

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2017

Том 4
№

1

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Тема номера:
детская нейроонкология

Обзоры литературы
и оригинальные статьи

Рубрика
«Те, кто сильнее нас»

VIII Межрегиональное
совещание НОДГО

«Перспективы детской
гематологии-онкологии:
мультидисциплинарный
подход – 2017»

25–28 мая 2017 г.



К Юбилею академика А.Г. Румянцева

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ИРВИН 2 – ответственный взгляд на медицинское обеспечение страны

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.



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 «Национальный научно-практический 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 «Национальный научно-практический 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 «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

1 ТОМ 4
'17

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

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

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2017

Статьи направлять по адресу:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2017. Том 4. № 1. 1—90.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2200 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 «Национальный научно-практический 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 «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины (ВШЭМ) ФГБУ «Национальный научно-практический 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 «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе — медицинский директор ФГБУ «Национальный научно-практический 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 «Национальный научно-практический 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)

Румянцева Сергей Александрович, д.м.н., профессор, проректор 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 Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением восстановительного лечения и реабилитации «ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением 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)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный научно-практический 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 Чуба, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

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

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Deputy Medical Director-Senior Physician of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director and Medical Director at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 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, Vice-rector of the 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 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (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, Senior Researcher of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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

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

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

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

НАШИ ЮБИЛЕИ

12 февраля Александр Григорьевич Румянцев отмечает свой Юбилей	8
--	---

ОТ РЕДАКЦИИ

Интервью с лекторами I Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей	12
--	----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева расширяют сотрудничество с Госпиталем Святого Иуды.	13
I Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей	14
В Сан-Диего состоялся Конгресс Американской ассоциации гематологов.	14
I Междисциплинарная конференция по аутоиммунным и иммунодефицитным заболеваниям.	15
Состоялась встреча представителей НОДГО с директором офиса Всемирной организации здравоохранения в России	16
Зарубежные лекторы на Совещании НОДГО: Мелисса Хадсон	16
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Барнауле	17
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Оренбурге	18

ПОСТЕР

Анонс VIII Межрегионального совещания НОДГО.	19
Новейшее исследование: клиническое питание способствует успешному преодолению онкологических заболеваний.	20

ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

<i>К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, Г.И. Серик, С.Р. Варфоломеева</i> Современные организационные аспекты детской онкологии (по материалам Всемирного противоракового конгресса)	26
--	----

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.Г. Румянцев</i> Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы)	30
<i>Э.В. Кумирова</i> Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.В. Артемов, Г.В. Терещенко, Э.В. Кумирова</i> Особенности методики проведения магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга у детей с опухолевыми поражениями центральной нервной системы	46
--	----

<i>С.С. Озеров, А.Е. Самарин, А.В. Мельников, Н.В. Мякова, Э.В. Кумирова</i> Новые возможности установки резервуара Оммайя нейроонкологическим и онкогематологическим больным	51
---	----

<i>В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева, Е.В. Демин</i> Динамика онкологической заболеваемости и структура злокачественных новообразований среди подростков 15–17 лет с расчетом показателей выживаемости (популяционное исследование)	54
---	----

<i>В.В. Вдовин, Т.А. Андреева, И.Л. Давыдкин, П.В. Свиринов, Е.Э. Шиллер, В.Ю. Петров, И.А. Лавриченко, Н.И. Климова, А.В. Ким, И.В. Куртов, М.С. Шамина, О.А. Гусякова, Е.В. Калинина, А.М. Шустер, Д.А. Кудлай</i> Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А.	61
--	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>Е.А. Сальникова, С.С. Озеров, А.Е. Самарин, Н.П. Ананьева, Д.А. Кобызева, А.В. Нечеснюк, В.В. Емцова, М.А. Алексеев, С.П. Хомякова, О.А. Богинская, Д.В. Литвинов, Э.В. Кумирова</i> Сочетание бифокальной герминомы и артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте. Клиническое наблюдение и обзор литературы.	71
---	----

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>Д.В. Федорова</i> Современные аспекты диагностики и лечения патологии гемостаза на основе опыта французского центра.	77
---	----

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Эксперты утверждают: опасения о влиянии низких доз облучения при проведении диагностических исследований могут быть преувеличены.	81
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Е.В. Феоктистова, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, Г.М. Муфтахова, С.Р. Талыпов, С.Р. Варфоломеева</i> Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд	83
--	----

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

Добро для Добрыни или история борьбы семьи Данилиных	88
--	----

OUR ANNIVERSARIES

February 12 Alexander G. Rumyantsev celebrates its Anniversary	8
--	---

FROM EDITION

Interview with lecturers of 1 st School on diagnostics and treatment of embryonal tumors	12
---	----

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

NSPHO and Dmitry Rogachev Center expanding collaboration with St. Jude Hospital.	13
1 st School on diagnostics and treatment of embryonal tumors	14
Congress of the American Society of Hematology was held in San-Diego	14
1 st Interdisciplinary conference on autoimmune and immunodeficiency disorders	15
Meeting of NSPHO representatives with Head of WHO Russian office.	16
Foreign lecturers of NSPHO Meeting: Melissa Hudson	16
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Barnaul	17
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Orenburg	18

POSTER

Announcement of the VIII Interregional Meeting of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists	19
The latest research: clinical nutrition contributes to the successful overcoming cancer.	20

PROBLEMS OF THE XXI CENTURY

<i>K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova, G.I. Serik, S.R. Varfolomeeva</i>	
Modern organizational aspects of pediatric oncology (prepared according to World Cancer Congress)	26

LITERATURE REVIEWS

<i>A.G. Rumyantsev</i>	
Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review).	30
<i>E.V. Kumirova</i>	
New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children	37

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>A.V. Artemov, G.V. Tereshchenko, E.V. Kumirova</i>	
Features of a technique of magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord in children with neoplasms of the central nervous system	46
<i>S.S. Ozerov, A.E. Samarin, A.V. Melnikov, N.V. Myakova, E.V. Kumirova</i>	
New features placement of the Ommaya reservoir in patients with neuro-oncological and oncohematological diseases	51

V.M. Merabishvili, S.A. Kuleva, E.V. Demin

Dynamics of cancer incidence and structure of malignant tumors among adolescents aged 15–17 years by estimation of survival rates (population-based study) 54

*V.V. Vdovin, T.A. Andreeva, I.L. Davydkin, P.V. Svirin, E.E. Shiller, V.Yu. Petrov,
I.A. Lavrichenko, N.I. Klimova, A.V. Kim, I.V. Kurtov, M.S. Shamina, O.A. Gusyakova,
E.V. Kalinina, A.M. Shuster, D.A. Kudlai*

The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. 61

CLINICAL CASE

*E.A. Salnikova, S.S. Ozerov, A.E. Samarin, N.P. Ananieva, D.A. Kobyzeva, A.V. Nechesnyuk,
V.V. Emtsova, M.A. Alekseev, S.P. Khomyakova, O.A. Boginskaya, D.V. Litvinov, E.V. Kumirova*

The combination of a bifocal germinoma and arteriovenous malformations of the brain in children. Clinical observation and review of the literature 71

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

D.V. Fedorova

Modern aspects of diagnosis and treatment of diseases of hemostasis based on the French center experience. 77

DISCUSSION CLUB

Fear of Diagnostic Low-Dose Radiation Exposure May Be Overstated, Experts Assert 81

CASE STUDY

*T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar,
G.M. Muftakhova, S.R. Talypov, S.R. Varfolomeeva*

Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view 83

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

Good for Dobrynya or a story of Daniliny family. 88

12 февраля Александр Григорьевич Румянцев отмечает свой Юбилей

Уважаемый Александр Григорьевич!

В день Вашего рождения нам — вашим ученикам, коллегам, пациентам, друзьям радостно поздравить Вас и пожелать Вам всего самого лучшего и замечательного: чтобы жизнь преподносила Вам только приятные сюрпризы, чтобы были здоровы Ваши родные и близкие, чтобы дела, начатые Вами, имели счастливое продолжение.

Спасибо Вам за каждый урок, совместную работу, опыт, лекции, советы... Многие из нас стали когда-то врачами, потому что услышали Вас и это не оставило нас равнодушными. Мы рады, что сейчас работаем вместе с Вами, потому что Вы вдохновляете нас не только важными делами и результатами, но и личным примером. Вы постоянно в поиске и мы вместе с Вами. Вы все время ищете новые способы и формы возвращения здоровья заболевшим детям и вместе с ним радости жизни. Мы учимся этому у Вас, понимая, что нам повезло быть рядом и учиться у человека планетарного масштаба.

Ваша любовь к движению, к жизни, открытость и готовность прийти на помощь даже малознакомым людям восхищают. Каждый из нас понимает, что Вы — особенный человек, не потому что академик и директор единственного в мире Центра имени Димы Рогачева. Даже короткая встреча с Вами может изменить человеческую судьбу и повлечь за собой перемены к лучшему.

Вряд ли в отечественной и мировой медицине отыщется еще один человек, который спас тысячи жизней, сделал сам и повлиял на сотни научных открытий, воспитал тысячу врачей, из которых выросли несколько академиков, около сотни докторов наук и в два раза больше кандидатов наук. Все они продолжают начатое Вами дело. И по



количеству «засланных казачков» — коллег, работающих на всех континентах, с Вами никто даже не будет пробовать соревноваться.

Невозможно перечислить все Ваши важные дела и инициативы, но и невозможно забыть, что благодаря вашей активной профессиональной и человеческой позиции, Александр Григорьевич, в 10 раз больше маленьких пациентов стали выз-

доравливать от болезней, до этого считавшимися в СССР неизлечимыми. Вы сделали так, что российские коллеги стали членами международного сообщества и были приняты на стажировку в лучшие клиники и университеты Европы и США. И сейчас для многих ваших учеников Ваши имя и фамилия во всем мире открывают двери к образованию и профессиональному успеху. Лучшие врачи мира гордятся знакомством с Вами.

Нельзя забывать, что начало Вашей профессиональной карьеры и научной деятельности пришлось на годы, когда для советского врача была недоступна информация из технологически передовых стран. Но уже в то время Вы страстно работали, учились и не боялись оправданного, как показала жизнь, риска. Нам приятно осознавать, что мировое сообщество по достоинству оценило Ваш вклад в науку, наградив почетными медалями ведущих медицинских университетов. Именно благодаря Вам мировые светила детской онкологии впервые согласились приехать в СССР и рассказать о своей работе нашим коллегам.

«Доктор медицинских наук, профессор, главный детский специалист гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор Национального научно-практического центра

детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, президент НОДГО, член правления Союза педиатров России, академик РАН». Эту информацию о Вас может прочитать любой пользователь Интернета в любой точке мира. И восхититься. Мы же знаем, что главный Вы не только по должности, а по сути и призванию.

И созданная Вами кафедра поликлинической педиатрии, переросшая в четыре кафедры, которые возглавляют ваши ученики, и организованный Вами Институт детской гематологии, ставший под Вашим руководством Национальным научно-практическим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, и Ваше личное участие в ликвидации последствий катастроф — Кириши, Черновцы, Чернобыль, Фукусима...

Ваш организаторский талант и способность чувствовать чужую боль, помогать, лечить и дарить надежду, Ваш безграничный вклад в охрану здоровья людей всего мира и искреннее желание помогать детям всей планеты делают невозможное возможным. Уже реализуются конкретные планы — наработанный опыт и технологии передаются в Индию и на Кубу, где ситуация с лечением детского рака сейчас хуже, чем та, когда Вы начинали работать в СССР.

... Конечно у каждого, кто Вас знает, уважаемый Александр Григорьевич, Вы свой — особенный и разный. Многим из нас Вы оказали поддержку в непростой период жизни, помогли профессионально и по-человечески. Забыть и переоценить это невозможно. И еще Вы редкий пример добросовестного и благодарного человека. Когда Вы рассказываете о своих учителях, об иностранных коллегах, политических лидерах и деятелях, которые помогли осуществить Вашу мечту — создать Институт детской гематологии, невозможно не почувствовать восхищение и любовь, которое Вы сохранили к каждому из них.

Созданное под Вашим руководством Национальное общество детских гематологов и онкологов не только помогает специалистам постоянно учиться и лечить пациентов по всей России, но и готово делиться опытом, как

когда-то с Вами делились лучшие врачи разных стран. Прошедший под Вашим руководством в Москве 10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии вызвал огромный международный интерес — в нем приняли участие более 950 делегатов из 39 стран мира.

Ваш ежедневный труд и Ваша профессиональная и человеческая репутация вселяют в нас надежду, что и дальше, уважаемый Александр Григорьевич, Вы будете созидать и получать удовольствие от реализации своих планов. Реабилитационный центр «Русское поле» — проект, возвращающий вылечившимся пациентам и их родителям радость жизни — мог возникнуть только в голове такого деятельного жизнелюба, как Вы.

В день Вашего 70-летия, дорогой Александр Григорьевич, мы хотим пожелать Вам крепкого здоровья. Мы продолжаем Вами восхищаться и учиться у Вас. Наш подарок Вам — это книга о Вас. Она написана и для детей, и для взрослых и нам очень приятно, что в ней раскрывается еще один Ваш талант — любовь

к приготовлению еды. И теперь каждый, кому Вы захотите эту книгу подарить, сможет готовить по Вашим рецептам и читать своим детям добрые сказки о Вашей жизни. Нам хочется, чтобы Вы чувствовали нашу любовь и признательность, как чувствует Вашумама каждого заболевшего ребенка, которой Вы спокойно и душевно рассказываете, как ее семье жить, чтобы малыш поскорее выздоровел. Или как целая страна — Япония, в которой Вы по три раза в день выступали после аварии на Фукусиме, находя ободряющие слова и для жителей, и для врачей, и для руководства...

Мы любим Вас, Александр Григорьевич, восхищаемся Вами и гордимся. Желаем Вам и дальше получать удовольствие от жизни и работы, уверены, что у Вас получится все, о чем Вы сейчас мечтаете. Ведь как сказал про Вас один знакомый с Вами поэт:

«Молодость — не болезнь,
Молодость не проходит».

Ваши коллеги и друзья

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие коллеги!

С наступившим вас новым 2017 годом и четвертым годом выпуска журнала — специализированного печатного органа Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО)! Прошедший год ознаменовался выдающимися успехами нашего сообщества. Мы в очередной раз стали победителями конкурса Национальной медицинской палаты на лучшее профессиональное общество, успешно провели в Москве лучший за последнее десятилетие конгресс Азиатского отделения Международного общества детских онкологов (SIOP Asia), наладили тесные профессиональные связи с Японией, Кубой, Индией, Китаем, Египтом и другими странами. Общество продолжает развивать образовательные национальные программы «Дальние регионы» и «Лечим вместе» и подготовило для реализации в новом году проект подготовки отечественных специалистов в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (США).

Обновлен сайт НОДГО, где ежедневно размещается информация о работе Общества, опубликованы лекции ведущих специалистов России по актуальным проблемам гематологии-онкологии и смежных специальностей, клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, и новые проекты рекомендаций, подготовленные членами Общества для утверждения на нашем Собрании, которое пройдет в Москве 25–28 мая 2017 г. В этом году в его программе рабочее совещание главных специалистов субъектов Российской Федерации, X Международный конгресс «Биологические основы диагностики и лечения гематологических и онкологических заболеваний (совместно с ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова), научно-практические конференции патологов, работающих в области гематологии-онкологии, и специалистов в области поздних эффектов и реабилитации детей, выздоровевших от рака, с ведущими зарубежными экспертами США и Германии. Кроме этого, НОДГО проведет в 2017 г. две окружные научно-практические конференции — в Санкт-Петербурге (июнь 2017 г.) и Нижнем Новгороде (сентябрь 2017 г.). В планах Общества региональные научно-практические конференции в Челябинске, Курске, Вологде, Махачкале и других городах.

А в нашей постоянной рубрике «От редакции» мы публикуем интервью с лекторами I Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей, состоявшейся 25–26 ноября 2016 г. в Москве в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, — Йоавом Мессингером (США), Шифрой Аш (Израиль) и Вассилиосом Пападакисом (Греция).

С уважением,
редакционная коллегия

Интервью с лекторами I Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

— Наш первый вопрос профессору Пападакису. В рамках Школы Вы представили очень интересную лекцию, где рассказали о новых подходах к лечению ряда солидных новообразований у детей, в частности в области иммунотерапии рака. В этой связи, какие новые перспективы и вопросы будут решаться в будущем? Мы полностью перейдем на иммунотерапию, будем использовать комбинированные схемы или же полностью откажемся от нее, как от неэффективной?



Профессор В. Пападакис

В. Пападакис: Это достаточно сложный, но интересный вопрос. Мое мнение, что мы продолжим использование интенсивных схем терапии с использованием химиотерапии, лучевой терапии и хирургии. В детской онкологии мы должны использовать самые передовые методы лечения для того, чтобы добиваться успеха, и иммунотерапия сегодня выглядит многообещающе. Однако мы должны

четко проработать вопрос показаний для такого вида лечения, найти подходы для стандартизации и найти доказательства эффективности. Думаю, что мы в течение еще определенного времени будем использовать методы интенсивного лечения, мы должны понимать, что иммунотерапия — это не волшебное средство для излечения. Я надеюсь, что с расширением пула генетических исследований и нахождения мутаций, ведущих к развитию опухолей, мы сможем в скором времени найти лучший вариант терапии — менее токсичный и более эффективный. И, конечно, такая работа должна проводиться в контексте мультицентровых исследований, где многие центры и их сотрудники обсуждают полученные данные. И сейчас я приехал на Школу как представитель большой мультицентровой группы, которая делится своими результатами, достигнутыми трудом многих исследователей. И я лишь координирую эту работу и имею возможность представлять ее результаты в выступлениях. С другой стороны, это дает мне возможность принимать участие в мероприятиях, подобных этому, и обучать людей и самому учиться. Школа стала великолепным образовательным мероприятием, и я получил большое удовольствие от такой работы.

— Профессор Аш, большое спасибо за приезд в Москву. В рамках Школы Вами был представлен раздел детской онкологии, который очень близок к неврологии. В Вашем докладе Вы рассказали о развитии неврологических осложнений солидных новообразований у детей

(эпидуральная компрессия — прим. ред.). Не секрет, что в таком случае первые, кто сталкивается с такими детьми, — это педиатры и неврологи. Как Вы считаете, эффективно ли для этих групп специалистов осуществлять специальные образовательные программы и если да, то какие? Стажировки, онлайн-семинары или что-то другое?



Профессор Ш. Аш

Ш. Аш: Большое спасибо за приглашение в Москву. Действительно, мое сообщение было о грозном осложнении, с которым, как правило, сталкиваются врач-педиатр или невролог и они должны незамедлительно принять решение, что делать с подобным пациентом. Первый шаг — это образование педиатров и сейчас мы готовим статью с рекомендациями для педиатров общего профиля о том, какие признаки есть у данного состояния, какие неотложные меры необходимо предпринять и как они могут помочь не только избежать осложнений, но и сохранить жизнь ребенку. Пока ребенок попадет к онкологу может быть уже поздно и поэтому для успеха диагностики эпидуральной компрессии при нейробластоме нужен союз педиатра, детского онколога и невролога. И решение по такому пациенту должно быть решением мультидисциплинарной команды, которая включает в себя вышеназванных специалистов, а также хирурга и других врачей для того, чтобы принять решение о лучшем варианте лечения пациента.

— Профессор Мессингер, сегодня Вы рассказали нам о действительно редкой ситуации в детской онкологии — плевропульмонарной бластоме — и, конечно, чтобы собрать достаточно данных по этому заболеванию, необходимо объединить усилия онкологов из разных стран мира. Однако в отношении более частых заболеваний, например нейробластомы, должны ли мы иметь



Профессор Й. Мессингер

международные группы или правильным подходом будет наличие национальных протоколов для каждой из стран или же нужен иной путь?

Й. Мессингер: Спасибо большое за приглашение на Школу! Вы абсолютно правы, для редких заболеваний, особенно при том, о котором я говорил, 30 случаев в год, — это очень мало, друго-

го пути получить результат, нет. В данном случае мы хотим, чтобы каждый ребенок в мире был обсужден с нами, чтобы дать нам возможность помочь ему, его семье и лечащим врачам. Это совсем не означает, что ребенок должен приехать в наш Центр, мы хотим совместно обсуждать диагностику и лечение такого пациента и вместе с лечащими врачами найти верный путь помощи. И такой подход означает, что больной продолжает лечение по месту жительства, его врачи получают необходимый опыт, но при этом ребенок принимает участие в международном исследовании. При этом все мы можем получать преимущества от такого удивительного сотрудничества, в том числе и семьи заболевших детей со всего мира — из Китая, России, США. И медицинские центры из этих стран представляют свои данные, за что мы им очень благодарны. Но даже если мы говорим о более частых заболеваниях, например остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) или ОЛЛ с филадельфийской хромосомой, при их лечении невозможно обойтись без мультицентровых исследований. И люди должны понять, что если мы хотим помочь всем детям с этими заболеваниями, мы должны объединиться. Однако есть некоторые заболевания, и нейробластома является здесь прекрасным примером, когда различные подходы должны быть опробованы. И тогда одна группа будет использовать один подход, а другая группа — другой, а затем они сравнивают результаты и находят оптимальный способ лечения. Вот это может быть примером, когда различные подходы оправданы.

— **Спасибо большое за ваши ответы! И в завершении просим вас оставить пожелания всем детским гематологам-онкологам России.**

В. Пападакис: Прежде всего, еще раз хочу поблагодарить вас за приглашение принять участие в интереснейшей Школе, это большая честь для меня. Я узнал много нового, приняв участие в ней и готовя свое сообщение. Я могу с полной уверенностью сказать, что

такие Школы — прекрасный пример того, как нужно правильно обучать врачей! Клинические случаи, которые вы подобрали, были очень показательными и они позволили нам обсудить проблемы диагностики, стадирования и лечения пациентов с редкими и сложными заболеваниями. И я был очень рад увидеть, что у нас с вами одно клиническое мышление, одни подходы и единые протоколы, что действительно невероятно. Перед нами стоят одинаковые задачи и проблемы, и я вижу, что у нас с вами одна цель — найти способ, как лучше всего помогать нашим пациентам. И такие события, как Школа, — прекрасный путь образования для всех нас, так как в обычной жизни мы не успеваем обсуждать подобные вопросы столь объемно и обстоятельно. И когда перед нами стоят единые цели и общие задачи, это дает силы бороться дальше.

Ш. Аш: Мне кажется, что основой дальнейших успехов будут совместные встречи и обсуждения, а также строгое следование концепции, что все пациенты должны вестись согласно протоколу. И для достижения успеха необходимо понимать, что все больные в стране должны лечиться по протоколу, неважно какому, но желательно единому.

Й. Мессингер: Я считаю, что России очень повезло, что у нее есть такой центр, как ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, и такая организация, как НОДГО. И для меня это является примером того, как можно активно работать и создать лидирующий в области детской онкологии Центр, где каждый пациент может получить качественную помощь, и неважно, откуда он приехал. И я очень вдохновлен тем, что такая работа ведется по всей стране, ведь я увидел на мероприятии специалистов из разных частей России. Еще раз спасибо за приглашение!

— **Спасибо большое за ваши ответы на вопросы! Надеемся вновь увидеть вас в России на нашем ежегодном Собрании НОДГО!**

Фото к материалу Е.Ю. Храмова,
ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева расширяют сотрудничество с Госпиталем Святого Иуды

30 ноября — 2 декабря 2016 г. состоялся визит представителей НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в Госпиталь Святого Иуды, который работает в Мемфисе (штат Теннесси, США) почти 60 лет. Во время визита представители Общества и Центра провели встречи с руководством Госпиталя по вопросам развития дальнейшего сотрудничества.

ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (ранее НИИ детской гематологии — НИИ ДГ) сотрудничает с Госпиталем Святого Иуды с 1991 г. Основы сотрудничества были заложены генеральным директором Центра академиком РАН А.Г. Румянцевым и профессором Е.В. Самочатовой. Основной целью сотрудничества было обучение врачей из нашей страны, прежде всего из НИИ ДГ, современным методам диагностики и лечения детских гематологических и онкологических заболеваний. За эти годы более 80 человек побывали в Госпитале Святого Иуды в рамках работы по международному обмену. Однако сегодня, по мнению президента НОДГО Александра Григорьевича Румянцева, мы вышли на новый этап развития детской гематологии-онкологии в нашей стране и готовы к расширению сотрудничества не только в образовательной сфере, но и в контексте совместных научно-клинических исследований в области гематологии-онкологии, иммунологии и фундаментальных наук. Это и стало предметом визита делегации НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в один из ведущих мировых центров детской онкологии.

В состав делегации под руководством А.Г. Румянцева вошли С.Р. Варфоломеева и К.И. Киргизов. Кроме того, к программе встреч присоединились сотрудники Центра Е.В. Жуковская и Г.М. Муфтахова, находившиеся в то время в Госпитале Святого Иуды на обучении. В рабочие дни визита делегация провела много встреч, были приняты ключевые решения по дальнейшему взаимодействию.

Основным итогом нашей работы стало понимание, что сегодня НОДГО, которое объединяет практически все центры детской гематологии-онкологии России, и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева способны на равных вести диалог с Госпиталем Святого Иуды. Успехи, достигнутые за последнее двадцатилетие, дают возможность не только быть учениками, но и активно сотрудничать на самом высоком уровне. Так, академик Румянцев отметил на встрече, что мы являемся самыми успешными учениками Госпиталя Святого Иуды, который интересен не только своими клиническими и научными технологиями, но и активной работой в области глобальной педиатрии,

т. е. развитием международных связей и переносом идеологии мультицентровой мультидисциплинарной работы во все страны мира, что должно улучшить доступ к лечению многим детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями (подробнее читайте в РЖДГиО № 4 за 2016 г. в статье «Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком»). В настоящее время специальным отделом глобальных исследований в Госпитале Святого Иуды руководит наш добрый друг и коллега профессор Карлос Родригес-Галиндо. Во время визита он рассказал, что Госпиталь в содружестве с лидирующими организациями в области борьбы с детским раком готовят новый глобальный подход к внедрению методов диагностики и лечения во всем мире, образовательным программам и доступу к высоким технологиям, и предложил НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева самое активное сотрудничество в России и странах СНГ.

Во время визита состоялись встречи с лидерами не только Госпиталя Святого Иуды, но и мировой детской гематологии-онкологии, среди которых Ч. Робертс, Дж. Морган, К. Родригес-Галиндо, А. Паппо и др. Мы встретились и с нашими добрыми коллегами, которые были участниками Конгресса SIOP Asia — 2016, — Дж. Рубнитцем, М. Хадсон. На встречах обсуждались вопросы лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, наблюдения поздних эффектов, молекулярной диагностики рака и многое другое. Необходимо отметить, что для ряда заболеваний мы имеем схожие результаты и проблемы, которые предстоит решить совместными усилиями.

Рабочая поездка позволила «перезагрузить» отношения с Госпиталем Святого Иуды и найти новые формы совместной работы, реализацию которых мы сможем увидеть в самое ближайшее время.



Представители НОДГО в Госпитале Святого Иуды

I Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

25–26 ноября 2016 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялась I Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей, организованная силами НОДГО, Центра и при поддержке наших партнеров — БФ «Подари жизнь», ГК «ФармЭко» и Первого медицинского канала.



Т. Симон

В рамках Школы состоялись лекции одних из ведущих мировых специалистов в вопросе диагностики и лечения эмбриональных опухолей у детей — Торстена Симона (Германия), Вассилиоса Пападакиса (Греция), Шифры Аш (Израиль) и Йоава Мессингера (США). Кроме того, в Школе приняли самое активное участие специалисты из Российской Федерации, среди которых главный детский специалист онколог России академик РАН В.Г. Поляков, главный детский специалист онколог ЦФО профессор С.Р. Варфоломеева и заведующий отделением клинической онкологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева доцент Д.Ю. Качанов.

В рамках Школы состоялись не только образовательные лекции, но и клинические разборы, по ре-

зультатам которых велась активная дискуссия. На Школе присутствовали более 100 человек из 19 регионов страны, которые принимают активное участие в лечении детей с эмбриональными опухолями. Необходимо особо отметить, что в Школе приняли участие и победители конкурса тревел-грантов А.М. Чилилова (Махачкала) и С.В. Каплунов (Волгоград). Официальный сайт Школы, на котором можно ознакомиться с ее программой и получить другую информацию — www.neuroblastome.net.



В рамках разборов клинических случаев шла активная дискуссия

В Сан-Диего состоялся Конгресс Американской ассоциации гематологов

3–6 декабря 2016 г. в Сан-Диего (США) состоялся 59-й Конгресс Американской ассоциации гематологов (American Society of Hematology, ASH). На Конгрессе НОДГО представляли А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, О.В. Алейникова, С.Р. Варфоломеева, М.А. Масчан, В.В. Птушкин, А.М. Попов, К.И. Киргизов и Г.А. Цаур.

В рамках научной программы были представлены последние данные по лечению гематологических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Сотрудники нашего Центра представили постерные доклады. Так, М.А. Масчан познакомил участников Конгресса с последними данными по проведению трансплантаций с деплецией трансплантата, а А.М. Попов продемонстрировал возможности измерения минимальной остаточной болезни методом проточной цитофлуометрии. К.И. Киргизов встретился с представителями Международной группы по диагностике

и лечению тромбозов у взрослых и детей (руководитель — Д. Фардж, Франция).



А.А. Масчан, Г.А. Новичкова и М.А. Масчан

I Междисциплинарная конференция по аутоиммунным и иммунодефицитным заболеваниям

8–10 декабря 2016 г. в головном здании РАН состоялась I Междисциплинарная конференция по аутоиммунным и иммунодефицитным заболеваниям. В мероприятии принимали активное участие и члены НОДГО. 8 декабря состоялась церемония открытия Конференции и пленарная сессия, в которой участвовал президент Общества А.Г. Румянцев. В первый день форума также прошли сессии по иммунодефицитам у детей (председатели – А.Ю. Щербина, Д.Н. Балашов) и аутоиммунным заболеваниям центральной нервной системы (выступила Т.В. Шаманская). В рамках сессии по иммунодефицитам состоялось выступление сотрудников отдела клинической иммунологии ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Кроме того, 8 декабря прошла сессия по регенеративной медицине, где выступили М.А. Масчан, Д.Н. Балашов, К.И. Киргизов и А.Л. Лаберко.

9 декабря состоялись сессии в формате научного моста, где были представлены лекции ведущих зарубежных и отечественных специалистов. Так, А.Г. Румянцев прочитал лекцию «Системные васкулиты», которая вызвала очень большой интерес у слушателей. 10 декабря состоялась сессия «Аутоиммунные гематологические и аутовоспалительные заболевания», руководителями которой были Н.С. Сметанина и А.Ю. Щербина.

В рамках Конференции проводился конкурс на лучший доклад молодого ученого, победителем которого стал ответственный секретарь НОДГО, заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева К.И. Киргизов.

Одним из зарубежных гостей Конференции стал профессор Джон Сноуден (Великобритания), который является руководителем рабочей группы по аутоиммунным заболеваниям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Профессор прочел прекрасную лекцию о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях. Также он посетил и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где состоялись встречи с генеральным директором Центра А.Г. Румянцевым, заместителем генерального директора М.А. Масчаном и руководителем службы клинической иммунологии А.Ю. Щербиной. На них были обсуждены вопросы развития дальнейшего сотрудничества.



Зарубежными лекторами Конференции стали лидеры сообщества по изучению аутоиммунных заболеваний "Autoimmunity network"

нодго @ онлайн

Запись всех лекций I Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей смотрите на сайте нашего партнера – Первого медицинского телевидения – 1med.tv.

Состоялась встреча представителей НОДГО с директором офиса Всемирной организации здравоохранения в России

19 декабря 2016 г. представители НОДГО встретились с руководителем московского офиса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Г.А. Никогосяном и координатором по неинфекционным заболеваниям Е.Д. Юрасовой.

На встрече обсуждался вопрос взаимодействия ВОЗ с Центром и Обществом как с лидерами в области детской гематологии-онкологии в нашей стране. Доктор Никогосян заверил президента НОДГО академика А.Г. Румянцева в поддержке инициатив по ранней диагностике детских гематологических и онкологических заболеваний.

Результатом встречи должен стать ответный визит в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в январе 2017 г. и обсуждение возможности закрепления совместного сотрудничества договором.



Встреча представителей НОДГО с главой московского офиса ВОЗ Г.А. Никогосяном

Зарубежные лекторы на Совещании НОДГО: Мелисса Хадсон

В этом году VIII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) пройдет 25–28 мая 2017 г. Традиционно лекторами станут ведущие отечественные и зарубежные специалисты.

В настоящее время на сайте Совещания www.nodgo.org/meeting публикуется и обновляется список зарубежных лекторов, подтвердивших свое согласие на участие в мероприятии.



Доктор М. Хадсон

Сегодня мы хотим рассказать о Мелиссе Хадсон, которая за долгие годы стала настоящим другом НОДГО, а в России впервые побывала в 2003 г. Как говорит сама доктор Хадсон, за прошедшие с этого момента 14 лет наша страна в целом и сообщество детских гематологов-онкологов сделало потрясающий рывок вперед.

Мелисса Хадсон получила образование в Университете Хьюстона (штат Техас, США), который она окончила в 1983 г., и продолжила свое образование в онкологическом центре M.D. Anderson (Хьюстон, Техас), где заверши-

ла 6-летний образовательный цикл. В 1989 г. доктор Хадсон пришла на работу в Госпиталь Святого Иуды, где прошла путь от рядового сотрудника до руководителя программы наблюдения поздних эффектов.

Сегодня Мелисса Хадсон — это уникальный специалист, которая не только ведет ряд научных программ и руководит большим подразделением в Госпитале Святого Иуды, но и возглавляет научный комитет по поздним эффектам Детской онкологической группы, куда входят специалисты всего мира. Под руководством доктора Хадсон выпущено уже 4 издания клинических рекомендаций по этой теме.

Мелисса Хадсон сочетает активную клиническую и научную работу — она автор более 280 работ, член редакционных советов 6 журналов, возглавляет несколько комитетов в Госпитале Святого Иуды и за его пределами.

На Совещании доктор Хадсон выступает соорганизатором Дня поздних эффектов и реабилитации, который состоится в рамках Совещания 28 мая 2017 г.

Следите за обновлениями на сайте Совещания www.nodgo.org/meeting, не забывайте подавать тезисы и регистрироваться. А мы напоминаем хэштег Совещания — #НОДГО2017.

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

8–9 ноября 2016 г. в Барнауле состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Алтайского края, который собрал более 100 участников из Барнаула и районов региона. Семинар был организован совместными усилиями Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности (руководитель — И.В. Долгова), Алтайской краевой клинической детской больницы (главный врач — К.В. Смирнов), Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), Алтайского краевого клинического онкологического диспансера (главный врач — А.Ф. Лазарев), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

Сегодня детское население Алтайского края составляет 500 000 человек. Лечение детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями осуществляется на базе Алтайской краевой детской клинической больницы, где и прошел семинар. Это уже 75-й научно-образовательный семинар по данной программе, на котором обсуждаются вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии.

На церемонии открытия выступили руководитель делегации ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО профессор А.И. Карачунский и главный врач Алтайского краевого клинического онкологического диспансера, депутат законодательного собрания Алтайского края профессор А.Ф. Лазарев. Активное участие в семинаре приняли администрация Алтайской краевой клинической детской больницы и главный детский специалист-онколог, заведующий отделением детской онкологии А.А. Румянцев. Данное мероприятие показало высокий уровень внима-

ния руководства Алтайского края к вопросу детской гематологии-онкологии. Уже традиционно семинар по программе «Дальние регионы» привлек большое число слушателей, которые активно принимали участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов.

В первый день семинара прошли лекции А.И. Карачунского, Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины и А.В. Пшонкина.

Во время семинара у коллег была не только уникальная возможность услышать лекции ведущих специалистов, но и бесплатно получить свежие номера «Российского журнала детской гематологии и онкологии», методические рекомендации и подписаться на ряд медицинских изданий.

Также состоялся визит профессора А.И. Карачунского и к.м.н. К.И. Киргизова в Алтайский краевой онкологический диспансер. Александр Исаакович прочел лекцию по терапии сарком у детей и подростков, после которой состоялось активное обсуждение данной проблемы.

Во второй день семинара продолжилась активная лекционная и практическая работа. Программу второго дня открыли профессор С.Р. Варфоломеева и главный педиатр Алтайского края М.Л. Федченко. Светлана Рафаэлевна прочла лекцию о ранней диагностике онкологических заболеваний у детей.

Затем состоялся круглый стол по нутритивной поддержке, который провели С.Р. Варфоломеева и К.И. Киргизов. В его рамках состоялась активная дискуссия. Не меньший интерес вызвали лекции Н.С. Грачёва об организации хирургической помощи детям в контексте гематологии-онкологии, С.С. Озерова, который рассказал о нейрохирургических аспектах гидроцефалии и помощи детям с онкологическими заболеваниями со стороны нейрохирурга. К.И. Киргизов представил собравшимся организационные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей в России.



Открытие семинара в Барнауле



Семинар привлек большое внимание как представителей практического здравоохранения, так и организаторов помощи детям

Практическая часть семинара была крайне насыщена консультациями больных в различных подразделениях Алтайской краевой клинической детской больницы — проконсультированы пациенты из онкологического отделения, отделений нефрологии, детей раннего возраста, хирургии и др. Ряд детей были приглашены на госпи-

тализацию в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Семинар активно освещался телеканалами Барнаула: ГТРК «Россия», «Наши новости», «Катунь-24». Мы благодарим коллег из Алтайского края за плодотворную работу, в том числе организационную, а также за внимание к здоровью маленьких жителей своего региона.

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

14–15 декабря 2016 г. состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Оренбургской области, который собрал более 70 участников из Оренбурга и районов региона. Семинар был организован совместными усилиями Министерства здравоохранения Оренбургской области, Оренбургского областного клинического онкологического диспансера (главный врач — А.В. Климушкин), Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

На сегодняшний день детское население Оренбургской области составляет около 300 000 человек. Лечение детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями проводится на базе Оренбургского областного клинического онкологического диспансера, а с гематологическими и иммунологическими патологиями — на базе Оренбургской областной детской клинической больницы (ООДКБ). Это уже 76-й научно-образовательный семинар по данной программе, на котором обсуждаются вопросы детской гематологии и онкологии.

На церемонии открытия выступили руководитель делегации ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева профессор Г.А. Новичкова и главный врач Оренбургско-

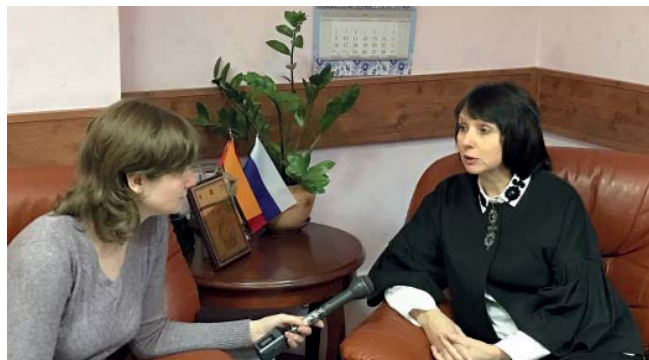
го областного клинического онкологического диспансера А.В. Климушкин. Уже традиционно семинар по программе «Дальние регионы» привлёк большое внимание слушателей, которые активно принимали участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов. В первый день мероприятия состоялись лекции Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, Г.Г. Солоповой, Л.В. Сидоренко. Во время семинара у коллег была не только уникальная возможность услышать лекции ведущих специалистов, но и бесплатно получить свежие номера «Российского журнала детской гематологии и онкологии», методические рекомендации и подписаться на ряд медицинских изданий.

Во второй день семинара продолжилась активная лекционная и практическая работа. Программа второго дня была представлена лекциями Н.С. Сметаниной, Н.В. Мяковой, Н.С. Грачёва, А.В. Пшонкина, К.И. Киргизова. В рамках лекций проходила активная дискуссия, было задано много вопросов.

Практическая часть семинара была крайне насыщена консультациями пациентов различного профиля. Н.С. Грачёв посетил ООДКБ. Ряд больных были приглашены на госпитализацию в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Семинар активно освещался СМИ Оренбургской области. Мы благодарим коллег за плодотворную работу, в том числе организационную, а также за внимание к здоровью маленьких жителей своего региона.



Традиционно лекции вызвали большой интерес участников мероприятия и активную дискуссию



Г.А. Новичкова рассказала представителям СМИ о важности совместной работы в детской гематологии-онкологии

Уважаемые коллеги!

Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) совместно с Национальным научно-практическим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) объявляют о проведении VIII Межрегионального совещания НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017».

ТЕМЫ СОВЕЩАНИЯ:

1 Фундаментальные

основы в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей.

2 Информационные

технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии, в том числе принципы регистрации и мониторинга злокачественных новообразований у детей и подростков.

3 Эпидемиологические

основы и организация службы детской гематологии-онкологии в регионах РФ.

4 Современные

диагностические технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии.

5 Мультидисциплинарные

подходы к лечению отдельных форм гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков.

6 Принципы

хирургического лечения в детской гематологии-онкологии.

7 Медико-социальные

аспекты, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии.

8 Новые

направления в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей.

Даты проведения Совещания:

25–28 мая 2017 г.

Место проведения:

Москва, ННПЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева.

В рамках Совещания будут организованы научные симпозиумы и круглые столы, мастер-классы по актуальным вопросам патогенетической и сопроводительной терапии в детской гематологии-онкологии и иммунологии, будут рассматриваться вопросы хирургического лечения, медико-социальной экспертизы и другие актуальные вопросы.

Традиционно будет организован конкурс постерных докладов (председатель жюри – академик РАН А.Г. Румянцев).

Регистрация (бесплатно для членов НОДГО*) – до 1 апреля 2017 г.
Подробная информация на сайте Совещания: www.nodgo.org/meeting/
Есть вопросы?

Пишите нам: info@nodgo.org
Хэштег Совещания – #НОДГО2017

* – подробности на сайте www.nodgo.org/meeting/

НОВЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ СПОСОБСТВУЕТ
УСПЕШНОМУ ПРЕОДОЛЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14 ноября 2016 г. в пресс-центре МИА «Россия сегодня» состоялась пресс-конференция по теме «Нутритивная поддержка пациентов с онкологическими заболеваниями». На мероприятии с участием представителей ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, на базе которого реализуется проект Центра нутритивной поддержки компании Nutricia Advanced Medical Nutrition и фонда Danone Ecosystem, были представлены новейшие данные по клиническому питанию детей со злокачественными новообразованиями.

Нередко тяжелобольные пациенты лишаются возможности естественного (перорального) приема пищи, из-за чего человек может терять 5–10 % исходной массы тела за неделю, а это снижает способность организма к восстановлению. Именно поэтому проблема нутритивной поддержки с момента постановки диагноза в современной онкологии, особенно в педиатрической практике, вышла на первый план: сегодня в России насчитывается порядка 30 000 детей с различными онкологическими заболеваниями.

По данным зарубежных исследований, нутритивная поддержка может сыграть значимую положительную роль для детей со злокачественными опухолями в ходе проведения противоопухолевой терапии. В рандомизированном исследовании J. Bakish et al. (2003) были обследованы 112 детей с опухолями центральной нервной системы, план лечения которых также включал лечебную диету, энтеральное и парентеральное питание. Наиболее высокие результаты (увеличение массы тела на 10 % и более за 3 мес) отмечались в группе детей, получавших дополнительно к лечебному рациону энтеральное питание¹.

Аналогичное специализированное исследование проводилось в России на базе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Оно показало, что почти 100 % пациентов потребляют лишь 50 % и менее от предложенной еды, а 70–100 % детей имеют исходную нутритивную недостаточность или риск ее развития, что может привести к ряду тяжелых осложнений. В то же время применение клинического питания позволяет улучшить состояние пациентов. Так, при анализе антропометрических показателей в ходе исследования было выявлено, что у детей, получавших дополнительную нутритивную поддержку, отмечалась положительная динамика нутритивного статуса или же нутритивный статус был без динамики, но оставался при этом в пределах нормы. Так, в двух группах пациентов, получавших смеси для энтерального питания, положительная динамика была выявлена у 75 % и 50 % детей; у остальных пациентов из этой группы антропометрические показатели существенно не изменялись. В группе детей, которые не получали клинического



¹Bakish J., Hargrave D., Tariq N. et al. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 2003;98(5):1014–20.

питания, больных с положительной динамикой нутритивного статуса не было, а у большинства детей (60 %) антропометрические показатели в ходе наблюдения снижались².

Нутритивная энтеральная поддержка позволяет сократить длительность пребывания пациентов с онкологическими заболеваниями в стационаре и палате интенсивной терапии. Об этом сообщил главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», д.м.н. **Георгий Моисеевич Манихас**: «Оптимально подобранное энтеральное питание обеспечивает поддержание энергетических потребностей организма, а зачастую служит самостоятельным весомым лечебным фактором. К сожалению, пока в России уровень распространенности энтерального питания недостаточен. Также оставляет желать лучшего уровень информированности докторов в данной области».

Для формирования модели эффективной нутритивной поддержки тяжелобольных пациентов в 2014 г. начал работу проект «Центр нутритивной поддержки», который направлен на актуализацию необходимости нутритивной поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями и улучшение качества их жизни. За время его работы в Санкт-Петербурге организована первая в России программа обеспечения энтеральным лечебным питанием пациентов с онкологическими заболеваниями в амбулаторных условиях – система Home Care, позволяющая совместить домашний уход на этапе восстановления и реабилитации с энтеральным питанием. В подобной модели питания появляется возможность улучшить жизненные показатели пациентов, ускорить выздоровление, снизить количество осложнений после перенесенного лечения, повысить качество жизни в целом.

Для дальнейшего формирования службы нутритивной поддержки в России необходимо развитие образовательных программ в области лечебного клинического питания, проведение тематических круглых столов и др. Данный комплекс мер позволит избежать инвалидизации пациентов, повысить качество их жизни и в конечном итоге снизить расходы системы здравоохранения на лечение онкологических заболеваний.

Генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист по детской онкологии Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор **Александр Григорьевич Румянцев** сообщил, что в настоящее время ведется активная работа по внедрению опыта ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и Санкт-Петербурга в российские регионы: «Сегодня необходимо максимально широкое распространение данных о клиническом питании среди врачей и пациентов. Планируется, что в различных регионах страны будут созданы группы нутритивной поддержки. Для врачей, работающих с тяжелобольными пациентами, будет организован специальный обучающий проект. Также необходимо проводить обучающие мероприятия для родственников таких больных, где они смогут получить достоверную информацию о роли питания в процессе лечения и реабилитации пациентов, в том числе – детей с онкологическими заболеваниями».

Инициатором проекта «Центр нутритивной поддержки» стал ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева совместно с Региональным благотворительным общественным фондом помощи детям с тяжелыми заболеваниями крови, фондом Danone Ecosystem и компанией Nutricia Advanced Medical Nutrition.



Контакты для СМИ:
Шимко Ирина
Тел.: +7 916 805 50 39
Эл. адрес:
i.shimko@spncomms.com

²https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewjKmLnD3J3QAhXC1hoKHX9KA2wQFggd-MAA&url=http%3A%2F%2Fnodgo.abvpress.ru%2Fjour%2Farticle%2Fdownload%2F190%2F186&usg=AFQjCNHr5JwKp6VYzOI_36fyCMEnQtY-BI&sig2=SYTPXomojT5bZRXzswzEHQ&cad=rjt

КЛИНИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ СПОСОБСТВУЕТ УСПЕШНОМУ ПРЕОДОЛЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если несколько лет назад считалось, что нутритивная поддержка не является элементом лечения, а лишь опциональным дополнением к нему, а тратами на энтеральное питание можно пожертвовать в пользу покупки лекарств, то сегодня уже очевидно, что процесс нутритивной поддержки неотделим от лечения и реабилитации и жизненно необходим пациентам на каждом этапе. Правильно подобранная нутритивная поддержка способна снизить тяжесть и количество серьезных осложнений, а значит, и сократить длительность пребывания пациентов в стационаре. Мы поговорили с ведущими специалистами ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, а также главой Городского клинического онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга и узнали их мнение о значении нутритивной поддержки.



**Александр
Григорьевич
Румянцев**

*Академик РАН, доктор
медицинских наук,
профессор*

*Генеральный директор
ФГБУ «ННПЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России (Москва)*



**Георгий
Моисеевич
Манихас**

*Доктор медицинских наук,
профессор*

*Главный врач
Городского клинического
онкологического диспансера
(Санкт-Петербург)*

Питание является основой жизни, поэтому для нас важно, чтобы наши пациенты получали достаточное количество питательных веществ. Недостаточность питания приводит не только к снижению качества жизни больного человека, но и к росту затрат на здравоохранение. Ведь если терапия идет без осложнений, которые, согласно мировой статистике, крайне часто связаны с недоеданием, то и затраты на лечение будут гораздо меньше. Представьте себе, что пациент после операции счастливо выписался из больницы без осложнений и продолжает восстановительно-реабилитационный период дома в кругу родных. Это благополучный вариант. Но, к сожалению, часто бывает совсем по-другому, когда ослабленный, истощенный болезнью и тяжелой операцией больной не имеет сил бороться даже с очень простой, банальной инфекцией. Вот тогда и разгорается «пожар» в виде пневмонии, нагноения швов, пролежней и т. д. А ведь каждое из этих грозных осложнений требует дополнительного лекарственного обеспечения, например дорогих антибиотиков, лишних дней, а иногда и недель пребывания пациента на больничной койке, дополнительного времени и сил медперсонала. Если все эти моменты сложить и посчитать необходимые на них деньги, то получается вполне внушительная сумма, которой можно легко избежать, если просто вовремя и правильно накормить больного.

— **Георгий Моисеевич, в Санкт-Петербурге впервые в нашей стране разработана и реализована государственная программа обеспечения онкологических пациентов лечебным энтеральным питанием в амбулаторных условиях. Расскажите, пожалуйста, как Вы пришли к такому решению и как Вы этого добились?**

— Новое — это, как правило, хорошо забытое старое. Если мы вспомним Аристотеля или Гиппократов, то они лечили питанием, а именно вином и теми продуктами, которые в то время употреблял в пищу человек. Процесс лечения и реабилитации всегда был неотделим от питания. Сегодня ему уделяется большое внимание, особенно в онкологии. Именно эти пациенты, как никто другой, нуждаются в реабилитации, в том числе, правильном питании во время и после лечения. Три года назад мы начали работу над программой по предупреждению и лечению онкологических заболеваний жителей Санкт-Петербурга, и уже тогда мы уделили особое внимание питанию.

Пациенты, особенно с опухолями головы и шеи, глотки и гортани наиболее уязвимы, так как они не могут сами перерабатывать пищу физиологическим путем, говоря проще, они не могут пережевывать и глотать. Основная масса наших пациентов, это больные со II, III, а иногда и IV стадией заболевания. К сожалению, на этом этапе они, как правило, уже не могут питаться самостоятельно.

Именно поэтому им необходимы специализированные продукты питания в жидкой форме, которые легко усваиваются, а значит, быстрее идет набор веса, восстановление всех функций организма, выздоровление и возвращение к обычному образу жизни. Можно с уверенностью сказать, что лечебные энтеральные смеси являются основным компонентом реабилитации таких пациентов.

В нашем учреждении есть отдел реабилитации стомированных пациентов, для которых мы увидели необходимость в энтеральном питании не только в стационаре, но и амбулаторно. Нашей целью было сохранить преемственность между госпитальным и амбулаторным этапами лечения и сделать реабилитацию наших пациентов более эффективной.

— *Говорят, что дома и стены помогают. Именно поэтому многие пациенты стремятся быстрее выписаться из больницы. Если говорить про питание, то каждый знает: домашняя пища и вкуснее, и роднее. Зачем же, вернувшись из больницы домой, надо вместо аппетитного куска мяса получать маленькую бутылочку с лечебной смесью?*

— Во-первых, я повторюсь, многие пациенты просто не могут принимать обычную пищу, тем более в необходимом объеме. Во-вторых, обычные продукты часто плохо усваиваются из-за поражения слизистой желудочно-кишечного тракта во время агрессивного лечения. Ну и, в-третьих, в домашних условиях приготовить смеси, которые будут восстанавливать белковый и жировой баланс невозможно. Так же, кстати, как и невозможно провести до конца весь процесс реабилитации в стационаре.

Процесс восстановления онкологических больных очень сложный и длительный. Иногда наши пациенты вынуждены принимать определенные препараты на протяжении всей жизни. Мы же говорим о том, что специализированное питание является неотъемлемой частью лечебного процесса. Именно поэтому мы инициировали программу по обеспечению пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи, глотки и гортани продуктами специализированного питания во время лечения и реабилитации. Правительство Санкт-Петербурга поддержало нашу инициативу и выделило средства для обеспечения энтеральным питанием пациентов с онкологическими заболеваниями в амбулаторных условиях, что отражено в 5-летней региональной программе «Развитие здравоохранения в Санкт-Петербурге» на 2015—2020 гг.

Энтеральное питание закупается нашим отделом реабилитации и его доставка осуществляется пациентам на дом. Мы, в свою очередь, строго контролируем

процесс закупок, доставки и, что самое главное, правильный прием пациентами питания.

— *Можете ли Вы сказать, что пациенты, принимающие энтеральное питание, восстанавливаются быстрее, чем те, кто его не получает?*

— Да, это действительно так. Быстрее идет набор веса, улучшается физическое и даже психологическое состояние, происходит более быстрое восстановление трудовых навыков, работоспособности. Я хотел бы обратить внимание на еще один очень важный момент. Благодаря нашей программе у пациентов появляется ощущение, что о них заботятся и они не одиноки. Во время лечения в стационаре каждый пациент чувствует к себе повышенное внимание врача, медсестры, даже санитарки, особенно это касается детей. Когда наступает момент выписки, он вдруг оказывается один на один со своим недугом и порой чувствует себя абсолютно беспомощным и никому ненужным. В рамках нашей программы медицинская сестра, приезжая к больному на дом, не просто доставляет лечебное питание, но и проверяет его состояние, отвечает на вопросы, помогает адаптироваться и пациенту, и его семье к изменившимся обстоятельствам, поддерживает их психологически.

Я глубоко убежден, что лечение онкологических больных должно проводиться в специализированных учреждениях. Там, где выстроена вся система оказания помощи пациентам. Начиная с диагностики, далее лечения и восстановления.

Успех любого лечения зависит от многих факторов. Зачастую операция, лучевая или химиотерапия — это всего лишь определенный этап в жизни пациента, и надеяться на успех проведенного лечения можно только в том случае, когда восстановительный период будет находиться под врачебным контролем. Именно эта мысль легла в основу нашей программы по обеспечению пациентов специализированным питанием. Мы добились того, чтобы больной получал адекватную нутритивную поддержку не только во время лечения в стационаре, но и на протяжении всего восстановительного периода.

Онкологические пациенты в Санкт-Петербурге теперь бесплатно обеспечиваются лечебным питанием на дому. Это очень важно и должно быть внедрено и в других регионах нашей страны, где больные точно также нуждаются в заботе и поддержке не только в больнице, но и амбулаторно. Я не считаю новаторством или чем-то необыкновенным то, что мы сделали. Это нормальный процесс, который должен присутствовать во всех специализированных онкологических учреждениях.



**Дмитрий
Витальевич
Литвинов**

*Кандидат
медицинских наук*

*Главный врач
ФГБУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России (Москва)*

— Какую роль выполняет питание в общем процессе лечения пациента, которому поставили онкологический диагноз?

— Для пациентов с онкологическими заболеваниями питание является не просто дополнением, оно неотделимо от процесса лечения. Даже самые современные препараты и методы лечения не могут быть эффективными, если они применяются у истощенного болезнью человека. Пациент в разы лучше реагирует на терапию, если ему правильно подобрана нутритивная поддержка, т. е. специализированное лечебное питание. Без него больной организм просто перестанет функционировать.

Нутритивная и в первую очередь белково-энергетическая недостаточность являются фактором повышенного риска в период лечения онкологических больных. Она может привести к послеоперационным осложнениям и другим нежелательным результатам, которые, в свою очередь, приводят к удорожанию лечения, т. е. к отрицательному фармакоэкономическому эффекту. Говоря простыми словами, ослабленные, потерявшие в весе пациенты часто просто не могут перенести очень «жесткий» курс терапии, у них развиваются серьезные осложнения, например стоматиты, мукозиты, энтериты на фоне лучевой или химиотерапии, недостаточность швов анастомоза после хирургического вмешательства, инфекционные осложнения (пневмония, уроинфекция, синуситы и др.), происходит раннее формирование синдрома полиорганной недостаточности.

Возникающие в результате нутритивной недостаточности осложнения приводят к длительному и дорогостоящему пребыванию пациента на больничной койке. Существенный рост медикаментозной нагрузки на пациента, увеличение длительности его пребывания, особенно в реанимационном отделении, резко увеличивают затраты на лечение больного. Кроме того, осложнения ухудшают прогноз и исход заболевания.

Нередко приходится прерывать курс лечения либо вовсе от него отказываться только лишь потому, что больной истощен и не может перенести агрессивное и вместе с тем абсолютно необходимое вмешательство.

— В каких случаях химиотерапии и хирургического вмешательства недостаточно для выздоровления и для эффективного лечения необходима также нутритивная поддержка?

— Любая болезнь, а также лечение — это стресс для организма. Даже прием обычных антибиотиков не проходит бесследно. Когда же мы говорим о лечении пациента с онкологическим заболеванием, стресс усиливается многократно из-за агрессивного поведения опухоли и токсичного воздействия терапии.

— Какова же роль нутритивной поддержки в решении главной задачи — повышения эффективности лечения онкологических больных?

— Больной должен быть накормлен. И не просто накормлен. Он должен получить все необходимые макро- и микронутриенты в сбалансированном виде. Да еще все эти нутриенты должны легко усваиваться, даже при выраженных нарушениях пищеварения. Немаловажно и то, что пациенты с онкологическими заболеваниями, как правило, страдают инверсией (изменением) вкуса и не могут съесть большой объем пищи. Именно поэтому таким больным необходимо специализированное энтеральное питание, которое легко усваивается, имеет специально подобранные вкусы и содержит все необходимые нутриенты и энергию в малом объеме. Выбор того или иного продукта специализированного питания и метода его введения определяется конкретной клинической ситуацией. Однако можно с уверенностью сказать, что такие продукты, как Нутридринк Компакт Протеин, Фортикер, предназначенные для перорального приема, или всевозможные Нутризоны, специально разработанные для введения через зонд, могут быть продуктами первого выбора для пациента с онкологическим заболеванием на всех этапах подготовки к лечению, во время лечения и после него, а также в течение длительного периода восстановления и реабилитации.

Правильно подобранная и вовремя назначенная нутритивная (питательная) поддержка помогает минимизировать осложнения, сократить продолжительность реабилитационного периода, уменьшить расходы на лечение и повысить качество жизни пациента.

К сожалению, больные не всегда получают адекватную нутритивную поддержку, особенно в условиях амбулаторного лечения, при подготовке к терапии или во время реабилитационного периода после хирургического вмешательства, лучевой или химиотерапии.



**Светлана Рафаэлевна
Варфоломеева**

*Доктор медицинских наук,
профессор*

*Заместитель директора
Института онкологии,
радиологии и ядерной
медицины ФГБУ «ННПЦ
ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава
России (Москва)
Исполнительный директор
НОДГО*



**Кирилл Игоревич
Киргизов**

*Кандидат
медицинских наук*

*Заведующий отделом
научных исследований
и клинических технологий
ФГБУ «ННПЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России (Москва)
Ответственный секретарь
НОДГО*

— **Энтеральное питание необходимо и детям, и взрослым?**

— Энтеральная поддержка важна как для взрослых пациентов, так и для детей, причем не только при лечении онкологических заболеваний и последующей реабилитации, но и в контексте тяжелых гематологических недугов, иммунодефицитов и после массивных оперативных вмешательств. Ресурсы любого организма в условиях, например, опухолевой интоксикации или интенсивной терапии активно истощаются. Но если нашей задачей для взрослых пациентов является восполнение их потерь, то для детей мы обязаны думать о развитии, ведь ребенок — это не «маленький взрослый», а растущий организм, которому требуется пластический материал для физического и умственного развития. Кто как не педиатр знает это! Наша цель — совместными усилиями популяризировать этот вопрос и сделать назначение энтеральной поддержки чем-то таким же естественным, как профилактика пневмоцистной пневмонии у наших больных.

Сегодня в Российской Федерации мы видим недооценку важности энтеральной поддержки как у взрослых, так и у детей, что требует внимания и контроля со стороны профессионального сообщества.

Каждый возраст имеет свои особенности функционирования организма и ответа на заболевание и проводимое лечение, поэтому врачу необходимо подбирать уместный для каждого из возрастов продукт и способ введения. Особо необходимо упомянуть, что и для взрослых, и для детей при необходимости справедливо использование дополнительных приспособлений для введения препаратов энтерального питания (зонды, гастростомы).

Необходимо отметить, что в последнее время ситуация меняется к лучшему, и все чаще мы говорим не только о нашем желании обеспечить больного подобным питанием, но и том, что имеются ресурсы для осуществления наших желаний. Однако не всегда и не везде.

— **Говорят, за рубежом лечебным питанием обеспечивают не только в лечебно-профилактических учреждениях, но и на дому. Это правда? Планируется это в России? Когда? Что для этого необходимо?**

— Говоря об опыте зарубежных стран, необходимо обязательно учитывать различные подходы к организации медицинской помощи и финансированию лечения, поэтому прямое сравнение проводить неверно. Однако на многих этапах, когда пациент находится дома и формально «выписан», он обязательно должен получать не только препараты для лечения основного заболевания, но и качественную сопроводительную терапию, куда входят не только, например, противогрибковые препараты, но и энтеральное питание.

Вопрос того, как больной обеспечивается энтеральным питанием, зависит от страны, где проживает человек. Например, в некоторых странах его можно купить не только в аптеках, но и в супермаркетах. В других странах препарат для энтеральной поддержки будет выдан вместе с лекарственными средствами в аптеке или при выписке в стационаре.

Сегодня обеспечение пациентов на амбулаторном этапе лежит на плечах региональных бюджетов и поэтому становится крайне важным создание региональных программ поддержки пациентов на базе рекомендаций федеральных центров и прежде всего сообществ специалистов, которые сегодня являются единственными организациями, которые согласно законодательству наделены правом подготавливать такие рекомендации. В связи с этим крайне важными становятся встречи в регионах страны в рамках программы «Дальние регионы» для выработки подобных планов.

Таким образом, чтобы энтеральное питание стало неотъемлемой частью лечения в Российской Федерации, необходимо, чтобы задача его внедрения стала заботой всех и каждого (врача, родителей пациента, психолога и даже повара в больнице).

Современные организационные аспекты детской онкологии (по материалам Всемирного противоракового конгресса)

К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова, Г.И. Серик, С.Р. Варфоломеева

Региональная общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов»;
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов info@nodgo.org

31 октября — 3 ноября 2016 г. в Париже состоялся Всемирный противораковый конгресс, который был организован Международной лигой по борьбе с раком (Union for International Cancer Control — UICC). Вопросы лечения детей с онкологическими заболеваниями обсуждались на Конгрессе 2 ноября. В статье представлены данные по результатам работы сессии, организованной секретариатом Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology — SIOP). В рамках данной сессии обсуждались вопросы доступности помощи детям с онкологическими заболеваниями в разных частях света с акцентом на развивающиеся страны, поднимались темы прав ребенка, заболевшего раком, вопросы фармакоэкономики в детской онкологии и работы Комитета развивающихся стран SIOP.

Ключевые слова: дети, детская онкология, организация помощи, оптимизация, взаимодействие

Modern organizational aspects of pediatric oncology (prepared according to World Cancer Congress)

K.I. Kirgizov, G.M. Muftakhova, G.I. Serik, S.R. Varfolomeeva

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

World cancer congress was held in Paris October 31 — November 3 2016 and organized by the Union for International Cancer Control (UICC). Questions of treatment of children with cancer were discussed at November 2. This article presents data on results of work of the session organized by the secretariat of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). The following questions were discussed during this session: accessibility of help for children with cancer in different parts of the World with an accent on developing countries, advocacy for children affected by cancer, pharmacoeconomics in pediatric oncology and work of SIOP PODC.

Key words: children, pediatric oncology, aid organization, optimization, interaction

В первом сообщении сессии «Необходимость международной и национальной стратегии контроля рака для детей и взрослых» генеральный секретарь Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) Пол Роджерс (Канада) рассказал о необходимых шагах по улучшению результатов лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями во всем мире. Сегодня вопрос детского рака остается крайне актуальным, ведь в мире, по данным Всемирного агентства по изучению рака, ежегодно заболевает более 215 тыс. детей, а умирает — более 80 тыс. Причем если в развитых странах удается излечить более 80 % пациентов, то в странах с ограниченными ресурсами как раз 80 % детей умирают, не получив адекватной помощи.

Таким образом, целями SIOP в организации помощи детям в мире является не только разработка и поддержка международных и национальных стратегий по борьбе с раком, но и налаживание преемственности между детской и взрослой службами оказания онко-

логической помощи. SIOP проводит эту работу через защиту интересов пациентов и специалистов, работающих в области детской онкологии, и поддержки исследований по борьбе с раком.

В своем сообщении профессор Роджерс определенное внимание уделил возможностям профилактики детского рака и представил данные о роли генетики и эпигенетики в детской онкологии, и связанной с этим роли питания матери во время беременности. В своем докладе П. Роджерс привел данные о том, что употребление овощей и фруктов, витаминов и фолатов во время беременности снижает риск развития рака у детей. Кроме того, были представлены данные о необходимости начала профилактики рака и ведения здорового образа жизни еще в детском возрасте, поскольку во взрослом возрасте это может снизить риск развития онкологических заболеваний.

Эти механизмы связаны со знанием о развитии различных видов детского рака в зависимости от возраста: для детей раннего возраста характерны эмбри-

ональные опухоли, для детей — опухоли центральной нервной системы (ЦНС), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). При этом для молодых взрослых типичны опухоли соединительной ткани, меланома, рак щитовидной железы и лимфомы Ходжкина. Для людей в зрелом возрасте типичны карциномы различных систем (легкие, желудочно-кишечный тракт и др.). Кроме того, в докладе был поднят вопрос некоторых различий в заболеваемости детей в возрасте до 18 лет, когда пациенты до 14 лет в 50 % случаев страдают опухолями ЦНС и лейкозами, а в возрасте 15–18 лет — лимфомами и герминогенно-клеточными опухолями наравне с ОЛЛ.

Другим важным аспектом достижения успеха, который был отмечен профессором Роджерсом, явилось применение протоколов терапии и лечение пациентов в специализированных центрах и/или отделениях. Были приведены данные (С.М. Мёрфи и соавт., 1995), когда лечение по протоколу в специализированном отделении давало 80 % успеха, а в неспециализированном отделении и не по протоколу — всего 19 %. Кроме того, профессор отметил важность соблюдения протокола и сопроводительной терапии, ведь благодаря этим аспектам за последние 30–40 лет удалось улучшить выживаемость, например детей с ОЛЛ, с 30–40 до 80–90 % (С. Хангер и соавт., 2015).

Во второй части сообщения профессор Роджерс отметил высокую важность работы Комитета развивающихся стран SIOP (PODC), который ставит своей целью достижение схожих результатов терапии у детей в странах как с высоким уровнем дохода, так и со средним и низким. Примером может служить ситуация с ОЛЛ, когда в развитых странах выживаемость достигает 90 %, а в развивающихся — лишь 20 %, и этот рубеж можно преодолеть, прежде всего, организационными мерами. В связи с этим в PODC входит несколько комитетов, в частности по лечению ОЛЛ, сопроводительной терапии, нутритивной поддержке, паллиативной помощи и др. Одной из главных задач PODC является адаптация протоколов лечения онкологических заболеваний в связи с ограниченностью ресурсов, локальных и культуральных особенностей региона адаптации.

Таким образом, основными направлениями развития, по данным SIOP PODC, служат: профилактика рака, изучение эпидемиологии и биологии опухолей, новые подходы к терапии и сопроводительному лечению, снижение токсичности, улучшение паллиативной помощи и работа по психологическому сопровождению, а также купирование отдаленных последствий лечения рака. Далее были приведены несколько успешных примеров работы PODC — проект по нутритивной поддержке (совместное заседание с PODC состоялось на Конгрессе SIOP Asia — 2016, см. РЖДГО № 3 за 2016 г.) и лечению опухоли Вильмса в Африке.

В завершение доклада профессор Роджерс представил алгоритм шагов по разработке национального плана борьбы с раком в странах с низким уровнем дохода: организация пилотного проекта, открытие отделения детской онкологии, организация центра передового опыта, открытие центров-сателлитов, региональная и затем национальная программа.

Таким образом, П. Роджерс сделал вывод, что лечение должно быть адаптировано под ресурсы страны, для достижения успеха требуются подготовка и налаживание взаимодействия, участие Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в решении проблемы детского рака и для реализации этих задач необходимо международное взаимодействие.

Вторым выступлением сессии был доклад Габриэль Каламинус (Германия) «Необходимость глобальной поддержки детей и взрослых, больных раком». Профессор Каламинус в настоящее время является руководителем глобальной программы поддержки и защиты прав детей, страдающих раком, SIOP. В начале своего доклада профессор отметила, что несмотря на то, что все больше детей выздоравливают в последние годы и такого прогресса еще не было за всю мировую историю, по-прежнему очевидна проблема доступности помощи в странах с ограниченными ресурсами. Так, ожидается, что в ближайшие 10 лет число детей, страдающих раком, увеличится в этих странах на 30 %. Также было показано, что ежедневно до 500 детей в мире умирают от рака и большинство из них в странах с ограниченными ресурсами. С другой стороны, благодаря совместной работе с ВОЗ все больше детей в развивающихся странах выздоравливают от инфекционных заболеваний, и скоро детский рак выйдет на 2-е место среди причин смерти, как и в развитых странах, что делает данный вопрос крайне актуальным.

Однако, учитывая направленность Всемирного противоракового конгресса на организационные и экономические аспекты, профессор Каламинус подчеркнула, что излечение ребенка от онкологического заболевания даст ему 60–65 лет жизни, за которую он, несомненно, принесет экономическую выгоду миру. Кроме того, хотя число случаев детского рака и меньше, чем онкологических заболеваний у взрослых, именно дети при выздоровлении будут экономически и социально активны гораздо большее число лет. Все это бросает новый вызов общественному здравоохранению.

В докладе было отмечено, что в настоящее время детские онкологические заболевания должны быть включены в соответствующие профилактические программы ВОЗ по детскому здоровью. Кроме того, законодательно должно быть закреплено, что дети во время лечения подвержены различным рискам и будут требовать не только сопроводительной, но и психологической, и социальной поддержки.

Далее профессор Каламинус вернулась к данным о «поразительном неравенстве», когда в развитых странах до 80–90 % детей выздоравливают, а в развивающихся — 70–90 % умирают, и еще раз повторила тезис, к которому мы сегодня стремимся, что «Все дети и подростки должны иметь равные шансы на выздоровление».

По данным SIOP, к такой ситуации приводят следующие причины:

- зачастую детской онкологии приходится конкурировать со множеством других сфер, куда уходит финансирование;
- как правило, дети, страдающие раком, не всегда социально защищены и не знают о своих правах;
- страны обладают малым запасом различных ресурсов и плохо развитой системой здравоохранения;
- затруднена диагностика;
- сложилось отсутствие понимания того, что необходимо для лечения детского рака, а также того факта, что это лечение является «наиболее выгодным вложением» с точки зрения инвестиций и достижимых результатов.

Таким образом, с точки зрения SIOP наиболее значимыми шагами на национальном уровне для улучшения качества помощи являются:

- повышение уровня осведомленности населения;
- ранняя диагностика в рамках системы здравоохранения;
- улучшение конкретных диагностических разделов работы;
- доступ к необходимым лекарственным препаратам;
- сокращение случаев отказа от терапии;
- эффективная сопроводительная терапия;
- повышение вовлеченности общества в вопросы помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Для реализации этих целей ВОЗ и SIOP объединились сегодня для подготовки конкретных инициатив. По данной программе в наиболее проблемных регионах реализуются проекты поддержки центров детской онкологии и сообществ специалистов их развивающих. ВОЗ был принят план со следующими задачами.

Задача 1. Повышение осведомленности о ранней диагностике детского рака.

Задача 2. Создание и поддержка человеческих ресурсов.

Задача 3. Упрощение доступа к важнейшим лекарственным препаратам и технологиям.

В завершение профессор Каламинус отметила, что на изменения в ситуации могут понадобиться десятилетия, но совместными усилиями мы сможем этого добиться.

В следующем сообщении сессии Мариана Крюгер из Южной Африки показала этические особенности лечения детей и подростков в странах с ограниченными ресурсами. Доклад был начат с представления избранных статей Конвенции по правам ребенка:

Статья 1. Соблюдение интересов ребенка является предметом основных интересов общества.

Статья 3. Обязанность обеспечивать существование учреждений, служб и органов, осуществляющих надлежащую медицинскую помощь детям.

Статья 6. Каждый ребенок имеет неприкосновенное право на жизнь; каждый ребенок имеет право на максимально возможное обеспечение здорового развития и сохранения жизни.

Однако в современном мире невозможно добиться равенства и не всегда ребенок находится в таких условиях, чтобы получить адекватную помощь. Сегодня, согласно пяти принципам оказания помощи детям (Г. Персад, 2009), преимущество отдается детям раннего возраста, но зачастую все пациенты в возрасте до 18 лет нуждаются в одинаковой защите.

В связи с этим очень важно правильно распределять имеющиеся у нас ресурсы, в основном лекарственные препараты, которые сегодня условно разделяются на ключевые препараты и орфанные лекарственные средства. Список первых был утвержден ВОЗ еще в 1977 г. и для них были выработаны следующие характеристики: препараты должны спасать жизни и улучшать состояние здоровья; должны быть доступными, приемлемыми по цене, обеспечивать хорошее качество и надлежащее использование, а также быть рентабельными. И для многих препаратов важна экономическая обоснованность применения. К сожалению, сегодня в странах с ограниченными ресурсами складывается ситуация, когда ряд важнейших препаратов или недоступен или, например, доступен только в рамках частного здравоохранения. При этом понятие эффективности с экономической точки зрения крайне различается в зависимости от страны. Например, эффективными затратами в Бразилии признаются траты 400 долларов США в день на пациента с ОЛЛ, а в Малави — 50 долларов США в день на пациента с лимфомой Беркитта.

Таким образом, для достижения успеха необходимы следующие шаги:

- использование Конвенции о правах ребенка в рамках предоставления обязательных услуг системы здравоохранения;
- обеспечение обособления бюджета для редких заболеваний с гарантированным доступом к ресурсам для некоторых пациентов и возможным доступом для всех (W. Pinxten et al., 2011);
- обеспечение публикации всех данных по эффективному лечению, даже если сбор данных осуществляется только за счет описаний клинических случаев;
- поддержка борьбы с редкими заболеваниями, такими как детский рак, в условиях существующей терапии — наша этическая обязанность.

В своем докладе Сумит Гупта (Канада) рассказал о возможностях оптимизации подхода к адаптации

применения базовых препаратов в странах с ограниченными ресурсами. В настоящее время проводится лишь несколько исследований о возможностях улучшения положения в области помощи пациентам в странах с ограниченными ресурсами. Одно из исследований проводилось группой из Канады. В нем были выделены следующие основные меры по улучшению ситуации:

- борьба с потреблением табачных изделий;
- вакцинация против вируса гепатита В;
- скрининг и лечение предраковых поражений шейки матки;
- вакцинация против вируса папилломы человека;
- диагностика и лечение рака молочной железы на ранней стадии.

Кроме того, к этим мерам следует добавить необходимость прорывных технологий в области лечения детских онкологических заболеваний и паллиативной помощи. При этом стоимость этих мер значительно разнится в зависимости от уровня дохода в стране, т. е. в странах с низким уровнем дохода затраты на 1 человека в 3 раза меньше, чем в странах с высоким уровнем дохода. При этом доля в бюджете на онкологические заболевания в странах с ограниченными ресурсами гораздо выше, чем в странах с высоким уровнем дохода (13 % против 3,2 %).

В целом вопросом экономически оправданных затрат сегодня интересуется ВОЗ, которая разработала подход по экономически обоснованному лечению рака груди, но такие подходы необходимы и в детской онкологии и их разработка — вопрос будущего.

Таким образом, доктор Гупта заключил, что сегодня необходимы новые исследования и шаблоны для выведения полной стоимости лечения детского рака в странах с ограниченными ресурсами, открытая поддержка в отношении ресурсов для борьбы с детским раком и содействие лицам, определяющим политику в данной области. Все это оговаривается в рамках разрабатываемых в настоящее время инициатив ВОЗ, SIOP и других организаций.

В качестве примера мер по внедрению подходов к развитию детской гематологии-онкологии в странах с ограниченными ресурсами были представлены доклады из Марокко. В сообщении Л. Хессиссен о работе африканской Школы детской онкологии были показаны основные проблемы, среди которых: бедность, малограмотность, политическая нестабильность, высокий уровень смертности, связанной с инфекционными заболеваниями, отсутствие доступности системы здравоохранения, низкий уровень медицинского страхового покрытия, поздняя диагностика, большой процент отказов от терапии и общий высокий уровень смертности. Для помощи в лечении детей с онкологическими заболеваниями в африканских франкоговорящих странах была создана франко-африканская группа по детской онкологии

(French-African Pediatric Oncology Group, GFAOP), которая в 2016 г. объединила 16 государств. В 2011 г. GFAOP основала африканскую Школу детской онкологии, которая работает по трем основным направлениям: обучение врачей, образование медицинских сестер и развитие дистанционных методов изучения детской онкологии. Ежегодно в Школах принимают участие 20–30 врачей и 30–40 медицинских сестер. Каждый выпускник Школы получает соответствующий диплом и должен:

1. Диагностировать наиболее распространенные виды детского рака.
2. Ознакомиться с основными подходами к лечению рака у детей.
3. Проводить надлежащую сопроводительную терапию.
4. Лечить наиболее часто встречающиеся виды рака у детей; предотвращать осложнения и принимать лечебные меры в случае их возникновения.
5. Инициировать и участвовать в исследованиях в области детской онкологии.
6. Развивать социальные навыки в решении вопросов, связанных с обстоятельствами, требующими деликатного обращения.

Многие элементы осуществляются методом дистанционного обучения, который включает в настоящее время 5 модулей:

- эпидемиология и клиническая характеристика рака;
- лейкозы и лимфомы;
- солидные опухоли;
- сопроводительная терапия;
- осложнения и катамнез.

Вторым выступлением о работе GFAOP стало сообщение М. Харифа с информацией о вариантах адаптации протоколов лечения SIOP в странах Африки. Идеология данной работы заключается в уменьшении доз терапии с целью снижения токсичности. В ряде случаев это позволило добиться общей выживаемости более 50 %. В настоящее время подобные программы работают для лейкозов и солидных опухолей.

Однако в настоящее время позицией Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) является внедрение, прежде всего, научно-опосредованных подходов на основании не адаптированных, а разработанных протоколов терапии различных заболеваний, о чем в своем докладе на следующей сессии рассказал президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев. В настоящее время данная идеология обсуждается совместно с SIOP.

Авторы статьи выражают благодарность отделу международных отношений и связей с общественностью (заведующий отделом — Д.Э. Джабраил-заде) ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за помощь в подготовке статьи.

Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы)

А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) встречается с частотой 1,5 на 100 000 детей и занимает 15–20 % в структуре детских острых лейкозов. У детей в отличие от взрослых ОМЛ, как правило, является первичным заболеванием; клинике заболевания редко предшествует клональная эволюция миелопролиферативных расстройств. Классификация ОМЛ у детей основана на комбинации морфологии, цитохимии, иммунофенотипирования и молекулярной генетики и находится в постоянном процессе пересмотра. Принципы лечения ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не изменялись в течение последних 30 лет, хотя уровень выживаемости увеличился с 40 до 60–65 % за счет стратификации больных по группам риска, интенсификации режимов химиотерапии, применения эпигенетической/таргетной терапии, усовершенствования сопроводительного лечения и расширения показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программе ведения больных.

Дети в возрасте до 2 лет, страдающие ОМЛ, представляют особую группу больных, отличающуюся биологией процесса, генетическими aberrациями, концентрацией неблагоприятных факторов риска и выраженной предрасположенностью к терапевтической токсичности. Прогресс в лечении этой подгруппы с использованием риск-зависимых протоколов лечения в последние 10 лет привел к изменению прогноза, он стал сопоставимым с пациентами старших возрастных групп.

В итоге 25–30 % пациентов с ОМЛ в возрасте от 0 до 18 лет могут столкнуться с рецидивом лейкоза, 5–10 % гибнут от осложнений заболевания и/или побочных эффектов терапии. Перспективы оптимизации лечения детей связаны с таргетной терапией различных генетических вариантов ОМЛ по аналогии с острым промиелоцитарным и хроническим миелолейкозом, а также снижением токсичности терапии. В статье представлен обзор международных исследований по лечению ОМЛ у детей и обсуждены перспективы оптимизации лечения больных.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз у детей, биология, цитогенетика, молекулярные перестройки, перспективы оптимизации лечения

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36

Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review)

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Acute myeloid leukemia (AML) occurs in frequency 1.5 per 100 000 children and occupy 15–20 % in the structure of pediatric acute leukemia. In comparison with adults, pediatric AML usually a primary disease; clonal evolution of myeloproliferative disorders is rare situation in clinical course of the disease. Pediatric AML classification based on combination of morphology, cytochemistry, immune phenotyping and molecular genetics and situated in the process of permanent revision. Doctrine of AML treatment, excluding acute promyelocytic leukemia, was not changed during last 30 years, but the survival rate increased from 40 to 60–65 % because of stratification of patients on risk groups, intensification of chemotherapy, application of epigenetic/target therapy, improvement of supportive care and widening of indications for hematopoietic stem cell transplantation in the clinical program of treatment.

Children in the age under 2 years old with AML is the unique group of patients with different biology of process, genetic aberrations, concentration of unfavorable risk factors and expressed predisposition to therapeutic toxicity. Progress of the treatment for this subgroup with usage of risk-based protocols of treatment during the last 10 years leads to change of prognosis – now the prognosis is the same in comparison with more adult groups of patients.

Thus, 25–30 % of patients with AML in the age of 0–18 years old can be faced with relapse of leukemia, 5–10 % will die because of complications of disease and/or side effects of therapy. Prospects of treatment optimization for children are connected with target therapy of different genetic variants of AML, like for promyelocytic leukemia or chronic myeloid leukemia, as well as in decreasing of the toxicity of therapy. Review of international studies for AML treatment for children is presented in this article as well as discussion on prospect of optimization of treatment.

Key words: acute myeloid leukemia in children, biology, cytogenetics, molecular restructuring, prospects for the optimization of treatment

Введение

Прогноз детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) значительно улучшился в течение последней четверти века, возможность излечения больных достигла 60–65 % [1–9]. Эти результаты достигнуты благодаря внедрению риск-оптимизированной высокодозной химиотерапии (ХТ), трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и сопроводительной терапии. Фактически, интенсификация цитотоксической терапии, введение в протоколы лечения ТГСК и сопроводительного лечения доведены до максимума, выдвигая при этом на первый план необходимость поиска новых видов таргетной терапии различных вариантов ОМЛ. Работы в этой области ведутся, но доказанных положительных результатов пока нет, за исключением применения ингибиторов тирозинкиназы при BCR-ABL-позитивном ОМЛ и трансретиноевой кислоты (ATRA) при остром промиелоцитарном лейкозе со слиянием генов *PML/RARα*.

Таргетная и эпигенетическая терапия в перспективе могут минимизировать смертность и побочные эффекты лечения, но для этого необходимо детализировать генетические аномалии и aberrантные пути, вовлеченные в лейкомогенез. Это невозможно сделать без многоцентровых исследований и международного сотрудничества на основе единого классификационного языка.

Молекулярно-генетическая классификация острого миелобластного лейкоза

ОМЛ — гетерогенное заболевание, ранее классифицируемое по морфологическим признакам (классификация острых лейкозов, созданная гематологами Франции, Америки и Британии, FAB), с 2008 г. — по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10], учитывающей кариотип и молекулярные aberrации опухолевых клеток (таблица). У детей до 2 лет обнаружены специфические транслокации, которые пока не внесены в классификатор ВОЗ. К ним относятся *t(7;12)(q36;p13)/HLZB9-MNX1*; *t(11;12)(p15;q13)/NUP98-KDM5A* и *t(1;22)(p13;q13)/RBM15-MKL1* [11]. В частности, транслокация *t(1;12)(p15;q13)* ассоциирована с М7-подтипом ОМЛ, транслокация *(7;12)(q36;p13)* обычно сопровождается трисомией 19-й хромосомы или реже трисомией 8-й хромосомы. Транслокации, вовлекающие 11-ю хромосому, обычно выявляются при миеломонобластном и монобластном подтипе ОМЛ, причем глобальная встречаемость *11q23/MLL* варьирует в различных исследованиях у детей от 35 до 50 % [12, 13].

Наиболее важные разделы настоящей классификации включают ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями, ОМЛ с миелодиспластическим синдромом, ятрогенный и неклассифицируемый ОМЛ.

Классификация ОМЛ (ВОЗ) и относящихся к нему опухолей [10]

ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями	ОМЛ с <i>t(8;21)(q22;q22)</i> <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ОМЛ с <i>inv(16)(p13.1q22)</i> или <i>t(16;16)(p13.1;q22)</i> ; <i>CBFB-MYH11</i> Острый промиелоцитарный лейкоз с <i>t(15;17)(q22;q12)</i> ; <i>PML-RARA</i> ОМЛ с <i>11q23 (MLL)</i> -аномалиями ОМЛ с <i>t(6;9)(p23;q34)</i> ; <i>DEK-NUP214</i> ОМЛ с <i>inv(3)(q21q26.2)</i> или <i>t(3;3)(q21;q26.2)</i> ; <i>RPN1-EV11</i> <i>t(1;22)(p13;q13)</i> ; <i>RBM15-MKL1</i> Предварительная нозология: ОМЛ с мутацией <i>NPM1</i> Предварительная нозология: ОМЛ с мутацией <i>CEBPA</i>
ОМЛ с миелодиспластическими изменениями	
Миелоидные опухоли, индуцированные лечением	
ОМЛ без дополнительных уточнений	ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием Острый миеломоноцитарный лейкоз Острый монобластный/моноцитарный лейкоз Острый эритроцитарный лейкоз Эритромиелоз Острый мегакариобластный лейкоз Острый базофильный лейкоз Острый панмиелоз с миелофиброзом
Миелоидная саркома	
Миелоидная пролиферация, сопряженная с синдромом Дауна	Транзиторный аномальный миелопоэз Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна
Новообразование из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток	

Классификация ВОЗ сейчас находится в процессе пересмотра. Обсуждаются изменения в группе ОМЛ с рекуррентными генетическими аномалиями. Во-первых, молекулярная основа *inv(3)(q21q26.2)* или *t(3;3)(q21;q26.2)* была пересмотрена, в результате чего была выявлена реаранжировка в онкогенном факторе *GATA2*, а не в гене *RPN1*, а также в связке *3q21* с геном *MECOM*. Во-вторых, предварительные названия «ОМЛ с мутацией *NPM1*» и «ОМЛ с мутацией *CEBPA*» станут самостоятельными нозологическими единицами; определение «ОМЛ с мутацией *CEBPA*» не будет применяться для пациентов с биаллельной (и не моноаллельной) мутацией, поскольку именно только эта форма ОМЛ представляет собой клинко-патологическую нозологию, которая ассоциируется с благоприятным прогнозом. Наконец, «ОМЛ с мутацией *RUNX1*» и «ОМЛ со слиянием *BCR-ABL1*» рассматриваются в качестве временных (предварительных) вариантов ОМЛ на основании их клинко-патологических особенностей. В отношении «ОМЛ со слиянием *BCR-*

ABL1» широко обсуждается вопрос о включении терапии с использованием ингибиторов тирозинкиназ.

В разработке находится группа семейных миелоидных опухолей, которая отражает возросшее значение семейных синдромов в патогенезе ОМЛ. Наследственные формы миелоидных опухолей ассоциированы с герминативными мутациями, по крайней мере, в 10 генах: *ANKRD26*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72*, *TERC*, *TERT* и *TP53*. Для выявления дополнительных наследственных семейных мутаций, ассоциированных с семейным синдромом, важно оценить семейную историю болезни пациента, включая данные, касающиеся онкологических заболеваний и расстройств, связанных с нарушением гемостаза. Информированность о наследственных семейных синдромах является клинически значимой, тем более, что такие пациенты нуждаются в особом уходе; члены семьи также должны пройти скрининг, в особенности, если ситуация требует поиска донора для осуществления ТГСК.

ОМЛ, по-видимому, возникает по меньшей мере в результате двух взаимодействующих генетических событий [14]. Первый тип событий ведет к неконтролируемой пролиферации и/или выживанию лейкоэмических клеток и, как правило, сопровождается мутациями генов *FLT3*, *KIT*, *N-RAS*, *K-RAS* и *PTPN11*, вовлеченных в пути сигнальной трансдукции. Второй круг событий влияет на дифференцировку клеток и в основном проявляется в результате генетических aberrаций в гемопоэтических факторах транскрипции, например из-за транслокаций, характерных для ОМЛ: *t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO* и *11q23/MLL*-перестройки или в результате мутаций в таких генах, как *NPM1* и *CEBPA*. Наиболее частыми цитогенетическими аномалиями у детей являются *t(8;21)(q22;q22)*, *inv(16)(p13.1q22)* (вместе именуемые основным связывающим фактором (CBF-ОМЛ)), *t(15;17)(q22;q21)* и *11q23/MLL*-реаранжированные аномалии [15].

Вместе эти причины составляют половину всех случаев ОМЛ у детей и встречаются гораздо чаще, чем у взрослых. Некоторые транслокации, например *t(1;22)(p13;q13)*, *t(7;12)(q36;p13)* и *t(11;12)(p15;p13)*, являются специфичными для детей и редко или совсем не встречаются у взрослых.

Транслокации, затрагивающие гемопоэтические транскрипционные факторы часто ведут к дисрегулируемой генной экспрессии в результате слияния генов участников транскрипции или набора различных случайных или сопутствующих факторов в комплексе транскрипции. Например, ген *MLL* имеет метилтрансферазную активность и является частью хроматин-модифицирующего комплекса. Более 60 сочетаний с дополнительными маркерами были идентифицированы при ОМЛ, но точечный разрыв гена *MLL* является ведущим и высокостабильным.

Слияние белков ведет к приобретению новых функций комплексом *MLL*, что в конечном итоге приводит к нефизиологической модификации гистонов и повышению экспрессии *MEIS1* и особенно генов *HOXA*, поддерживающих фенотип стволовой клетки. Например, присутствие гена *DOT1L*, который рекрутирован в *MLL*-комплекс, необходимо для поддержания лейкоэмической активности некоторых *MLL*-перестроек и может быть мишенью для терапии [16].

Только 20–25 % наблюдений ОМЛ в детской популяции являются цитогенетически нормальными. Интересно то, что в 70 % этих случаев определяются транслокации и специфические мутации II типа, такие как мутации *NPM1*, биаллельные мутации *CEBPA*, так же как и латентные транслокации *NUP98/NSD1*, но, к сожалению, все они не определяются с помощью обычного кариотипирования и таким образом требуют дополнительной молекулярной диагностики [15].

Комбинации мутаций I и II типа не выглядят совершенно случайными; специфические комбинации считаются более устойчивыми, например такие, как мутации пути *Ras*, которые чаще комбинируются с реаранжировкой гена *MLL*, *KIT*-мутациями, и чаще встречаются в CBF-ОМЛ и *FLT3-ITD*, которые обнаруживаются в комбинации с *PML/RARA* и *NUP98/NSD1* [14].

Мутации в таких эпигенетических регуляторах, как *EZH2*, *ASXL1* и *DNMT3A* добавляют еще один уровень сложности и способствуют как нарушению развития (взросления) клетки, так и пролиферативного потенциала, которые являются необходимыми условиями для развития ОМЛ. Подобные мутации редки при ОМЛ у детей, но специфические подгруппы II типа представлены случаями с видоизмененным метилированием, что может указывать на то, что эти дети могут получить положительный результат от терапии деметилированными агентами или гистон-модифицированными ингибиторами, как показали недавние исследования острого лимфобластного лейкоза у детей [17].

Эпигенетические профили способны различать разнообразные цитогенетические подтипы ОМЛ [18].

Исследования однонуклеотидных полиморфизмов при ОМЛ с помощью сравнительной геномной гибридизации выявили рекуррентные aberrации, такие как *WT1*, *NFI*, *TET2*, что еще больше усложнило поиск таргетных точек в терапии ОМЛ [19]. Тем не менее новые гены, такие как *BRE* и *IGSF4*, были выявлены именно методом исследования генной экспрессии [14].

Помимо открытия новых генетических мутаций, новое поколение секвенирования проявило себя как мощное средство в изучении клональной эволюции как в отношении детского, так и взрослого ОМЛ. При сравнении спектра мутаций в паре инициальный диагноз/рецидив было показано, что диагностированный

клон способен в ходе лечения приобрести новые мутации и переходит в рецидивный клон. Более того, минорные субклоны опухолевых клеток, презентировавшие во время постановки диагноза, могут пережить ХТ, приобрести новую мутацию и презентировать в качестве доминантного клона при рецидиве, иллюстрируя неограниченные лейкоэмические возможности. Таргетная терапия новых идентифицированных мутаций, возникших в результате рецидива, может реально улучшить прогноз отдельных групп пациентов.

Перспективы оптимизации лечения острого миелобластного лейкоза

Поскольку дальнейшая интенсификация существующей ХТ не представляется возможной ввиду серьезных осложнений и высокой летальности, трансляция знаний о молекулярных aberrациях в плоскость таргетной терапии является единственным решением для улучшения результатов лечения ОМЛ у детей в ближайшие годы. Некоторые новые таргетные препараты уже начали изучаться в рамках клинических исследований ОМЛ у детей.

Рецепторная тирозинкиназа *FLT3*, которая экспрессируется на поверхности бластов CD34 и ранних предшественников, играет ключевую роль в процессе клеточной пролиферации и дифференцировки и является широко исследуемой мишенью таргетной терапии. Ингибиторы *FLT3* — лестауртиниб (СЕР-701), мидостаурин (РКС412), квизартиниб (АС220) и, наконец, сорафениб находятся в активной фазе исследований при ОМЛ у младенцев (20–25 % ОМЛ у детей первых 2 лет жизни), детей и взрослых.

Тирозинкиназные ингибиторы, направленные на ингибирование активации гена *FLT3*, в этом смысле являются наиболее хорошо изученным подходом в лечении детского ОМЛ, что основано на изучении РКС412, СЕР-701, АС220 и сорафениба [20–22] в программном лечении ОМЛ. В исследовании ААМЛ1031 Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group, COG) пациенты с мутацией *FLT3* получают сорафениб в комбинации со стандартной интенсивной ХТ. Предварительные данные этих исследований [17] демонстрируют лабораторное ингибирование фосфорилирования *FLT3* у больных ОМЛ с достижением полных ремиссий у большинства детей в сочетании со стандартной ХТ [23]. В этой связи эксперты COG рекомендовали включение сорафениба в остром периоде ОМЛ в сочетании с ХТ и в поддерживающей фазе в качестве монотерапии в течение года. Тем не менее на сегодняшний день нет убедительных рандомизированных исследований, показывающих увеличение общей выживаемости пациентов с мутацией *FLT3*, получающих подобную терапию.

Другими потенциальными целями при ОМЛ являются мутации генов *KIT* и *RAS*. Группа пациентов

с мутацией *KIT* включает в себя также иматиниб-резистентных пациентов с мутацией D816V/Y, чувствительной к дазатинибу [14]. Завершилась I фаза исследований по применению дазатиниба у детей. Продолжается исследование по применению дазатиниба совместно с ХТ при ОМЛ у взрослых [13].

При ОМЛ с реаранжировкой *MLL* усилия направлены на разработку таргетной терапии, например идут исследования ингибирования DOT1L, который является частью *MLL*-комплекса. Надо отметить, что эти ингибиторы (DOT1L), похоже, также имеют активность в отношении t(6;11)(q27;q23)-позитивных клеток с нехваткой DOT1L в основном комплексе, что может говорить об активности этого препарата в отношении aberrантного метилирования H3K79 [24].

Гемтузумаб озогамидин представляет собой конъюгированное моноклональное антитело против CD33 в соединении с цитостатическим агентом и поскольку опухолевые клетки ОМЛ экспрессируют CD33, то, таким образом, они являются таргетами для данного препарата. Начальные исследования III стадии не показали значительного улучшения в бессобытийной и общей выживаемости при детском ОМЛ, но известно о позитивном результате в отношении рефрактерных и рецидивировавших пациентов, кроме того, отмечена его эффективность в снижении уровня минимальной остаточной болезни после проведения таргетной терапии [25].

Антитела к CD33 (экспрессируются на 80–90 % бластных клеток при детском ОМЛ) в сочетании с противоопухолевым антибиотиком калихеамицином (гемтузумаб) использовались в сочетании со стандартной ХТ у взрослых и детей. Улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости [26] у больных ОМЛ сопровождалось повышением смертности взрослых, а не детей, что послужило основанием для снятия препарата с продаж в США в 2010 г. У детей экспериментальная терапия была продолжена и отчеты по исследованиям дают шанс на возрождение препарата в комбинированной терапии ОМЛ [27, 28]. Ведутся исследования с использованием анти-CD33 в виде биспецифических антител (анти-CD33 и CD33). Другая стратегия направлена на антиген CD123, трансмембранный рецептор альфа-цепи интерлейкина 3, который преимущественно локализуется на лейкоэмических клетках. CD123 также исследуется как мишень для клеточной терапии антигенным Т-клеточным рецептором [29]. Еще одной мишенью для Т-клеточного антигенного химерного рецептора является экспрессия фолатного рецептора β [30].

Появление на рынке новых цитостатиков автоматически начинает круг исследований по их комбинации со «старыми» химио- и новыми таргетными препаратами.

Клофарабин является пуриновым нуклеозидным антиметаболитом, используемым при рецидиве или

рефрактерном течении детского ОМЛ. Комбинация клофарабина с цитарабином у детей с рефрактерным или рецидивирующим течением ОМЛ показала свою результативность у 48 % ответивших пациентов; 3-летняя общая выживаемость составила 46 % [31]. В продолжающихся исследованиях флударабин, применяемый в режиме терапии FLAG, состоящей из флударабина, цитарабина и G-CSF, был заменен клофарабином в комбинации с циклофосфамидом и этопозидом. Другое исследование II фазы показало улучшенные результаты при использовании комбинации клофарабина, топотекана, винорелбина и тиоптепы у детей с рефрактерным или рецидивирующим ОМЛ [17].

Терапия ОМЛ с применением децитабина — гипометилирующего агента и цитарабина показала большую эффективность в отличие от монотерапии цитарабином. Низкодозный децитабин назначался пациентам с высоким риском развития рефрактерности или рецидива и 3/8 от общего числа пациентов ответили на данную терапию [32]. Азациитидин — еще один гипометилирующий агент. Хотя децитабин и показал большую терапевтическую активность, азациитидин, возможно, будет характеризоваться менее выраженными побочными эффектами.

ОМЛ, как и многие виды опухолей, демонстрируют aberrantную активность одного из ключевых путей сигнальной трансдукции, влияющих на пролиферацию клеток — серин/треонин киназу (mTOR), которую способны заблокировать рапамицин (сиролимус) или его аналоги (темсиролимус, эверолимус). Лечение рапамицином блокирует клеточный цикл в G0/G1-клеточных линиях ОМЛ, но клинический эффект у взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ дал скромные результаты. У детей эта группа препаратов при ОМЛ не применялась. Имеются данные об использовании сиролимуса для лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у больных, получивших ТГСК. Результаты исследования у детей показали, что сиролимус снизил частоту развития острой РТПХ, но показатели выживаемости не улучшились [33].

При ОМЛ, как и ряде других лейкозов, исследованию подвергается сигнальная система янус-киназы (JAK-сигнального белка-трансдуктора и активация транскрипции (STAT) [34]. Руксолитиниб — ингибитор JAK/STAT находится в I фазе клинических испытаний COG. У взрослых, больных ОМЛ с *FLT3*-мутациями, сочетание ингибиторов JAK и ингибиторов FLT-3 (пакритиниб) исследуется во II–III фазе исследований (ClinicalTrials.gov — NCT02055781).

Перспективной терапевтической опцией при ОМЛ является использование ингибиторов протеасом, таких как бортезомиб и карфилзомиб. Бортезо-

миб изучался COG во II/III фазах при детском ОМЛ в сочетании со стандартной ХТ, но результаты еще не опубликованы. Консорциум ROETIC планирует изучение I фазы исследований карфилзомиба, дающего более высокий уровень ингибирования протеасом у детей с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ [17].

Эпигенетические модификации с ингибированием гистондеацетилазы (HDAC) или ДНК-метилтрансферазы (DNMT) также исследуются в комбинации с традиционной ХТ в лечении ОМЛ высокого риска [35, 36]. Азациитидин, вориностат и их сочетание одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) для исследования у взрослых. У детей в экспериментальных протоколах используется вориностат. Недавно открыта I фаза испытаний по переносимости нового HDAC-ингибитора — панобиноста у детей с рефрактерными опухолями [17].

При младенческих лейкозах 60–80 % опухолевых клеток содержат перестройки гена *MLL*, стандартная ХТ у этой группы больных неэффективна. Когда было доказано, что различные *MLL*-гибридные белки образуют совокупность с дизраптором теломерной передачи сигнала, метилтрансферазой DOT1L, появилась возможность использовать ингибитор DOT1L-EPZ004777, что послужило основанием для таргетирования DOT1L при лейкозе с *MLL*-г. В настоящее время ведется исследование (ClinicalTrials.gov — NCT01684150) эффективности этого вида эпигенетического таргетирования [11].

Заключение

На сегодняшний день безрецидивная выживаемость детей с ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не превышает 60 %, причем терапевтическое плато достигнуто комбинацией ХТ и ТГСК. Вследствие высокой токсичности терапии дальнейшая интенсификация ХТ нецелесообразна. С учетом генетической и клеточной гетерогенности ОМЛ у младенцев, детей и подростков дальнейшие перспективы лечения связаны с выделением однородной генетической популяции ОМЛ, определением генетической мишени с использованием секвенирования нового поколения и использованием нового арсенала ингибиторов тирозинкиназ, эпигенетических препаратов, антител, иммунотоксинов и Т-клеточной терапии. Для достижения этой цели необходимо вычленение из гетерогенной группы ОМЛ (редкое заболевание для детей) суперорфанных вариантов и последовательной оценки новых персонализированных терапевтических опций в этих группах больных. Так как эти варианты оптимизации лечения уже находятся в разработке, для их ускорения необходимы кооперированные многоцентровые исследования и международное сотрудничество.

Международное сотрудничество, которое в последние десятилетия соединило International Berlin-Frankfurt–Munster Study Group (IBFM-SG), Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC), European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA), Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) и COG, уже доказало свою успешность в клинических и биологических исследованиях, и дальше

будет наращивать свои усилия для усовершенствования терапевтических опций и возможностей применения персонализированной таргетной терапии у маленьких пациентов с ОМЛ. До ожидаемого прорыва специалисты вынуждены накапливать молекулярно-генетическую информацию о заболевании, мониторировать минимальную остаточную болезнь, совершенствовать сопроводительную терапию и ТГСК [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвиненко Н.П., Шнейнер М.М., Савва Н.Н. и др. Лечение острого миелолейкоза у детей по протоколу ОМЛ-2000; предварительные результаты исследования кооперированной группы «Россия–Беларусь». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2006;5(3):23–32. [Litvinko N.P., Shneider M.M., Sawa N.N. et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia in children by the AML-MM-2000 protocol: Preliminary results of cooperative Russian–Belarus studies. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2006;5(3):23–32. (In Russ.)].
2. Шнейдер М.М. Эффективность риск-адаптированной терапии острого миелоидного лейкоза у детей с использованием режимов интенсивного тайминга и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 57 с. [Shneider M.M. The effectiveness of risk-adapted therapy of acute myeloid leukemia in children with intensive modes of timing and hematopoietic stem cell transplantation. Dissert. PhD. M., 2008. 57 p. (In Russ.)].
3. Немировиченко В.С. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 28 с. [Nemirovchenko V.S. The role of valproic and all-trans retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M., 2008. 28 p. (In Russ.)].
4. Баровская Ю.А. Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(3):48–54. [Barovskaya Yu.A. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children: Modern aspects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2006;5(3):23–32. (In Russ.)].
5. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K. et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. J Clin Oncol 2009;27(24):4007–13.
6. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood AML: results of the AML02 multicentre trial. Lancet Oncol 2010;11(6):543–52.
7. 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(3):366–76.
8. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013;122(1):37–43.
9. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. Blood 2013;122(2):170–8.
10. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114(5):937–51.
11. Masetti R., Vendemini F., Zama D. et al. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. Front Pediatr 2015;3:37.
12. Rubnitz J.E., Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012;159(3):259–76.
13. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. Leukemia 2012;26(4):654–61.
14. Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T. et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica 2011;96(10):1478–87.
15. Hollink I.H., van den Heuvel-Eibrink M.M., Arentsen-Peters S.T. et al. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood 2011;118(13):3645–56.
16. Marschalek R. Mechanisms of leukemogenesis by MLL fusion proteins. Br J Haematol 2011;152(2):141–54.
17. Annesley C.E., Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. Ther Adv Hematol 2015;6(2):61–79.
18. Juhl-Christensen C., Ommen H.B., Aggerholm A. Genetic and epigenetic similarities and differences between childhood and adult AML. Pediatr Blood Cancer 2012;58(4):525–31.
19. Langemeijer S.M., Jansen J.H., Hooijer J. et al. TET2 mutations in childhood leukemia. Leukemia 2011;25(10):189–92.
20. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. J Clin Oncol 2011;29(24):3293–300.
21. Watt T.C., Cooper T. Sorafenib as treatment for relapsed or refractory pediatric acute myelogenous leukemia. Pediatr Blood Cancer 2012;59(4):756–7.
22. Smith C.C., Wang Q., Chin C.S. et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. Nature 2012;485(7397):260–3.
23. Ravandi F., Cortes J.E., Jones D. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28(11):1856–62.
24. Deshpande A.J., Chen L., Fazio M. et al. Leukemic transformation by the MLL-AF6 fusion oncogene requires the H3K79 methyltransferase Dot1L. Blood 2013;121(13):2533–41.
25. Hasle H., Abrahamsson J., Forestier E. et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. Blood 2012;120(5):978–84.

26. Gami S.A., Aplenc R., Alonzo T.A., Sung L. et al. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) In Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Improves Event-Free Survival (EFS) By Reducing Relapse Risk – Results From The Randomized Phase III Children's Oncology Group (COG) Trial, AAML0531. *Blood* 2013;122:345–55.
27. Ravandi F., Estey E.H., Appelbaum F.R. et al. Gemtuzumab ozogamicin: time to resurrect? *J Clin Oncol* 2012;30(32):3921–3.
28. Gasiorowski R.E., Clark G.J., Bradstock K., Hart D.N. Antibody therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;164(4):481–95.
29. Gill S., Tasian S.K., Ruella M. et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2014;123(15):2343–54.
30. Lynn R.C., Poussin M., Kalota A. et al. Targeting of folate receptor β on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor expressing T-cells. *Blood* 2015;125(22):3466–76.
31. Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: a report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014;120(16):2482–9.
32. Phillips C.L., Davies S.M., McMasters R. et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory AML in children and young adults. *Br J Haematol* 2013;161(3):406–10.
33. Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A. et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123(13):2017–25.
34. Daver N., Cortes J. Molecular targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Hematology* 2012;17 Suppl 1:S59–62.
35. Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В. и др. Эпигенетическая терапия – важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. *Клиническая онкогематология* 2011;4(1):20–6. [Popa A.V., Gorokhova E.V., Fleishman E.V. et al. Epigenetic therapy – an important component in the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(1):20–6. (In Russ.)].
36. de Rooij J.D.E., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015;4(1):127–49.
37. Рубнитц Дж.Е. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(3):47–51. [Rubnitz J.E. Modern strategies in AML treatment. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(3):47–51. (In Russ.)].

Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей

Э.В. Кумирова

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

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Совершенствование методик морфологической, молекулярно-генетической и лучевой диагностики определили современную гистомолекулярную классификацию опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Многие опухоли ЦНС ассоциированы с синдромами предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Будущие стратегии лечения пациентов с опухолями ЦНС становятся все более персонифицированными.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, дети, диагностика, классификация

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-37-45

New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children

E. V. Kumirova

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Improvement of morphological techniques, molecular genetics, radiation diagnosis defined the modern histomolecular classification of the brain tumors in children. Many tumors of the central nervous system (CNS) are associated with cancer predisposition syndromes. Future strategy for treatment of patients with CNS tumors becomes increasingly personalized.

Key words: tumors of the central nervous system, children, diagnosis, classification

Выживаемость детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) в последние десятилетия увеличилась с 30 до 60 %, а при некоторых вариантах и до 100 % [1–4]. Внедрение в практику новых методик морфологической, молекулярно-генетической и лучевой диагностики, а также применение высокотехнологичных операций, безопасных методик лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) сыграли ключевую роль в повышении выживаемости [2–8].

Опухоли ЦНС у детей, несмотря на свою относительную частоту возникновения (2-я позиция после острых лейкозов), считаются редкими заболеваниями (3,5–5,5 на 100 000 детского населения) [1, 2, 8–10]. Именно поэтому в последнее время отмечается тенденция к организации крупных международных мультицентровых исследований с созданием международных регистров больных и выработкой клинических рекомендаций диагностики и лечения с учетом предшествующего опыта, полученных знаний и перспектив развития детской нейроонкологии [3, 4, 7].

Около 50 % педиатрических опухолей ЦНС – это глиомы, из них 15 % – глиомы низкой степени злокачественности (low grade gliome, LGG). Эмбрио-

нальные опухоли составляют 12 %, причем чаще всего встречаются медуллобластомы. У детей 25 % опухолей локализируются супратенториально, т. е. выше тенториума – намета мозжечка, 20 % – инфратенториально. В 12 % случаев диагностируются опухоли ствола, в 8 % – супраселлярные опухоли, в 7 % – опухоли краνιαльных нервов, в 6,4 % наблюдений – опухоли желудочков, в 4,3–5 % – опухоли спинного мозга [10].

Частота презентации опухолей ЦНС у детей отличается от общей когорты пациентов с опухолями ЦНС. Q. Ostorn et al. в 2014 г. опубликовали частоту презентации в зависимости от профиля метилирования (табл. 1) [11].

Считается, что 50 % опухолей ЦНС у детей связаны с мутациями, определяющими развитие синдромов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями (cancer predisposition syndrome) [4] (табл. 2).

В связи с этим при подозрении на такие синдромы необходимо выполнять исследования на врожденные мутации.

Самым важным в определении тактики ведения пациента является точная диагностика опухолей ЦНС [12–14]. В настоящее время в основе оценки прогноза

Таблица 1. Сравнение возрастной презентации опухолей ЦНС [11]

Вид опухоли	Частота в зависимости от профиля метилирования	
	Все возрасты	0–14 лет
Менингиомы	35,8	1,7
Глиобластома	15,6	2,6
Злокачественные глиомы (без диагностических уточнений (БДУ))	—	14,2
Опухоли гипофиза	14,7	3,8
Другие	10,7	9,3
Другие астроцитомы	—	8,9
Опухоли оболочек нервов	8,1	4,8
Астроцитомы	6,1	—
Пилоидная астроцитома	—	17,5
Лимфомы	2,1	—
Эпендимарные опухоли	1,9	5,6
Олигодендроглиомы	1,7	0,9
Эмбриональные опухоли	1,2	15,7
Олигоастроцитарные опухоли	0,9	0,6
Краниофарингиомы	0,8	4,0
Герминогенно-клеточные опухоли	0,4	3,7
Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	—	6,5

Таблица 2. Опухоли ЦНС, ассоциированные с онкологическими заболеваниями

Гистологический вариант	Синдром
Медуллобластома (SHH-группа)	Горлина–Готца (Gorlin–Gotz)
Липома мозолистого тела	Паи (Pai)
Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО)	Предрасположенности к рабдоидной опухоли (rabdoid tumor predisposition syndrom)
Глиобластома	Тюрко (Turcot)
Папиллома сосудистого сплетения	Ли–Фраумени (Li–Fraumeni)
Глиомы при туберозном склерозе	Болезнь Бурневилля (Bournevil disease)
Астроцитомы	Нейрофиброматоз I типа
Гемангиобластома	Болезнь Гиппеля–Линдау (von Hippel–Lindau's)

и выбора лечения определяющими являются гистологический вариант опухоли, ее иммуногистохимические и молекулярно-биологические характеристики, возраст ребенка на момент диагностики, распространенность опухолевого процесса (М-стадия по Чангу) [15, 16].

Клиническая симптоматика при новообразованиях ЦНС зависит от локализации опухоли, степени выраженности окклюзионной гидроцефалии и возраста ребенка. Симптомы у детей раннего возраста могут быть минимальными в связи с особенностями строения черепа: эластичность костей черепа, наличие открытых швов и родничков, пластичность мозга, эластичность сосудов, поэтому пациент может длительное время оставаться компенсированным. Это приводит к несвоевременной диагностике [3, 7, 17]. Опухоли головного мозга у детей в возрасте до 3 лет в 75 % случаев – это опухоли, занимающие 1/3 интракраниального объема (рис. 1).

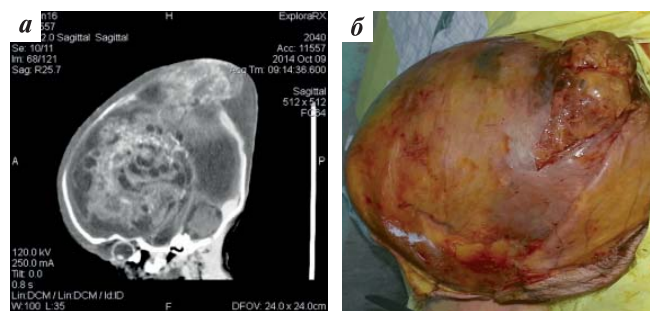


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга (а) и материал аутопсии (б) пациента в возрасте 2,5 месяца с гигантской врожденной тератомой головного мозга с признаками энцефалоцеле

В связи с этим при обследовании детей младшего возраста обязательными являются: измерение окружности головы (при повышении внутричерепного давления отмечается увеличение размеров головы – макроцефалия); консультация офтальмолога с обязательным осмотром глазного дна.

Если опухоль локализуется инфратенториально (под тенториумом (наметом) мозжечка), лидирующими симптомами будут следующие.

- Ранние симптомы. Повышение внутричерепного давления, характеризуемое классической триадой симптомов (головная боль в утреннее время, рвота без тошноты в утреннее время, приносящая облегчение, нарушение зрения (снижение остроты зрения, косоглазие)), а также общей симптоматикой: повышенная утомляемость, усталость, снижение интеллектуального развития, потеря ранее приобретенных моторных навыков.

- Поздние симптомы. Мозжечковая симптоматика: координаторные нарушения, асинергия, атаксия, нарушение равновесия, крупноразмашистый спон-

танный нистагм, гипотония мышц конечностей, стволовая симптоматика (мелкоразмашистый нистагм, головокружение, диплопия, разная ширина глазных щелей, сглаженность носогубной складки, девиация языка, гнусавость голоса, поперхивание).

При локализации опухоли супратенториально (над наметом мозжечка) очаговые неврологические симптомы предшествуют симптомам повышения внутричерепного давления.

- Судорожные приступы — в ранней стадии парциальные, простые, односторонние. При очаге в виске — комплексные, позже — генерализованные. Дизэнцефальные приступы при опухолях III желудочка/хиазмы.

- Нарушение моторики и чувствительности — дифференциация сухожильных рефлексов, патологические рефлексы (симптом Бабинского) с одной стороны, односторонняя пирамидная недостаточность в конечностях, односторонняя гипостезия.

- Нарушение зрения — выпадение полей зрения, гомонимная гемианопсия, экзофтальм.

- Ожирение либо гипотрофия, полифагия, несхарный диабет, задержка роста, преждевременное половое развитие — при опухолях III желудочка/хиазмы.

- Изменения со стороны высших психических функций — нарушение внимания, речи, позже — заторможенность, изменение личности.

Повышение внутричерепного давления, головная боль, рвота, изменения на глазном дне, как правило, возникают на поздней стадии развития заболевания.

При локализации опухоли в спинном мозге клинические симптомы могут быть представлены болями в спине (50 % случаев), резистентностью при сгибании туловища, спазмами паравerteбральных мышц, деформацией спины (прогрессирующий сколиоз), нарушением походки, снижением рефлексов в верхних конечностях и увеличением в нижних, нарушением чувствительности в зависимости от уровня поражения, положительным симптомом Бабинского, нарушениями функции толстой кишки, сфинктеров мочевого пузыря, слабостью в нижних конечностях, симптомами компрессии спинного мозга, которые усиливаются в лежачем положении и уменьшаются в положении сидя. Кроме того, при оценке состояния пациента требуют внимания судорожные состояния, резистентные к противосудорожной терапии, прогрессирующий характер неврологических симптомов.

При диагностике проводится оценка первичного опухолевого очага и метастатического распространения по Чангу (табл. 3) [18].

Для стадирования оцениваются изображения компьютерной томографии (КТ) (если нет возможности выполнить МРТ головного мозга), МРТ головного мозга с контрастным усилением, которые должны быть проведены перед операцией для того, чтобы определить

Таблица 3. Стадирование опухолей ЦНС по Чангу [18]

М-стадия	Определение
M0	Метастазов нет
M1	Опухолевые клетки в ликворе
M2	Метастазы в пределах головного мозга
M3	Метастазы в спинной мозг
M4	Экстраневральные метастазы

локализацию опухоли, ее характеристики, отношение к окружающим структурам, а также наличие метастазов в другие отделы ЦНС. МРТ спинного мозга без/с контрастным усилением и цитологическое исследование ликвора на наличие опухолевых клеток необходимы для выявления возможного метастатического распространения, особенно при проведении диагностики всех злокачественных опухолей ЦНС (эмбриональных, эпендимарных опухолей и глиом различной степени злокачественности). Послеоперационные МРТ головного и всех отделов спинного мозга необходимо выполнять в первые 24–72 ч после операции, оценку ликвора на 10–14-е сутки (особенно у пациентов со злокачественными опухолями). Интервал 24–72 ч после операции ограничен тем, что в послеоперационном периоде происходят накопление гемосидерина в зоне оперативного вмешательства и развитие глиоза мозговой ткани, что значительно затрудняет оценку радикальности операции и объема остаточной опухоли [7, 17]. Если сроки начала следующего послеоперационного этапа лечения (ЛТ и/или ХТ) после выполнения первичного исследования превышают 2 нед и более и/или имеются клинические признаки нарастания неврологического дефицита, необходимо проведение повторной МРТ головного и спинного мозга непосредственно перед лечением. Исследование ликвора выявляет диссеминацию опухолевых клеток (M1-стадия); у некоторых детей метастазы в ЦНС обнаруживают с помощью МРТ и КТ (M2–3-стадии). Системные метастазы вне ЦНС (в костях, костном мозге, легких и лимфатических узлах) первично и на фоне проведения системной ХТ крайне редки [19]. Исследование этих органов на метастазирование проводится при рецидивах нейроонкологического заболевания и/или при наличии клинических признаков экстраневрального поражения.

МРТ без/с контрастным усилением имеет наилучшую чувствительность в диагностике опухолей ЦНС, стандартом служит ее выполнение в 3 проекциях и 3 режимах (T1, T2, Flair) [3, 17]. У маленьких пациентов МРТ проводится под наркозом ввиду необходимости длительного неподвижного положения пациента во время проведения исследования. Использование внутривенного контрастного усиления обязательно

при проведении всех диагностических МРТ-исследований по поводу опухолей ЦНС. Контрастное вещество вводится внутривенно в стандартной дозировке: гадопентетовая кислота, гадолиамид, гадотеровая кислота — 0,2 мл/кг, гадобутрол — 0,1 мл/кг. Сотрудниками ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были разработаны рекомендации по выполнению МРТ у детей с опухолями ЦНС, которые в настоящее время внедрены в практику Центра и региональных клиник, участвующих в проведении российского исследования по лечению опухолей ЦНС у детей.

КТ — доступная быстрая скрининговая диагностика опухолей (длительность обследования — 5–10 мин). Сканирование проводится с шагом 4 мм без/с контрастным усилением. Это адекватная методика для оценки гидроцефалии, кровоизлияний. Для оценки опухолевого процесса КТ без/с контрастированием выполняется только в случае невозможности проведения МРТ.

Офтальмологический осмотр до операции включает исследование глазного дна, на котором окулист фиксирует следующие признаки опухоли головного мозга: экзофтальм, застой на глазном дне, расширение вен и артерий, бледность диска зрительного нерва, нарушение полей зрения (рис. 2). Контрольное исследование выполняется также на 8-е сутки после операции, далее по графику проведения МРТ и по показаниям для оценки динамики.

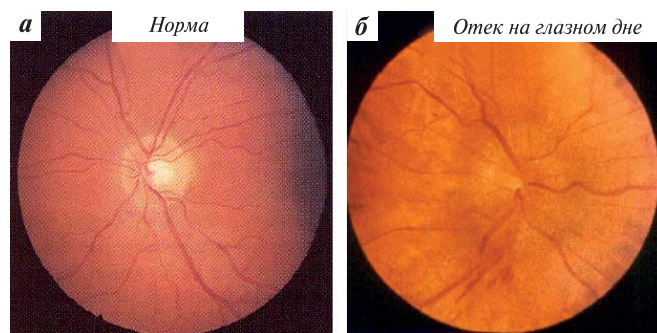


Рис. 2. Сравнение изображений глазного дна в норме (а) и при наличии у пациента окклюзионной гидроцефалии с признаками застоя на глазном дне (б)

Отоневрологический осмотр выполняется с проведением аудиограммы для оценки первичного статуса и для динамического наблюдения, особенно у пациентов, получающих полихимиотерапию с использованием препаратов платины, которые могут токсически влиять на слуховой нерв и вызывать нейросенсорную тугоухость.

Эндокринологическое исследование до операции и каждые 6 мес после операции проводится пациентам с опухолями III желудочка, хиазмально-селлярной области, больным, получающим и получившим ЛТ и полихимиотерапию для оценки как последствий

самой опухоли, так и отдаленных последствий проведенного лечения.

Электроэнцефалография проводится для выявления и определения эпилептической активности при локализации опухоли в полушариях головного мозга, а также для подбора противосудорожной терапии и в последующем оценки ее эффективности.

Нейросонография — метод ультразвукового исследования, представляющий собой скрининговый метод у новорожденных и детей до 6 месяцев жизни.

Ангиография (катетерная) редко используется в диагностике опухолей ЦНС — только в случаях дифференциальной диагностики опухоли и сосудистой мальформации.

Магнитно-резонансная ангиография оценивает васкуляризацию нормальной ткани (например, окклюзии синусов твердой мозговой оболочки) и опухоли, артериовенозные мальформации.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет дифференцировать рецидивную или остаточную опухоль головного мозга от лучевого некроза, а также помогает оценить степень злокачественности опухоли. Для опухолей головного мозга информативной является ПЭТ с ^{11}C -метионином или F^{18} -фторэтилтирозином. Для определения метаболизма белка используется ^{11}C -метионин [20–22]. Высокая степень поглощения ^{11}C -метионина достоверно указывает на высокую степень злокачественности опухоли [5, 22]. В России традиционно выполняется ПЭТ с ^{11}C -метионином.

Исследование ликвора проводится, как уже упоминалось выше, для поиска опухолевых клеток, т. е. оценки наличия M1-стадии, у пациентов с эмбриональными, эпендимарными, герминогенно-клеточными опухолями, со злокачественными глиомами, а также для определения уровня онкомаркеров (альфа-фетопротеина и человеческого хорионического гонадотропина в спинномозговой жидкости). Эти онкомаркеры сначала исследуются в сыворотке крови, а при их нормальном уровне — необходимо определение в ликворе. Повышение альфа-фетопротеина ≥ 25 нг/мл и/или человеческого хорионического гонадотропина ≥ 50 МЕ/л свидетельствует о наличии секретирующей герминогенно-клеточной опухоли ЦНС при наличии специфического образования в ЦНС по данным МРТ. Наличие онкомаркеров

Классификация опухолей ЦНС (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2016 г.) [25] (окончание)

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	ICD-O	Нейронная и смешанные нейронально-глиальные опухоли	ICD-O
Рабдомиосаркома	8900/3		
Хондрома	9220/0		
Хондросаркома	9220/3		
Остеома	9180/0		

Примечание. ICD-O — Международная классификация болезней по онкологии; * — новый код, утвержденный комитетом по ICD-O Международного агентства по изучению рака/ВОЗ; ** — грейдинг в соответствии с классификацией ВОЗ 2013 г. по опухолям мягких тканей и костей.

ЛИТЕРАТУРА

- Владовская М.Д. Эпидемиология опухолей центральной нервной системы у детей в Санкт-Петербурге. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. [Vladovskaya M.D. Epidemiology of tumors of the central nervous system in children in St. Petersburg. Dissert. PhD. M., 2002. (In Russ.)].
- Гальперин Э.К., Констайн Л.С., Тарбел Н.Дж., Кан Л.Е. Лучевая терапия в детской онкологии. М.: Медицина, 1999. С. 115–121. [Galperin E.K., Konstain L.S., Tarbel N.G., Kan L.E. Radiation therapy in pediatric oncology. M.: Medicine, 1999. Pp. 115–121. (In Russ.)].
- Агеенкова Э.В., Валентей Л.В., Варфоломеева С.Р. и др. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. М.: Медпрактика-М, 2009. 576 с. [Ageenkova E.V., Valentey L.V., Varfolomeeva S.R. Standards specialized care to children and adolescents with hematological and oncological diseases. M.: Medpraktika-M, 2009. 576 p. (In Russ.)].
- Karajannis M.A., Zagzag D. Molecular Pathology of Nervous System Tumors. Byological Stratification and Targeted Therapies. Springer Science + Business Media, New York, 2015.
- Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Рудас М.С. и др. ПЭТ-диагностика с ¹¹C-метионином некоторых видов церебральных глиом. В сб.: Радионуклидные методы в неврологии. М., 2001. С. 185–186. [Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L., Rudas M.S. et al. PET diagnostics with ¹¹C-methionine some types of cerebral gliomas. In: Radionuclide methods in neurology. M., 2001. Pp. 185–186. (In Russ.)].
- Gold D.R., Packer R.J., Cohen B.H. Treatment strategies for medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. Neurosurg Focus 1999;7(2):e1.
- Kuhl J., Doz F., Taylor R. Embryonic tumors. In: Brain and spinal tumors of childhood. Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E., eds. Arnold, New York, 2004. P. 314–330.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб., 1998. С. 76–80. [Matsko D.E., Korshunov A.G. Atlas of tumors of the central nervous system. SPb., 1998. Pp. 76–80. (In Russ.)].
- Peris-Bonet R., Martinez-Garcia C., Lacour B. et al. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):2064–80.
- Chiang J.S., Ellison D.W. Molecular pathology of paediatric central nervous system tumours. J Pathol 2017;241(2):159–172.
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. Neuro Oncol 2014;16 Suppl 4:iv1–63.
- Adan L., Saint-Rose C., Souberbielle J.C. et al. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. Med Pediatr Oncol 2000;34(1):14–9.
- Duffner P.K., Cohen M.E. Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II: Clinical Consequences. Pediatr Neurol 1991;7(4):237–42.
- Duffner P.K., Cohen M.E., Voorhess M.L. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors: A prospective study. Cancer 1985;56(9):2189–93.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2007.
- Kuhl J., Müller H.L., Berthold F. et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: Results of the German pilot trial HIT '88/'89. Klin Padiatr 1998;210:227–33.
- Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. Brain and spinal tumors of childhood. Arnold, New York, 2004.
- Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. Jr. An operative system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. Radiology 1969;93(6):1351–9.
- Бухны А.Ф., Волох С.А. К вопросу об экстракраниальных метастазах в кости медуллобластом у детей. Москва, 15–16 сентября 1999 г., 2-й международный симпозиум «Диагностическая и интервенционная радиология в педиатрии». [Bukhny A.F., Volokh S.A. On the question of extracranial metastases in bone medulloblastomas in children. Moscow, September 15–16, 1999, 2nd International Symposium “Diagnostic and interventional radiology in pediatrics”. (In Russ.)].
- Kalifa C., Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? J Neurooncol 2005;75(3):279–85.
- Cohen M.S., Duffner P. Brain tumors in children. Principles of diagnosis and treatment. New York: Raven Press, 1994.
- Borgwardt L., Hojgaard L., Carstensen H. et al. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. J Clin Oncol 2005;23(13):3030–7.
- Gilbertson R.J., Ellison D.W. The origins of medulloblastoma subtypes. Annu Rev Pathol 2008;3:341–65.
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. Acta Neuropathol 2012;123(4):465–72.
- Louis D., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016;131(6):803–20.

Особенности методики проведения магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга у детей с опухолевыми поражениями центральной нервной системы

А.В. Артемов, Г.В. Терещенко, Э.В. Кумирова

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

Контактные данные: Антон Владимирович Артемов anton.artemov@mail.ru

В данной статье приведены рекомендации по методике проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга у детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Данные рекомендации разработаны на основе собственного большого опыта в проведении таких исследований на базе ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, опыта выполнения референсного анализа МРТ-исследований ЦНС, выполненных в других лечебных учреждениях, и европейского опыта проведения и референсного анализа МРТ ЦНС в рамках международных мультицентровых исследований.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, опухоли центральной нервной системы, дети, рекомендации, методика

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-46-50

Features of a technique of magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord in children with neoplasms of the central nervous system

A. V. Artemov, G. V. Tereshchenko, E. V. Kumirova

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

This article provides recommendations for the brain and spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) technique in children with neoplasms of the central nervous system (CNS). These guidelines are made up on the great first-hand experience of such studies in the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, experience in MRI reference of the CNS made in other medical institutions, and European experience in MRI of the CNS and reference analysis in the framework of international multicentre studies.

Key words: magnetic resonance imaging, central nervous system neoplasms, children, guidelines, technique

Выживаемость детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) в последние десятилетия увеличилась с 30 до 70–90 %. Это произошло за счет внедрения в практику не только современных высокотехнологичных методик диагностики и лечения, но и протоколов, в рамках которых выделялись прогностические группы, изучались клинико-морфологические и молекулярные предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации цитостатических препаратов, внедрялись новые таргетные препараты. Тенденция к организации мультицентровых исследований с созданием регистров больных и выработкой единых подходов к диагностике и лечению, а также референсу, позволит получить ответы на клинически значимые вопросы — кому, когда и с какой целью должна назначаться та или иная терапия, а значит, обеспечит и индивидуализацию лечения. Магнит-

но-резонансная томография (МРТ) — это один из методов в диагностике опухолей ЦНС у детей, требующих точной интерпретации полученных данных в рамках мультицентровых исследований с целью выбора правильного лечения для пациентов. Поэтому референс МРТ стал стандартно принятым подходом в мире в рамках работы в мультицентральной группе протокола. С 2015 г. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (ныне — ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) инициировал мультицентровое исследование, посвященное лечению опухолей ЦНС у детей, — «Российское исследование на основе НIT-MED рекомендаций для пациентов с опухолями ЦНС 2014 г.», которое призвано объединить региональные центры, специализирующиеся в лечении опухолей ЦНС у детей, в мультицентровую группу, работающую по единым стандартам диагностики и лечения, и, соответствен-

но, улучшить выживаемость детей, страдающих медуллобластомами, пинеобластомами, другими эмбриональными опухолями и эпендимомами. Данное исследование предполагает централизацию референса диагностики и лечения таких пациентов в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При опухолевых поражениях ЦНС МРТ является наиболее информативным методом диагностики [1, 2]. Он применяется для выявления опухолевого поражения и дифференциальной диагностики с другими поражениями ЦНС, определения локализации и взаимного расположения с различными анатомическими структурами, размеров и объема опухоли, ее структуры, выявления возможных метастазов в веществе мозга и по мозговым оболочкам [3]. В некоторых случаях МРТ позволяет предположить гистологическую природу опухоли [4]. Во время и после лечения, а также в отдаленный период метод позволяет оценить динамику поражения. Однако для эффективного решения этих задач принципиальное значение имеют характеристики МР-томографа и правильная методика выполнения исследования [5, 6].

В нашем Центре выполняется до 50 МРТ-исследований нейроонкологических пациентов в месяц, а также проводятся референсные (экспертные) пересмотры МР-исследований нейроонкологических пациентов, выполненных в других лечебных учреждениях. В настоящее время с оформлением письменных референсных заключений пересматривается 12–15 исследований в месяц. В особо сложных случаях исследования направляются на референсный пересмотр в Германию профессору Монике Вармут-Метц

(Monika Warmuth-Metz) — руководителю европейского референсного центра по лучевой диагностике опухолей ЦНС у детей на базе Университетской клиники г. Вюрцбург, являющейся лучшим в Европе специалистом в этой области. Как наш, так и мировой опыт показывают, что неправильно выполненное МР-исследование в ряде случаев не дает возможности правильно стадировать опухолевое поражение, что может привести к критическим ошибкам в лечении. На рис. 1 представлено правильно выполненное МР-исследование, а на рис. 2 — изображения, полученные с ошибками, или низкого качества.

МР-томограф должен обеспечивать получение достаточно качественных изображений ГМ с толщиной среза 4 мм и СМ (позвоночника) с толщиной среза 4 мм (желательно 3 мм) в сагиттальной плоскости и 4–5 мм в аксиальной плоскости за приемлемое время. Для этого томограф должен быть с индукцией магнитного поля 1,5 или 3 Тл (1,5 — предпочтительнее, так как такие томографы менее склонны к формированию артефактов — рис. 3), достаточно новым и в хорошем техническом состоянии. Должны присутствовать катушки для позвоночника (позволяющие получить изображения позвоночника на уровне от краниовертебрального перехода до позвонка S3 без перекладки пациента/катушки) и для ГМ [7]. Желательно наличие единой катушки, позволяющей сканировать ГМ и позвоночник, или возможность одновременной установки головной и спинальной катушек для проведения исследования всей ЦНС без перекладки (что особенно важно при проведении исследования под наркозом). При контроле в динамике

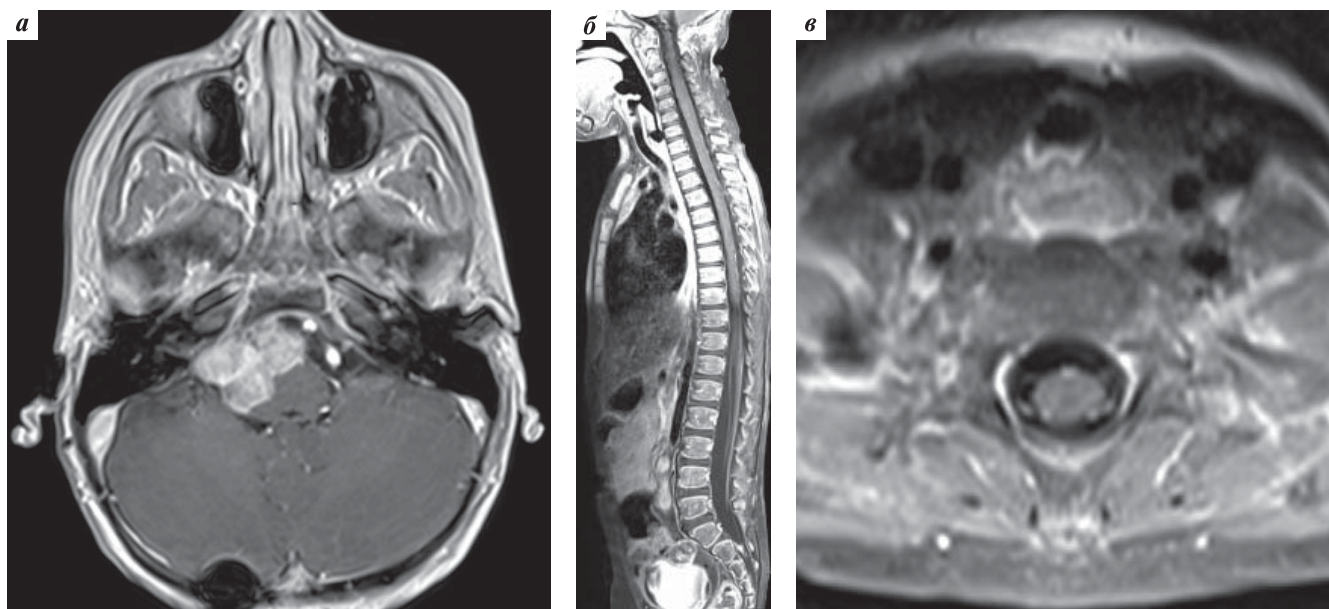


Рис. 1. Пример МР-изображений высокого качества: а — аксиальные T1-взвешенные изображения головного мозга (ГМ) с контрастным усилением; б — сагиттальные T1-взвешенные изображения спинного мозга (СМ) с контрастным усилением; в — аксиальные T1-взвешенные изображения СМ с контрастным усилением

для более корректного сравнения желательно выполнение повторных исследований на том же томографе, с использованием тех же программ со сходными параметрами сканирования.

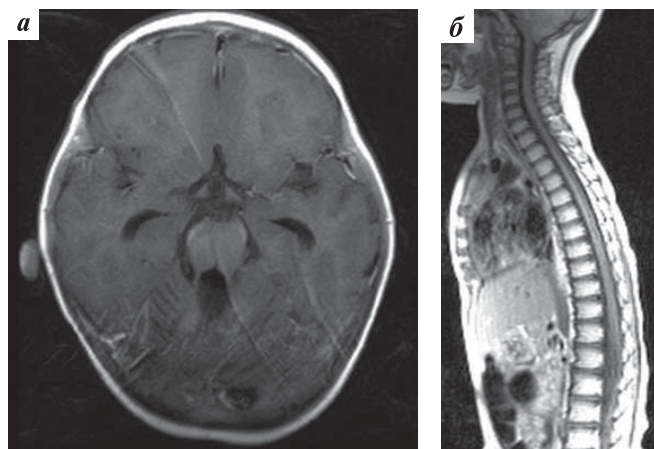


Рис. 2. Пример МР-изображений, полученных с ошибками: а — аксиальные T1-взвешенные изображения ГМ с контрастным усилением; слишком большая толщина среза (6 мм), артефакты от тока крови в венозных синусах и от движений пациента; б — сагиттальные T1-взвешенные изображения СМ с контрастным усилением; каудальные отделы дурального мешка не вошли в поле обзора, низкое качество изображений (низкое разрешение, выраженная неравномерная яркость), отсутствуют аксиальные изображения

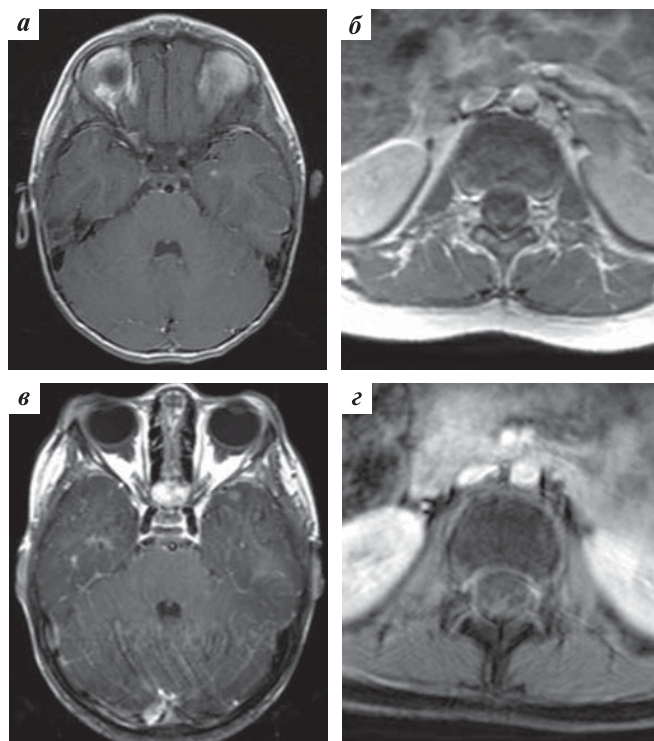


Рис. 3. Пример изображений одного пациента, полученных на МР-томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл: а, б — изображения ГМ и СМ, полученные на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл; в, г — изображения ГМ и СМ, полученные на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл

При всех МР-исследованиях по поводу опухоли ЦНС обязательно применение гадолиний-содержащего контрастного вещества (КВ) в стандартной дозировке [8]. Следует обратить внимание, что не все контрастные препараты допущены к применению у маленьких детей. При исследовании ГМ до введения КВ обязательно получение 4 типов изображений в аксиальной плоскости: T1-SE/TSE (может заменяться на T1-FLAIR), T2-SE/TSE, T2-FLAIR, DWI (с B-фактором 1000 мс). Толщина среза должна быть не более 4 мм, межсрезовой промежуток — не более 0,5 мм. Также следует получить сагиттальные изображения в режиме T1 (предпочтительнее) или T2 с толщиной среза 4–5 мм через 0,5 мм и коронарные изображения в режиме T2 (предпочтительнее) или T1 с толщиной среза до 5 мм через 0,5 мм. После введения КВ должны быть получены изображения T1-SE/TSE во всех плоскостях с геометрией разметки, совпадающей с нативными T1-изображениями. Изображения в сагиттальной и коронарной плоскостях могут быть заменены на соответствующие изображения в трехмерном (3D) режиме с последующей мультипланарной реконструкцией. При этом T1-изображения могут быть как на основе спинного эха (SE/TSE), так и на основе градиентного эха (GE/FFE). Получение стандартных SE/TSE-изображений в аксиальной плоскости обязательно.

В случаях, когда имеется опухоль (или подозрение на опухоль) sellарной, супраселлярной (хиазмальной) или пинеальной областей, следует добавить к стандартным тонкосрезовые (толщина среза до 3 мм, межсрезовой промежуток около 0,3 мм) сагиттальные T1-SE/TSE-изображения до и после введения КВ на область расположения опухоли. При необходимости можно добавить также тонкосрезовые коронарные T1 и/или сагиттальные или коронарные T2-изображения.

При исследовании СМ до введения КВ следует получить сагиттальные изображения 3 типов: T1-SE/TSE (может заменяться на T1-FLAIR), T2-SE/TSE, T2-STIR. Толщина среза должна быть 3 мм, межсрезовой промежуток — не более 0,5 мм. Также желательно получение коронарных изображений одного типа с толщиной среза до 5 мм. После введения КВ должны быть получены сагиттальные T1-SE/TSE-изображения (совпадающие по геометрии с нативными) и аксиальные T1-SE/TSE с толщиной до 5 мм с межсрезовым промежутком 0,5 мм. Сагиттальные и аксиальные изображения должны быть получены на уровне от краниовертебрального перехода до позвонка S3 (так как на этом уровне заканчивается дуральный мешок). Следует использовать T1-изображения без подавления сигнала жира, так как подавление часто бывает неравномерным. В случаях, если есть опасения, что пациент не сможет долго лежать неподвижно

Таблица 1. Рекомендуемые параметры МР-исследований у детей с опухолями ЦНС

Параметр	Обязательно	Желательно
Требования к МР-томографу	Должен обеспечивать получение качественных изображений ГМ и позвоночника/СМ (в том числе аксиальных изображений позвоночника)	Индукция магнитного поля 1,5 Тл. Для более корректного динамического сравнения желательно проводить повторные исследования на одном и том же томографе, с использованием тех же типов изображений, с теми же параметрами
Типы получаемых изображений, ГМ	<i>До введения КВ</i> Должны присутствовать изображения во всех плоскостях (аксиальная, сагиттальная, коронарная) и все типы изображений (T2-SE/TSE, T2-FLAIR, T1-SE/TSE, DWI). Во всех случаях, кроме опухолей селлярно-гипоталамической и пинеальной областей, наиболее информативными являются аксиальные изображения <i>После введения КВ</i> T1-SE/TSE в 3 плоскостях. Сагиттальные и коронарные T1-SE/TSE могут быть заменены 3D-T1-изображениями, наличие аксиальных T1-SE/TSE обязательно	<i>До введения КВ</i> Аксиальные: T2-SE/TSE, T2-FLAIR, T1-SE/TSE, DWI Сагиттальные: T1-SE/TSE Коронарные: T2-SE/TSE Могут использоваться 3D-последовательности (обычно в сагиттальной плоскости), однако основные типы изображений в аксиальной плоскости должны присутствовать в любом случае <i>После введения КВ</i> T1-SE/TSE во всех 3 плоскостях, совпадающие по толщине среза и геометрии разметки с нативными изображениями
Толщина среза/межсрезовой промежуток, ГМ	Не более 5 мм, с промежутком до 1 мм	Аксиальные изображения не более 4 мм, с промежутком до 0,5 мм
Дополнительные изображения при проведении исследования по поводу опухолей селлярной и супраселлярной областей, гипоталамуса, пинеальной области	Дополнительно должны присутствовать T1-изображения в сагиттальной плоскости толщиной до 3 мм, с промежутком около 0,3 мм (покрывающие область расположения опухоли) до и после введения КВ	Кроме того, желательно наличие коронарных T1-изображений толщиной до 3 мм через 0,3 мм (до и после введения КВ), и T2-изображений толщиной 3 мм через 0,3 мм в коронарной или сагиттальной плоскости (покрывающих область расположения опухоли)
Типы получаемых изображений, СМ	<i>До введения КВ</i> При первичном исследовании: сагиттальные T1-SE/TSE, а также сагиттальные T2-SE/TSE или T2-STIR При повторном исследовании: сагиттальные T1-SE/TSE <i>После введения КВ</i> Сагиттальные T1-SE/TSE, аксиальные T1-SE/TSE на всем протяжении дурального мешка (до уровня позвонков S2–S3)	<i>До введения КВ</i> При первичном исследовании: сагиттальные T1-SE/TSE, T2-SE/TSE и T2-STIR, коронарные T2-или T1-изображения При повторном исследовании: сагиттальные T1-SE/TSE <i>После введения КВ</i> Сагиттальные T1-SE/TSE, аксиальные T1-SE/TSE на всем протяжении дурального мешка (до уровня позвонков S2–S3)
Толщина среза/межсрезовой промежуток, СМ	Сагиттальные изображения: толщина среза до 4 мм, промежуток до 0,5 мм Аксиальные изображения: толщина среза 4–6 мм, промежуток до 0,5 мм	Сагиттальные изображения: толщина среза до 3 мм, промежуток до 0,3 мм Аксиальные изображения: толщина среза 4–5 мм, промежуток до 0,5 мм
Контрастное усиление	Использование внутривенного контрастного усиления обязательно при проведении всех диагностических МР-исследований по поводу опухолей ЦНС. КВ вводится внутривенно, в стандартной дозировке: Magnevist, Omniscan, Dotarem – 0,2 мл/кг Gadovist – 0,1 мл/кг	
Дополнительные рекомендации	В случаях, когда пациент может вести себя беспокойно, желательно переносить получение T2-изображений на конец исследования, чтобы получить наиболее важные изображения (T1-взвешенные изображения с контрастным усилением), когда пациент еще не настолько утомлен процедурой. Наличие КВ на T2-изображения практически не влияет	

при полном исследовании, изображения T2-SE/TSE и T2-STIR следует перенести на конец процедуры как менее важные (наличие КВ на T2-изображения практически не влияет). При повторном исследовании нативные сагиттальные T2-SE/TSE и T2-STIR и ко-

ронарные изображения в целях сокращения времени можно исключить.

Дети младшего возраста обычно не могут сохранять неподвижность достаточно долгое время. В таком случае им следует проводить исследование под наркозом.

Диагностически значимое накопление КВ при МРТ ЦНС сохраняется в течение примерно 1 ч. Все постконтрастные Т1-изображения должны быть получены в этом временном промежутке.

При наличии опухоли ГМ обязательно должно быть выполнено МРТ СМ для выявления возможного метастатического поражения [9]. Это исследование желательно проводить до оперативного удаления опухоли. В случае если исследование СМ переносится на послеоперационный период, его желательно выполнять не ранее 3-й недели после операции, так как возможно наличие послеоперационного субдурального накопления КВ [10], затрудняющего визуализацию метастатического поражения. В случае если наблюдается такая картина, следует повторить МРТ СМ через 2–3 нед.

При выполнении раннего послеоперационного МРТ ГМ исследование желательно проводить на следующий день после операции и в любом случае не позднее 72 ч после вмешательства. В этот период мешающие визуализации накопления КВ в остаточной ткани опухоли гиперинтенсивны на Т1-изображениях, постгеморрагические отложения и реактивное послеоперационное накопление КВ по контурам послеоперационной полости минимальны.

На основе полученного опыта выполнения МР-исследований в нашем учреждении и проведения референса нами были разработаны подробные рекомендации по типам и параметрам изображений и другим особенностям проведения МРТ у детей с опухолями ЦНС, которые представлены в табл. 1. Используемые в нашем учреждении протоколы МР-исследований ГМ и СМ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Импульсные последовательности, применяемые в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при проведении МР-исследований у детей с опухолями ЦНС

Томограф	General Electric 1,5 T	Philips 3 T
МРТ ГМ нативная	Аксиальные: T1-TSE, T2-TSE (PROPELLER), T2-FLAIR (PROPELLER), DWI (B = 1000) – все 4/0,5 мм Коронарные: T2-TSE – 5,5/0,5 мм Сагиттальные: T1-TSE – 4/0,5 мм	Аксиальные: T1-SE, T2-TSE, T2-FLAIR, DWI (B = 1000) – все 5/1 мм Коронарные: T2-TSE – 5/1 мм Сагиттальные: 3D-T1-FFE, 3D-T2-TSE – все 0,9 мм
МРТ ГМ с КВ	Аксиальные: T1-TSE Сагиттальные: T1-TSE Коронарные: T1-TSE	Аксиальные: T1-SE Сагиттальные: 3D-T1-FFE
МРТ СМ нативная	Сагиттальные: T1-TSE, T2-TSE*, T2-STIR* – все 3/0,5 мм Коронарные: T2-TSE* – 5/0,5 мм	Сагиттальные: T1-SE, T2-TSE*, T2-STIR* – все 3/0,5 мм
МРТ СМ с КВ	Сагиттальные: T1-TSE Аксиальные: T1-TSE – 5/0,5 мм	Сагиттальные: T1-SE Аксиальные: T1-SE или T1-FLAIR – 5/1 мм (или T1-FFE 4/0 мм)

Примечание. * – при повторном исследовании СМ получение изображений T2 и T2-STIR не обязательно.

Заключение

МРТ ГМ и СМ является ведущим методом диагностики опухолей ЦНС и одним из ведущих методов стадирования поражения. При этом МРТ ЦНС, особенно у детей, является технически сложным, длительным и дорогостоящим методом. Для достижения оптимальной диагностической ценности данного метода критически важно выполнять исследование на достаточно эффективном МР-томографе и с соблюдением правильной методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warmuth-Metz M., Kühl J., Krauss J., Solymosi L. Subdural enhancement on post-operative spinal MRI after resection of posterior cranial fossa tumors. *Neuroradiology* 2004;46(3):219–23.
2. Henson J.W., Ulmer S., Harris G.J. Brain tumor imaging in clinical trials. *Am J Neuroradiol* 2008;29(3):419–24.
3. Mehta A.I., Kanaly C.W., Friedman A.H. et al. Monitoring radiographic brain tumor progression. *Toxins* 2011;3(3):191–200.
4. Lambrun J., Rakotonjanahary J., Loisel D. et al. Can we improve accuracy and reliability of MRI interpretation in children with optic pathway glioma? Proposal for a reproducible imaging classification. *Neuroradiology* 2016;58(2):197–208.
5. Warmuth-Metz M., Kühl J., Rutkowski S. et al. Differential infratentorial brain tumor diagnosis in children. *Radiologie* 2003;43(11):977–85.
6. Barkovich J.A. Techniques of imaging pediatric brain tumors. In: Barkovich J.A. (ed.). *Pediatric neuroimaging*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. Pp. 445–446.
7. Burger P.C., Scheithauer B.W., Paulus W. et al. Pilocytic astrocytomas. In: Kleihues P., Cavanee W.K. (eds.). *Tumors of the central nervous system*. IARC Press, Lyon, 2000. Pp. 45–51.
8. Warmuth-Metz M., Kühl J., Solymosi L. Imaging in medulloblastoma: golden standard, reality and pitfalls. *SIOP XXXIV Meeting*. Porto, Portugal, September 18–21, 2002. *Siop Abstracts*. P. 273.
9. Osborn A.G., Rauschnig W. Brain tumors and tumor like processes: classification and differential diagnosis. In: Osborn A.G. (ed.). *Diagnostic neuroradiology*. Mosby, St Louis, 1994. Pp. 401–408.
10. Терещенко Г.В., Озеров С.С., Кумирова Э.В., Артемов А.В. Субдуральное накопление контрастного вещества по данным магнитно-резонансной томографии спинного мозга у ребенка после удаления опухоли задней черепной ямки. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2016;97(3):161–4. [Tereschenko G.V., Ozerov S.S., Kumirova E.V., Artemov A.V. Subdural enhancement of the spinal cord during the contrast-enhanced magnetic resonance imaging after resection of posterior cranial fossa tumor in children. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology* 2016;97(3):161–4. (In Russ.)].

Новые возможности установки резервуара Оммайя нейроонкологическим и онкогематологическим больным

С.С. Озеров¹, А.Е. Самарин¹, А.В. Мельников², Н.В. Мякова¹, Э.В. Кумирова¹

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

²Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 119180, Москва, ул. Большая Полянка, 22

Контактные данные: Сергей Сергеевич Озеров sergey.ozarov@fccho-moscow.ru

Введение. В статье описывается способ установки резервуара Оммайя пациентам с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями без использования дорогостоящей навигационной аппаратуры при помощи нового устройства Thomale Guide.

Материалы и методы. С апреля 2015 по август 2016 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было выполнено 19 операций с использованием Thomale Guide.

Результаты. Во всех 19 случаях вентрикулярный катетер был успешно установлен в боковой желудочек, что подтверждалось успешным функционированием резервуара Оммайя.

Выводы. Простота и доступность Thomale Guide позволяет на практике реализовать принцип «доставлять оборудование к больному, а не возить больного к оборудованию». В настоящее время специалисты ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева могут выезжать в клиники в регионах России для установки резервуара Оммайя, где требуется проведение интравентрикулярной химиотерапии и проведение этого вмешательства затруднительно по техническим причинам.

Ключевые слова: резервуар Оммайя, вентрикулярный катетер, вмешательство, Thomale Guide, установка, нейроонкологические больные, онкогематологические больные

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-51-53

New features placement of the Ommaya reservoir in patients with neuro-oncological and oncohematological diseases

S.S. Ozerov¹, A.E. Samarin¹, A.V. Melnikov², N.V. Myakova¹, E.V. Kumirova¹

¹Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology Department of Health in Moscow; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow, 119180, Russia

Introduction. The way of placing of Ommaya reservoir for patients with neurooncological and oncohematological diseases by the new gadget Thomale Guide without costly navigation equipment described in this article.

Materials and methods. Nineteen surgeries with usage of Thomale Guide were done from April 2015 to August 2016 in Dmitry Rogachev NRC PHOI.

Results. In all 19 cases ventricular catheter was successfully placed to the lateral ventricle that was confirmed by successful functioning of Ommaya reservoir.

Conclusion. Simple and easy available Thomale Guide technique allows to implement the concept "to deliver equipment to a patient, but not a patient to equipment". Nowadays specialist of Dmitry Rogachev NRC PHOI can place Ommaya reservoir in Regions of Russia in the clinics where the intraventricular chemotherapy must be done, but there is no technical possibility to place the Ommaya reservoir.

Key words: Ommaya reservoir, ventricular catheter, surgical intervention, Thomale Guide, placement, neuro-oncological patients, oncohematological patients

Введение

В протоколы лечения больных со многими видами злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и некоторыми гемобластозами входит опция введения химиопрепаратов интравентрикулярно или интратекально. Это позволяет создать высокую концентрацию лекарства (чаще всего — метотрексата)

непосредственно в спинномозговой жидкости, минуя гематоэнцефалический барьер [1, 2].

Если введений препарата несколько, они выполняются интратекально путем люмбальной пункции. Однако при частых введениях предпочтение отдается резервуару Оммайя. Через порт можно делать многократные инъекции лекарственного вещества непо-

средственно в желудочки головного мозга, чем обеспечиваются его высокая и устойчивая концентрация в ликворе, малая инвазивность и безболезненность манипуляции.

Установка резервуара Оммайя — это небольшая операция. При широких желудочках головного мозга она не представляет больших технических сложностей и может быть выполнена практически в любых клиниках, где есть нейрохирургическая служба. Однако, если желудочки мозга узкие, а это ситуация весьма частая, особенно при лечении больных гемобластомами, то установка резервуара Оммайя требует стереотаксического наведения. Это подразумевает специальное и дорогостоящее оснащение и высокую квалификацию хирургов, что существенно ограничивает количество отделений, готовых выполнить данное вмешательство.

Стереотаксическая установка резервуара Оммайя обычно выполняется двумя способами: в стереотаксической раме или при помощи нейронавигатора. Операция в стереотаксической раме — это старая методика, она обеспечивает высокую точность установки вентрикулярного катетера резервуара Оммайя, но также сопровождается рядом существенных неудобств, таких как необходимость транспортировки больного на компьютерную томографию (КТ) в ходе операции и общая громоздкость конструкции. Использование нейронавигатора — это более современная технология. Нейронавигатор сокращает время операции, безрамочная навигация наглядна, мобильна и многофункциональна. Одна и та же стойка может использоваться при операциях на головном мозге, транссфеноидальной и ЛОР-хирургии, операциях на позвоночнике, ортопедических вмешательствах. Однако у обоих способов есть 2 общих и существенных недостатка — для выполнения операции требуется использовать дорогое стационарное оборудование. При его отсутствии в клинике операция становится невозможной, а больного приходится переводить в другой медицинский центр, что в свою очередь ведет к целому ряду медицинских, организационных и финансовых затруднений, а также — к потере времени. Вторым недостатком в большей степени понятен только для хирурга, который выполняет операцию: сама по себе установка вентрикулярного катетера занимает несколько секунд, а подготовка оборудования для этой манипуляции требует не менее 40 мин хирургического времени, не считая предоперационных исследований и вычислений. Само по себе это несоответствие не влияет на качество выполнения операции, но ведет к определенному психологическому дискомфорту оперирующей бригады [3–5].

В настоящее время появилась еще одна технология катетеризации узких желудочков головного мозга

(ключевого шага при установке резервуара Оммайя). Она сочетает высокую точность операции стереотаксических и навигационных систем, но при этом дешевая, быстрая и мобильная. И главное — она позволяет «доставлять оборудование к больному, а не возить больного к оборудованию».

В течение года в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева операции по установке резервуара Оммайя проводятся с использованием приспособления, которое называется Thomale Guide. Этот хирургический инструмент был разработан немецким нейрохирургом Ulrich Thomale, который является руководителем Клиники детской нейрохирургии госпиталя Charité, Берлин [6].

Материалы и методы

С апреля 2015 по август 2016 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было выполнено 19 операций с использованием Thomale Guide. Произведено 17 установок резервуара Оммайя, 2 операции вентрикулоперитонеального шунтирования и 1 вентрикулярная пункция. По нозологии больные распределились следующим образом — 12 пациентов с опухолями головного мозга и 7 больных гемобластомами (острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта). Во всех случаях использование Thomale Guide позволило успешно установить вентрикулярный катетер в узкие боковые желудочки.

Техника операции

Thomale Guide представляет собой своего рода транспортно-проводник, который позволяет рассчитать и отмерить угол введения вентрикулярного катетера во фронтальной плоскости.

Больному выполняется КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Можно использовать уже имеющиеся исследования приемлемой давности. Расчеты проводятся на бытовых устройствах iPhone или iPad в специальной программе.

Исследование импортируется в любом графическом формате в iPhone или iPad, после чего производится расчет угла установки вентрикулярного катетера, его длины и расстояния точки входа от средней линии (рис. 1).

Точка наложения фрезевого отверстия выбирается парасагитально, на расстоянии 2–3 см от средней линии и 9–11 см от назиона. Накладывается фрезевое отверстие. После вскрытия твердой мозговой оболочки вентрикулярный катетер вводится по Thomale Guide на заранее рассчитанные угол и глубину. Удаляется мандрен и капли ликвора свидетельствуют об успешной катетеризации бокового желудочка. Далее операция выполняется по стандартной методике.



Рис. 1. Расчет траектории и длины вентрикулярного катетера (зеленая пунктирная линия) в программе Thomale Guide application на экране iPhone



Рис. 2. Контрольная КТ того же самого больного после установки резервуара Оммаи при помощи Thomale Guide. Белой стрелкой обозначен кончик вентрикулярного катетера в переднем роге правого бокового желудочка

Результаты и практические перспективы метода

Во всех 19 случаях вентрикулярный катетер был успешно установлен в боковой желудочек, что подтверждалось свободным истечением из него ликвора, успешным функционированием резервуара Оммаи или вентрикулоперитонеального шунта, а также послеоперационным КТ или МРТ-контролем (рис. 2).

Таким образом, в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была апробирована и успешно используется новая методика установки резервуара Оммаи больным с узкими и щелевидными желудочками, которая не требует дорогостоящей навигационной аппаратуры и специальных дополнительных КТ или МРТ-исследований.

Выводы

Простота и доступность Thomale Guide позволяет на практике реализовать принцип «доставлять оборудование к больному, а не возить больного к оборудованию». В настоящее время специалисты ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева могут выезжать в клиники в регионах России для установки резервуара Оммаи, где требуется проведение интравентрикулярной химиотерапии, но выполнение этого вмешательства было

невозможно по техническим причинам. Операция может быть проведена в любой больнице, имеющей хирургическое отделение и возможность выполнения КТ или МРТ-исследования.

При запросе из региона о необходимости установки резервуара Оммаи документы проходят оценку у профессора А.И. Карачунского (при гемобластозах) или д.м.н. Э.В. Кумировой (при опухолях ЦНС). Если интравентрикулярное введение химиопрепаратов признается целесообразным, то после согласования времени операции на место выезжает нейрохирург ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и проводит операцию в условиях местной клиники.

Помимо собственно операции во время поездки может быть проведена лекция, разбор клинических случаев, доставлена литература и т. д.

Все необходимое оборудование (Thomale Guide, компьютер для проведения расчетов) будет привезено с собой. Сам резервуар Оммаи предоставляется местной клиникой. Финансирование программы может осуществляться за счет средств региональных клиник или благотворительных фондов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandberg D.I., Bilsky M.H., Souweidane M.M. et al. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47(1):49–54;discussion 54–5.
2. Bleyer W.A., Poplack D.G., Simon R.M. “Concentration x time” methotrexate via a subcutaneous reservoir: a less toxic regimen for intraventricular chemotherapy of central nervous system neoplasms. *Blood* 1978;51(5):835–42.
3. Stieglitz L.H., Giordano M., Samii M., Luedemann W.O. A new tool for frameless stereotactic placement of ventricular catheters. *Neurosurgery* 2010;67(3 Suppl Operative):131–5.
4. Горожанин А.В., Вакатов Д.В., Шестаков А.А. Навигационные безрамные системы. В кн. «Нейрохирургия». Том. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 477–524. [Gorozhanin A.V., Vakarov D.V., Shestakov A.A. Frameless navigation system. In: *Neurosurgery*. V. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Pp. 477–524. (In Russ.)].
5. Roth J., Beni-Adani L., Biyani N., Constantini S. Classical and real-time neuronavigation in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2006;22(9):1065–71.
6. Thomale U.W. Intracranial ventricular catheter placement with a smartphone assisted instrument. *Methods Mol Biol* 2015;1256:405–17.

Динамика онкологической заболеваемости и структура злокачественных новообразований среди подростков 15–17 лет с расчетом показателей выживаемости (популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева, Е.В. Демин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактная информация: Вахтанг Михайлович Мерабишвили MVM@niioncologii.ru

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) среди подростков встречаются крайне редко, что затрудняет проведение исследований по изучению динамики и структуры онкопатологии. Еще большей проблемой является формирование полной базы контингентов больных, так как проведение специального лечения возможно только в крупных федеральных центрах, а выписки из историй болезни в большинстве случаев не поступают в онкологические учреждения по месту жительства пациентов. Санкт-Петербург такие проблемы затрагивает в меньшей степени, так как лечение больных данной группы осуществляется в городе в ряде специализированных клиник, научно-исследовательских институтах, медицинских университетах и академиях, но и здесь есть потери.

Для получения более точных данных о распространенности ЗНО среди детей и подростков необходимо в первую очередь создание детского популяционного ракового регистра в масштабе федерального округа с приданием ему статуса Популяционного ракового регистра с правом использования персонализированных данных и тесной взаимной работой с существующими раковыми регистрами всех популяционных раковых регистров административных территорий федерального округа.

Цель исследования — сравнить динамику и структуру распространенности ЗНО среди подростков и исчислить в динамике показатели наблюдаемой и относительной выживаемости подростков, больных ЗНО.

Материалы и методы. В основу исследования взяты материалы базы данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, использован комплекс стандартных методов статистического анализа и методика расчета выживаемости путем построения таблиц дожития.

Анализ полученных данных. Проведен углубленный анализ сравнительных данных распространенности ЗНО среди юношей и девушек Санкт-Петербурга за 1994–2014 гг. Исчислены показатели 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости подростков. Полученные данные свидетельствуют о существенном росте показателей заболеваемости и особенно выживаемости заболевших.

Заключение. Проведение исследования показало положительную динамику заболеваемости ЗНО среди подростков, устойчивую структуру онкопатологии среди юношей, некоторые изменения структуры онкопатологии среди девушек, существенный рост показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, структура заболеваемости, подростки, юноши, девушки, демография, заболеваемость, выживаемость, популяционный раковый регистр, документооборот

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-54-60

Dynamics of cancer incidence and structure of malignant tumors among adolescents aged 15–17 years by estimation of survival rates (population-based study)

V.M. Merabishvili, S.A. Kuleva, E.V. Demin

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Actuality. Malignant tumors (MT) in adolescents are rare that critically impedes research on dynamics and structure of cancer pathology. An even greater challenge is to develop comprehensive base of patients' contingents since special treatment is only possible in large federal centers and extracts from case histories in most cases do not reach cancer institutions in patients' residency.

Such problems affect St. Petersburg smaller as treatment of patients of this group is carried out in the city in a number of specialized clinics, research institutes, medical universities and academies but even here there is a loss.

To obtain more accurate data on MT prevalence among children and adolescents it is primarily necessary to create children's population-based cancer registry in the scale of the Federal district with giving him the status of the Population-based Cancer Registry with the right of use

of personalized data and close mutual work with existing cancer registries of all Population-based cancer registries of administrative territories of the Federal district.

The purpose of the study is to compare dynamics and structure of MT prevalence among adolescents and to estimate in dynamics of observed and relative survival rates of adolescents with MT.

Materials and methods. The study materials were taken from database of the Population-based cancer registry of St. Petersburg and there were used a set of standard methods of statistical analysis and the method of estimation of survival by constructing tables of expectancy.

Analysis of data obtained. There was performed a precise analysis of comparative data of MT prevalence among young men and girls of St. Petersburg for 1994–2014. There were estimated rates of a 5-year observed and relative survival of adolescents. The findings suggest a substantial increase in morbidity rates and particularly in their survival.

Conclusion. The study showed positive dynamics of MT morbidity among adolescents, stable structure of cancer pathology among young males, some changes in the structure of cancer pathology among females, a significant increase of a 5-year observed and relative survival.

Key words: malignant tumors, the structure of morbidity, adolescents, young males and females, demographics, morbidity, survival, population-based cancer registry, document management

Актуальность

Злокачественные новообразования (ЗНО) среди подростков встречаются крайне редко, что затрудняет проведение исследований по изучению динамики и структуры онкопатологии. Еще большей проблемой является формирование полной базы контингентов больных, так как проведение специального лечения возможно только в крупных федеральных центрах, а выписки из историй болезни в большинстве случаев не поступают в онкологические учреждения по месту жительства пациентов.

Санкт-Петербург такие проблемы затрагивают в меньшей степени, так как лечение больных данной группы осуществляется в городе в ряде специализированных клиник, научно-исследовательских институтах, медицинских университетах и академиях, но и здесь есть потери.

Для получения более точных данных о распространенности ЗНО среди детей и подростков необходимо в первую очередь создание детского популяционного ракового регистра (ПРР) в масштабе федерального округа с приданием ему статуса ПРР с правом использования персонифицированных данных и тесной взаимной работой с существующими раковыми регистрами всех ПРР административных территорий федерального округа.

Многолетний опыт работы ПРР Санкт-Петербурга по международным стандартам на основе компьютерных технологий позволил накопить достаточный материал на популяционном уровне и впервые в России провести анализ динамики онкологической заболева-

емости, а главное объективно оценить эффективность проводимых противораковых мероприятий подросткам в возрасте 15–17 лет, имеющим вместе с детьми 10–14 лет наименьший уровень онкологической заболеваемости среди всего населения [9, 13, 14].

До 2004 г. государственная статистика России не располагала никакими данными о специфике структуры и динамике онкологической заболеваемости данной группы населения. В 2004 г. в связи с резким снижением численности детского населения (0–14 лет) страны, а, следовательно, и абсолютных чисел первичной заболеваемости в отчетную форму № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» во все 3 таблицы была введена строка «Дети до 17 лет». Располагая данными из этой же отчетной формы, «в том числе у детей до 14 лет включительно», можно вычленил данные о числе подростков, учтенных онкологическим учреждением впервые в жизни, о числе умерших и о числе закончивших специальное лечение, причем все эти сведения представлены в форме № 35 в обобщенном виде на оба пола.

В середине 80-х годов XX столетия мы провели в Ленинграде перепись детей, больных ЗНО. Оказалось, что недоучет первичных случаев ЗНО по сравнению с формами государственной отчетности составил практически 50 % [5]. Важно отметить, что и государственная система регистрации умерших в официальных публикациях не выделяет подростковую группу отдельно. Данные можно проанализировать только по возрастной группе 15–19 лет включительно. Такое

Таблица 1. Динамика численности населения подросткового возраста (15–17 лет) в Санкт-Петербурге

Подростки	1999	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	%
Юноши	97 728	100 938	98 945	58 526	59 535	56 324	50 692	50 438	–48,39
Девушки	95 666	97 890	92 086	55 488	55 714	52 477	48 541	47 570	–50,27
Оба пола	193 394	198 828	191 031	114 014	115 249	108 801	99 233	98 008	–49,32

же положение существует и на международном уровне [4, 7, 10, 15]. Статистические сборники Всемирной организации здравоохранения отражают число умерших только в возрасте 15–19 лет, это же относится и к монографиям Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах» и изданиям программы EURO CARE, отражающим величину наблюдаемой и относительной выживаемости [1, 3, 12].

Ежегодно в России регистрируется 550 новых случаев ЗНО среди подростков, в Северо-Западном федеральном округе — 56 [6].

Цель исследования — сравнить динамику и структуру распространенности ЗНО среди подростков и исчислить в динамике показатели наблюдаемой и относительной выживаемости подростков, больных ЗНО.

Материалы и методы

База данных ПРР (БД ПРР) Санкт-Петербурга позволяет провести анализ сведений по любому сочетанию возрастных групп, отдельно для мужчин и женщин, детей и подростков.

В табл. 1 представлена динамика численности населения Санкт-Петербурга подросткового возраста. Так, если в 1999 г. численность подростков составляла в городе практически 200 000, то в 2014 г. — около 100 000 (98 008), т. е. снижение численности подростков на оба пола составило более 49,0 % (–49,32 %), у девушек этот показатель еще выше — 50,27 %.

В табл. 2 представлена динамика заболеваемости ЗНО отдельно для юношей и девушек. К 2010 г. выявлено снижение числа заболевших и уровня заболеваемости ЗНО в подростковой группе, а затем — резкое увеличение.

В 2015 г. в Санкт-Петербурге по официальным данным было учтено 32 подростка с впервые в жизни установленным ЗНО, т. е. в течение года их число удвоилось, что противоречит элементарной логике [6]. Зная характер деятельности нового руководства Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра и отдела опухолевых заболеваний, можно предположить, что это не рост числа заболевших, а нарушение системы регистрации больных, включение в число первичных больных не только жителей города, но и всех прошедших лечение в городе. Наш анализ динамики онкологической заболеваемости в городе показал, что в период с 2014 по 2015 г. общее число больных ЗНО среди всего населения возросло более чем на 20 %, такой рост возможен только с изменением порядка учета, так как в предыдущие годы межгодовые различия не превышали ± 3 –5 %.

Анализ полученных данных

Первые данные о специфике локализационной структуры онкологической заболеваемости юношей и девушек были опубликованы нами в 2003 г. [3].

Таблица 2. Динамика заболеваемости ЗНО подростков Санкт-Петербурга в возрасте 15–17 лет (на 100 000), данные БД ПРР

Годы	Оба пола		Юноши		Девушки	
	абс. число	%/0000	абс. число	%/0000	абс. число	%/0000
1994	24	11,2	13	12,1	11	10,2
1995	26	14,4	17	19,5	9	9
2000	33	16,6	18	17,8	15	15,3
2001	32	15,8	15	14,6	17	17
2002	28	13,8	13	12,6	15	15
2003	18	8,9	9	8,8	9	9,1
2004	26	12,8	15	14,3	11	11,2
2005	20	10,4	10	10,1	10	10,9
2006	28	16	15	16,6	13	15,2
2007	26	15,7	13	15,3	13	16,2
2008	12	7,5	6	7,3	6	7,8
2009	11	9,7	3	5,2	8	14,4
2010	12	10,5	8	13,7	4	7,2
2011	19	16,5	8	13,4	11	19,7
2012	26	23,9	16	28,4	10	19,1
2013	26	26,20	15	29,59	11	22,66
2014	17	17,34	6	11,89	11	23,12

На протяжении многих лет в Санкт-Петербурге, в городе практически с пятимиллионным населением, ЗНО заболевают 20–25 подростков, а в последующие годы в связи с уменьшением их численности — еще меньше, т. е. в целом по ряду районов города выявляется в год 1–2 случая злокачественной опухоли среди подростков.

Анализ БД ПРР показал (см. табл. 2), что на протяжении первых 10 лет онкологическая заболеваемость подростков находилась в пределах от 8,9 до 17,8 ‰.

Последние 2 года заболеваемость ЗНО подростков резко возросла и в 2012 г. превысила 20 ‰ (23 ‰ — оба пола, 28,4 ‰ — юноши и 19,6 ‰ — девушки).

В табл. 3–6 показана динамика структуры онкопатологии юношей и девушек в Санкт-Петербурге, которая не претерпела существенных изменений за 2 сравниваемых периода. У юношей на 1-м месте с максимальным удельным весом остались лимфома Ходжкина (ЛХ) (C81), ЗНО головного мозга (C71) и лимфолейкоз (C91) (см. табл. 3 и 5). У девушек на 1-м месте также остается ЛХ (C81), но 2-е место миелолейкоз (C92) уступил ЗНО щитовидной железы (C73), 3-е место ЗНО головного мозга (C71) уступили ЗНО яичника (C56) (табл. 4 и 6).

Таблица 3. Структура онкологической заболеваемости подростков (юноши) Санкт-Петербурга (1995–2003 гг.)

Локализация	МКБ-10	Абс. число	%
ЛХ	C81	26	25,5
ЗНО головного мозга	C71	13	12,9
Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)	C91	11	10,9
ЗНО костей и суставных хрящей конечностей	C40	9	8,9
ЗНО яичка	C62	9	8,9
Миелоидный лейкоз	C92	6	5,9
ЗНО щитовидной железы	C73	4	4
Диффузная неходжкинская лимфома (НХЛ)	C83	4	4
Другие и неуточненные типы НХЛ	C85	3	3
Моноцитарный лейкоз	C93	3	3
ЗНО костей и хрящей других и неуточненных локализаций	C41	2	2
Злокачественная меланома кожи	C43	2	2
ЗНО кожи	C44	2	2
ЗНО других и уточненных частей языка	C02	1	1
ЗНО околоушной слюнной железы	C07	1	1
ЗНО забрюшинного пространства и брюшины	C48	1	1
ЗНО соединительных и других мягких тканей	C49	1	1
ЗНО почки (кроме почечной лоханки)	C64	1	1
ЗНО мочевого пузыря	C67	1	1
ЗНО спинного мозга, черепно-мозговых нервов и других отделов центральной нервной системы (ЦНС)	C72	1	1
Итого	C00–90	101	100

Таблица 4. Структура онкологической заболеваемости подростков (девушки) Санкт-Петербурга (1995–2003 гг.)

Локализация	МКБ-10	Абс. число	%
ЛХ	C81	41	35,6
Миелоидный лейкоз	C92	12	10,5
ЗНО головного мозга	C71	10	8,8
ЗНО яичника	C56	5	4,4
ЗНО щитовидной железы	C73	5	4,4
Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)	C91	5	4,4
ЗНО периферических нервов и вегетативной нервной системы	C47	4	3,5
ЗНО соединительных и других мягких тканей	C49	4	3,5
Другие и неуточненные типы НХЛ	C85	4	3,5
ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	C22	3	2,6
ЗНО кожи	C44	3	2,6
Злокачественная меланома кожи	C43	2	1,8
ЗНО молочной железы	C50	2	1,8
Диффузная НХЛ	C83	2	1,8
ЗНО десны	C03	1	0,9
ЗНО других и неуточненных больших слюнных желез	C08	1	0,9
ЗНО носоглотки	C11	1	0,9
ЗНО желчного пузыря	C23	1	0,9
ЗНО полости носа и среднего уха	C30	1	0,9
ЗНО сердца, средостения и плевры	C38	1	0,9
ЗНО костей и суставных хрящей конечностей	C40	1	0,9
ЗНО костей и хрящей других и неуточненных локализаций	C41	1	0,9
ЗНО мочевого пузыря	C67	1	0,9
ЗНО спинного мозга, черепно-мозговых нервов и других отделов ЦНС	C72	1	0,9
ЗНО других и неточно обозначенных локализаций	C76	1	0,9
Другие лейкозы уточненного клеточного типа	C94	1	0,9
Итого		114	100

Таблица 5. Структура онкологической заболеваемости подростков (юноши) Санкт-Петербурга (2004–2013 гг.)

Локализация	МКБ-10	Абс. число	%
ЛХ	C81	33	31,5
ЗНО головного мозга	C71	12	11,3
Лимфоидный лейкоз (лимфо-лейкоз)	C91	12	11,3
ЗНО яичка	C62	8	7,5
ЗНО соединительных и других мягких тканей	C49	7	6,6
ЗНО костей и суставных хрящей конечностей	C40	5	4,7
Диффузная НХЛ	C83	5	4,7
Миелоидный лейкоз	C92	5	4,7
ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	C22	3	2,8
ЗНО щитовидной железы	C73	3	2,8
ЗНО костей и хрящей других и неуточненных локализаций	C41	2	1,9
ЗНО периферических нервов и вегетативной нервной системы	C47	2	1,9
Другие и неуточненные типы НХЛ	C85	2	1,9
ЗНО ободочной кишки	C18	1	0,9
ЗНО полости носа и среднего уха	C30	1	0,9
ЗНО сердца, средостения и плевры	C38	1	0,9
ЗНО забрюшинного пространства и брюшины	C48	1	0,9
ЗНО других и неуточненных мужских половых органов	C63	1	0,9
ЗНО мочевого пузыря	C67	1	0,9
ЗНО глаза и его придаточного аппарата	C69	1	0,9
Итого	C00–90	106	100

Таблица 6. Структура онкологической заболеваемости подростков (девушки) Санкт-Петербурга (2004–2013 гг.)

Локализация	МКБ-10	Абс. число	%
ЛХ	C81	26	27,7
ЗНО щитовидной железы	C73	14	15,1
ЗНО яичника	C56	10	10,8
Лимфоидный лейкоз (лимфо-лейкоз)	C91	8	8,6
Миелоидный лейкоз (миелолейкоз)	C92	7	7,5
ЗНО костей и суставных хрящей конечностей	C40	4	4,3
Другие и неуточненные типы НХЛ	C85	4	4,3
ЗНО костей и хрящей других и неуточненных локализаций	C41	3	3,2
Злокачественная меланома кожи	C43	3	3,2
ЗНО головного мозга	C71	3	3,2
ЗНО периферических нервов и вегетативной нервной системы	C47	2	2,2
ЗНО спинного мозга, черепно-мозговых нервов и других отделов ЦНС	C72	2	2,2
ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	C22	1	1,1
ЗНО вульвы	C51	1	1,1
ЗНО мочевого пузыря	C67	1	1,1
ЗНО глаза и его придаточного аппарата	C69	1	1,1
ЗНО надпочечника	C74	1	1,1
Диффузная НХЛ	C83	1	1,1
Лейкоз уточненного клеточного типа	C95	1	1,1
Итого		93	100

Остальные локализации ЗНО встречаются в единичных случаях и регистрируются далеко не каждый год. Полный перечень учтенных случаев ЗНО среди подростков в Санкт-Петербурге с 1994 по 2013 г. представлен в табл. 3–6.

Малое число наблюдений усложняет проведение анализа динамики 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости подростков. В связи с этим, нам пришлось укрупнить периоды наблюдения.

Выбрано 2 периода — 1994–2003 гг. и 2004–2013 гг. Установлено, что показатель относительной 5-летней выживаемости, исчисленный на оба пола, возрос с 69,5 до 77,3 % (или на 11,2 %), причем увеличение этого показателя у юношей составило 6,7 %, а у девушек — 15,9 % (табл. 7, 8) [2, 8, 11].

В табл. 9 показана динамика однолетней выживаемости подростков, больных ЗНО, за длительный период наблюдения. Выявлен безусловно положительный эффект лечения этой группы населения [2].

Таблица 7. Пятилетняя выживаемость подростков (15–17 лет) Санкт-Петербурга, заболевших ЗНО в 1994–2003 гг., C00–96

Годы	Наблюдаемая выживаемость $P \pm m$	Скорректированная выживаемость $P \pm m$	Относительная выживаемость $P \pm m$
Оба пола (N = 183)			
1	84,6 ± 2,7	84,6 ± 2,7	84,7 ± 2,7
2	73,4 ± 3,3	73,4 ± 3,3	73,6 ± 3,3
3	71,8 ± 3,3	71,8 ± 3,3	72,1 ± 3,4
4	70,1 ± 3,4	70,1 ± 3,4	70,5 ± 3,4
5	69,0 ± 3,4	69,0 ± 3,4	69,5 ± 3,5
Юноши (N = 86)			
1	84,6 ± 3,9	84,6 ± 3,9	84,8 ± 3,9
2	72,5 ± 4,9	72,5 ± 4,9	72,8 ± 4,9
3	71,3 ± 4,9	71,3 ± 4,9	71,7 ± 5,0
4	70,1 ± 5,0	70,1 ± 5,0	70,6 ± 5,0
5	67,7 ± 5,1	67,7 ± 5,1	68,4 ± 5,2
Девушки (N = 97)			
1	84,5 ± 3,7	84,5 ± 3,7	84,6 ± 3,7
2	74,2 ± 4,4	74,2 ± 4,4	74,4 ± 4,5
3	72,2 ± 4,6	72,2 ± 4,6	72,4 ± 4,6
4	70,1 ± 4,6	70,1 ± 4,6	70,4 ± 4,7
5	70,1 ± 4,6	70,1 ± 4,6	70,5 ± 4,7

Таблица 8. Пятилетняя выживаемость подростков (15–17 лет) Санкт-Петербурга, заболевших ЗНО в 2004–2009 гг., C00–96

Годы	Наблюдаемая выживаемость $P \pm m$	Скорректированная выживаемость $P \pm m$	Относительная выживаемость $P \pm m$
Оба пола (N = 166)			
1	89,2 ± 2,4	89,2 ± 2,4	89,2 ± 2,4
2	83,7 ± 2,9	83,7 ± 2,9	83,9 ± 2,9
3	80,0 ± 3,1	80,0 ± 3,1	80,2 ± 3,1
4	80,0 ± 3,1	80,0 ± 3,1	80,2 ± 3,1
5	77,0 ± 3,3	77,0 ± 3,3	77,3 ± 3,4
Юноши (N = 83)			
1	89,2 ± 3,4	89,2 ± 3,4	89,3 ± 3,4
2	83,1 ± 4,1	83,1 ± 4,1	83,3 ± 4,1
3	77,0 ± 4,6	77,0 ± 4,6	77,2 ± 4,7
4	77,0 ± 4,6	77,0 ± 4,6	77,3 ± 4,7
5	72,6 ± 5,0	72,6 ± 5,0	73,0 ± 5,0
Девушки (N = 83)			
1	89,2 ± 3,4	89,2 ± 3,4	89,2 ± 3,4
2	84,3 ± 4,0	84,3 ± 4,0	84,4 ± 4,0
3	83,1 ± 4,1	83,1 ± 4,1	83,2 ± 4,1
4	83,1 ± 4,1	83,1 ± 4,1	83,2 ± 4,1
5	81,5 ± 4,3	81,5 ± 4,3	81,7 ± 4,3

Примечание (здесь и в табл. 8). $P \pm m$ — погрешность в значениях.**Таблица 9.** Динамика показателей однолетней наблюдаемой выживаемости подростков Санкт-Петербурга с диагнозом ЗНО

Подростки	1994–1997		1998–2001		2002–2005		2006–2008		2009–2011	
	абс. число	однолет- няя выжи- ваемость	абс. число	однолет- няя выжи- ваемость	абс. число	однолет- няя выжи- ваемость	абс. число	однолет- няя выжи- ваемость	абс. число	однолет- няя выжи- ваемость
Все ЗНО (C00–96)										
Оба пола	84	64,8	106	85,8	88	83	66	93,9	42	95,2
Юноши	48	67,7	47	83	43	83,7	34	91,2	19	94,7
Девушки	36	61,1	59	88,1	45	82,2	32	96,9	23	95,7
Лимфомы (C81–85, 88, 90, 96)										
Юноши	14	77,8	14	92,9	16	93,8	12	100	9	88,9
Девушки	9	66,7	26	100	23	91,3	12	91,7	5	100

Заключение

Проведение исследования показало положительную динамику заболеваемости ЗНО среди подростков, устойчивую структуру онкопатологии среди юношей, некоторые изменения структуры онкопатологии среди девушек, существенный рост показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости.

Малое число случаев заболевания подростков ЗНО на многих административных территориях России существенно затрудняет анализ закономерностей

динамики и структуры онкопатологии, но особенно оценку эффективности проводимых противораковых мероприятий. Создание системы детских и подростковых раковых регистров в масштабах федеральных округов с тщательным контролем исполнительной дисциплины специализированных учреждений, в том числе онкологического и гематологического профиля, существенно облегчило получение объективной эпидемиологической характеристики и эффективности лечебно-профилактических мероприятий по широкому кругу локализаций ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIIOI named after P.A. Gertsen — affiliate FGBU FMITS named after P.A. Gertsen Ministry of Health of Russia, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Капитонова О.А., Мерабишвили В.М., Колыгин Б.А., Филатов В.Н. Злокачественные опухоли у детей в Ленинграде. В сб.: Злокачественные новообразования в Ленинграде. Под ред. Р.И. Вагнера, В.М. Мерабишвили. СПб.: ПО-3 Ленуприздата, 1991. С. 134–145. [Kapitonova O.A., Merabishvili V.M., Koligin B.A., Filatov V.N. Malignant tumors in children in Leningrad. In: Malignancies in Leningrad. R.I. Vagner, V.M. Merabishvili (eds.). SPb.: PO-3 Lenuprizdata, 1991. Pp. 134–145. (In Russ.)].
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2006. 440 с. [Merabishvili V.M. The survival rate of cancer patients. SPb.: OOO Firm COSTA, 2006. 440 p. (In Russ.)].
4. Мерабишвили В.М. Динамика онкологической заболеваемости, наблюдаемой и относительной выживаемости подростков (15–17). В кн.: Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. С. 318–326. [Merabishvili V.M. Trends in cancer incidence observed and relative survival of adolescents (15–17). In: The survival rate of cancer patients. Release of the second. Part I. Yu.A. Shcherbuk (ed.). SPb.: OOO Publishing and printing company COSTA, 2011. Pp. 318–326. (In Russ.)].
5. Мерабишвили В.М. Заболеваемость детей и подростков. В кн.: Онкологическая служба Санкт-Петербурга. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб.: Медицинская пресса, 2003. С. 41–44. [Merabishvili V.M. The incidence of children and adolescents. In: Oncology Service of St. Petersburg. V.M. Merabishvili (ed.). SPb.: Medical press, 2003. Pp. 41–44. (In Russ.)].
6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. 423 с. [Merabishvili V.M. Malignancies in the world, Russia, St. Petersburg. SPb.: OOO Publishing and printing company COSTA, 2007. 423 p. (In Russ.)].
7. Мерабишвили В.М. Методологические подходы к проведению анализа динамики онкологической заболеваемости, наблюдаемой и относительной выживаемости подростков (15–17). В кн.: Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. С. 175–184. [Merabishvili V.M. Methodological approaches to the analysis of the dynamics of cancer incidence observed and relative survival of adolescents (15–17). In: Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for physicians. Part I. SPb.: OOO Publishing and printing company COSTA, 2011. Pp. 175–184. (In Russ.)].
8. Онкологическая помощь населению. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб.: ГУЗ «Бюро медицинской статистики», 2001. 199 с. [Oncologic help to the population. V.M. Merabishvili (ed.). SPb.: GUZ Bureau of Medical Statistics, 2001. 199 p. (In Russ.)].
9. Barr R.D., Ries L.A., Lewis D.R. et al. Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescent and young adult Americans, including “nonmalignant/noninvasive” tumors. Cancer 2016;122(7):1000–8.
10. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P. et al. (Ed.). Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-3 study. Ann Oncol 2003;14(Suppl 5):1–155.
11. Bleyer A., Budd T., Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. Cancer 2006;107(7 Suppl):1645–55.
12. Cancer incidence in five continents. Vol. X. IARC Scientific Publication № 164. Eds. by Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al. Lyon, 2014. 1365 p.
13. Ferrari A., Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. Cancer Treat Rev 2007;33(7):603–8.
14. Pisani P., Buzzoni C., Crocetti E. et al.; AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. Epidemiol Prev 2013;37(1 Suppl 1):1–225.
15. Sant M., Allemani C., Santaquilani M. et al; EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009;45(6):931–91.

Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А

В.В. Вдовин¹, Т.А. Андреева², И.Л. Давыдкин³, П.В. Свири¹, Е.Э. Шиллер¹, В.Ю. Петров¹, И.А. Лавриченко², Н.И. Климова², А.В. Ким², И.В. Куртов², М.С. Шамина³, О.А. Гусякова³, Е.В. Калинина³, А.М. Шустер⁴, Д.А. Кудлай⁴
¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁴АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Владимир Викторович Вдовин vdovin.v@gmail.com

Изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного фактора VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (морозкоког альфа, Октофактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 12 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой гемофилией А. Октофактор вводили в дозе 35 ± 5 МЕ/кг 3 раза в неделю с интервалом не менее 48 ч в течение 21 ± 1 нед. Эффективность терапии оценивали у 11 пациентов, поскольку 1 больной был исключен из исследования после первой инъекции препарата Октофактор в связи с аллергической реакцией. На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 17 эпизодов кровотечений у 6 пациентов. Среднее число эпизодов кровотечений составило $1,55 \pm 2,12$. Из 17 геморрагических эпизодов 14 (82,4 %) кровотечений были посттравматическими, 3 (17,6 %) — спонтанными. Среднее число эпизодов спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности) составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор. Среди всех зарегистрированных геморрагических эпизодов 10 (58,8 %) были легкими, 5 (29,4 %) наблюдений средней степени тяжести и 2 (11,8 %) тяжелых эпизода. Среди спонтанных кровотечений отмечались только легкие и среднетяжелые. Подавляющее большинство геморрагических эпизодов (15, или 88,2 %) были купированы 1–2 введениями препарата Октофактор. Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо $3808,8 \pm 2022,4$ МЕ препарата Октофактор. При контрольном обследовании (3 визита) остаточная активность FVIII через 48 ч после введения препарата Октофактор была 2 % и более у подавляющего большинства (63,6–90,9 %) подростков. Общее количество препарата Октофактор, введенного для профилактики кровотечений, составило 1 500 500 МЕ, для остановки кровотечений — 64 750 МЕ. Безопасность терапии оценивали у 12 пациентов. Были зарегистрированы 9 нежелательных явлений (НЯ) у 7 больных, среди которых преобладали клинические — 5 (55,6 %) случаев. У 1 пациента на первое введение препарата Октофактор возникла аллергическая реакция, которая была расценена как серьезное НЯ легкой степени тяжести. Все остальные НЯ были несерьезными и легкими и разрешились без последствий. Тромбоэмболических осложнений и иммуногенных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Октофактор как для профилактики, так и для остановки кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А.

Ключевые слова: подростки в возрасте 12–17 лет, гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70

The efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A

V.V. Vdovin¹, T.A. Andreeva², I.L. Davydkin³, P.V. Svirin¹, E.E. Shiller¹, V.Yu. Petrov¹, I.A. Lavrichenko², N.I. Klimova², A.V. Kim², I.V. Kurtov², M.S. Shamina³, O.A. Gusyakova³, E.V. Kalinina³, A.M. Shuster⁴, D.A. Kudlai⁴

¹Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

²City polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia; ³Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ⁴AO "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Effectiveness and safety of domestic recombinant factor VIII (FVIII) with removed B-domain (morozocogum alfa, Octofactor®, JC "Generium") usage for preventive treatment of 12 adolescents at age 12–17 years old with severe hemophilia A described in this article. Octofactor infused in dose 35 ± 5 ME/kg 3 times per week with the interval of 48 hours during the period of 21 ± 1 weeks. Effectiveness of therapy estimated at 11 patients because 1 patient was excluded after the first injection of Octofactor due to anaphylactic reaction. Seventeen episodes of bleeding at 6 patients were registered on the background of treatment with the help of Octofactor. Mean number of episodes of

bleeding was 1.55 ± 2.12 . Fourteen (82.4 %) hemorrhagic episodes of 17 were posttraumatic and 3 (17.6 %) were spontaneous. Mean number of spontaneous episodes (main criterion of effectiveness) was 0.27 ± 0.65 , which confirms the low frequency of exacerbations of hemorrhagic syndrome on a background of prophylactic treatment by Octafactor. Among all registered hemorrhagic episodes, 10 (58.8 %) were mild, 5 (29.4 %) observations were intermediate and 2 (11.8 %) episodes were severe. Overwhelming majority of hemorrhagic episodes (15 or 88.2 %) were stopped after 1–2 infusions of Octafactor medication. Mean number of infusions of Octafactor medication for stopping of hemorrhagic episodes was 1.6 ± 0.86 . It was needed mean 3808.8 ± 2022.4 ME of Octafactor medication to stop 1 episode of bleeding. Residual activity of FVIII after 48 hours after the Octafactor infusion was 2 % and more at overwhelming majority (63.6–90.9 %) of adolescents during the observation (3 visits). Common number of Octafactor medication infused for bleeding prevention was 1 500 500 ME, for bleeding stopping — 64 750 ME. Safety of therapy estimated at 12 patients. Nine adverse events (AE) were registered at 7 patients, clinical AE were predominant — 5 (55.6 %) cases. One patient had an anaphylactic reaction on the first infusion of Octafactor medication which was estimated as serious AE of mild severity. All other AE were not serious or mild and resolved without after-effects. Trombembolic complications and immunogenic reactions were not registered. Thus, received data demonstrate the effectiveness and safety of Octafactor medication both for prevention and stopping of bleeding at adolescents with severe hemophilia A.

Key words: adolescents aged 12–17 years, hemophilia A, recombinant preparation of factor VIII with deleted B-domain, Octafactor, preventive treatment, efficacy, safety

Октофактор® — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII(FVIII) с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII—BDDrFVIII, мороктоког альфа) отечественного производства (АО «ГЕНЕРИ-УМ», Россия). Препарат предназначен для заместительной терапии у больных гемофилией А. С момента создания препарата в 2010 г. был проведен ряд доклинических и клинических исследований. В ходе I фазы клинического исследования были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор, вводимого однократно в разных дозах, у больных гемофилией А (протокол № КИ-15/11) [1, 2], а в ходе II—III фазы клинического исследования (контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование по протоколу № КИ-16/11) — эффективность и безопасность препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат® (Октафарма, Австрия) в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А [1, 3, 4]. Указанные исследования проводились у взрослых пациентов (старше 18 лет) и показали, что отечественный BDDrFVIII (Октофактор) по фармакокинетическим свойствам, эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим FVIII (Октанат) и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А [1, 3, 4].

Данная статья посвящена результатам проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А (IV фаза исследования, протокол № КИ-29/14).

Задачи исследования у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А:

1. Оценить эффективность препарата Октофактор для профилактики развития кровотечений.
2. Оценить эффективность препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения.
3. Изучить остаточную активность FVIII на фоне профилактической терапии препаратом Октофактор.
4. Оценить безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст).

Каждый несовершеннолетний пациент и его родители (усыновители) до начала исследования получили информационный листок с описанием исследования и дали добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем. Были предусмотрены разные информационные листки для пациентов в возрасте от 12 до 15 и от 15 до 18 лет, а также для родителей (усыновителей) несовершеннолетних пациентов.

В исследовании приняли участие 3 центра: Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы (МДГКБ), главный исследователь — врач-гематолог отделения общей гематологии с патологией гемостаза МДГКБ В.В. Вдовин; Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург), главный исследователь — заведующая Городским центром по лечению больных

гемофилией к.м.н. Т.А. Андреева; Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (СамГМУ), главный исследователь — заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ д.м.н., профессор И.Л. Давыдкин.

Дата начала исследования — 22.08.2014, дата окончания исследования — 13.05.2015. Продолжительность исследования составила 8 мес 21 день (264 дня).

Спонсор исследования — АО «ГЕНЕРИУМ».

После отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)), определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FVIII, титра ингибитора к FVIII, концентрации D-димеров, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-Ag) и антител к вирусу гепатита С (HCV). Длительность периода скринингового обследования составляла не более 14 сут.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 12 до 18 лет (на момент отбора в исследование);
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1–2 % соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Ниймеген);
- предшествующее применение препаратов FVIII (150 дней введения и более).

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А);
- превышение верхней границы нормы МНО локальной лаборатории в 1,5 раза и более;
- наличие признаков тромбоэмболий, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность ВИЧ;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение мороктокога альфа;
- хирургическое вмешательство, запланированное на время участия пациента в исследовании (за исключением хирургических вмешательств, необходимых по экстренным медицинским показаниям во время исследования);

- нарушение функции почек, при котором концентрация сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории;

- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная вирусами гепатита В и С (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы локальной лаборатории);

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$);

- острые инфекционные заболевания;

- тяжелые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола;

- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;

- участие в другом клиническом исследовании в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования для участия в исследовании были отобраны 12 пациентов в возрасте 12–17 лет с тяжелой гемофилией А (активность FVIII — менее 1 %). Число пациентов, включенных в исследование от каждого центра, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Число подростков с гемофилией А, включенных в исследование от каждого центра

Центр	Число пациентов	
	включенные в исследование	завершившие исследование
МДГКБ	4	4
Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург)	5	4
СамГМУ	3	3
Всего	12	11

Октофактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин). При профилактической терапии разовая доза препарата Октофактор составляла 35 ± 5 МЕ/кг с интервалом не менее 48 ч (3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница) в течение 21 ± 1 нед. Разовую дозу округляли в сторону увеличения или уменьшения до минимальной дозировки препарата Октофактор во флаконе (250 МЕ). Введению первой дозы препарата Октофактор предшествовал отмывочный период длительностью не менее 4 сут с момента последнего введения используемого ранее препарата FVIII.

Разовую дозу препарата Октофактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 2) по формуле [5, 6]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \frac{\text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FVIII (\% или МЕ/дл)} \times 0,5 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}}{1}$$

При недостаточном гемостатическом эффекте однократного введения по требованию Октофактор вводили повторно с интервалом 8–12 ч.

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача (визита): 1-е посещение — 1-й день введения препарата и 3 посещения на сроках 4 ± 1 , 12 ± 1 и 21 ± 1 нед. Во время 1-го посещения до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ и активность FVIII (до введения и через 30 мин после введения препарата). Во время 3 последующих посещений до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ, активность FVIII, титр ингибитора к FVIII, выполняли общий и биохимический анализы крови, во время 4-го посещения дополнительно проводили общий анализ мочи.

Дизайн исследования представлен на рисунке.

В течение всего периода исследования (21 ± 1 нед) пациенты или их родители вели дневник, в котором фиксировали все случаи кровоточивости, их продолжительность, локализацию, тип (внутренние или наружные, спонтанные или посттравматические).

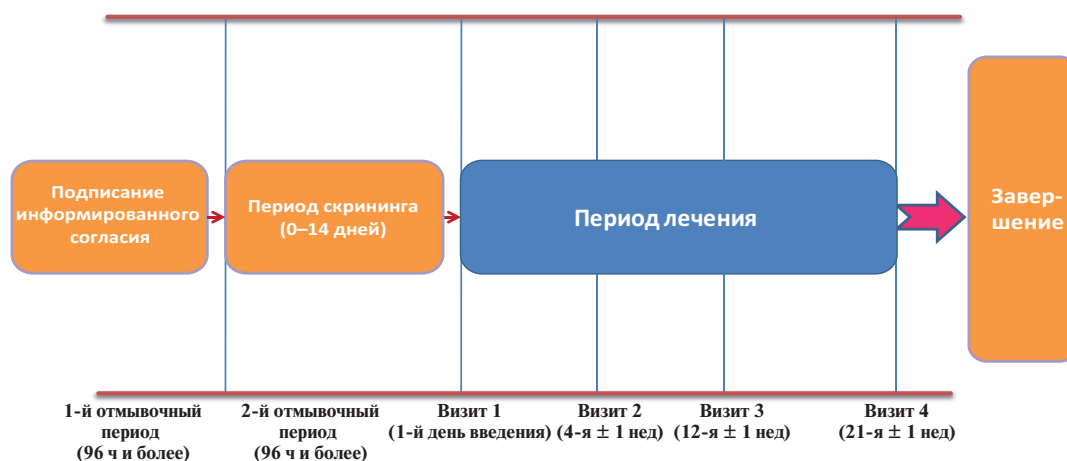
Таблица 2. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата

Тяжесть кровотечения	Характеристика кровотечения	Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата
Легкое	Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу	20–40 % или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение одних суток
Среднетяжелое	Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома	30–60 % или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут
Тяжелое	Угрожающие жизни кровотечения (глочные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс	60–100 % или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни

Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечений. Также регистрировалось количество инъекций препарата Октофактор, которое потребовалось для купирования развившихся кровотечений.

Основаниями досрочного прекращения участия в данном исследовании (**критериями исключения**) отдельного пациента являлись:

- реакция гиперчувствительности, связанная с введением препарата Октофактор;
- появление ингибитора к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Ниймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного нежелательного явления (НЯ), связанного с введением препарата Октофактор;



Дизайн исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у подростков в возрасте 12–18 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией А (*— 2-й отмывочный период проводили в том случае, если при проведении скрининга вводили используемый ранее препарат FVIII)

- несоблюдение требований протокола;
- отказ несовершеннолетнего пациента и/или его родителей (усыновителей) от участия в исследовании;
- изменение течения заболевания пациента, требующее неотложного хирургического или терапевтического вмешательства, которое, по мнению врача-исследователя, должно включать запрещенную сопутствующую терапию;
- неэффективность препарата Октофактор при профилактическом лечении или лечении кровотечений по требованию.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор, за 21 ± 1 нед профилактического лечения, дополнительными критериями — степень тяжести спонтанных кровотечений, количество введений препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его тяжести, общее количество препарата Октофактор, введенного за период профилактического лечения и лечения по требованию, число пациентов с тяжелой гемофилией А с остаточной активностью FVIII 1 % и более и число пациентов со среднетяжелой гемофилией А с остаточной активностью FVIII 2 % и более через 48–72 ч после введения препарата Октофактор на фоне профилактической терапии.

Эффективность терапии оценивали у 11 пациентов, поскольку 1 больной был исключен из исследования после первой инъекции препарата Октофактор в связи с аллергической реакцией.

Активность FVIII определяли с помощью унифицированного одностадийного клоттингового метода. Повышение активности FVIII через 30 мин после введения препарата (incremental recovery — K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30\text{ мин}} / D_{iv}$$

где $C_{30\text{ мин}}$ — концентрация FVIII через 30 мин после введения препарата в МЕ/дл, D_{iv} — доза внутривенно введенного препарата в МЕ/кг.

Оценку безопасности препаратов проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата Октофактор;
- частота тромбоземболических осложнений;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Ниймеген, подтвержденный повторным исследованием);
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Оценку безопасности терапии препаратом Октофактор проводили у 12 пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS, версия 17.0. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Значения показателей представлены в виде среднего (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Результаты и обсуждение

Для участия в исследовании были отобраны 12 подростков мужского пола в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой гемофилией А (активность FVIII менее 1 %). Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика подростков с гемофилией А, включенных в исследование

Показатель	Значение показателя
Возраст, годы	
средний (М $\pm$ SD)	13,7 $\pm$ 2,0
Me	13
разброс	12–17
Масса тела, кг	
средняя (М $\pm$ SD)	56,9 $\pm$ 16,0
Me	53,7
разброс	36–97
Длительность симптомов гемофилии А, годы	
средняя (М $\pm$ SD)	13,5 $\pm$ 1,8
разброс	12–17
Давность диагноза, годы	
средняя (М $\pm$ SD)	13,25 $\pm$ 2,0
разброс	11–17

Аллергологический анамнез: у 1 (8,3 %) пациента отмечалась аллергическая сыпь на введение ампициллина, у 1 (8,3 %) больного — незначительная пищевая аллергия в возрасте до 2 лет.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, были выявлены ожирение (у 2, или 16,7 %), врожденный порок сердца (у 1, или 8,3 %).

У всех подростков, включенных в исследование, отсутствовали HBs-Ag и антитела к HCV и ВИЧ.

За 5 мес, предшествовавших включению в исследование, у 3 пациентов не было никаких проявлений

геморрагического синдрома, у 4 больных обострения геморрагического синдрома наблюдались 1 раз в неделю и чаще, у 1 пациента — 1 раз в 2 нед и чаще, у 4 — 1 раз в месяц и чаще (табл. 4). У 2 больных кровотечения были легкими, у 7 пациентов — среднетяжелыми, геморрагические эпизоды были представлены посттравматическими и спонтанными гемартрозами и гематомами. У 1 больного кровотечение купировалось одной инъекцией препарата FVIII, у 8 пациентов кровотечения остановились после 2 введений препарата FVIII. У 8 (66,6 %) больных ранее применяли как рекомбинантные, так и плазматические факторы свертывания крови, у 2 (16,7 %) пациентов — только рекомбинантные препараты, у 2 (16,7 %) — только плазматические препараты (см. табл. 4).

Таблица 4. Частота геморрагического синдрома за 5 мес, предшествовавших включению в исследование, и методы его коррекции

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Частота геморрагических проявлений		
1 раз в день и более	0	0
1 раз в неделю и более	4	33,3
1 раз в 2 нед и более	1	8,4
1 раз в месяц и более	4	33,3
отсутствие геморрагических проявлений	3	25
Факторы свертывания крови		
плазматические и рекомбинантные	8	66,6
плазматические	2	16,7
рекомбинантные	2	16,7

У всех 12 больных, включенных в исследование, были выявлены патологические изменения суставов в виде гемофилической артропатии. У всех пациентов были поражены оба тазобедренных, оба плечевых и оба лучезапястных сустава. Поражение левого и правого локтевых суставов отмечалось у 10 (83,3 %) и 9 (75 %) пациентов соответственно, обоих коленных и голеностопных суставов — у 7 (58,3 %) и 6 (50 %) больных соответственно (табл. 5).

Средняя продолжительность периода с момента последнего применения препарата FVIII до включения в исследование составила $4,75 \pm 0,87$ дня и у всех пациентов было не менее 4 дней в соответствии с требованиями к отмывочному периоду.

Таблица 5. Патологические изменения суставов у подростков с гемофилией А, включенных в исследование

Пораженный сустав	Число пациентов	
	абс.	%
Правый голеностопный	6	50
Левый голеностопный	6	50
Правый коленный	7	58,3
Левый коленный	7	58,3
Правый тазобедренный	12	100
Левый тазобедренный	12	100
Правый лучезапястный	12	100
Левый лучезапястный	12	100
Правый локтевой	9	75
Левый локтевой	10	83,3
Правый плечевой	12	100
Левый плечевой	12	100
Другие суставы	12	100

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

При обследовании во время скрининга и 1-го визита у подростков с тяжелой гемофилией А, включенных в исследование, до введения препарата Октофактор отмечалась выраженная гипокоагуляция. Среднее значение АЧТВ при скрининге составило $109,89 \pm 32,86$ с (табл. 6), что более чем в 2,5 раза превышало верхнюю границу нормы локальной лаборатории для данного показателя (референсные значения АЧТВ — $25,5-43,0$ с). Активность FVIII была исходно низкой и при скрининге составила $0,79 \pm 0,25$ % (референсные значения активности FVIII — $50-150$ %). Гипокоагуляция и низкая активность FVIII также отмечались у пациентов во время 1-го визита до введения препарата Октофактор. Среднее значение АЧТВ до введения препарата Октофактор составило $107,75 \pm 21,49$ с. Через 30 мин после введения препарата Октофактор коагуляционная активность FVIII нормализовалась и составила $70,86 \pm 20,11$ %, что сопровождалось снижением АЧТВ до $38,40 \pm 5,45$ с. Во время 2, 3 и 4-го визитов перед введением препарата Октофактор АЧТВ было резко повышено, но его значения были меньше, чем во время проведения скрининга. На фоне профилактического введения препарата Октофактор активность FVIII была более 2 % (см. табл. 6). Поддержание остаточной активности FVIII 1 % и более являлось в данном исследовании дополнительным крите-

Таблица 6. Значения АЧТВ и активности FVIII при скрининге и во время посещений (визитов)

Показатель	Скрининг	Посещение				
		1-е		2-е*	3-е*	4-е*
		до введения	через 30 мин после введения			
АЧТВ, с	109,89 ± 32,86	107,75 ± 21,49	38,40 ± 5,45	92,06 ± 27,78	94,97 ± 31,18	80,42 ± 17,83
Активность FVIII, %	0,79 ± 0,25	0,83 ± 0,26	70,86 ± 20,11	2,07 ± 1,24	2,54 ± 1,93	2,14 ± 1,37

Примечание. * — число обследованных пациентов составило 11, поскольку 1 больной выбыл из исследования после первого введения препарата Октофактор.

рием эффективности терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А.

Среднее значение повышения активности FVIII (K-value) через 30 мин после введения препарата Октофактор составило $1,89 \pm 0,48$ МЕ/дл на МЕ/кг ($1,41-3,26$ МЕ/дл на МЕ/кг), что свидетельствует о хороших фармакокинетических свойствах препарата у подростков с тяжелой гемофилией А.

Исследование международного нормализованного отношения, концентрации D-димера и титра ингибитора к FVIII на этапе скрининга

У всех пациентов, включенных в исследование, МНО на этапе скрининга было в пределах нормы. Среднее значение МНО составило $1,06 \pm 0,05$. Концентрация D-димера также была в пределах нормы. На момент начала исследования и в анамнезе у всех 12 пациентов, включенных в исследование, в ходе скринингового обследования отсутствовали ингибирующие антитела к FVIII (титр менее 0,6 БЕ по результатам пробы Ниймеген).

Эффективность

На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор было зарегистрировано 17 эпизодов кровотечений у 6 (54,5 %) из 11 пациентов. У 1 больного наблюдался 1 геморрагический эпизод, у 3 было по 2 геморрагических эпизода, у 1 пациента — 3, у 1 — 7. Среднее количество эпизодов кровотечений у 11 больных за весь период наблюдения составило $1,55 \pm 2,12$. Из 17 геморрагических эпизодов 14 (82,4 %) кровотечений были посттравматическими, 3 (17,6 %) — спонтанными. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор за весь период исследования (основной критерий эффективности), составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А.

Средняя длительность геморрагических эпизодов, наблюдавшихся в ходе исследования, составила $1,65 \pm 0,79$ (1–4) дня, длительность спонтанных кровотечений достигала 1–2 дней.

В зависимости от степени тяжести геморрагические эпизоды распределились следующим образом: легкие — 10 (58,8 %) эпизодов, средней степени тяжести — 5 (29,4 %), тяжелые — 2 (11,8 %) (табл. 7). Среди спонтанных кровотечений отмечались только легкие и среднетяжелые, среди посттравматических кровотечений преобладали среднетяжелые (8, или 57,1 %), также встречались легкие и тяжелые кровотечения — 4 (28,6 %) и 2 (14,3 %) эпизода соответственно (см. табл. 7).

Таблица 7. Тяжесть кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор

Степень тяжести кровотечения	Спонтанные кровотечения		Посттравматические кровотечения		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	1	33,3	4	28,6	5	29,4
Средняя	2	66,7	8	57,1	10	58,8
Тяжелая	0	0	2	14,3	2	11,8
Итого	3	100	14	100	17	100

Локализация кровотечений, развившихся у подростков с тяжелой гемофилией А на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор, представлена в табл. 8. Чаще всего регистрировались гемартрозы правого локтевого сустава (7, или 41,2 %), реже — левого локтевого, правого коленного (по 3 эпизода), правого голеностопного суставов (2 эпизода). В 1 случае наблюдалась гематома правой голени, в другом случае — носовое кровотечение. Среди спонтанных кровотечений у 1 пациента был зарегистрирован гемартроз левого локтевого сустава, у другого больного — 2 кровоизлияния в правый локтевой сустав.

Таблица 8. Локализация кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор

Локализация кровотечения	Количество эпизодов	
	абс.	%
Гематома правой голени	1	5,9
Левый локтевой сустав	3	17,6
Носовое кровотечение	1	5,9
Правый голеностопный сустав	2	11,8
Правый коленный сустав	3	17,6
Правый локтевой сустав	7	41,2
Всего	17	100

Среди всех зарегистрированных кровотечений 16 (94,1 %) были внутренними и 1 (5,95 %) – наружным.

Для купирования кровотечений Октофактор применяли в дозах от 1750 до 4000 МЕ с кратностью от 1 до 4 введений. Наиболее часто препарат вводили в дозе 2000 МЕ: однократно в 5 случаях, дважды для купирования кровотечения в 5 наблюдениях.

Большинство геморрагических эпизодов (9, или 52,9 %) были купированы одним введением препарата Октофактор, для купирования 6 (35,3 %) эпизодов потребовалось 2 введения препарата и только в единичных случаях (2, или 11,8 %) было необходимо вводить препарат 3 или 4 раза. Среднее количество введений препарата Октофактор для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$.

Для купирования 8 (47,1 %) эпизодов кровотечений потребовалось ввести 4000 МЕ препарата Октофактор, для купирования 5 (29,4 %) эпизодов кровотечений – 2000 МЕ препарата Октофактор. Для купирования 1 эпизода кровотечения в среднем было необходимо $3808,8 \pm 2022,4$ МЕ препарата Октофактор. Для купирования всех геморрагических эпизодов у 1 пациента в среднем было необходимо $10\,791,7 \pm 7173,6$ МЕ препарата Октофактор. Для купирования спонтанного кровотечения 1 больному потребовалось ввести 1750 МЕ препарата Октофактор, у другого пациента 1 эпизод спонтанного кровотечения был купирован однократным введением 2000 МЕ препарата Октофактор, а для купирования другого эпизода спонтанного кровотечения больному потребовалось двукратное введение препарата в дозе 2000 МЕ.

Во время 2, 3 и 4-го визитов остаточная активность FVIII через 48 ч после введения препарата Октофактор была 2 % и более (дополнительный критерий эффективности) у подавляющего большинства подростков с тяжелой гемофилией А: во время 2-го визита

число таких подростков было 7 (63,6 %), во время 3-го визита – 10 (90,9 %), во время 4-го – 9 (81,1 %).

Среднее количество дней введения препарата Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А составило $62,82 \pm 4,92$ (медиана – 64 дня, разброс – 53–69 дней, в общей сложности – 691 день).

Общее количество препарата Октофактор, введенного для профилактики кровотечений (дополнительный критерий эффективности), составило 1 500 500 МЕ; каждому подростку с тяжелой гемофилией А для профилактики кровотечений в среднем было введено $136\,409,09 \pm 31\,437,09$ МЕ препарата Октофактор. Общее количество препарата Октофактор, введенного для остановки кровотечений, составило 64 750 МЕ. Каждому подростку с тяжелой гемофилией А для остановки развившихся кровотечений в среднем было введено $5886,36 \pm 7582,35$ МЕ препарата Октофактор. Всего для профилактики и купирования кровотечений было введено 1 565 250 МЕ препарата Октофактор. Каждому подростку с тяжелой гемофилией А для профилактики и остановки развившихся кровотечений в среднем было введено $142\,295,45 \pm 35\,793,997$ МЕ препарата Октофактор.

Данные по оценке эффективности препарата Октофактор суммированы в табл. 9.

Таким образом, в результате профилактического введения препарата Октофактор у подавляющего большинства подростков с тяжелой гемофилией А удалось поддерживать остаточную активность FVIII 2 % и более, что привело к редкому возникновению спонтанных кровотечений. Небольшая частота и тяжесть развившихся кровотечений, быстрое их купирование с помощью непродолжительного введения препарата Октофактор в невысоких дозах свидетельствуют об эффективности препарата как для профилактики, так и для остановки кровотечений у подростков с тяжелой гемофилией А.

Безопасность

В ходе профилактического применения препарата Октофактор и при лечении по требованию каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными.

Во время проведения скрининга и последующего обследования средние значения показателей общего и биохимического анализов крови не выходили за пределы референсных значений локальных лабораторий. При анализе индивидуальных показателей общего анализа крови у 1 пациента во время скрининга отмечалось повышение количества эозинофилов до 8 %. Во время 2-го визита оно было нормальным, однако во время 3-го визита отмечалось повторное повышение их количества до 7 %, во время 4-го визита

Таблица 9. Эффективность препарата Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А

Показатель	Значение показателя
Количество кровотечений	
абсолютное	17
среднее (M ± SD)	1,55 ± 2,12
разброс	1–7
Количество спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности)	
абсолютное	3
среднее (M ± SD)	0,27 ± 0,65
разброс	1–2
Длительность эпизодов кровотечений, дни	
среднее (M ± SD)	1,65 ± 0,79
разброс	1–4
Количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода (дополнительный критерий эффективности)	
среднее (M ± SD)	1,6 ± 0,86
разброс	1–4
Среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения (M ± SD), ME	3808,8 ± 2022,4
Среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений у 1 пациента (M ± SD), ME	10 791,7 ± 7173,6
Общее количество препарата, введенного для профилактики кровотечений (дополнительный критерий эффективности), ME	1 500 500
Общее количество препарата, введенного для остановки кровотечений (дополнительный критерий эффективности), ME	64 750

оно вновь нормализовалось. У другого пациента во время 3-го визита было зарегистрировано повышение количества моноцитов до 20 %, которое нормализовалось к 4-му визиту и составило 9 %.

У 1 больного на этапе скрининга отмечалось повышение концентрации общего билирубина за счет прямого билирубина, которое сохранялось в ходе всего исследования. Данные отклонения исследуемых показателей были интерпретированы как НЯ легкой степени, имеющие сомнительную связь с введением препарата.

В ходе исследования были зарегистрированы 9 НЯ у 7 пациентов. У 2 больных наблюдалось по 2 НЯ, у 5 пациентов — по 1 НЯ. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен

в табл. 10. Среди зарегистрированных НЯ преобладали клинические — 5 (55,6 %) случаев. У 1 пациента, который за 1 мес до включения в исследование перенес острую респираторную вирусную инфекцию, после первого введения препарата Октофактор появились боли в суставах. После обследования в стационаре была подтверждена аллергическая реакция (тест дегрануляции тучных клеток с препаратом Октофактор — 12 %). Развившаяся аллергическая реакция была расценена как серьезное НЯ легкой степени тяжести, связанное с введением препарата Октофактор. Несмотря на то, что аллергическая реакция разрешилась без последствий, она повлекла за собой отмену препарата и исключение пациента из исследования. Все остальные НЯ были несерьезными и легкими и разрешились без последствий.

Таблица 10. НЯ, зарегистрированные у подростков с тяжелой гемофилией А, которые получали препарат Октофактор

НЯ	Количество НЯ	
	абс.	%
Клинические		
аллергическая реакция	1	11,1
кашель	1	11,1
острая респираторная вирусная инфекция	1	11,1
ринит	2	22,2
Лабораторные		
повышение общего билирубина	1	11,1
моноцитоз	1	11,1
эозинофилия	2	22,3

Лабораторные НЯ (4, или 44,4 % случаев) были легкими и несерьезными. Их связь с введением препарата Октофактор во всех случаях была сомнительной.

Таким образом, характер НЯ и причинно-следственная связь с введением препарата, выявленные в исследовании, свидетельствуют о безопасности применения препарата Октофактор у подростков с гемофилией А.

В ходе проведения исследования ни у одного из подростков с тяжелой гемофилией А не было зарегистрировано повышения титра ингибитора к FVIII (у всех пациентов титр был равен 0). Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препарата Октофактор.

Тромбоэмболических осложнений не зарегистрировано.

Выводы

1. Применение препарата Октофактор в дозе 30–40 МЕ/кг для профилактики геморрагических эпизодов у подростков с тяжелой гемофилией А позволило поддерживать остаточную активность FVIII 2 % и более, что нашло свое отражение в низкой частоте ($0,27 \pm 0,65$ случая) развития спонтанных кровотечений (легких или среднетяжелых).

2. Использование препарата Октофактор в стан-

дартных дозах быстро и эффективно купировало развившиеся геморрагические эпизоды у подростков с тяжелой гемофилией А (для купирования 1 геморрагического эпизода в среднем требовалось $1,6 \pm 0,86$ введения препарата).

3. Терапия препаратом Октофактор у подростков с тяжелой гемофилией А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций, зафиксирован 1 случай развития аллергической реакции на препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова И.С. Новый отечественный рекомбинантный препарат для лечения гемофилии А (по итогам презентации препарата Октофактор, Москва, 11 ноября 2012 г.). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(1):13–7. [Tarasova I.S. A new Russian recombinant drug for hemophilia A treatment (summing up the results of Octofactor presentation, Moscow, November 11, 2012). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(1):13–7. (In Russ.)].

2. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):30–7. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii =

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(2):30–7. (In Russ.)].

3. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(3):29–37. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(3):29–37. (In Russ.)].

4. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии

и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(4):31–7. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(4):31–7. (In Russ.)].

5. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)].

Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S. et al. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі = Problems of Standardization in Healthcare 2006;3:18–74. (In Russ.)].

Сочетание бифокальной герминомы и артериовенозной мальформации головного мозга в детском возрасте. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Е.А. Сальникова, С.С. Озеров, А.Е. Самарин, Н.П. Ананьева, Д.А. Кобызева, А.В. Нечеснюк, В.В. Емцова,
М.А. Алексеев, С.П. Хомякова, О.А. Богинская, Д.В. Литвинов, Э.В. Кумирова
ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

Контактные данные: Екатерина Александровна Сальникова ea_gerasimova@mail.ru

Первичные интракраниальные герминативно-клеточные опухоли (ИГКО) являются редкой гетерогенной группой неоплазий, представленной несколькими гистологическими вариантами с различным биологическим профилем и ответом на терапию. Чистые герминомы составляют не более 5 % среди злокачественных новообразований центральной нервной системы у детей, на долю бифокальных гермином приходится лишь 5–10 % всех гермином. В лечении ИГКО применяются лучевая терапия и полихимиотерапия, выбор инициальной лечебной опции зависит от гистологического варианта новообразования и распространенности процесса.

Сосудистые мальформации головного мозга редко встречаются в детском возрасте, в большой доле случаев они являются случайной находкой, что способно существенно повлиять на лечебную тактику при наличии иной патологии головного мозга (например, неопластического процесса).

В статье представлен редкий клинический случай сочетания бифокальной герминомы и артериовенозной мальформации головного мозга у мальчика 13 лет.

Ключевые слова: бифокальная герминома, артериовенозная мальформация головного мозга, дети, лучевая терапия, несахарный диабет

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-71-76

The combination of a bifocal germinoma and arteriovenous malformations of the brain in children. Clinical observation and review of the literature

E.A. Salnikova, S.S. Ozerov, A.E. Samarina, N.P. Ananieva, D.A. Kobyzeva, A.V. Nechesnyuk, V.V. Emtsova,
M.A. Alekseev, S.P. Khomyakova, O.A. Boginskaya, D.V. Litvinov, E.V. Kumirova

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

Primary intracranial germ cell tumors are rare heterogeneous group of neoplasms presented several histological types with different biological profile and response to therapy. Pure germinomas make up no more than 5 % of malignant tumors of the central nervous system in children, bifocal germinomas account for only 5–10 % of all germinomas. Radiotherapy and chemotherapy are usually used in intracranial germ cell tumors. The choice of initial therapy options is dependent on the histological variants of tumors, and the prevalence of the process (M-stage). Vascular malformations of the brain is rare in childhood, in a large proportion of cases, which is a random finding and can significantly affect the treatment policy in the presence of a brain disease (eg, neoplasia).

We present a rare case of a combination of clinical bifocal germinomas and arteriovenous malformations of the brain in a boy 13 years old.

Key words: bifocal germinoma, arteriovenous malformations of the brain, children, radiation therapy, diabetes insipidus

Введение

Первичные интракраниальные герминативно-клеточные опухоли (ИГКО) — редкая гетерогенная группа новообразований, имеющая общее происхождение из зародышевых клеток, в норме дающих начало половым железам, и рассматриваемая в контексте аномалий миграции в ходе эмбриогенеза. Чаше опухоли данной груп-

пы встречаются у мальчиков, а пик заболеваемости отмечается в конце 1-й и в течение всей 2-й декады жизни. Типичная локализация ИГКО — срединные структуры головного мозга, такие как пинеальная и селезенная области.

Сосудистые мальформации головного мозга (в том числе и артериовенозные мальформации (АВМ)) нечасто диагностируются в детском возрасте.

Мы приводим клинический случай из собственной практики — редкий пример сочетания бифокальной метастатической герминомы и АВМ головного мозга у подростка.

Клинический случай

Мальчик С., 13 лет. В дебюте заболевания признаки несахарного диабета (полидипсия и полиурия), через 2 мес присоединились симптомы внутричерепной гипертензии (головные боли, тошнота и рвота), снизилась острота зрения, появилась атаксия. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга без и с контрастным усилением выявлено 3 опухолевых очага: в пинеальной, селлярной областях и по задней поверхности Варолиева моста с распространением в полость 4-го желудочка, также диагностированы гидроцефалия и аневризма головного мозга справа (рис. 1).

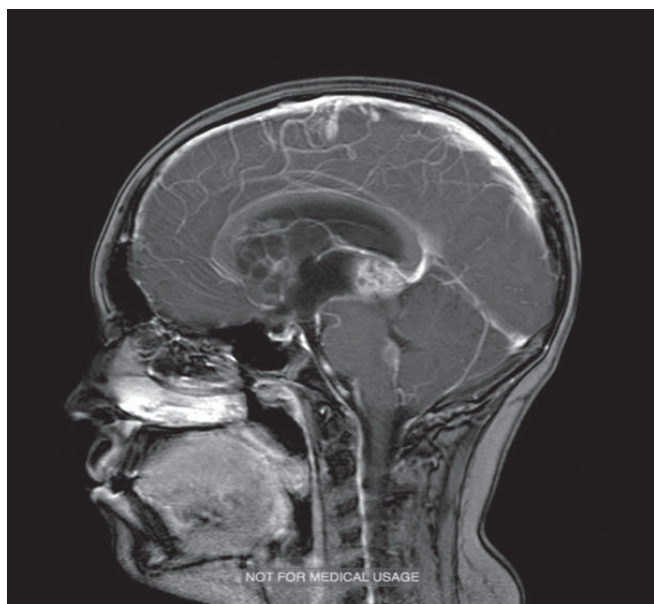


Рис. 1. МРТ головного мозга без и с контрастным усилением: новообразования в пинеальной, селлярной областях и по задней поверхности Варолиева моста с распространением в полость 4-го желудочка, окклюзионная гидроцефалия и аневризма головного мозга справа

При исследовании онкомаркеров в сыворотке крови выявлено повышение уровня бета-фракции хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) до 3,66 МЕ/мл (норма до 2,9). В стационаре по месту жительства пациенту с целью купирования гидроцефального синдрома выполнена эндоскопическая тривентрикулостомия, а также проведена биопсия опухоли. Биопсийный материал оказался неинформативным.

Для определения дальнейшей лечебной тактики ребенок был госпитализирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении: жалобы на жажду, слабость, ребенок в сознании, отмечаются признаки экзогенного синдрома Кушинга (по месту жительства получал дексаметазон), в неврологическом статусе

се отмечались подкорковый синдром, офтальмопарез, бульбарный синдром, синдром крампи (судорожные подергивания в икроножных мышцах), офтальмологически — снижение остроты зрения до 0,1–0,2 с обеих сторон, на глазном дне выраженный застойный диск зрительного нерва с обеих сторон, в эндокринологическом статусе — несахарный диабет, лабораторно — снижение уровня кортизола до 0,5 мкг/дл (норма — 3,7–19,4), гипонатриемия до 127 ммоль/л (норма — 135–145). При исследовании люмбального ликвора выявлено повышение уровня β -ХГЧ до 11,5 МЕд/мл (при норме до 3,0).

Выполнена МРТ центральной нервной системы (ЦНС) с дополнительным ангиорежимом: подтверждены выявленные инициально 3 опухолевых очага, а также частично тромбированная АВМ в заднелобной области справа. Данных за метастатическое поражение спинного мозга не получено (рис. 2).

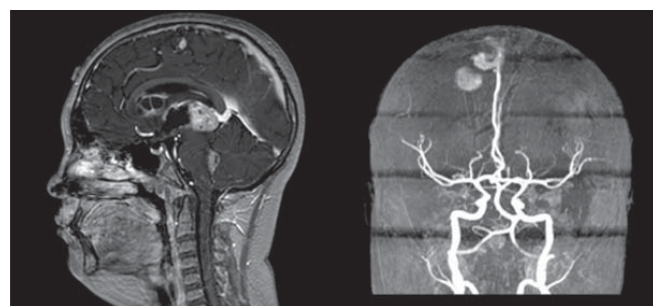


Рис. 2. МРТ ЦНС с ангиорежимом: подтверждены ранее выявленные 3 опухолевых очага, а также частично тромбированная АВМ в заднелобной области справа

Эндокринологом установлен диагноз «центральный несахарный диабет», назначена терапия минирином с коррекцией дозы под контролем диуреза, лабораторных показателей, гемодинамики. Через 6 дней терапии минирином в стартовой дозе отмечено развитие гипонатриемии 121 ммоль/л, отека голеней и стоп, полиурия — на прежнем уровне. На фоне проводимого лечения диурез снизился до 2,5 л/сут.

На основании данных проведенного обследования установлен диагноз «Бифокальная герминома с метастатическим поражением 4-го желудочка, М2-стадия. Частично тромбированная АВМ заднелобной области справа».

Учитывая риски оперативного вмешательства по поводу АВМ, совместно с нейрохирургом принято решение воздержаться от хирургического лечения аневризмы и первым этапом провести лучевую терапию (ЛТ) в соответствии с используемым в нашем центре протоколом SIOP CNS GCT II в объеме краниоспинального облучения (КСО) до суммарной очаговой дозы (СОД) 24 Гр с бустом на визуализируемые опухолевые очаги до СОД 40 Гр, с применением разовой очаговой дозы 1,6 Гр.

При МРТ ЦНС без и с контрастным усилением, выполненной после достижения СОД 24 Гр, отмечена

значительная положительная динамика в виде нивелирования контраст-позитивных очагов в 4-м желудочке и по стенкам боковых желудочков. Сохраняется некоторая неровность стенок боковых желудочков без видимого патологического накопления контрастного вещества. Сохраняется контраст-позитивное образование в области четверохолмной цистерны и задних отделов 3-го желудочка, размерами $14 \times 9 \times 11$ мм (было — $27 \times 23 \times 21$ мм) (рис. 3).



Рис. 3. МРТ ЦНС без и с контрастным усилением, выполненная на этапе СОД 24 Гр с положительной динамикой: исчезновение очагов в 4-м желудочке и по стенкам боковых желудочков. Сохраняется некоторая неровность стенок боковых желудочков без видимого патологического накопления контрастного вещества. Сохраняется контраст-позитивное образование в области четверохолмной цистерны и задних отделов 3-го желудочка

После завершения ЛТ больной был госпитализирован в Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, где была выполнена эндоваскулярная окклюзия фистульной АВМ правой лобной доли микроспиралями.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга с метионином не выявила метаболически активной опухолевой ткани в зоне первичной локализации опухоли и дистантно.

В настоящее время больной находится в ремиссии в течение 1 года. Признаков прогрессирования заболевания (локального или метастатического) по данным МРТ и ПЭТ не выявлено. Отмечено улучшение остроты зрения: OS = 0,2 и OD = 0,1. Проявления несахарного диабета компенсированы на фоне приема миниприна.

Обсуждение

ИГКО — это редкая гетерогенная группа заболеваний, на долю которой приходится около 2–4 % опу-

холей головного мозга в когорте больных в возрасте 0–19 лет в странах Северной Америки и Европы [1–3]. Заболеваемость существенно выше в странах Азии (Япония, Тайвань, Корея), где на долю ИГКО приходится до 15 % всех опухолей головного мозга у детей и подростков [4–8]. Пик заболеваемости приходится на конец 1-й и всю 2-ю декады жизни [9]. Чаше опухоли указанной группы встречаются у мальчиков [10–11].

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Опухоли селлярной области чаще всего презентуют нарушениями зрения в виде выпадения полей зрения вследствие объемного воздействия на хиазму и клинкой несахарного диабета (более 80 % случаев), реже отмечаются гипопитуитаризм и/или изолированные нарушения роста; опухоли пинеальной области презентуют симптоматикой внутричерепной гипертензии [10]. Несахарный диабет — часто первый клинический симптом, зачастую опережающий визуализацию опухоли на несколько лет.

ИГКО — опухоли срединной локализации, с наиболее частым вовлечением пинеальной области и региона нейрогипофиза, реже опухоль поражает базальные ганглии или таламические ядра, редко — дно 4-го желудочка и продолговатый мозг [12].

Опухоли бифокальной локализации более характерны для чистых гермином, чем для смешанных ИГКО [13], и встречаются в 5–10 % случаев [10, 14]. Метастатическое распространение, выявляемое при нейровизуализации или цитологическом исследовании ликвора, имеют 23–55 % бифокальных опухолей [15–16]. Корректное стадирование заболевания имеет решающее значение при инициальной диагностике [12].

Десятилетняя общая выживаемость пациентов с чистой герминомой достигает 90 % [8, 10, 17–21], в противоположность пациентам с негерминами, выживаемость которых варьирует, по данным разных авторов, от 30 до 80 % [22–24]. В то же время некоторые авторы предполагают более плохой прогноз для бифокальных гермином, так как рассматривают их с точки зрения метастатического распространения солитарного опухолевого узла [15].

В нашем Центре для лечения герминогенно-клеточных опухолей (ГКО) ЦНС применяется протокол SIOP CNS GCT II (версия 2010 г.).

Рис. 4 демонстрирует алгоритм диагностики ГКО в соответствии со стратегией протокола SIOP CNS GCT II.

На рис. 5 представлен алгоритм стадирования заболевания в соответствии со стратегией протокола SIOP CNS GCT II.

Важно отметить, что в данном протоколе для больных с бифокальными опухолями проведение гистологической верификации процесса не является обя-

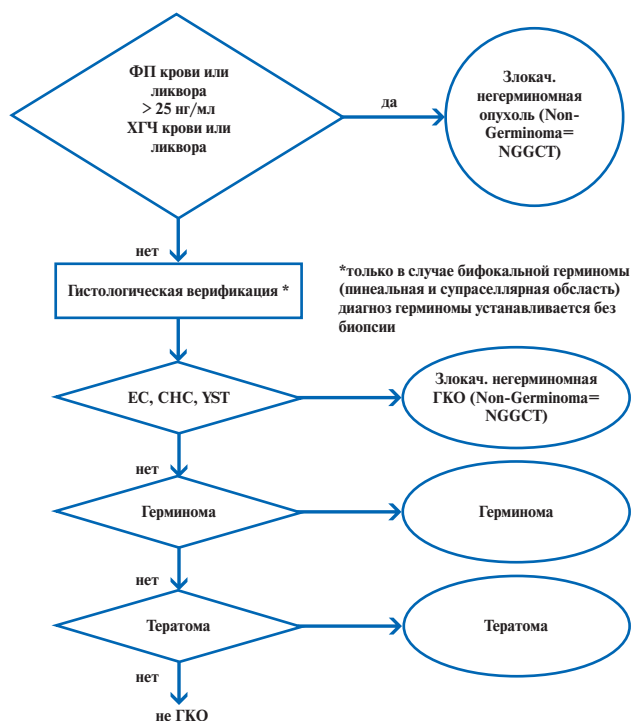


Рис. 4. Алгоритм диагностики ГКО в соответствии со стратегией протокола SIOP CNS GCT II. ЕС — embryonal carcinoma (эмбриональная карцинома), СНС — choriocarcinoma (хорионкарцинома), YST — yolk sac tumour (опухоль желточного мешка)

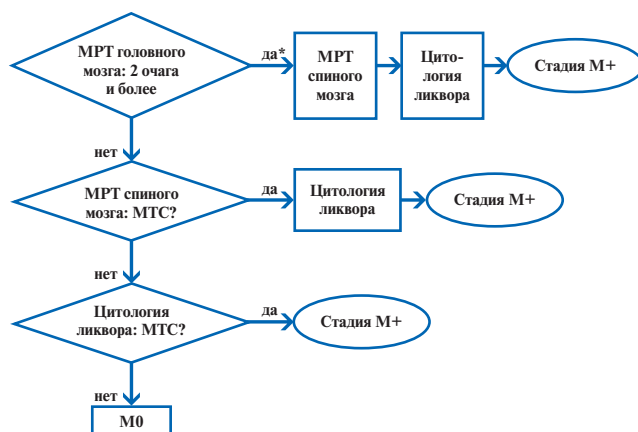


Рис. 5. Алгоритм стадирования ГКО в соответствии со стратегией протокола SIOP CNS GCT II. *В случае бифокальной опухоли (только с локализацией в пинеальной и супрасellarной области) при отсутствии метастазов в других отделах ЦНС и опухолевых клеток в ликворе заболевание классифицируется как неметастатическое, т. е. М0-стадия

зательным, при отсутствии визуально определяемых метастатических очагов по данным МРТ ЦНС, а также при негативной цитологии спинного ликвора болезнь классифицируется как неметастатическая (М0-стадия).

В соответствии с рекомендациями протокола данному пациенту с бифокальной метастатической гер-

миномой была проведена ЛТ в объеме КСО в СОД 24 Гр с последующим бустом на макроскопически определяемые очаги в СОД 16 Гр, был достигнут полный ответ на лечение, подтвержденный результатами МРТ головного мозга после окончания специфической терапии и ПЭТ головного мозга с метионином.

Сосудистые мальформации представляют собой локальную или распространенную аномалию развития сосудистой сети с сохраненным эмбриональным типом строения сосудов [25]. АВМ — это сплетение сосудов, в котором существует аномальная связь между артериальным и венозным звеньями. АВМ могут питаться от одной или большого числа расширенных артерий. Дренажные вены могут отводить кровь в поверхностную, глубокую или обе венозные системы одновременно. По ангиоархитектонике выделяют АВМ, содержащие сплетение многочисленных мелких сосудов с артериовенозными шунтами (сплетенное ядро), и АВМ с патологической фистулой между одной артерией и одной веной. Анатомически ядро АВМ состоит из первичных шунтирующих сосудов диаметром 50–200 мкм. Эта система содержит также сосуды, питающие смежные области головного мозга [26, 27].

В основе большинства гипотез о происхождении сосудистых мальформаций лежит теория о недостаточности или полной агенезии капиллярного участка сосудистой сети [28]. Отечественными авторами Ю.А. Медведевым и Д.Е. Мацко в начале 90-х годов прошлого века была предложена модель дизэмбриогенетического диспластического морфогенеза гамартом и сосудистых мальформаций [26, 27, 29]. В литературе описаны семейные случаи АВМ [30]. При АВМ головного мозга обнаружены мутации гена *RASA1*, нарушения в хромосоме 5q, локусе CMC1 [31].

Основная группа для диагностики АВМ головного мозга — пациенты в возрасте 30–40 лет [32], в возрасте до 15 лет выявляется лишь 18–20 % АВМ [33]. Наибольший риск разрыва АВМ определяется возрастом от 15 до 40 лет [34].

Истинная частота сосудистых мальформаций в популяции неизвестна; соотношение мужчин и женщин в среднем составляет 1,4:1 [35].

Существует довольно много классификаций АВМ головного мозга. Наиболее распространенной и важной в хирургическом плане является классификация, в которой учтены размеры мальформации, ее локализация (вне функционально важной зоны или в функционально важной зоне), особенности венозного дренирования (поверхностное/глубинное) (классификация Spetzler–Martin) [36].

Локализация мальформации субтенториально, в стволовых и подкорковых структурах более характерна для детей, в то время как у взрослых до 90 % сосудистых мальформаций располагается супратенториально [37].

Клиническая презентация АВМ головного мозга разнообразна. Наиболее частым проявлением во всех

возрастных группах является внутримозговое кровоизлияние, при этом в детской популяции частота кровоизлияний, по данным разных авторов, достигает 85 % [32, 34, 38]. Летальность при разрыве АВМ выше в детской популяции, чем у взрослых, и достигает 25 % [35]. У 10–12 % детей АВМ презентует эпилептическими приступами. У детей первого года жизни первым проявлением АВМ является острая сердечная недостаточность [35]. Также клиническими проявлениями АВМ могут быть внутримозговая гипертензия, эпилептические приступы, часто фармакорезистентные, цефалгический синдром [30].

Современное лечение АВМ головного мозга является комплексным, многоэтапным и включает микрохирургические открытые операции, эндоваскулярные вмешательства, радиохирургию. Выбор метода лечения осуществляется, исходя из принадлежности АВМ к той или иной группе по классификации Spetzler–Martin, также учитываются клинические проявления АВМ, их тяжесть и степень выраженности [39].

Важно отметить, что отдаленный прогноз при консервативной тактике ведения пациентов с АВМ головного мозга неблагоприятен: у 48 % пациентов развивается глубокая инвалидизация, а 23 % больных погибают [35].

Выводы

1. Появление симптомов несахарного диабета, особенно у мальчиков в подростковом возрасте, должно насторожить клинициста в отношении наличия ГКО головного мозга, с обязательной консультацией эндокринолога и проведением МРТ головного мозга без и с контрастным усилением с исследованием области гипофиза.

2. Выполнение рекомендаций терапевтического протокола по первичному обследованию пациентов и корректное стадирование заболевания имеют решающее значение для выбора лечебной тактики при ИГКО.

3. Наличие сочетанной патологии головного мозга требует обязательного наблюдения и ведения пациента совместно с нейрохирургом.

4. Выбор метода лечения АВМ головного мозга определяется нейрохирургом в каждом конкретном случае.

5. При наличии сочетанной патологии головного мозга ведение пациента должно осуществляться коллегиально с профильными специалистами в течение всего периода терапии и на катамнестическом этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arora R.S., Alston R.D., Eden T.O. et al. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro Oncol* 2009;11(4):403–13.
2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Farah P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol* 2013;15(Suppl. 2):ii1–ii56.
3. Wöhrer A., Waldhör T., Heinzl H. et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a co-operative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol* 2009;95(3):401–11.
4. The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Special Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2003. 11th edition. P. 1–111.
5. Lee C.H., Jung K.W., Yoo H. et al. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48(2):145–52.
6. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984–2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009. 12th edition. P. 1–96.
7. Wong T.T., Ho D.M., Chang K.P. et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975–2004). *Cancer* 2005;104(10):2156–67.
8. Kamoshima Y., Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):571–5.
9. Dolecek T.A., Propp J.M., Stroup N.E. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012;14(Suppl 5):1–49.
10. Packer R.J., Cohen B.H., Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5(4):312–20.
11. Schneider D.T., Calaminus G., Koch S. et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(2):169–75.
12. Kim J.Y., Park J. Understanding the Treatment Strategies of Intracranial Germ Cell Tumors: Focusing on Radiotherapy. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;57(5):315–22.
13. Halperin E.C., Constine L.S., Tarbell N.J. et al. Pediatric Radiation Oncology. In: *Supratentorial Brain Tumors*. Kun L.E., MacDonald S., Tarbell N.J., eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. P. 26–52.
14. Jennings M.T., Gelman R., Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63(2):155–67.
15. Phi J.H., Kim S.K., Lee J. et al. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J Neurosurg Pediatr* 2013;11(2):107–14.
16. Wexsberg D.C., Shibamoto Y., Paulino A.C. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1341–51.
17. Cho J., Choi J.U., Kim D.S. et al. Low-dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma. *Radiother Oncol* 2009;91(1):75–9.
18. Jinguji S., Yoshimura J., Nishiyama K. et al. Factors affecting functional outcomes in long-term survivors of intracranial germinomas: a 20-year experience in a single institution. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11(4):454–63.
19. Maity A., Shu H.K., Janss A. et al. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1165–70.
20. Merchant T.E., Sherwood S.H., Mulhern R.K. et al. CNS germinoma: disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1171–6.
21. Shim K.W., Park E.K., Lee Y.H. et al. Treatment strategy for intracranial primary pure germinoma. *Childs Nerv Syst* 2013;29(2):239–48.
22. Kim J.W., Kim W.C., Cho J.H. et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):625–31.

23. Matsutani M.; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. *J Neurooncol* 2001;54(3):311–6.
24. Matsutani M., Sano K., Takakura K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446–55.
25. Perret G., Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg* 1966;25(4):467–90.
26. Мацко Д.Е. Пороки развития сосудов головного и спинного мозга. Патологическая анатомия хирургических заболеваний нервной системы. Под ред. Ю.А. Медведева. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1991. С. 104–121. [Matsko D.E. Vascular malformations of the brain and spinal cord. Pathological anatomy of surgical diseases of the nervous system. Ed. Yu.A. Medvedev. SPb.: Izd RNHI named after prof. A.L. Polenov, 1991. Pp.104–121. (In Russ.)].
27. Медведев Ю.А., Мацко Д.Е. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. Т. 2. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1993. 144 с. [Medvedev Yu.A., Matsko D.E. Aneurysms and vascular malformations of the brain. Etiology, pathogenesis, classification, pathological anatomy. Vol. 2. SPb.: Izd RNHI named after prof. A.L. Polenov, 1993. 144 p. (In Russ.)].
28. Konovalov A.N., Pitshelauri D.I., Arutinov N.V. Surgical treatment of the thromboses vein of Galen aneurysm. *Acta Neurochir* 2002;144:909–15.
29. Медведев Ю.А., Мацко Д.Е. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. Т. 1. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1993. 136 с. [Medvedev Yu.A., Matsko D.E. Aneurysms and vascular malformations of the brain. Etiology, pathogenesis, classification, pathological anatomy. Vol. 1. SPb.: Izd RNHI named after prof. A.L. Polenov, 1993. 136 p. (In Russ.)].
30. Di Rocco C., Tamburrini G., Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(2):145–58.
31. Hofmeister C., Stapf C., Hartmann A. et al. Demographic, morphological and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000;31(6):1307–10.
32. Reith W., Shamdeen M.G. Vascular malformations in newborn infants, infants and children. *Radiologe* 2003;43(11):937–47.
33. Sonstein W.J., Kader A., Michelsen W.J. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg* 1996;85(5):838–45.
34. Hashimoto T., Lawton M.T., Went G. et al. Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004;54(2):410–25.
35. Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Элиава Ш.Ш. и др. Ассоциация нейрохирургов Российской Федерации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериовенозных мальформаций центральной нервной системы. М., 2014. 34 с. [Parfyonov V.E., Svistov D.V., Eliava Sh.Sh. et al. The Association of Neurosurgeons of the Russian Federation. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of arteriovenous malformations of the central nervous system. M., 2014. 34 p. (In Russ.)].
36. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65(4):476–83.
37. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И. и др. Нейрорентгенология детского возраста. М.: Антидор, 2001. 456 с. [Konovalov A.N., Kornienko V.N., Ozerova V.I. et al. Pediatric neuroradiology. M.: Antidor, 2001. 456 p. (In Russ.)].
38. Humphreys R.P., Hendrick B.E., Hoffman H.J. Arteriovenous malformations of the brainstem in childhood. *Childs Brain* 1984;11(1):1–11.
39. Краснова М.А. Артериовенозные мальформации головного мозга супратенториальной локализации у детей (клиника, диагностика, хирургическое лечение). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Krasnova M.A. Supratentorial arteriovenous malformation of cerebral in children (clinical features, diagnosis, surgical treatment). Dissert. candidate of medical sciences. M., 2011. (In Russ.)].

Современные аспекты диагностики и лечения патологии гемостаза на основе опыта французского центра

Д.В. Федорова

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

Контактные данные: Дарья Викторовна Федорова darya.v.fedorova@gmail.com

В настоящее время проблема тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также патология гемостаза в целом является важным вопросом, который представляет собой интересную тему, актуальную для всех детских гематологов и онкологов. Одним из лидеров направления в изучении данного вопроса является Госпиталь Тимон в г. Марсель (Франция), передовой опыт которого представлен в статье победителя конкурса на лучшее представление клинического случая, проводимого Национальным обществом детских гематологов и онкологов.

Ключевые слова: дети, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, новые технологии

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-77-80

Modern aspects of diagnosis and treatment of diseases of hemostasis based on the French center experience

D.V. Fedorova

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Now the problem thrombocytopenia and thrombocytopathy and pathology of hemostasis in general is an important issue, which is an interesting topic, relevant for all children's hematology and oncology. One of the leading trends in the study of this issue is Timon Hospital in Marseilles (France), of which the best practices presented in the article, the winner for the best presentation of clinical cases, held by the National Society of Pediatric Hematology and Oncology.

Key words: children, thrombocytopenia, thrombocytopathy, new technologies

В рамках стипендиальной программы Национального общества детских гематологов и онкологов мне представилась возможность провести 6 недель в Госпитале Тимон в Марселе (Франция). Целью моей поездки было изучение опыта французских коллег в первую очередь в сфере диагностики и терапии наследственных тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также патологии гемостаза в целом.

Проблема диагностики наследственной патологии тромбоцитов до сих пор является сложной и неоднозначной. Исключением служат тяжелые тромбоцитопатии, связанные с дефицитом интегринов на поверхности тромбоцитов (тромбастения Гланцмана, синдром Бернара–Сулье), в случае которых диагноз может быть установлен достаточно однозначно по данным агрегометрии и проточной цитометрии. Однако для большинства пациентов с наследственной патологией тромбоцитов установление точного диагноза является сложной задачей, даже если клиника располагает всеми существующими на данный момент методиками [1–3]. В большинстве случаев про-

явления кровоточивости у таких пациентов являются умеренными. Тем не менее постановка точного диагноза имеет большое значение в связи с пожизненным риском тяжелых кровотечений в случае оперативных вмешательств, а также актуальностью вопроса о допустимости назначения антиагрегантов пациентам старшего возраста [3–5]. В случае наследственных тромбоцитопений точная диагностика, как правило, избавляет пациента от диагноза иммунной тромбоцитопении и неоправданного применения иммуносупрессивных агентов. Кроме того, в последнее время появляются все новые и новые данные о повышенном риске развития онкогематологических заболеваний у пациентов с наследственной патологией тромбоцитов (в частности, при наличии генеративных мутаций в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26* и *ANKRD18A*) — это делает актуальным вопрос о выработке адекватных алгоритмов мониторинга [1, 3].

Госпиталь Тимон является крупнейшей больницей Марселя и одновременно клинической базой медицинского факультета Университета Экс-Марсель.

Сравнивать работу нашего Центра и больницы Тимон в целом сложно. Тимон — большая многопрофильная клиника, состоящая из детского (276 мест в стационаре) и взрослого (793 места в стационаре) отделений. Педиатрические пациенты с заболеваниями системы кроветворения составляют лишь небольшой процент от общего объема обращений в клинику. Однако при больнице функционирует Консультативный центр для пациентов с патологией гемостаза (детей и взрослых). Он работает на амбулаторной основе, хотя в случае необходимости пациенты могут быть госпитализированы в профильное отделение стационара. Амбулаторный прием пациентов с кровотечениями и тромбозами ведут 4 врача (2 доктора специализируются преимущественно на геморрагических расстройствах, другие 2 врача — на тромботических). В административном подчинении Центра находится лаборатория гемостаза, врачи которой также активно вовлечены в процесс выбора диагностической и лечебной тактики. Сотрудничество клиницистов и врачей клиничко-диагностической лаборатории является активным и постоянным и включает в себя еженедельные обсуждения сложных случаев и совместное участие в научных проектах. Хочется также отметить осведомленность клиницистов в технических моментах постановки диагностических тестов, считающуюся «хорошим тоном».

Несомненным преимуществом для Консультативного центра патологии гемостаза является его тесное сотрудничество с исследовательской лабораторией гематологии медицинского факультета Университета Экс-Марсель.

До настоящего времени, по литературным данным, точный диагноз не может быть установлен у 40 % пациентов с наследственной патологией тромбоцитов, даже при условии рутинного использования в клинике всех доступных на настоящий момент диагностических методик (световая агрегометрия, проточная цитометрия, световая и электронная микроскопия) [1]. Однако сотрудничество клиницистов с исследовательскими лабораториями позволяет, используя, в частности, молекулярно-генетические методики, с одной стороны, устанавливать точный диагноз конкретным пациентам, а с другой, — пополнять знания о функционировании тромбоцитов в норме и патологии [3, 6–8]. Эти сведения имеют большое практическое значение, в том числе и для разработки новых антиагрегантов, актуальность которых будет, по-видимому, только возрастать вслед за ростом распространенности сердечно-сосудистых патологий. Примером подобной совместной работы врачей Госпиталя Тимон и сотрудников Университета может служить

выявление мутации в гене *RASGRP2*¹ как причины тяжелых геморрагических проявлений у 3 siblinгов, впервые описанное в работе M. Canault et al. в 2014 г. [9].

Отдельно хочется сказать об организации помощи пациентам с патологией гемостаза во Франции в целом. На территории страны функционирует сеть из 39 профильных центров, работающих на амбулаторной основе при крупных стационарах. Каждый из центров, куда больные попадают по направлению семейных врачей или других специалистов, располагает возможностями для проведения необходимой первичной диагностики у пациентов с повышенной кровоточивостью или тромбозами. Однако и внутри этой сети существует более узкая специализация (например, центры в Париже и Лионе являются референсными для остальных по вопросам гемофилии, центр в Лилле — для болезни Виллебранда, центр при Госпитале Тимон в Марселе — для наследственной патологии тромбоцитов). Референсные центры имеют возможность «собирать» сложных пациентов в масштабах не только своего региона, но и страны в целом, и могут осуществлять проведение сложных и дорогостоящих анализов, недоступных в других клиниках (например, молекулярно-генетические исследования у пациентов с наследственными тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями). Такая организация позволяет быстро направлять больных даже с крайне редкой патологией в специализированные консультативные центры. С другой стороны, в узкоспециализированный центр пациент попадает уже с данными инициального обследования, что позволяет сэкономить время и средства, необходимые для диагностического поиска.

Важным инструментом в работе системы помощи пациентам с патологией гемостаза является национальный регистр больных с наследственными коагулопатиями, являющийся единым для всех клиник. Также единообразной является документация, выдаваемая пациентам с тяжелыми геморрагическими расстройствами («паспорт пациента», «дневник пациента»).

Национальный регистр (Suivi Thérapeutique National des Hémophiles) был создан в 1994 г. и первоначально включал в себя только пациентов с гемофилией А и В. К началу 2000-х годов регистр был существенно модернизирован для облегчения процесса сбора и анализа данных. Кроме того, появилась возможность включения в регистр пациентов с болезнью Виллебранда и редкими коагулопатиями. В своем обновленном варианте регистр (FranceCoag Network) действует с января 2003 г. [10]. По состоянию на апрель 2016 г. в него были включены 5513 пациентов с гемофилией А, 1238 — с гемофилией В, 1836 —

¹Ген *RASGRP2* кодирует один из ключевых сигнальных белков тромбоцитов *calcium-and-DAG-regulated guanine exchange factor-1* (*CalDAG-GEF1*). Данный белок представляет собой фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (*GEF*), критически важный для активации *Rap1*. *Rap1*, белок с ГТФазной активностью, играет ключевую роль в активации тромбоцитов, напрямую регулируя интегрин-опосредованную агрегацию и секрецию гранул.

с болезнью Виллебранда, 455 — с «редкими» дефицитами факторов свертывания (дефициты II, V, VII, X, XI, XIII факторов свертывания, дис- и афибриногемии) [11]. Благодаря тому, что регистр поддерживается всеми 39-ю специализирующимися на патологии гемостаза центрами, он осуществляет охват пациентов с наследственными коагулопатиями на территории всей Франции. Данные катамнеза собираются лечащим врачом и заносятся в регистр во время контрольных визитов в клинику: для пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии, 3-м типом болезни Виллебранда — ежеквартально, для пациентов с легкой формой гемофилии и другими коагулопатиями — как минимум ежегодно. В регистр заносятся данные об инициальном обследовании при постановке диагноза, далее — о проводимой терапии, частоте кровотечений на ее фоне, поражениях опорно-двигательного аппарата, появлении ингибитора факторов свертывания, сопутствующих заболеваниях. Кроме того, все пациенты с гемофилией во Франции, а также и их родственники женского пола (при подозрении на носительство мутантного гена) проходят генетическое обследование. Обнаружение мутации в гене фактора свертывания не требуется для постановки диагноза, но позволяет проводить генетическое консультирование семей, а также имеет значение для исследований, посвященных корреляции генотипа и риску развития ингибитора. Концентрация данных о столь значительном числе пациентов в рамках одного регистра крайне важна как для нужд практического здравоохранения (вопросы обеспечения пациентов концентратами факторов свертывания и т. д.), так и для возможности реализации научных проектов. В частности, проведение подобного обсервационного исследования имеет исключительное значение для выявления факторов риска и предотвращения появления ингибитора фактора VIII у пациентов с гемофилией А — проблемы до сих пор не получившей адекватного решения. Поддержание адекватной работы мультицентрового регистра является непростой задачей, требующей немалых финансовых вложений. Кроме того, исключительно важным является техническое сопровождение регистра. Важность заключается не только в возможности анализа полученных данных, но и в удобстве внесения информации в регистр. Последнее особенно актуально в случае, если внесение данных осуществляется не специально выделенным персоналом, а лечащими врачами. При этом удобство работы с программой становится залогом готовности врачей к длительному сотрудничеству. С моей точки зрения, FranceCoag Network является удачным примером создания регистра подобного рода. Своей успешной работой он обязан хорошей координации работы и взаимной заинтересованности руководства и врачей региональных центров, Министерства здравоохранения, На-

ционального института охраны здоровья и медицинских исследований и Французской ассоциации пациентов с гемофилией.

Вопрос создания регистра пациентов с наследственной патологией тромбоцитов является более сложной задачей по сравнению регистром коагулопатий. Причиной является тот факт, что доступные тесты для оценки функций тромбоцитов до настоящего времени плохо стандартизированы, и результаты исследований, выполненных в разных центрах, с трудом поддаются сравнению [2, 4, 12]. Тем не менее с 2004 г. во Франции функционирует регистр наследственной патологии тромбоцитов, созданный в Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires [13]. Регистр поддерживается 7-ю клиниками и в настоящее время находится в процессе модернизации.

Среди всех пациентов с наследственными геморагическими расстройствами особое место занимают пациенты с тяжелой формой гемофилии и 3-м типом болезни Виллебранда. Во избежание развития тяжелых осложнений эта категория больных должна получать постоянную профилактику препаратами факторов свертывания [14, 15]. Залогом успешного ведения таких пациентов является тесное сотрудничество и постоянный контакт лечащего врача с пациентом и его семьей. В условиях французских центров патологии гемостаза хорошо реализован принцип комплексного подхода к ведению пациентов с тяжелыми коагулопатиями: врач-гематолог имеет возможность работать в тесном контакте не только с лабораторией, но и с хирургом-ортопедом, а также врачом лечебной физической культуры, социальным работником и при необходимости с психологом. Такая организация работы не только обеспечивает высокое качество медицинской помощи, но и существенно облегчает работу врача. Кроме того, в команде, осуществляющей помощь пациентам с коагулопатиями, обязательно присутствует координатор — человек со средним медицинским образованием, выполняющий значительную часть организационной работы вне клиники. В сферу деятельности координатора входят обучение пациента и его родителей, контроль терапии на дому, помощь со своевременным обеспечением препаратами фактора свертывания, координация работы с семейным врачом (педиатром/терапевтом) больного. Кроме того, именно координатор является первым контактом для пациента в случае возникновения острой ситуации. Таким образом, работа координатора снимает значительную часть организационных обязанностей с врача-гематолога, позволяет лучше контролировать терапию, получаемую больным, и осуществлять информационную и иную поддержку пациентов и их семей.

Поездка в Марсель стала для меня прекрасной возможностью сравнить методы работы и органи-

зацию работы в нашем Центре и за рубежом. Могут сказать, что возможности лабораторий ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для диагностики коагулопатий и наследственной патологии тромбоцитов в целом не уступают возможностям французской клиники — особенно с учетом ожидаемого расширения спектра молекулярно-генетической диагностики. Вместе с тем нельзя не отметить большее внимание к проблемам патологии гемостаза во Франции в целом, а также наличие гораздо более разветвленной сети специализированных учреждений, делающих квалифицированную помощь доступной для всех пациентов вне зависимости от места их проживания. Организация подобной сети, безусловно, требует больших материальных и кадровых ресурсов и является вопросом напряженной работы в течение многих лет. В условиях Российской Федерации эта работа дополнительно за-

трудняется протяженностью расстояний. Тем не менее хочется надеяться, что внимание к проблемам таких пациентов в нашей стране будет увеличиваться — как на уровне регионов, так и федеральных учреждений, способных в силу своих технологических возможностей осуществлять роль референсных центров.

В заключение еще раз хочу поблагодарить руководство Национального общества детских гематологов и онкологов и всех тех, благодаря кому стала возможна эта стажировка. Кроме того, самые искренние слова благодарности я приношу в адрес врачей и ординаторов Госпиталя Тимон и сотрудников лаборатории гематологии медицинского факультета Университета Экс-Марсель — профессора Marie-Christine Alessi, профессора Pierre-Emmanuel Morange, Celine Falaise, Pierre Suchon, Alexia Robin, Amel Bensalah, Matthias Canault, Paul Saultier, Anna Mezzapesa.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gresele P.; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(2):314–22.
2. Dovlatova N. Current status and future prospects for platelet function testing in the diagnosis of inherited bleeding disorders. *Br J Haematol* 2015;170(2):150–61.
3. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidze M., Morgan N.V.; GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11 Suppl 1:351–63.
4. Bolton-Maggs P.H., Chalmers E.A., Collins P.W. et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135(5):603–33.
5. Boender J., Kruip M.J., Leebeek F. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1507–16.
6. Gresele P., Bury L., Falcinelli E. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(3):292–305.
7. Daly M.E., Leo V.C., Lowe G.C. What is the role of genetic testing in the investigation of patients with suspected platelet function disorders? *Br J Haematol* 2014;165(2):193–203.
8. Lentaigne C., Freson K., Laffan M.A. et al.; BRIDGE-BPD Consortium and the ThromboGenomics Consortium. Inherited platelet disorders: toward DNA-based diagnosis. *Blood* 2016;127(23):2814–23.
9. Canault M., Ghalloussi D., Grosdidier C. et al. Human CalDAG-GEFI gene (*RASGRP2*) mutation affects platelet function and causes severe bleeding. *J Exp Med* 2014;211(7):1349–62.
10. Fressinaud E., Dieval J., Gay V. et al. A National Multicenter Prospective Cohort for Congenital Bleeding Disorders. *Blood* 2005;106(11):4094.
11. <http://www.francecoag.org> [cited 2017 Jan 10].
12. Quiroga T., Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:466–474.
13. <http://www.maladies-plaquettes.org/fr/pathologies-plaquettaires/registre-renapp/24.html> [cited 2017 Jan 10].
14. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1–47.
15. Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S. et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(4):453–65.

ОТ РЕДАКЦИИ

**Дорогие коллеги!**

В новой рубрике «Дискуссионный клуб» мы предлагаем вам обсудить спорные вопросы детской гематологии-онкологии. Сегодняшняя публикация отражает лишь одну из точек зрения и постановку вопроса, который может быть обсужден на страницах журнала. Приглашаем вас принять участие в дискуссии, выслав свое мнение на наш электронный адрес: info@nodgo.org.

Эксперты утверждают: опасения о влиянии низких доз облучения при проведении диагностических исследований могут быть преувеличены*

Авторы перевода: Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь

В своей статье, опубликованной в “The Journal of Nuclear Medicine”, J.A. Siegel et al. утверждают, что воздействие медицинской радиации не увеличивает риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) у человека. По мнению авторов, давнее убеждение, что даже низкие дозы радиации, которые могут быть получены в ходе проведения диагностических процедур, повышают риск развития ЗНО, основаны на неточной гипотезе, предложенной более 70 лет назад.

«Мы показали, что утверждение Германа Мюллера, высказанное им в 1946 г. во время его Нобелевской лекции, что любое излучение наносит вред, независимо от того, насколько низкие дозы и мощности используются, известное как линейная беспороговая гипотеза (linear no-threshold hypothesis, LNTH), было признано научным радиологическим сообществом как нелогичное», — сообщил Jeffrey A. Siegel, президент и генеральный директор Nuclear Physics Enterprises. «С тех пор неоднократно было показано, что зависимость «доза—ответ» может обоснованно считаться линейной, но только до определенного порога, ниже которого доказательства вредного воздействия ионизирующего облучения отсутствуют, а часто ионизирующее облучение может даже приносить пользу. Тем не менее до сих пор принцип, заложенный в LNTH, лежит в основе радиационной регуляторной политики».

Линейная беспороговая гипотеза и концепция приемлемого риска

Доктор Jeffrey A. Siegel говорит о том, что политика, основанная на предположении о нанесении вреда здоровью при воздействии любой дозы облучения и предлагающая использование все более и более низких доз облучения при выполнении компьютерной томографии (КТ), рентгенографии и радиоизотопных исследований, известная как концепция приемлемого риска (as low as reasonably achievable, ALARA — настолько низкие дозы, насколько это достижимо в пределах разумного) (применительно к методам лучевой и радиоизотопной диагностики ALARA — это использование минимально необходимой дозы ионизирующего излучения для получения качественного диагностического изображения, пригодного к интерпретации — прим. переводчиков), способствует укреплению уже существующего повсеместного страха радиации у врачей и пациентов, обусловленного десятилетиями дезинформации. Он подчеркнул, что «этот страх не оправдан никакими научными данными и дискредитируется большинством экспериментальных и эпидемиологических исследований, которые показывают, что низкие дозы радиации, напротив, стимулируют защитные реакции организма, оказывая благоприятный эффект».

* Оригинальная заметка “Fear of Diagnostic Low-Dose Radiation Exposure May Be Overstated, Experts Assert” опубликована 13 января 2017 г. на сайте [ascopost.com](http://www.ascopost.com) (<http://www.ascopost.com/News/45279>).

Ссылаясь на многочисленные исследования, авторы утверждают, что гипотезы LNTH и ALARA являются глубоко ошибочными, так как они сосредоточены только на молекулярных повреждениях, игнорируя при этом защитные и биологические реакции. Низкие дозы радиации стимулируют защитный ответ и обеспечивают усиление защитных реакций на дополнительные повреждения в течение долгого времени, в том числе и на последующие более высокие дозы радиации.

Представленные доказательства демонстрируют снижение, а не повышение риска развития ЗНО при воздействии доз облучения, используемых при выполнении визуализационных исследований. Данные исследования Life Span Study, изучающего воздействие ионизирующего облучения на жертв атомной бомбардировки, показали, что гипотеза LNTH не действует при низких дозах облучения, и дозы ниже 200 мГр не обладают канцерогенным эффектом. Эффективная доза обычной КТ составляет около 10 мЗв; позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ головного мозга — 5–7 мЗв и рутинной ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой — 12–15 мЗв.

Таким образом, гораздо более низкие дозы облучения, получаемые при проведении медицинской визуализации у детей и взрослых, не должны являться причиной страха или приводить к отказу от прове-

дения диагностических исследований по причинам, связанным с радиофобией. Авторы считают, что фактический риск установления неправильного диагноза как результата использования необоснованно низких доз облучения при визуализационных исследованиях или полного отказа от проведения обследования под влиянием фобий должны стать основной причиной для беспокойства.

Доктор Jeffrey A. Siegel, выступая за безопасность медицинской визуализации и тех преимуществ, которые она дает, позволяя спасать человеческие жизни, говорит следующее: «Задача, стоящая перед нами, это разоблачение беспочвенных общественных страхов о вредных воздействиях низких доз облучения. Медицинские специалисты, начиная с рентгенологов и врачей ядерной медицины, должны быть соответствующим образом переучены, и только тогда общественности может быть предоставлена достоверная информация, которой они смогут доверять. Кроме того, победа над LNTH и ее потомством в виде ALARA может привести к разработке новых способов диагностики и лечения заболеваний, а также, что еще более важно, к способам предотвращения их развития».

Содержание этой заметки не было рецензировано Американским обществом клинической онкологии, Inc. (ASCO®) и не обязательно отражает идеи и мнение ASCO®.

Гетерогенность 4S стадии нейробластомы: мультидисциплинарный взгляд

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

4S стадия является уникальной и гетерогенной метастатической формой нейробластомы — наиболее частой экстракраниальной солидной опухоли детского возраста. Крайне важным является мультидисциплинарный подход к ведению данной группы пациентов, от момента постановки диагноза до выработки терапевтического плана и схемы динамического наблюдения.

Ключевые слова: нейробластома, дети, 4S стадия, сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-83-88

Heterogeneity of neuroblastoma stage 4S: a multidisciplinary view

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar,
G.M. Muftakhova, S.R. Talypov, S.R. Varfolomeeva

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

4S stage is unique and heterogeneous metastatic neuroblastoma - the most common extracranial solid tumor of childhood. Extremely important is the multidisciplinary approach to the management of this group of patients, from diagnosis to the development of a therapeutic plan and scheme of dynamic observation.

Key words: neuroblastoma, children, stage 4S, scintigraphy with meta-iodobenzylguanidine, ultrasound diagnostics, magnetic resonance imaging, chemotherapy

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет и самым частым видом злокачественного новообразования у детей первого года жизни [1]. Одной из особенностей НБ является выделение 2 вариантов метастатической формы заболевания, различающихся по молекулярно-генетическим характеристикам, распределению отдаленных метастазов, подходам к терапии и прогнозу [2]. 4S стадия НБ — уникальная метастатическая форма заболевания у детей первого года жизни, характеризующаяся наличием метастазов в печени, коже и костном мозге (не более 10 % от числа ядросодержащих клеток, при условии отсутствия выявления позитивных остеомедуллярных очагов при проведении сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ)) [2, 3]. Частота выявления 4S стадии НБ варьирует от 18 до 27 % у пациентов первого года жизни [2], что указывает на необходимость проведения комплексного обследования больных НБ для исключения отдаленного метастазирования. Наиболее значимым с клинической точки

зрения является метастатическое поражение печени, которое выявляется у 76 % пациентов с 4S стадией НБ и может варьировать от единичных очагов до множественного или диффузного поражения паренхимы печени, в ряде случаев приводящего к летальному исходу [2, 4].

Следует отметить, что 4S стадия НБ характеризуется клинической и биологической гетерогенностью, что необходимо учитывать при выработке тактики ведения пациента.

Клиническая картина заболевания может быть достаточно вариабельной: от случайно выявленных метастазов в печени при проведении обследования у ребенка с удовлетворительным общим самочувствием до развития клиники абдоминального компартмент-синдрома на фоне массивной гепатомегалии, требующего принятия срочных терапевтических решений [5].

Клиническая гетерогенность включает характер расположения первичной опухоли и ее взаимосвязь с жизненно важными структурами, а также различ-

ную степень выраженности отдаленных метастазов, в первую очередь в печени. Классическим вариантом 4S стадии НБ является локализация первичной опухоли в надпочечнике с множественными или диффузными метастазами в печени. Достаточно характерным является билатеральное поражение надпочечников [6]. Однако следует отметить, что топография первичной опухоли может быть различной и включать поражение забрюшинного пространства, заднего средостения, шеи и малого таза. Кроме того, у части пациентов отмечается не множественное, а очаговое поражение печени.

Биологическая гетерогенность 4S стадии НБ подчеркивается выявлением амплификации гена *MYCN* у части пациентов, при этом в подавляющем числе случаев данный независимый неблагоприятный прогностический маркер не определяется и опухоли характеризуются триплоидным набором хромосом и отсутствием сегментарных хромосомных аномалий, что обуславливает благоприятный прогноз и высокую частоту спонтанной регрессии [7]. Напротив, показано, что у пациентов при отсутствии амплификации гена *MYCN* наличие сегментарных хромосомных aberrаций обуславливает более агрессивное клиническое течение и худшие результаты лечения [8].

Как уже отмечалось выше, все пациенты с НБ должны быть обследованы для исключения отдаленных метастазов. На начальном этапе постановки диагноза при обследовании ребенка первого года жизни с подозрением на НБ значимое повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) уже может насторожить врача в отношении наличия отдаленных метастазов. Показано, что высокие значения НСЕ коррелируют с метастатическими формами НБ, при этом медиана уровня данного онкомаркера у пациентов с 4S стадией НБ составляет 50 нг/мл [9]. Исключение кожных метастазов требует тщательного осмотра кожных покровов ребенка. Выявление подкожных узелков синюшного цвета является характерным проявлением кожных метастазов заболевания. Миелограмма из 4 точек в настоящее время является стандартным методом исключения поражения костного мозга, при этом обязательным в случае выявления опухолевых клеток является подсчет их числа по отношению ко всем ядросодержащим клеткам. Корректная оценка процента опухолевых клеток по отношению к ядросодержащим клеткам костного мозга позволяет четко дифференцировать 4S (< 10 %) и 4-ю (> 10 %) стадии заболевания.

Выявление метастазов в печени требует как высокой квалификации врачей, проводящих визуализационные исследования, так и использования нескольких методов визуализации. Клинически в пользу метастатического поражения печени указывает выраженное увеличение последней при физикальном осмотре.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости позволяет уже на первом этапе заподозрить наличие метастатических очагов в печени. Кроме того, УЗИ имеет большое значение при уже установленном диагнозе в качестве наиболее часто используемого метода динамического наблюдения за больным, который не несет лучевой нагрузки и не требует седации ребенка.

При подозрении на метастатическое поражение печени у детей с нейрогенными опухолями забрюшинного пространства УЗИ печени желательно выполнять на оборудовании экспертного уровня с использованием линейных датчиков с частотой сканирования не менее 7 МГц. Конвексные датчики, даже предназначенные для работы в педиатрии с частотой не менее 5 МГц, не обладают достаточной разрешающей способностью для выявления диффузных мелкоочаговых поражений печени, характерных для 4S стадии, особенно у детей первых месяцев жизни с массой тела до 3–4 кг. На рис. 1 представлена ультразвуковая картина печени ребенка 2 недель жизни при осмотре с использованием конвексного датчика 5 МГц. При этом создается впечатление, что паренхима печени однородна, имеет среднюю эхогенность и неизмененную структуру. Однако при использовании линейного датчика с частотой 10 МГц у этого же пациента становится очевидным диффузное метастатическое поражение печени и хорошо визуализируются множественные округлые гипоэхогенные очаги с достаточно четкими контурами диаметром до 5 мм. Таким образом, представленное на рис. 2 изменение структуры печени является одним из нескольких возможных вариантов ее опухолевого поражения при 4S стадии НБ. На рис. 3 представлен еще один часто встречающийся образец метастатических очагов, имеющих вид гиперэхогенных округлых образований, изоваскулярных в неизменной паренхиме, с нечеткими контурами и гипоэхогенным ободком по периферии, размерами до 10–15 мм. Множественные очаги при диффузном метастатическом поражении ведут к выраженной гепатомегалии и развитию абдоминального компартмент-синдрома. Подобного характера очаги могут быть и единичными, при этом располагаться субкапсулярно, деформируя наружный контур печени, как это показано на рис. 4. Кроме того, метастатическое поражение печени при 4S стадии может иметь вид гиперэхогенных однородных участков неправильной формы с четкими контурами, изоваскулярных паренхиме печени (рис. 5).

Тотальное мелкоочаговое метастатическое поражение печени 4S стадии, особенно при трудностях в обнаружении первичной опухоли, следует дифференцировать в первую очередь с изменениями печени при диффузной форме инфантильной гемангиомы. Решающую роль в установлении правильного диа-

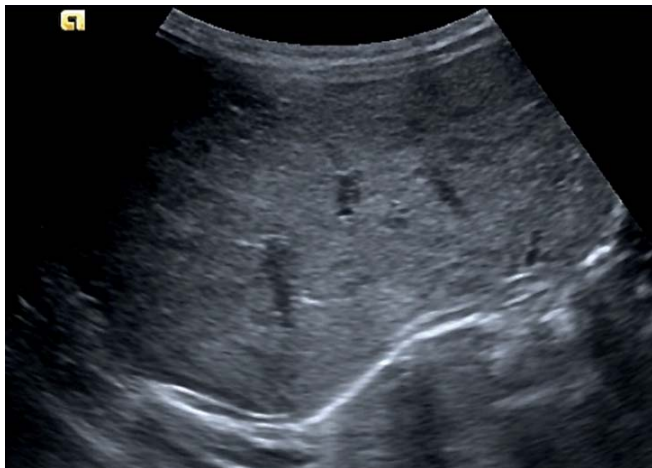


Рис. 1. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

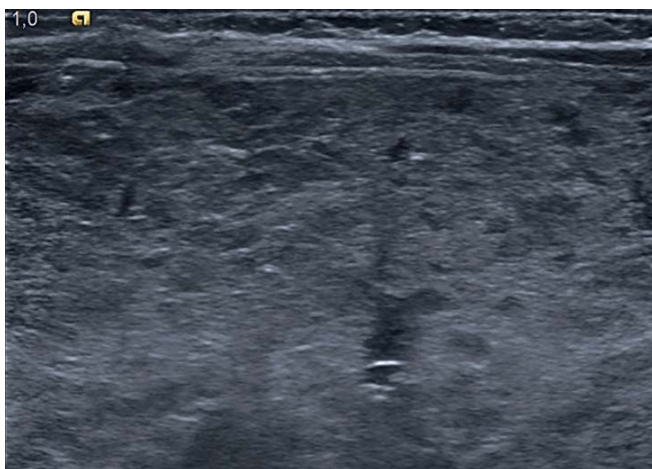


Рис. 2. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ



Рис. 3. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

гноза может иметь состояние висцеральных артерий и печеночных вен. При диффузной гемангиоме пе-

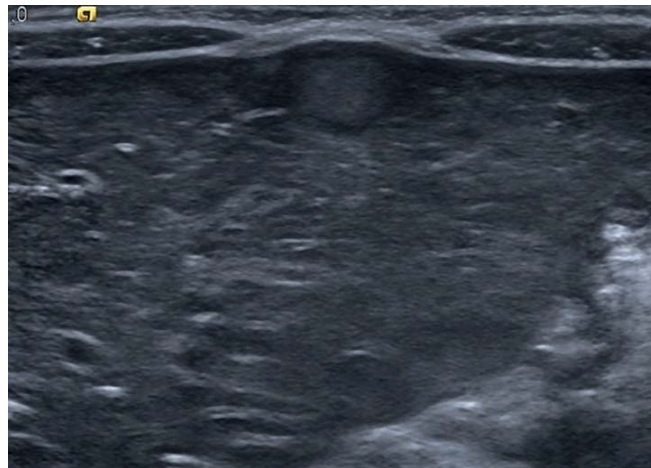


Рис. 4. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ



Рис. 5. Ультразвуковая диагностика изменений печени у ребенка с 4S стадией НБ

чени характерным является выраженное расширение чревного ствола, общей и собственной артерий печени, сужение брюшной аорты ниже уровня чревного ствола, относительное расширение и увеличение скорости кровотока в печеночных венах. Для 4S стадии с поражением печени совершенно нехарактерно увеличение артериального кровотока с расширением просвета артерий, печеночные вены и нижняя полая вена в печеночном сегменте сохраняют проходимость, но просвет их, как правило, сдавлен снаружи за счет гепатомегалии и повышения внутрибрюшного давления.

Следует особо подчеркнуть, что для 4S стадии НБ наиболее характерно диффузное поражение печени. При таком характере поражения печени результаты компьютерной томографии (КТ) могут носить ложноотрицательный характер [4] (рис. 6). Показано, что из всех визуализационных методов выявления метастатического поражения печени при НБ наиболее информативным является МРТ (рис. 7) [10].

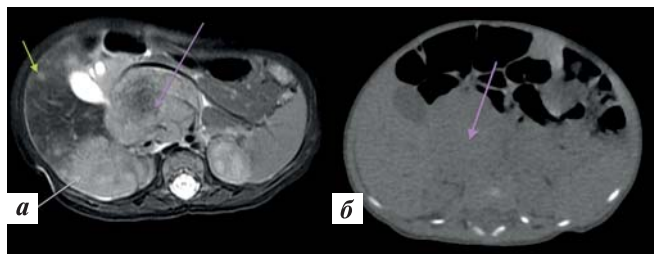


Рис. 6. Визуализация 4S стадии НБ с метастатическим поражением печени (КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ)). Область диффузно-инфильтративного метастатического поражения в S6 правой доле печени, НБ правого надпочечника (большие стрелки), мелкие очаги метастатического поражения в остальных сегментах печени. Гепатомегалия (а). Показательно отсутствие визуализации метастатического поражения при КТ (б)

При выполнении визуализационных методов исследования врач-рентгенолог должен описать первичную опухоль, ее топографию и взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами, а также указать в протоколе исследования факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDRF), наличие которых важно для выработки тактики ведения пациента [11].

При выполнении визуализационных методов исследования врач-рентгенолог должен описать первичную опухоль, ее топографию и взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами, а также указать в протоколе исследования факторы риска при визуализации (Image Defined Risk Factors, IDRF), наличие которых важно для выработки тактики ведения пациента [11].

Сцинтиграфия с МЙБГ обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью (больше 90 % и 98 % соответственно) в диагностике метастатического поражения при НБ и поэтому рекомендована для использования в протоколах ведения пациентов с данным видом опухоли [11–13]. Однако из-за физиологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в паренхиме печени (рис. 8), сцинтиграфия с МЙБГ не всегда позволяет достоверно определить наличие метастазов в печени у пациентов с НБ.

Выраженное диффузное или хорошо визуализируемое очаговое накопление РФП в печени на полученных планарных сцинтиграммах свидетельствует о метастатическом поражении (рис. 9). Следует отметить, что выполнение протокола однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) далеко не всегда позволяет подтвердить или опровергнуть наличие метастазов. Обычно на изображениях, полученных при выполнении протокола ОФЭКТ, визуализируется неравномерное накопление МЙБГ в печени с более выраженным накоплением в левой доле, что в большинстве случаев отражает физиологическое распределение РФП (см. рис. 8б).

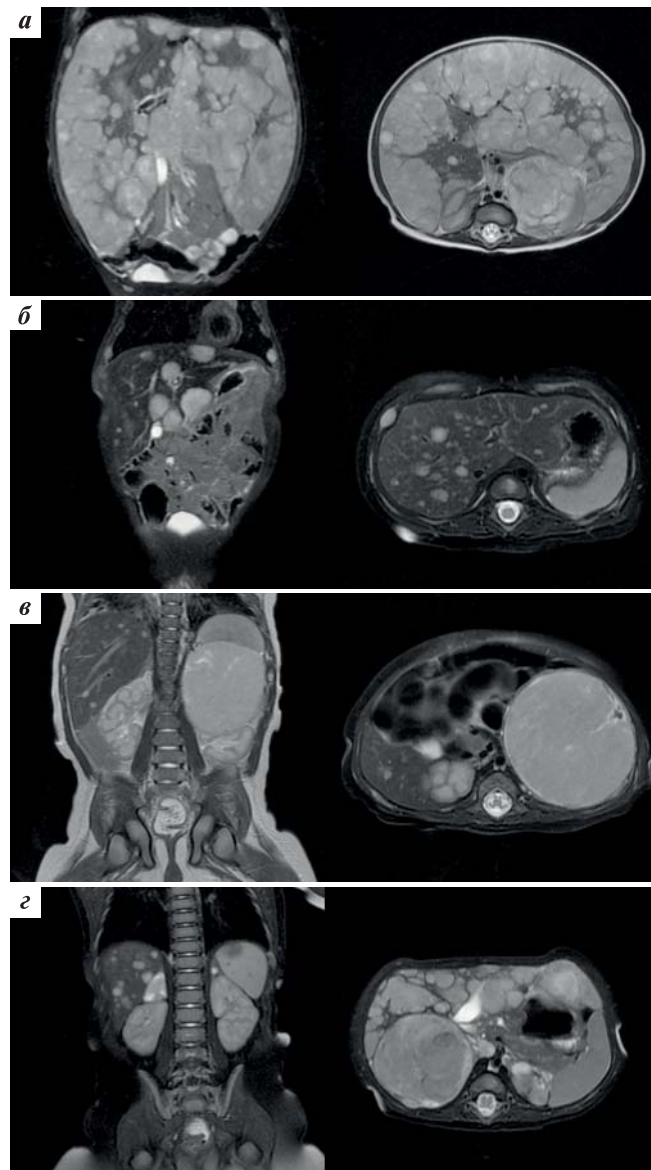


Рис. 7. МРТ в T2-взвешенных изображениях и в T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани в корональной и аксиальной проекциях у пациентов с НБ 4S стадии с метастатическим поражением печени: а — тотальное диффузное многоочаговое метастатическое поражение печени, вовлечены все сегменты, гепатомегалия, объем метастатического поражения печени превышает объем сохранной паренхимы, в проекции левого надпочечника располагается инициальная НБ; б — множественное очаговое метастатическое поражение печени (метастатические узлы различного размера), вовлечены все сегменты; в — немногочисленные очаги метастатического поражения в печени в S7 и S5 правой доле печени, в проекции левого надпочечника располагается инициальная НБ с четкими, ровными контурами, оптягающая к низу левую почку; г — билатеральное поражение надпочечников и метастазы в печени

Таким образом, для диагностики метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с МЙБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.

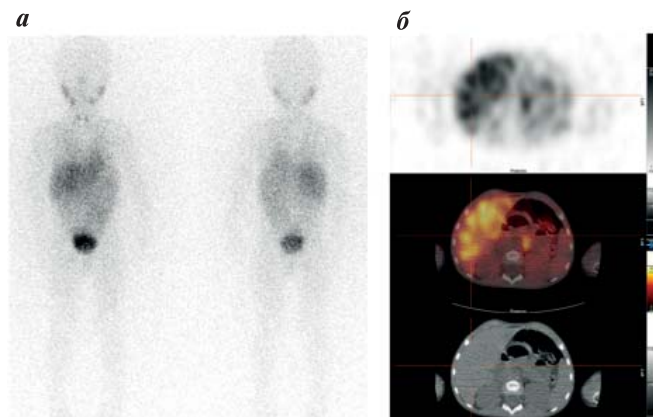


Рис. 8. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ: а — планарные сцинтиграммы, физиологическое распределение РФП (включая равномерное физиологическое накопление в печени); б — ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения (норма), физиологическое неравномерное накопление в печени на полученных томосцинтиграммах и ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях

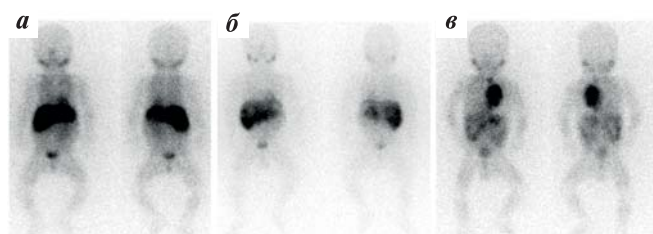


Рис. 9. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ, планарные сцинтиграммы: а — выраженное диффузное накопление в печени соответствует метастатическому поражению; б, в — очаговое накопление в печени соответствует метастатическому поражению

Таким образом, для диагностики метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с МИБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.

Тактика ведения больных с 4S стадией НБ зависит от возраста пациента, наличия/отсутствия неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*), а также от наличия и степени выраженности жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), которые могут быть обусловлены как гепатомегалией за счет метастатического поражения печени, так и компрессионным воздействием первичной опухоли.

Пациенты с 4S стадией НБ в возрасте первых месяцев жизни без ЖУС могут быть оставлены под динамическим наблюдением до достижения 3-месячного возраста. В возрасте 3 месяцев при условии сохранения опухоли требуется проведение морфологической верификации процесса с обязательным выполнением цитогенетического исследования.

Часть больных с 4S стадией НБ могут быть оставлены под динамическим наблюдением, учитывая феномен спонтанной регрессии опухоли, и в более стар-

шем возрасте при условии отсутствия амплификации гена *MYCN*. При этом в ряде случаев не требуется проведение хирургического вмешательства в объеме удаления первичной опухоли, поскольку отказ от операции не ухудшает прогноз в этой группе больных [14].

Пациенты с 4S стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* стратифицируются в группу высокого риска в рамках рекомендаций современных протоколов риск-адаптированной терапии НБ и требуют проведения интенсивной мультимодальной терапии, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [15].

Наличие ЖУС требует терапевтического воздействия независимо от возраста пациента, при этом вид и объем лечения зависят от степени выраженности гепатомегалии и соматического статуса больного и могут включать проведение полихимиотерапии, лучевой терапии, хирургического вмешательства (вплоть до выполнения трансплантации печени) [5, 16]. Более молодой возраст пациентов с 4S стадией (менее 4 недель на момент постановки диагноза) требует более взвешенного подхода, так как данная группа больных имеет худший прогноз за счет выраженности ЖУС (респираторной недостаточности и др.), обусловленных массивной гепатомегалией [17].

Следует отметить, что ЖУС у части пациентов могут быть обусловлены не гепатомегалией, а компрессионными воздействиями первичной опухоли, такими как компрессия мочеточника. В этом случае купирование ЖУС может быть достигнуто не только при проведении полихимиотерапии, но и путем выполнения хирургического вмешательства.

Тактика ведения пациентов с 4S стадией НБ определяется путем междисциплинарного обсуждения с участием детских онкологов, рентгенологов, детских хирургов и лучевых терапевтов. Однако, учитывая возрастную контингент больных, особенно когорту детей первых месяцев жизни, крайне важным является соблюдение сбалансированного подхода, направленного, с одной стороны, на купирование ЖУС, с другой, — на исключение необоснованных терапевтических опций, которые могут обладать выраженными отдаленными последствиями.

Динамическое наблюдение за пациентами с 4S стадией НБ строится на создании индивидуального плана и зависит от клинической картины заболевания, распространенности опухолевого процесса и объема проведенного лечения.

Таким образом, для пациентов со столь гетерогенной опухолью, как 4S стадия НБ, важную роль в улучшении результатов выживаемости играют создание мультидисциплинарной команды специалистов и выработка алгоритма обследования и ведения.

ЛИТЕРАТУРА

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411.
- Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: *Neuroblastoma*. Cheung N.-K., Cohn S., eds. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. Pp. 63–86.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1466–77.
- Nour-Eldin N.E., Abdelmonem O., Tawfik A.M. et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma: MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging* 2012;30(7):893–906.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–19. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Stage 4S neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):9–19. (In Russ.)].
- Pagès P.M., Dufour C., Fasola S. et al. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):196–202.
- Katzenstein H.M., Bowman L.C., Brodeur G.M. et al. Prognostic significance of age, *MYCN* oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2007–17.
- Schleiermacher G., Michon J., Ribeiro A., et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with *MYCN*-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOPEN collaborative study). *Br J Cancer* 2011;105(12):1940–8.
- Massaron S., Seregni E., Luksch R. et al. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumour Biol* 1998;19(4):261–8.
- Balassy C., Navarro O.M., Daneman A. Adrenal masses in children. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):711–27.
- Brise H.J., McCarville M.B., Granata S. et al.; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261(1):243–57.
- Rufini V., Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):341–50.
- Mueller W.P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43(4):418–27.
- Guglielmi M., De Bernardi B., Rizzo A. et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 1996;14(5):1537–44.
- NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
- Holsten T., Schuster T., Grabhorn E. et al. Liver transplantation as a potentially lifesaving measure in neuroblastoma stage 4S. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;1–7. [Epub ahead of print].
- van Noesel M.M., Hählen K., Hakvoort-Cammel F.G., Egeler R.M. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 1997;80(5):834–43.

Добро для Добрыни или история борьбы семьи Данилиных

«Каждый раз, когда я бываю в Москве, я стараюсь приезжать в клинику для того, чтобы еще раз поблагодарить врачей за то, что мой сын жив и здоров», — с этих слов начался разговор с Татьяной Валентиновной Данилиной, мамой мальчика, который перенес онкологическое заболевание.

Семья Данилиных — простая многодетная семья, проживающая в станице Гиагинская Республики Адыгея. Глава семейства — Алексей Иванович, адвокат по гражданским делам. Его супруга — Татьяна Валентиновна, домохозяйка. В феврале 2012 г. в семье Данилиных было уже трое детей — старшая дочь Даша (14 лет), средний сын Даниил (4 года) и младший сын Добрыня, которому исполнилось всего 6 месяцев.

«Добрыня заболел очень неожиданно. Я помню этот день — 6 февраля 2012 г. И когда мы обратились в больницу нашего города, нам долго не могли поставить диагноз», — вспоминает Татьяна Валентиновна.

Глава семьи Данилиных, Алексей Иванович, принял решение обратиться в клинику Москвы для спасения сына. Специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева откликнулись и приняли решение о госпитализации мальчика. После обследования ребенка был установлен диагноз «злокачественная рабдоидная опухоль печени».

«Я была настроена на лечение и тяжелую борьбу с болезнью, после разговора со Светланой Рафаэлевной (Варфоломеевой — *прим. ред.*) я обрела уверенность в том, что все врачи клиники будут бороться за жизнь и здоровье моего ребенка вместе со мной», — рассказала Татьяна Валентиновна.

Добрыне было выполнено 5 блоков химиотерапии и проводились постоянные обследования. Татьяна Валентиновна старалась не терять позитивного настроя, общаясь с родителями других детей, она хотела поддержать их и поделиться своей положительной энергетикой. Хорошее настроение и позитивные эмоции помогали малышу мужественно переносить тяжелое лечение.

В мае 2012 г. было принято решение об удалении опухоли хирургическим путем.

Хирург Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (РНЦХ) — д.м.н., профессор Эдуард Феликсович Ким провел сложную операцию по резекции печени. Там же присутствовал врач отделения клинической онкологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Роман Алексеевич Моисеенко. Опухоль была успешно удалена, и все, что осталось от органа, — это «кулья печени размером 22 % от прежнего объема».

«Это была не только удачная операция, но и один из первых пациентов, с которого началось сотрудничество ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ.

У нас каждый выздоровевший ребенок является подарком судьбы, ради этого мы и живем», — рассказал нам Эдуард Феликсович Ким.

Очнувшись после наркоза и придя в себя, маленький Добрыня произнес первое слово «мама».

Пройдя нелегкий послеоперационный период, Добрыня со своей мамой снова оказались в Центре имени Димы Рогачева, где мальчику было проведено 3 блока химиотерапии, и в октябре 2012 г. Добрыня выписался домой уже свободным от опухолевого процесса. Это была настоящая победа!

Дома, в Адыгее, лечение мальчика было продолжено путем приема лекарственных препаратов и лечебного питания. Для поддержания иммунитета Татьяне Валентиновне врачи рекомендовали по возможности как можно дольше докармливать Добрыню грудным молоком. В этот момент Татьяна Валентиновна и Алексей Иванович задумались о рождении четвертого ребенка, и уже 1 августа 2013 г. в семье Данилиных появилась на свет девочка.

«Младшую дочь мы хотели назвать Светлана — в честь Светланы Рафаэлевны Варфоломеевой, но все-таки после разговора с ней решили последовать ее совету и так как все имена наших детей начинаются с буквы «Д», то и имя для младшей девочки решили выбрать из имен, начинающих на эту букву», — вспоминает Татьяна Валентиновна. Девочку назвали Дианой.

Маленький Добрыня приезжал в Москву на обследования сначала 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в полгода и теперь ему нужно обследоваться 1 раз в год.

В 2016 г. старшая дочь большой семьи Данилиных — Дарья (18 лет) — поступила на юридический факультет в один из университетов Краснодар, она мечтает стать медицинским юристом. Даниил (8 лет) успешно учится во втором классе. Малыш Добрыня



(ему сейчас исполнилось 5 лет) ходит в детский сад, в семье его называют «умняшка» или «знаечка». Младшей доченьке Диане недавно исполнилось 3 годика.

Мама и папа очень любят своих детей и готовы дарить свою любовь и тепло еще и другим деткам. В настоящее время Данилины хотят усыновить двоих детей — Машу (4 года) и Сашу (5 лет) — они брат и сестра, и пока эти дети находятся у Данилиных на патронатном воспитании.

Данилины сами построили большой дом и теплицу. Семья в дальнейшем хочет открыть свое фермерское хозяйство, в котором планируют разводить альпийских и нубийских коз, а также перепелок.

Татьяна Валентиновна до сих пор поддерживает контакт с родителями детей, которые находились вместе с ней и Добрыней в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Они часто вспоминают врачей, которые лечили их детей. Пройдя через такие испытания, эти люди решили не оставаться в стороне и помогают семьям с детьми, больными онкологическими заболеваниями. Став волонтерами, они научились вязать, вышивать, делать какие-то поделки своими руками. Деньги, вырученные от продажи созданных ими вещей, они направляют в благотворительный фонд «Подари Жизнь».

«Я очень благодарна Денису Юрьевичу Качанову, Светлане Рафаэлевне Варфоломеевой, Роману Алек-

сеевичу Моисеенко и Юлии Владимировне Добрыниной за их профессионализм и внимание к моему ребенку. Когда я смотрю на своего сына, я не могу сдержать слез радости от того, что он жив и здоров. Я хочу пожелать всем врачам ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, чтобы их маленькие пациенты и их родители имели только позитивный настрой на выздоровление», — говорит Татьяна Валентиновна Данилина.

Денис Юрьевич Качанов, заведующий отделением клинической онкологии, Добрыню запомнил по разным причинам. «Во-первых, это был первый случай злокачественной рабдоидной опухоли печени в моей клинической практике. Во-вторых, с этого наблюдения началась плодотворная и проводимая до сегодняшнего дня совместная работа специалистов 2 федеральных центров в области оказания помощи детям со злокачественными заболеваниями печени. Также уже на протяжении многих лет для меня является примером жизненная сила и стойкость мамы Добрыни, которая с самого начала лечения, когда шансы на излечение казались иллюзорными, была настроена на позитивный лад и заряжала своим позитивизмом всех окружающих. Роль родителей больного ребенка, чья непоколебимая вера в успех излечения помогла победить страшный недуг, огромна».

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Российский журнал детской гематологии и онкологии», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме** (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1, с пометкой «Для НОДГО» или на электронный адрес nodgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни*



Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.
Лекарственная форма: Лيوфилизат для приготовления раствора
для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: мороктоког альфа	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
--	--------	--------	---------	---------

Вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорид (Eur. Ph.)	1,00
полосамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка
желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII производится модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.

Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.