагностику ТА-ТМА и вследствие чего в литературе наблюдается большой разброс данных о частоте встречаемости этого состояния: от 0,5 до 63,6 % [5].

Диагностика

Две рабочие группы: Комитет по изучению токсичности сети центров клинических исследований в обла-

сти трансплантации крови и костного мозга (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee – BMT CTN TC) и Международная группа по разработке критериев постановки диагноза тромботической микроангиопатии (International Working Group Definition for thrombotic microangiopathy – IWGD) предложили свои диагностические критерии ТА-ТМА [5].

Диагностические критерии BMT CTN TC:

1. Фрагментация эритроцитов и двукратное увеличение числа шизоцитов в мазке крови.
2. Возрастание уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по нормам конкретной лаборатории.
3. Необъяснимая по другим причинам почечная и/или неврологическая симптоматика.
4. Отрицательные прямая и непрямая пробы Кумбса.

Диагностические критерии IWGD:

1. Увеличение количества шизоцитов более чем в 2 раза в периферической крови.
2. Впервые возникшая прогрессирующая тромбоцитопения с уменьшением числа клеток до менее 5 тыс. в 1 мкл или снижение на 50 % и более от предыдущего значения.
3. Внезапное и стойкое увеличение уровня ЛДГ.
4. Снижение гемоглобина или повышение трансфузионной зависимости.
5. Снижение гаптоглобина в периферической крови.

Кроме того, ряд исследователей считают ранними признаками ТА-ТМА протеинурию и артериальную гипертензию [6].

Патогенез, факторы риска и дифференциальная диагностика

Патогенез ТА-ТМА до сих пор изучен недостаточно. Основой процесса исследователи считают эндотелиальное повреждение, которое может быть вызвано сразу несколькими факторами: острой РТПХ, применением в качестве иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина, а также инфекциями. Эти процессы связаны с высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-3, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма), гибелью эндотелиоцитов, адгезией лейкоцитов, активацией тромбоцитов и запуском коагуляционного патологического каскада [5]. Посттрансплантационное эндотелиальное повреждение бывает редко связано с дефицитом ADAMTS-13 [7], однако некоторые исследователи полагают, что большинство пациентов имеют некритично сниженный его уровень после кондиционирования в течение нескольких недель, но без изменения активности металлопротеиназы [8].

В ряде работ было показано, что наиболее значимыми факторами риска развития ТА-ТМА являлись острая РТПХ III–IV степени [5, 9], высокий уровень концентрации такролимуса (более 25 нг/мл), инвазивный аспергиллез, предшествующие аллогенные ТГСК, режим кондиционирования, включающий препараты тиотепа, флударабин, бусульфан и тотальное облучение тела [5]. Зачастую больные с опухолями лимфоидной природы более подвержены развитию ТА-ТМА в сравнении с пациентами с новообразованиями миелоидного ростка. Менее значимыми факторами риска развития ТА-ТМА являются реактивация цитомегаловирусной инфекции и применение сиролимуса [5].

Гистологическая картина при ТА-ТМА (миксоидное утолщение интимы с отслойкой от базальной мембраны, окклюзия сосудов вследствие осаждения фибрина) сходна с таковой при классической тромботической тромбоцитопении (ТТП) и ГУС, но при ТА-ТМА крайне редко встречаются системные тромбозы [10].

На сегодняшний день дифференциальная диагностика ТА-ТМА крайне затруднена, но играет решающую роль при назначении терапии. Дифференциальная диагностика проводится со следующими состояниями [11]:

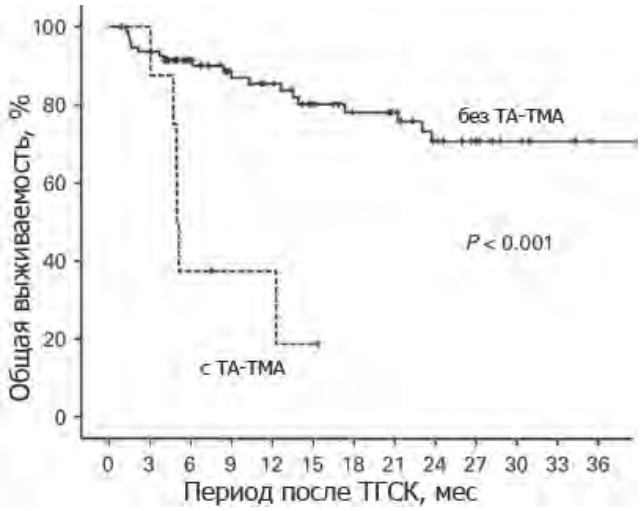
- атипичный ГУС, причиной возникновения которого является генетическое или приобретенное нарушение регуляторных белков системы комплемента и, соот-ветственно, изменение концентрации в плазме крови компонентов C3 и C4, фактора H и антител к нему;
- ТТП, для которой характерны снижение уровня ADAMTS-13 менее чем на 5–10 % с дефицитом металлопротеиназы и манифестация, связанная с инфекцией;
- инфекционно-обусловленный ГУС (геморрагические штаммы *Escherichia coli, Shigella dysenteriae* (тип 1), *Citrobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*).

Лечение

В настоящее время четких рекомендаций по лечению ТА-ТМА не существует [12]. Принимая во внимание связь между приемом ингибиторов кальциневрина и развитием ТА-ТМА, очевидным является необходимость отмены этих препаратов. Проведение плазмообмена и назначение глюкокортикостероидов, успешно применяемых в терапии ТТП, при возникновении ТА-ТМА не является оправданным – ответ на плазмаферез наблюдается менее чем в 50 % случаев, а летальность зачастую превышает 80 % [12]. В литературе описываются единичные случаи успешного лечения ТА-ТМА винкристином, глюкокортикостероидами, тиклопидина гидрохлоридом [13, 14], экулизумабом [15] и ритуксимабом [12]. Общая выживаемость пациентов с/без ТА-ТМА представлена на рисунке.

Описание случая

Ребенок (мальчик), 15 лет, на момент развития ТА-ТМА находился на лечении с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз», который впервые был установлен в мае



Общая выживаемость пациентов с/без ТА-ТМА, по данным J. Labrador et al. [5]

2003 г. в возрасте 3 лет, после лечения была достигнута первая ремиссия. Первый поздний изолированный тестикулярный рецидив слева был зафиксирован в сентябре 2006 г., пациент получил противорецидивное лечение с достижением полного ответа (2-я ремиссия). Второй поздний изолированный костномозговой рецидив был зафиксирован в январе 2012 г., у пациента отмечалось рефрактерное течение заболевания в виде отсутствия ремиссии после 4 блоков терапии. Третья полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в сентябре 2012 г. (противорецидивный протокол Appendix V). В июле 2013 г. пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с использованием TCRα/β/CD19-деплеции трансплантата. Режим кондиционирования включал треосульфан, флударабин, тиотепу и антитимоцитарный глобулин. У пациента было зафиксировано раннее восстановление лейкопоэза, выраженных побочных эффектов не отмечалось. В связи с высоким риском рецидива и снижением числа донорских $CD3^+$-клеток пациенту вводились донорские лимфоциты, что способствовало восстановлению пула донорских клеток до нормальных значений. Несмотря на это в апреле 2014 г. был диагностирован третий комбинированный рецидив с поражением костного мозга, селезенки, печени и почек. Пациент ответил на экспериментальную терапию в составе модифицированных блоков на основе протокола ALL-MB-2015 и в январе 2015 г. констатирована 4-я полная клинико-гематологическая ремиссия.

В апреле 2015 г. была выполнена повторная аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Режим кондиционирования включал тотальное облучение тела в дозе 4 Гр, введение препаратов бусульфан (12,8 мг/кг), флударабин (150 мг/м2), тимоглобулин (2,5 мг/кг). В качестве профилактики РТПХ использовались циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут на +3-й и +4-й дни и циклоспорин в дозе 1 мг/кг/сут с +8-го дня. Кондиционирование проводилось на фоне стандартной сопроводительной терапии, выраженных побочных реакций не наблюдалось. Донор и пациент были совместимы по группе крови, резус-фактору и резус-фенотипу.

В раннем посттрансплантационном периоде у пациента с +24-го по +40-й день наблюдалась рефрактерная фебрильная лихорадка, а с +36-го дня появилась распространенная пятнисто-папулезная сыпь, что было расценено как проявление острой РТПХ. В целях лечения указанных выше осложнений пациенту проводилась массивная противоинфекционная терапия, для подавления нежелательных реакций циклоспорин был заменен на сиролимус, а с +40-го дня вводился метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут с положительным ответом в виде купирования лихорадки и редукции сыпи. Из инфекционных осложнений необходимо также отметить виремию цитомегаловирусной инфекции с +55-го по +84-й день (максимальное число копий – 3,5 тыс/мл), разрешившуюся на фоне введения фоскавира.

Восстановление лейкопоэза произошло на +27-й день от ТГСК (ребенок находился в ремиссии без признаков отторжения), а на +33-й день у пациента отмечалось самостоятельное увеличение уровня тромбоцитов до 78 тыс/мкл. Но уже с +43-го дня зафиксировано выраженное снижение уровня тромбоцитов до 10 тыс/мкл. При этом отмечалось значимое увеличение числа лейкоцитов в периферической крови до 25 тыс/мкл с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, уровень гемоглобина был в пределах нормы.

С +26-го по +33-й день у пациента отмечалась макрогематурия, что было расценено как проявление геморрагического цистита (не ВК-вирусной этиологии, посев мочи роста не дал). Проводилась симптоматическая терапия (с эффектом). С +43-го дня отмечались волнообразное умеренное ухудшение показателей функции почек с максимальным нарастанием мочевины до 8,1 ммоль/л, креатинина до 150 мкмоль/л, олигурия и отечный синдром. Нормализация состояния была достигнута паузой в приеме нефротоксичных препаратов (в том числе сиролимуса). На +50-й день зафиксирован повторный эпизод массивной макрогематурии с тяжелым анемическим синдромом на +55-й день, что потребовало трансфузии эритроцитной взвеси.

По результатам проведенного обследования у пациента выявлены: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, шизоцитоз (до 29 ‰), ретикулоцитоз (до 98 ‰), десятикратное увеличение уровня ЛДГ, выраженное снижение гаптоглобина, нарушение функции почек с ростом мочевины и креатинина (более 3 нормальных значений), отрицательные прямая и непрямая пробы Кумбса, ADAMTS-13 в сыворотке крови – 60 % от нормы, антитела к фактору Н – 66 %, нормальные значения компонентов С3 и С4 системы комплемента, высокая суточная протеинурия, увеличение размеров почек при ультразвуковом исследовании.

Таким образом, у данного пациента диагностировано течение ТА-ТМА в виде вторичного ГУС. В терапии пациента была предпринята отмена препаратов, спо-

собствующих развитию ГУС (сиролимус, вориконазол, валацикловир, бисептол), начато введение дефибротида в дозе 15 мг/кг/сут, дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг/сут с последующей конвертацией на метилпреднизолон в дозе 1,5 мг/кг/сут в качестве базовой иммуносупрессии с учетом предшествующей острой РТПХ. Выполнялась массивная заместительная терапия свежезамороженной плазмой (СЗП) в течение 6 дней. Проведение плазмафереза было технически затруднено в связи со статусом пациента. На фоне принятых мер отмечалась положительная динамика в виде снижения ЛДГ практически до нормальных значений, купирования гематурии. Однако у пациента по-прежнему сохранялись гипофункция трансплантата, шизоцитоз, низкие значения гаптоглобина и умеренная почечная дисфункция. В последующем наблюдалось волнообразное течение состояния с возникновением второй волны выраженного гемолиза с падением уровня гемоглобина до 61 г/л к +106-му дню. Кроме того, было зафиксировано увеличение уровня ЛДГ, нарастание шизоцитоза и гиперазотемии в периферической крови. Продолжали введение дефибротида и СЗП. Была предпринята попытка введения внутривенных иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг, без выраженного эффекта.

С учетом отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии была предпринята попытка введения препарата ритуксимаб в дозе 375 мг/м² на +124-й и +131-й дни. После первого же введения препарата были восстановлены функции трансплантата (тромбоциты – 100 тыс/мкл) и почек (снижение мочевины и креатинина, исчезновение протеинурии и микрогематурии), купированы признаки гемолиза, шизоцитоз и ретикулоцитоз, а также нормализовался уровень ЛДГ. Период наблюдения составил 12 мес после первого эпизода ГУС. Состояние пациента остается стабильным, признаков рецидива основного заболевания и ТА-ТМА (ГУС) не зафиксировано, трансплантат функционирует, функция почек сохранна.

Обсуждение

Приведенный клинический пример показывает, что ТА-ТМА является полиэтиологичным заболеванием. У пациента отмечалось множество факторов развития ТА-ТМА: опухоль лимфоидной природы, повторная аллогенная ТГСК, режим кондиционирования с использованием тотального облучения тела и препаратов бусульфан и флударабин. Кроме того, в посттрансплантационном периоде применялись ингибиторы кальциневрина, циклофосфамид, у пациента отмечались течение острой РТПХ и инфекционные осложнения. Манифестация ГУС была связана с назначением препарата сиролимус (концентрация в крови не превышала нормальные значения).

Диагноз был установлен на основании сочетания клинической картины и показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Необходимо отметить, что картина ТА-ТМА соответствовала диагностическим критериям. Клинический пример показал неэффективность заместительной терапии СЗП и введения глюкокортикостероидов. Купирование же состояния было достигнуто введением ритуксимаба, хотя механизм действия препарата в терапии ТА-ТМА до сих пор непонятен [6]. Клинический пример показывает важность учета факторов риска у пациентов с повторными ТГСК. Данный опыт может помочь специалистам трансплантационных центров в выборе диагностических алгоритмов и вариантов лечения при подозрении на ТА-ТМА.

Заключение

ТА-ТМА в настоящее время остается плохо изученным осложнением ТГСК с мультифакториальными патогенезом и клинической картиной. Диагностика этого состояния крайне затруднительна, а эффективных доказанных методов терапии не описано, в связи с этим при ТА-ТМА высока летальность. Авторы продемонстрировали возможность эффективной терапии этого грозного осложнения препаратом ритуксимаб, что может быть одним из новых показаний к его применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lerner D., Dandoy C., Hirsch R. et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. Bone Marrow Transplant 2014;49(6):862–3.
2. Inamoto Y., Ito M., Suzuki R. et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. Bone Marrow Transplant 2009;44(1):43–9.
3. Fujino M., Kim Y., Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. Bone Marrow Transplant 2007;39(6):367–72.
4. Batts E.D., Lazarus H.M. Diagnosis and treatment of transplantation-associated throm-botic microangiopathy: real progress or are we still waiting? Bone Marrow Transplant 2007;40(8):709–19.
5. Labrador J., López-Corral L., López-Godino O. et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):684–90.
6. Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation–associated thrombotic microangiopathy. Blood 2011;118(6):1452–62.
7. Vesely S.K., George J.N., Lammle B. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic throm-bocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blood 2003;102(1):60 –8.
8. Kentouche K., Zintl F., Angerhaus D. et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in the course of stem cell transplantation. Semin Thromb Hemost 2006;32(2):98–104.
9. Cho B.S., Min C.K., Eom K.S. et al. Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008;41(9):813–20.
10. Goyama S., Takeuchi K., Kanda Y. et al. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. Bone Marrow Transplant 2012;47(9):1243–5.
11. Besbas N., Karpman D., Landau D. et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 2006;70(3):423–31.
12. Ostronoff M., Ostronoff F., Calixto R. et al. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. Bone Marrow Transplant 2007;39(10):649–51.
13. Mateos J., Pérez-Simón J.A., Caballero D. et al. Vincristine is an effective therapeutic approach for transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Bone Marrow Transplant 2006;37(3):337–8.
14. Ohno E., Ohtsuka E., Iwashita T. et al. Hemolytic uremic syndrome following autol-ogous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 1997;19(10):1045–7.
15. Okano M., Sakata N., Ueda S., Takemura T. Recovery from life-threatening trans-plantation-associated thrombotic microangiopathy using eculizumab in a patient with very severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2014;49(8):1116–8.

Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
НОДГО
3 ТОМ 3 2016

Случай развития адренокортикальной аденомы у 14-летнего мальчика

Н.Г. Ускова[1], И.С. Клецкая[2], Т.В. Шаманская[1], Д.Ю. Качанов[1], Г.В. Терещенко[1], Е.В. Феоктистова[1], А.Б. Сугак[1], Т.В. Басалай[1], Ю.Н. Ликарь[1], Е.В. Райкина[1], И.В. Мерсиянова[1], С.Р. Варфоломеева[1]

[1]ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
[2]ФГБУ РДКБ Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: *Ирина Семеновна Клецкая ikletskaya@gmail.com*

A case of adrenal cortical adenoma in 14-year-old boy

N.G. Uskova[1], I.S. Kletskaya[2], T.V. Shamanskaya[1], D.Yu. Kachanov[1], G.V. Tereshchenko[1], E.V. Feoktistova[1], A.B. Sugak[1], T.V. Basalay[1], Yu.N. Likar[1], E.V. Raykina[1], I.V. Mersiyanova[1], S.R. Varfolomeeva[1]

[1]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;
[2]Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Описание случая

Пациент (мальчик), 14 лет, при проведении планового диспансерного осмотра по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости было выявлено образование правого надпочечника размерами до 3 см. Какой-либо клинической симптоматики не наблюдалось. При поступлении жалоб на самочувствие не было.

В отделении было проведено обследование, направленное на уточнение анатомической локализации и характера образования, оценку распространенности процесса и выявление наличия дополнительных клинических симптомов, на которые родители могли не обратить внимания.

УЗИ выявило образование в области правого надпочечника с четкими контурами, тонкой эхогенной капсулой, неправильной формы, неоднородной структуры, слабо васкуляризированное, размерами 40 × 24 × 32 мм. Компьютерная томография (КТ) подтвердила наличие образования с активным неоднородным накоплением контраста (при сравнении в динамике проведенных исследований, выполненных с интервалом в 3 мес, роста опухоли отмечено не было), инвазии в окружающие ткани и увеличения регионарных лимфатических узлов; отдаленных метастазов выявлено не было (рис. 1). Мониторинг артериального давления, эндокринологический осмотр и исследование гормонального статуса (тиреотропный гормон, тироксин, адренокортикотропный гормон (АКТГ), ренин, кортизол) патологию не выявили. Показатели нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина оставались в пределах возрастных значений.

Дополнительно была выполнена сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, которая показала наличие очагового накопления радиофармпрепарата низкой интенсивности в проекции образования правого надпочечника, которое не было выявлено на планарных снимках, однако документировалось при выполнении однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ).

Суммируя лабораторные данные и результаты визуализационных методов исследования, учитывая возраст ребенка и локализацию образования, был проведен дифференциальный диагноз между опухолями коры надпочечника (адренокортикальными опухолями) и нейрогенными опухолями. Учитывая тот факт, что низкая метаболическая активность опухоли надпочечника не могла являться убедительным доказательством нейрогенной природы образования, было принято решение о выборе открытого хирургического доступа. Оперативное вмешательство было выполнено в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии справа с биопсией регионального (паракавального) лимфатического узла, выявленного во время операции.

Гистологическое исследование показало наличие ткани надпочечника с исходящей из него узловой опухолью. Неопластическая ткань преимущественно трабекулярно-гнездного строения, встречались также псевдожелезистые и альвеолярные структуры и поля с выраженным миксоматозом (рис. 2). Элементы опухоли среднего раз-

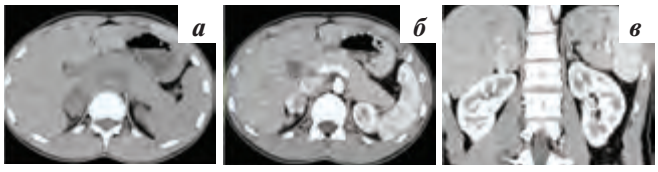


Рис. 1. *КТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением: а – нативное исследование – забрюшинно в области правого надпочечника выявляется мягкотканое образование однородной структуры с четкими ровными контурами; б, в – артериальная фаза исследования – отмечается выраженное неравномерное накопление контрастного вещества тканями образования*

мера, полигональной формы, с эозинофильной (в части клеток – оптически пустой или вакуолизированной) цитоплазмой (рис. 3 и 4). Ядра относительно мономорфные, округлой или овоидной формы, с крупноглыбчатым хро-

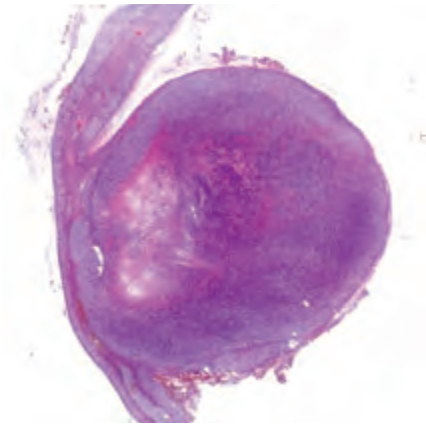


Рис. 2. *Исходящая из надпочечника узловая опухоль с очаговым миксоматозом. Окраска гематоксилином и эозином, × 10*

матином и одним базофильным ядрышком. Строма была представлена тонкими фиброваскулярными септами. Митотическая активность не определялась. Признаки сосудистой инвазии отсутствовали, капсула была интактна на всем протяжении. В исследованных лимфатических узлах признаки метастатического поражения отсутствовали.

Было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к Inhibin, MelanA, Pancytokeratin, CK18, CK19, SMA, S100, Synaptophysin, ChromograninA, Ki-67. Выявлена фокальная экспрессия опухолевыми клетками MelanA (рис. 5), Synaptophysin, реакция с остальными антителами негативная. Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 составил 5–7 % (рис. 6).

Гистологическое заключение: адренокортикальная аденома (по 0 баллов по шкалам L.M. Weiss, H. van Slooten et al. и J.A. Wienike et al.). Код по Международной классификации онкологических заболеваний (ICD-O) – 8370/0.

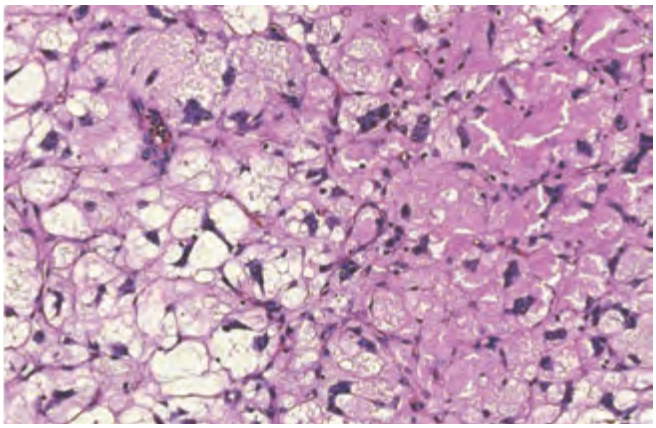


Рис. 4. *Неопластические клетки с обильной оптически пустой или вакуолизированной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, × 200*

Таким образом, был уставлен диагноз «адренокортикальная аденома справа». С учетом гистологического диагноза было выполнено исследование, направленное на поиск мутаций гена p53 методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Мутации не обнаружены. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует один из вариантов адренокортикальных опухолей у детей, которые являются крайне редкими (0,2 % всех педиатрических опухолей) [1]. Отмечено 2 пика заболеваемости: первые 5 лет жизни и значительно реже – подростковый возраст [2]. Клиническая картина обусловлена типом опухоли: от бессимптомного течения и выявления опухоли как случайной находки или пальпируемого образования в брюшной полости до клинических проявлений эндокринологического характера (вирилизация, изолированный синдром Ку-

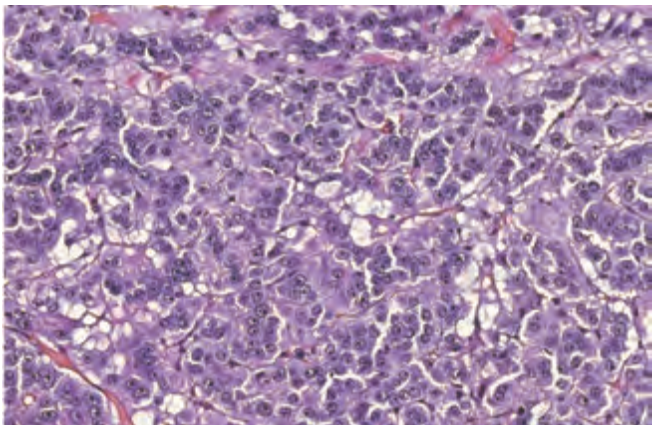


Рис. 3. *Ткань опухоли трабекулярно-гнездного строения, клетки среднего размера, с эозинофильной, местами вакуолизированной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, × 200*

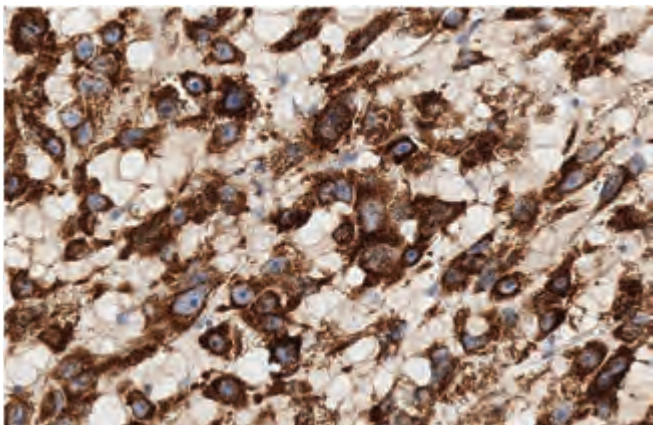


Рис. 5. *Иммуногистохимическое исследование: экспрессия MelanA в клетках опухоли, × 400*

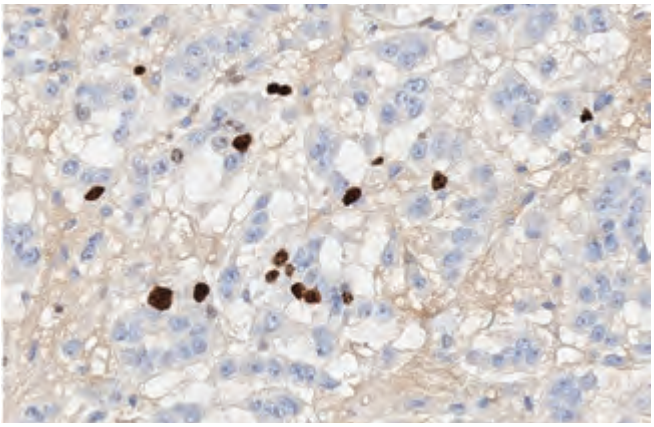


Рис. 6. *Иммуногистохимическое исследование: уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 5–7 % (низкий), × 400*

Таблица 1. *Гистологические критерии по шкале L.M. Weiss*

№ п/п	Гистологический критерий
1	Высокое ядерно-цитоплазматическое отношение
2	Более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении × 400
3	Наличие атипичных митозов
4	Менее 25 % опухоли представлено светлыми клетками
5	Диффузный паттерн (более 33 % опухоли)
6	Наличие некрозов
7	Инвазия вен (в стенке сосуда есть мышечный слой)
8	Инвазия синусоидов (в стенке сосуда нет мышечного слоя)
9	Инвазия капсулы

Примечание. *Наличие 3 и более критериев коррелирует со злокачественностью.*

Таблица 2. *Гистологические критерии по шкале H. van Slooten et al.*

№ п/п	Гистологический критерий	Взвешенное значение
1	Распространенные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, обезыствление)	5,7
2	Потеря нормальной структуры	1,6
3	Ядерная атипия (умеренная/значительная)	2,1
4	Гиперхромия ядер (умеренная/значительная)	2,6
5	Аномальные ядрышки	4,1
6	Митотическая активность (2 митоза и более в 10 полях зрения при увеличении × 400)	9,0
7	Инвазия сосудов или капсулы	3,3

Примечание. *Сумма баллов более 8 коррелирует со злокачественностью.*

шинга), артериальной гипертензии, вплоть до развития гипертонического криза. Гормонально неактивные опухоли встречаются реже (менее 10 %) и, как правило, у детей старшего возраста [3]. Дооперационное обследование должно включать методы визуализации (УЗИ, магнитно-резонансную томографию, КТ), которые необходимо использовать для анатомической характеристики образования, оценки его распространенности, подтверждения наличия/отсутствия отдаленных метастазов, а также оценку гормонального профиля и консультацию эндокринолога, контроль артериального давления.

При выявлении адренокортикальной опухоли рекомендовано выполнение лапаротомии и полное удаление образования без нарушения целостности капсулы. Следует избегать толстоигольной биопсии из-за угрозы разрыва опухоли [4]. Лапароскопия также связана с высоким риском разрыва опухоли и формированием перитонеального канцероматоза. Таким образом, открытая адреналэктомия является стандартом лечения [5].

Дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными адренокортикальными опухолями затруднителен. Ни один гистологический показатель изолированно не может свидетельствовать о злокачественности адренокортикальных опухолей. Для определения их злокачественного потенциала были разработаны многочисленные комплексные системы оценки, наиболее популярные из них представлены в табл. 1–3 [6].

Применение описанных в табл. 1–3 критериев для определения злокачественности опухолей коры надпочечников у детей ограниченно. При их использовании более 90 % педиатрических адренокортикальных опухолей интерпретируются как злокачественные, несмотря на то, что клинически они протекают благоприятно чаще, чем аналогичные образования у взрослых [7]. В связи с этим J.A.Wienike et al. (Armed Forces Institute of Pathology, USA – Институт патологии Вооруженных сил, США) разработали особую систему оценки злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей (табл. 4) [2]. В ее основе лежат как гистологические, так и макроскопические характеристики опухоли.

У пациентов с адренокортикальными опухолями показана высокая частота ассоциации с герминальными мутациями в гене *p53*. Частота выявления этих мутаций у данной категории больных может достигать 50 % [8]. В рамках современных рекомендаций по выявлению генетических синдромов, предрасполагающих к развитию злокачественных образований у детей, всем пациентам с адренокортикальными опухолями показано проведение исследования для исключения герминальных мутаций в гене *p53*. Данное правило может быть распространено и на пациентов детского возраста с доброкачественными вариантами опухолей коры надпочечников.

Таблица 3. *Критерии по шкале A.J. Hough et al.*

Критерий	Значение
Гистологический критерий	
Диффузный паттерн роста	0,92
Инвазия сосудов	0,92
Некроз опухолевых клеток	0,69
Фиброзные перегородки	1,00
Инвазия капсулы	0,37
Митотическая активность (1 митоз в 10 полях зрения при увеличении × 400)	0,60
Плеоморфизм (умеренный/высокий)	0,39
Негистологический критерий	
Масса опухоли более 100 г	0,60
Почечная экскреция 17-кетостероидов (10 мг/г креатинина в течение 24 ч)	0,50
Ответ на провокационную пробу с АКТГ (после внутривенного введения 50 мг АКТГ концентрация 17-гидроксистероидов возрастает вдвое)	0,42
Синдром Кушинга с вирилизацией (изолированная вирилизация или без клинических проявлений)	0,42
Потеря веса (5 кг за 3 мес)	2,00

Примечание. *Средний гистологический показатель для злокачественных опухолей составляет 2,91; образований с неопределенным злокачественным потенциалом – 1,00; доброкачественных опухолей – 0,17.*

Таблица 4. *Система оценки, разработанная J.A. Wienike et al.*

№ п/п	Критерий
1	Масса опухоли более 400 г
2	Размеры опухоли более 10,5 см
3	Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы
4	Инвазия полой вены
5	Инвазия вен
6	Инвазия капсулы
7	Наличие опухолевого некроза
8	Более 15 митозов в 20 полях зрения при увеличении × 400
9	Присутствие атипичных митозов

Примечание. *Наличие 0–2 критериев – доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз; 3 критериев – неопределенный злокачественный потенциал; более 3 критериев – злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein L., Gurney J.G. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. (eds.). Cancer and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, 1999. Pp. 139–147.
2. Wieneke J.A., Thompson L.D., Heffess C.S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: A clinicopathologic and immunophenotype analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol 2003;27(7):867–81.
3. Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Buyukpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. J Pediatr Surg 2001; 36(4):549–54.
4. Kardar A.H. Rupture of adrenal carcinoma after biopsy. J Urol 201;166(3):984.
5. Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N. et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery 2005;138(6):1078–86.
6. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of endocrine organs. Lyon: IARCPress, 2004. Pp. 139–142.
7. Dehnerand L.P., Hill D.A. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? Pediatr Dev Pathol 2000;12(4):284–91.
8. Wasserman J.D., Novokmet A., Eichler-Jonsson C. et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2015;33(6):602–9.

ОТ РЕДАКЦИИ

Мы уверены, что лечение злокачественных новообразований у детей перестало быть медицинской проблемой. Понимание значимости социальной поддержки ребенка и семьи в процессе лечения и по его окончанию является связующим звеном между врачами, благотворительными фондами и родительскими организациями. «Праздник жизни» в Республике Саха (Якутия) – один из примеров совместной работы родительской организации с врачами, пациентами и общественностью. Алёна относится к тем, о ком говорят: «Люди, которым не все равно». Понимание значимости семьи и ее роли в процессе лечения, помощь ребенку в развитии на каждом этапе жизни делает нас ближе друг к другу, а значит ближе к интересам ребенка. Мы надеемся, что и другие родительские организации и фонды захотят рассказать со страниц нашего журнала о своем опыте работы в регионах России и взаимодействии с врачами и семьями.

Главный редактор
профессор С.Р. Варфоломеева

«Праздник жизни» Алёны Атласовой

Деятельная и красивая Алёна Николаевна Атласова вызывает восхищение у всех, кто ее знает. Более 15 лет она возглавляет созданный ею благотворительный фонд «Праздник жизни», а также является народным депутатом Республики Саха (Якутия), любимой и любящей женой, счастливой мамой студентки Анны и школьника Марка.

Но вначале было горе... В 2000 г. у Алёны и ее мужа Михаила родился второй ребенок – долгожданный сын Алёша. В 9 месяцев он неожиданно заболел. Началась рвота и поднялась температура. Долго не могли поставить диагноз и магнитно-резонансная томография, выполненная после месяца лечения от другого заболевания, показала распространенную опухоль головного мозга. Требовалось хирургическое вмешательство, но операции такого уровня в Якутии не проводили. Молодые родители бросили все и уехали в другую страну, чтобы спасти сына. Прооперировали Алёшу в Японии, в Университетской клинике г. Ниигата. Дальнейшее лечение было тяжелым и продолжительным, проводили химио- и лучевую терапию. После возвращения в Россию случился рецидив, потом операция в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко... Спасти Алёшу не удалось. А саму Алёну тогда спасла любовь – любовь ближних к ней и ее любовь к жизни.

– Наша прежняя жизнь с супругом ушла вместе с Алёшей. Но надо было жить дальше, и мы собрали семейные деньги и учредили фонд, чтобы помогать другим. И я понимала родителей, которым было также тяжело, как мне, и хотела им помочь. Мы встречались с мамами, делились своими бедами и радостями, много плакали. И были те, кому еще можно было помочь – лечение, деньги, устройство быта. Так и родилась идея нашего фонда. И я поняла, что больше всего на первом этапе работы я помогала самой себе. Я переживала свое горе и верила, что все должно быть по-другому.

– Алёна, а как возникла идея такого искрящегося названия для фонда?

– Еще до того, как заболел наш Алёша, я была руководителем интернет-проекта, сделала сайт журнала «Праздник жизни». Это был журнал о стиле жизни, лучших местах, замечательных людях. После потери ребенка я не смогла вернуться к той работе, а название, как Вы отметили, пригодилось совсем для другого...

– Сейчас Ваш фонд известен и в России, и за рубежом, такая репутация... 15 лет труда, сила духа, результаты...

– Оглядываясь назад, сегодня я без ложной скромности могу утверждать, что наша организация прошла свой собственный путь. Мы чувствуем себя пионерами, все наши проекты направлены на развитие ребенка, потому что понимаем, что лечат не только лекарства. Самое главное, чтобы семья после такого тяжелого испытания вернулась к своей обычной жизни. У нас своя

специфика – большие расстояния, авиаперелеты очень дорогие, если ребенок заболел, а семья живет далеко от Якутска, нужны деньги, чтобы добраться до больницы, необходимо создать условия для жизни семьи во время длительного лечения. Если половина детей, чтобы получить лечение, выезжает в федеральные центры, надо поменять ситуацию, чтобы каждый житель России независимо от места проживания мог получать высококвалифицированную помощь на месте.

Сначала мы переоборудовали палату для маленьких пациентов в онкодиспансере, затем вместе с родителями добились перевода детей на лечение в более комфортные условия – в Национальный центр медицины (Якутск), теперь в отделении родители могут готовить, стирать, хранить продукты в морозильных камерах. Начинали мы с самого простого – стали устраивать праздники, затем, чтобы дети развивались, открыли Интернет-школу, обеспечили учащихся компьютерами, разработали программу инклюзивного образования, организовали летний круглосуточный лагерь, уже совершено 10 заездов и 3 последних из них – на Черное море, помогаем семьям, которым предстоит лечение в Москве... Так, шаг за шагом налаживаем для каждого, кому нужна помощь, его «Праздник жизни».

- А что самое сокровенное, из того, что вы успели сделать?

– На пожертвования жителей республики мы построили и открыли храм в честь иконы Божьей Матери «Целительница» в Национальном центре медицины. В самое трудное время наша семья приняла православие. И, конечно, вера облегчает жизнь тех, кто лечится и кто рядом. В первую очередь это отразилось на работе врачей, они должны лечить, а не служить жилеткой для психологической разгрузки родителей. Сейчас в храме ремонт и мне сказали, что там сделают роспись потолка, появятся ангелы, для меня это память о моем сыне.

– Совсем недавно Вы и подопечные Вашего фонда приняли участие в Конгрессе SIOP Asia – 2016 в Москве. Невозможно забыть, как ребята, победившие рак, – Дайя, Виталий, Альберт – вышли на сцену и спели вместе с выросшими и теперь здоровыми молодыми людьми из разных стран…

– Для меня это был счастливый момент! Я очень горжусь нашими ребятами, вопреки обстоятельствам и запретам они – студенты! И они – первые победители, ведь до 2000 г. смертность детей от онкологических заболеваний составляла у нас почти 100 %. Наши победители с нами с первых дней создания фонда, на конференции они получили огромную поддержку, поняли, что не одиноки и поверили в себя!

– Мне очень понравилось Ваше выступление на Конференции родительских и общественных организаций Международного общества детских онкологов (Childhood Cancer International) в рамках Конгресса. И было приятно видеть, как затаили дыхание слушатели из разных стран мира…

– Спасибо, для меня было одновременно приятно и волнительно второй раз ровно через 10 лет после Конгресса SIOP Asia в Шанхае быть модератором вместе с Бенсоном Пау из Гонконга. Тогда мы организовали участие в конференции заведующей отделением детской онкологии Елены Сергеевны Банщиковой, потому что очень важно, чтобы врачи не варились в собственном соку, а были в курсе всех новых достижений медицины. В этот раз уже у себя на родине мы обеспечили участие медсестры, наших победителей и их мам. Для меня важно рассказать, как живет и чем дышит наша родительская организация, а также узнать, как борются с раком в других странах. У всех есть своя специфика, но у нас много общего. Цифры, представленные родительскими организациями из Индии и Кореи, впечатляют своим охватом, потому что численность населения у них в сотни раз превышает нашу, в Якутии. И такой обмен опытом имеет практический смысл и дает веру в свои силы, помогает развиваться и продолжать «Праздник жизни».

– Спасибо!

Делегация благотворительного фонда «Праздник жизни» на Конгрессе SIOP Asia – 2016

Ведущая рубрики – журналист
Елена Станиславовна Вышинская

К 70-летию профессора Гюнтера Хенце

18 марта 2011 г. в Берлине руководитель комитета по науке в Бундестаге доктор E. Jürgen Zöllner, торжественно награждая профессора Гюнтера Хенце одной из высших степеней главного германского ордена «За заслуги перед Федеративной Республикой Германие», заявил следующее: «Вы внесли решающий вклад в создание и развитие немецкой и международной детской онкологии. Наряду с Вашими первостепенными достижениями врача, ученого и профессора высшей школы Вы имеете исключительные заслуги как перед университетской медициной Берлина, так и перед больными детьми во всем мире. Мы хотели бы удостоить Вас за Ваши достижения специальным наградным крестом на ленте ордена «За заслуги перед Федеративной Республикой Германие» и поблагодарить Вас за Вашу выдающуюся деятельность. Для меня сегодня большая честь от имени правительства ФРГ передать Вам этот крест «За заслуги» в качестве признания Ваших чрезвычайных достижений в лечении больных раком детей как в нашей стране, так и во всем мире».

Гюнтер Хенце родился 11 ноября 1945 г. в тяжелое послевоенное время в маленьком городке Вайльхайм в Верхней Баварии, но в шестимесячном возрасте он вместе с родителями переехал в Берлин. Гюнтер с детства очень любил музыку и собирался стать музыкантом. Однако в предпоследний школьный 1964 г. он перенес туберкулез, длительно находился в больнице и наблюдал за работой врачей как пациент. Тогда им и было принято решение стать врачом. С 1965 по 1971 г. он учился на медицинском факультете Свободного Университета им. Рудольфа Вирхова в Западном Берлине. И в последний год в гимназии, и позже, уже в студенческие годы, серьезное увлечение Гюнтера музыкой заставляло его постоянно колебаться в выборе между медициной и искусством. Да, может быть он и стал бы хорошим и даже очень известным профессиональным музыкантом, но невозможно даже себе представить, что потеряла бы детская онкология, если бы Гюнтер Хенце в молодости сделал выбор в пользу музыки. В 1972 г. он защитил кандидатскую диссертацию и получил ученую степень доктора медицины. В этот же год он начал работать ассистентом городской больницы им. Рудольфа Вирхова, продолжая резидентуру в клинике детских болезней. 22 декабря 1976 г. медицинская палата Западного Берлина признала его как врача-педиатра. С этого времени и до своего ухода на пенсию в 2011 г., т. е. более 30 лет, Гюнтер работал в отделении детской онкологии/гематологии в одной и той же клинике, в одном и том же городе.

Сначала Гюнтер Хенце трудился под руководством профессора Хансйорка Рима, создателя легендарного берлинского протокола лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и основоположника знаменитой научно-исследовательской группы BFM (Берлин–Франкфурт–Мюнстер). Рим сразу же поставил перед молодым ученым сложную и объемную задачу: вести планирование, учет, всю документацию и регулярный анализ мультицентровых терапевтических исследований в области лейкемии и неходжкинских лимфом в детском возрасте. Гюнтер блестяще справился с заданием и получил 2 важных результата, на годы вперед определивших развитие детской онкогематологии как в Германии, так и во всем мире.

Во-первых, он установил основные прогностические факторы при ОЛЛ и опубликовал свои результаты в виде работы „Die Prognose der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter in Abhängigkeit von Initialbefunden und Therapie. Eine Analyse von drei Therapystudien“ («Прогноз острой лимфобластной лейкемии в детском возрасте в зависимости от инициальных параметров и терапии. Анализ трех терапевтических исследований»). За эту работу в 1980 г. совместно с математиком Гансом-Иоахимом Лангерманном он получил приз благотворительного фонда „Kind-Philipp“, поддерживающего исследования в области лейкемии, а в 1982 г. блестяще защитил докторскую диссертацию. Таким образом, Гюнтер Хенце внес решающий вклад в создание рискадаптированной терапевтической концепции ОЛЛ, которая с 1977 г. стала стандартом лечения этого заболевания во многих странах мира.

Другой замечательный результат был связан с исследованиями в области неходжкинских лимфом. Длительное время все лимфомы и ОЛЛ лечились одинаково. Проводя свой анализ факторов риска, Гюнтер Хенце быстро выделил небольшую подгруппу пациентов с так называемыми зрелыми В-клеточными лейкемиями с экстремально плохим прогнозом на стандартной терапии. Он встретился с профессором Хабермальцем (Habermalz), лучевым терапевтом, который работал в Африке и лечил там больных лимфомой Беркитта. Он рассказал Гюнтеру, что размеры опухоли и лимфатических узлов, быстро уменьшавшиеся во время и непосредственно после сеанса лучевой терапии, так же быс-

тро восстанавливались на следующий день и становились даже больше к началу следующего сеанса. В 1981 г. Гюнтер анализировал гистограммы изменения количества ДНК в опухолевых клетках в зависимости от фазы клеточного цикла, полученные с помощью проточной цитофлуориметрии, у больных с обычной ОЛЛ и лейкемией/лимфомой типа Беркитта. Профиль этих гистограмм резко отличался при различных типах лейкемии особенно в S-фазе клеточного цикла. Анализируя все эти данные, Гюнтер Хенце придумал, разработал и предложил в 1981 г. специальную стратегию для В-клеточных неходжкинских лимфом и В-ОЛЛ, состоящую из коротких, сменяющих друг друга, блоков химиотерапии с применением алкилирующих соединений и метотрексата в высоких дозах и с интенсивным таймингом, и впервые сделал это заболевание излечимым для большинства больных.

Однако центральным моментом в научной деятельности Гюнтера Хенце стало лечение детей, больных лейкемией, с рецидивом заболевания. С 1983 г. он создал и стал руководителем серии мультицентровых исследований ALL-REZ BFM для лечения рецидивов ОЛЛ. Он обратился к очень сложной задаче, которая с самого начала не обещала легкого решения. Рецидивы лейкемии в то время имели практически безнадежный прогноз. Очень быстро для Гюнтера Хенце стала ясной необходимость трансплантации костного мозга как единственной возможности излечения для определенных подгрупп больных, и он создал, а затем в серии своих исследований оптимизировал концепцию комбинированного применения химиотерапии и трансплантации костного мозга у больных с рецидивами ОЛЛ. Результаты этих исследований были опубликованы в лучших высокорейтинговых медицинских журналах, а сами протоколы ALL-REZ BFM 85/87/90/95/2000 стали классической моделью грамотно организованных, эффективных, контролируемых мультицентровых исследований для врачей всех стран мира. За научные исследования в области рецидивов ОЛЛ у детей и подростков 20 февраля 1998 г. профессор Гюнтер Хенце был удостоен премии фонда Фрица-Акера (Fritz-Acker-Preis).

В 1984 г. профессор Рим стал руководителем Университетской клиники детской онкологии/гематологии в Ганновере, а молодой профессор Гюнтер Хенце в 1985 г. стал его официальным преемником – руководителем детской онкологии/гематологии в Западном Берлине. В течение первых 10 лет его отделение располагалось в Университетской клинике университета им. Рудольфа Вирхова в районе Западного Берлина Шарлоттенбург, но после объединения Берлина и этой клиники с университетскими клиниками Шарите до сегодняшнего дня оно находится на севере в кампусе Вирхов Шарите (Virchow Charité), ставшем центром университетской медицины объединенного Берлина. Под его руководством клиника превратилась в один из самых значительных мировых центров научных исследований и новых методов терапии в области детской онкологии. Детская клиника Шарите быстро заняла в лечении больных лейкемией детей ведущее место в Германии. Доктор Хенце становится одним из всемирно известных ключевых специалистов по лечению детей, страдающих рецидивом ОЛЛ. Его действительно всемирная слава привела к притоку большого числа иностранных пациентов в Шарите, для родителей которых это была последняя надежда на излечение.

Большое число больных детей из разных стран с различным уровнем инфраструктуры, высокие цены на лечение иностранных больных заставили профессора Хенце задуматься о возможности переноса современных технологий лечения рака у детей в страны с менее развитой медицинской инфраструктурой по сравнению с таковой в Германии. Поэтому, когда в 1989 г. на конференции в Веймаре он впервые встретился с профессором из России Александром Григорьевичем Румянцевым, Гюнтер Хенце внутренне созрел и был готов к такому интернациональному партнерству. В феврале 1990 г. он вместе с группой других профессоров из Германии и Австрии впервые приехал в Советский Союз, в подмосковную усадьбу Поленово, где на большой конференции (более 300 участников из всех регионов

Профессор Г. Хенце на Конгрессе SIOP Asia – 2016 в Москве

страны) мы все впервые увидели результаты лечения детей, больных лейкемией, в Германии и Австрии. Смысл их сводился в общем к одному: более 70 % пациентов уже в то время могли быть излечены. Так как длительная выживаемость детей, больных лейкемией, в лучших клиниках стран бывшего Советского Союза в то же самое время не превышала 7 %, то сказать, что на нас доклады немецких профессоров произвели огромное впечатление, – это значит ничего не сказать. Мы были просто подавлены. Эта историческая конференция, организованная Александром Григорьевичем Румянцевым, сыграла решающую роль в развитии отечественной онкогематологии. После окончательного объединения Германии и Берлина благодарные немцы горячо откликнулись на призыв М.С. Горбачёва о развитии совместных гуманитарных проектов с нашей страной, особенно в области медицины. Естественно Гюнтер Хенце стал одним из ведущих экспертов в немецком проекте помощи детям, больным раком, CARE DEUTSCHLAND, который продолжался в течение почти всех 1990-х годов. За свою деятельность в этом проекте 23 сентября 1997 г. Гюнтер Хенце был удостоен звания почетного доктора медицины Дальневосточного медицинского университета г. Хабаровска.

Но, конечно, главным результатом международной деятельности Гюнтера Хенце стал проект по лечению детей с ОЛЛ «Москва–Берлин». К началу 1990-х годов мы – врачи отделения гематологии Российской детской клинической больницы – имели свой небольшой опыт лечения больных ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом по немецким интенсивным протоколам BFM, и он оказался довольно тяжелым. Даже у нас в Москве из-за недостатка опыта и отсутствия адекватной инфраструктуры в то время летальность на немецком протоколе была очень высокой и составляла более 20 %. Хотя внедрение немецких протоколов у нас в клинике и улучшило выживаемость детей, больных лейкемией, однако во многих российских регионах она, несмотря на внедрение этих новых интенсивных методов химиотерапии, не превышала 40 %. В декабре 1990 г. в результате договоренности Александра Григорьевича Румянцева и Елены Борисовны Владимирской я поехал в Западный Берлин в клинику профессора Гюнтера Хенце. После 6 недель интенсивного изучения немецкого языка в Институте Гете в Берлине (когда я смог более-менее сносно понимать немецкую речь) мы начали регулярно обсуждать ситуацию, сложившуюся в России, и пришли к выводу, что лечение детей, больных лейкемией, по немецкому протоколу BFM в нашей стране в то время было слишком рискованным. Протокол BFM предусматривал высокодозную химиотерапию, поэтому в связи с тяжелыми побочными явлениями необходимо было применение высококачественного и дорогостоящего сопроводительного лечения. Большой заслугой профессора Хенце явилось то, что он – один из важнейших участников проекта BFM – настоял на необходимости отказа от всех интенсивных терапевтических элементов протокола, поскольку их роль не была доказана, а токсичность, которую они вызывали, в условиях России приводила к большому числу смертельных случаев. В марте 1991 г. мы приняли совместное решение о разработке альтернативной программы химиотерапии, основанной на опыте лучших контролируемых исследований мира, с включением терапевтических элементов с доказанной эффективностью и с полным отказом от компонентов интенсивной высокодозной терапии. Новый протокол лечения, названный в честь нашего сотрудничества «Москва–Берлин» – ALL-MB, показал такую же эффективность, но значительно меньшую токсичность. Благодаря поддержке Гюнтера Хенце и Александра Григорьевича Румянцева впервые в истории российской медицины кооперативной группой ученых были организованы и проведены мультицентровые исследования. Участвующие в работе врачи и медицинские сестры получили возможность повышения квалификации. Вместо того, чтобы копировать чужие протоколы, не адаптированные к российским условиям, они смогли самостоятельно работать с собственной терапевтической программой. В ходе деятельности применялись принципы международной онкологической статистики. Результаты лечения анализировались как в целом, так и для каждой клиники в отдельности. Со временем к данному исследованию присоединялись все новые и новые клиники. В настоящий момент мультицентровые исследования и созданная на их основе кооперативная группа «Москва–Берлин» объединяют более 54 центров в России, Белоруссии и Армении, работающих по данному протоколу. Продолжается внедрение нашей технологии в Узбекистане и Киргизии. Результаты последнего завершенного исследования ALL-MB-2008 на основе лечения более 3500 пациентов показали, что почти 90 % детей с ОЛЛ на территории Российской Федерации и Белоруссии могут быть спа-

Профессор Г. Хенце проводит в стенах ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева образовательный курс для врачей

сены от этой смертельной болезни. Наши научные достижения, благодаря поддержке и настойчивости профессора Хенце, были неоднократно опубликованы в высокорейтинговых международных журналах, таких как European Journal of Cancer и Leukemia.

Профессор Гюнтер Хенце является не только выдающимся ученым, клиницистом и просто гениальным цитологом, но и настоящим педагогом высшей пробы. Это его качество особенно ярко проявилось после открытия нового Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Проводимые Гюнтером Хенце регулярные мастер-классы по цитологии имеют огромное значение для образования молодых врачей нашего Центра.

Огромный международный авторитет и заслуги профессора Гюнтера Хенце предопределили его участие во всех организациях, связанных с детской онкологией и гематологией:

- 1985–2011 гг. – член директората детской клиники Шарите;
- с 1992 г. – член президиума Международного общества детской онкологии (SIOP);
- 1994–2000 гг. – президент Германского общества детской онкологии и гематологии (GPOH);
- 1998–2001 гг. – президент SIOP;
- 2002–2006 гг. – президент Европейского подразделения SIOP.

Работая в президиуме SIOP, Гюнтер Хенце всегда твердо выступал за создание и развитие таких научных проектов, которые помогали бы спасать детей, больных раком, во всех, даже слаборазвитых странах мира, независимо от цвета кожи, пола и национальности. Он активно развивает контакты SIOP с детскими онкологами из стран Африки, Азии, Латинской Америки и Восточной Европы. Наконец, профессор Хенце является членом попечительского совета немецко-израильского общества помощи больным раком детям. Мало кто знает, что профессор Хенце был первым и длительное время единственным немецким детским онкологом, который был избран президентом международной организации, объединяющей детских онкологов и гематологов всего мира, – SIOP. И, как подтверждение его заслуг, в 2008 г. Конгресс SIOP состоялся в Берлине.

В 1999 г., будучи президентом GPOH, Гюнтер Хенце предпринял колоссальные усилия и стал одним из организаторов и ведущих членов Профессиональной сети детской онкологии и гематологии (Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie für die Bundesrepublik Deutschland) – принципиально новой структуры, созданной при поддержке Федерального министерства образования и научных исследований (BMBF), для улучшения организации исследований и обеспечения пациентов.

Все вышесказанное показывает, что этот чрезвычайно умный и талантливый человек владеет не только искусством врачевания, проведения научных исследований, преподавания, но также обладает уникальным опытом администрирования и человеческого общения, что является особенно ценным для нашего Центра. Мне выпала большая честь и удача учиться у профессора Гюнтера Хенце, дружить с ним и самое главное – вместе спасать жизни тяжело больным детям. В юбилейном году мы желаем Гюнтеру еще больше сил и здоровья и надеемся на длительное продолжение наших глобальных проектов для спасения жизни детей, больных раком.

Профессор Александр Исаакович Карачунский

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
25-27 октября 2016 года состоится

XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА:
Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии, противорадиационной защите и др.
Детские хирурги, урологи-андрологи, нейрохирурги, кардиохирурги и др. специалисты рассмотрят вопросы по наиболее важным аспектам развития специализированной хирургической помощи.
Наибольшее внимание будет уделено проблемам внедрения новейших миниинвазивных диагностических и лечебных технологий в практику детского хирурга.
Отдельно будут рассмотрены вопросы по современным информационным коммуникационным технологиям.

На XV ВСЕРОССИЙСКОЙ ВЫСТАВКЕ «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические средства в педиатрии и детской хирургии» будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ, РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова, НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ, РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ, МОО «ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ», НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

2016

Москва, 25-27 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XV Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2016.pedklin.ru

KEDRION
BIOPHARMA

Keep Life Flowing

И.Г.Вена

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ

РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ВСЕМ НУЖНЫ

ООО МЕДИПАЛ-ОНКО - официальный дистрибьютор компании KEDRION S.p.A (Кедрион) на территории Российской Федерации

www.medipal-onko.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 заболеваниями[1]

- 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, покрытые пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь

Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного грибковым цитохромом Р450 - ключевого этапа биосинтеза эргостерола. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно 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 иммунной системы, лихорадкой 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: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, лимозид или хинидин; сиролимус; рифампицин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренз в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой продырявленный (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 гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врождённое или приобретённое увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный приём 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 приёма 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, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легко или умеренно выражены. Зрительные нарушения (затуманивание зрения, изменение цветного зрения или фотофобия) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиться 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 концентраций вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Gilad, Liora Kornreich, 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.

ООО «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

ВИФЕНД® (вориконазол)

WRUVFEAD14006