

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2017

3

Том 4
№

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Тема номера: неонатальная
гематология-онкология

Клинические рекомендации

Клинические наблюдения
и случаи из практики

Новости нашего сообщества



Фото к материалу из рубрики
«Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТРАНЫ

Мы разрабатываем, производим и поставляем лекарственные средства для нужд отрасли здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан, включая высокочувствительные нозологии.

Участвуем в реализации социально значимых программ по профилактике и лечению онкологических, гематологических заболеваний, диабета, туберкулеза, гепатита А и В, ВИЧ-инфекции.

Ассортимент компании насчитывает более 12 000 наименований ЛС, ИМН и МО.

Предоставляем полный комплекс логистических и складских услуг для фармацевтических производителей, дистрибьюторов и аптечных сетей.

Осуществляем свою деятельность на всей территории Российской Федерации.

Тел.: +7 (495) 800-77-87

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.

С 2017 года журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.



ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

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 медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский онколог Московской области и 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 медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-гематолог 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., врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

CHIEF EDITOR

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

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](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: info@nodgo.org

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, № 3. 1—120.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2500 экз.

3 ТОМ 4
'17

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной биологии и лабораторией биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии и отделом исследования эмбриональных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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 медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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 медицинский исследовательский 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 медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)

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

Тутельян Алексей Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии и лабораторией молекулярной визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

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

Цейтлин Григорий Янкелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением психолого-социальной и педагогической реабилитации ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая 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 медицинский исследовательский 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 Гонтер, 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 Чива, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

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

EDITORIAL BOARD

- Ataullakhanov Fazoil Inoyatovich**, MD, DBSci, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University, Head of the Department of Biophysics and Systems Biology and Laboratory of Biophysics of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- 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, Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)
- Volodin Nicolay N.**, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Neonatology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Goncharova Irina V.**, Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Head of the Oncology and Hematology Department of the Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)
- Erega Elena P.**, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at "Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich" (Khabarovsk, Russia)
- Kachanov Denis Yu.**, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research at the Dmitry Rogachev National Medical 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 the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Maschan Alexey A.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical 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 the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Maschan Mikhail A.**, MD, PhD, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Minkina Ludmila M.**, MD, PhD, Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)
- Myakova Natalya V.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Novichkova Galina A.**, MD, PhD, Professor, Deputy General Director for Scientific and Clinical Work and Medical Director at the Dmitry Rogachev National Medical 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 the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, 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, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)
- Skorobogatova Elena V.**, MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)
- Tutelyan Alexey V.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Infections Associated with Health Care, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Imaging of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the problem commission "Nosocomial infections" of the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on epidemiology, infectious and parasitic diseases (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, Head of the Interregional Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)
- Tseitlin Grigory Ya.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psycho-social and Pedagogical Rehabilitation at TRSC "Russkoe Pole" at the Dmitry Rogachev National Medical 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's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical 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

- Willich Norman**, Professor, Munster University Clinic (Germany)
- Dobrenkov Konstantin V.**, MD, PhD, Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)
- Henze Gunter**, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)
- Lipton Jeffrey**, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)
- Nakagavara Akira**, Professor, Director of KOSEIKAN Center in the Saga, Honorary President of the Cancer Center of Chiba Prefecture, President of the Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia) (Japan)
- Rodriguez-Galindo Carlos**, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

Вступительное слово главного редактора	8
Совместная работа с SIOP и SIOP Asia, или что изменилось за год, прошедший с Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве.	9

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

<i>К.В. Добреньков</i> Инновационные достижения в области онкологии.	10
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, С.Н. Лагойко, О.И. Быданов, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, А.В. Шамардина, О.В. Стренева, К.Л. Кондратчик, М.А. Постойкина, Е.В. Инюшкина, И.И. Спичак, Е.Г. Мансурова, К.С. Асланян, Н.И. Пономарева, Н.В. Мякова, В.А. Филимоненкова, А.А. Тарасенкова, А.Г. Румянцев</i> MLL-негативная острая лимфобластная лейкемия у младенцев. Клинические характеристики и возможности оптимизации химиотерапии	17
<i>О.В. Алейникова, Ю.А. Баровская, Д.А. Василенко, О.И. Быданов</i> Результаты лечения острого миелобластного лейкоза у младенцев в Республике Беларусь	27
<i>В.Н. Касаткин, И.Д. Бородина, М.А. Шурупова, А.А. Дренёва, А.А. Рябова, Е.В. Миронова, А.Ф. Карелин, А.Г. Румянцев</i> Коррекция исполнительных функций и работы саккадической системы у детей с опухолями задней черепной ямки	35

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, Е.А. Сальникова, Л.А. Хачатрян, Г.В. Терещенко, А.В. Пишонкин, А.Е. Самарин, И.Д. Бородина, В.В. Емцова, Л.И. Папуша, Ж.С. Сулик, А.П. Эжтова, И.Э. Гербек, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев</i> Врожденные опухоли центральной нервной системы. Обзор литературы и собственный опыт.	43
<i>Н.Б. Кузьменко, А.Ю. Щербина</i> Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах	51

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>С.А. Кулева, С.В. Иванова, А.В. Новик, З.С. Котова, Н.Д. Фасеева, Д.А. Звягинцева</i> Использование активных методов детоксикации при замедленной элиминации метотрексата после высокодозной инфузии у ребенка с остеогенной саркомой: клиническое наблюдение.	58
<i>Э.В. Якупова, Т.Н. Красавцева, Э.Ф. Амирова, А.И. Махонина</i> Случай развития хронического миелолейкоза у ребенка 2 лет.	64

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации «Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (часть 2)	67
--	----

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>Е.В. Жуковская, М.В. Литвиненко, А.Ф. Карелин, В.Н. Касаткин, Е.В. Миронова, Л.Л. Панкратьева, Г.М. Муфтахова, Т.В. Шаманская, А.Г. Румянцев</i> Реабилитация/абилитация детей грудного и младшего возраста в условиях специализированного медицинского центра для пациентов с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями	81
---	----

ПОСТЕР

Резолюция VIII Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход — 2017»	85
--	----

ВОПРОС-ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Делеция 1q21	88
------------------------	----

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

<i>О.В. Пименова</i> Типичные ошибки в работе медицинской сестры и как их избежать. Часть 2: лекарственная терапия	90
--	----

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

<i>К.М. Фатеев, А.В. Нечеснюк</i> Рецензия на статью М. Штенгера «Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким»	94
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, В.Ю. Роцин, Д.М. Коновалов, С.Р. Варфоломеева</i> Клинический случай развития плевропульмональной бластомы I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет.	97
--	----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

VIII Межрегиональное совещание НОДГО прошло с большим успехом	102
11-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia — 2017)	105
Конференция Международной группы по изучению первичных злокачественных опухолей печени у детей	107
VIII Региональная конференция европейского подразделения международной организации Childhood Cancer International	108
Визит К. Родригеза-Галиндо в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	109
II Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей (Москва)	109
III Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам	110
Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Махачкале	110
Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Северо-Западного федерального округа в Санкт-Петербурге	112
НОДГО выступило организатором семинара для специалистов Московской области	115
XIV Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» 12–13 октября 2017 г. (Минск, Беларусь)	115
Новые назначения в детской гематологии-онкологии	116

НАША ИСТОРИЯ

Юбилей детской гематологии в Санкт-Петербурге	117
---	-----

FROM EDITION

Editor-in-Chief's opening address	8
Collaborative work with SIOP and SIOP Asia or what happening during the last year from the SIOP Asia Congress – 2016 in Moscow	9

SELECTED LECTURES

<i>K.V. Dobrenkov</i> Innovative achievements in the field of oncology	10
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>A.I. Karachunskiy, Yu.V. Rumyantseva, S.N. Lagoyko, O.I. Bydanov, O.V. Aleynikova, L.G. Fechina, A.V. Shamardina, O.V. Strenева, K.L. Kondratchik, M.A. Postoykina, E.V. Inyushkina, I.I. Spichak, E.G. Mansurova, K.S. Aslanyan, N.I. Ponomareva, N.V. Myakova, V.A. Filimonenkova, A.A. Tarasenkova, A.G. Rumyantsev</i> MLL-negative infant acute lymphoblastic leukemia. Clinical characteristics and possibilities for chemotherapy optimization	17
<i>O.V. Aleynikova, Yu.A. Barovskaya, D.A. Vasilenko, O.I. Bydanov</i> Results of treatment of acute myeloid leukemia in infants in Belarus	27
<i>V.N. Kasatkin, I.D. Borodina, M.A. Shurupova, A.A. Dreneva, A.A. Ryabova, E.V. Mironova, A.F. Karelin, A.G. Rumyantsev</i> Correction of executive functions and the operation of the saccadic system in children with tumors of the posterior cranial fossa	35

LITERATURE REVIEWS

<i>E.V. Kumirova, S.S. Ozerov, E.A. Salnikova, L.A. Khachatryan, G.V. Tereshchenko, A.V. Pshonkin, A.E. Samarin, I.D. Borodina I, V.V. Emtsova, L.I. Papusha, Zh.S. Supik, A.P. Ektova, I.E. Gerbek, A.I. Karachunskiy, A.G. Rumyantsev</i> Congenital tumors of the central nervous system. Review of literature and own experience	43
<i>N.B. Kuzmenko, A.Yu. Shcherbina</i> Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches	51

CLINICAL CASES

<i>S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, A.V. Novik, Z.S. Kotova, N.D. Faseeva, D.A. Zvyagintseva</i> Use of active detoxification methods with delayed elimination of methotrexate after high-dose infusion in a child with osteogenic sarcoma: clinical observation	58
<i>E.V. Yakupova, T.N. Krasavtseva, E.F. Amirova, A.I. Makhonina</i> The case of chronic myeloid leukemia in a child of 2 years	64

CLINICAL GUIDELINES

Clinical guidelines “Pain syndrome at children requiring palliative medical care” (Part 2)	67
--	----

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>E.V. Zhukovskaya, M.V. Litvinenko, A.F. Karelin, V.N. Kasatkin, E.V. Mironova, L.L. Pankratieva, G.M. Muftakhova, T.V. Shamanskaya, A.G. Rumyantsev</i> Rehabilitation/habilitation of infants and young children in a specialized medical center for patients with blood diseases and malignant neoplasms	81
--	----

POSTER

Resolution of 8 th Interregional Meeting of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists “Prospects of pediatric hematology-oncology: multidisciplinary approach – 2017”	85
--	----

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT’S OPINION

A 1q21 deletion.	88
--------------------------	----

PAGE OF THE NURSE

<i>O.V. Pimenova</i> Typical mistakes in the work of a nurse and how to avoid them. Part II: drug therapy	90
--	----

DISCUSSION CLUB

<i>K.M. Fateev, A.V. Nechesnyuk</i> Review of the article by M. Stenger “Decreasing but still elevated risk for subsequent neoplasms in survivors of childhood cancers”	94
---	----

CASE STUDY

<i>T.V. Sergeeva, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, N.N. Merkulov, S.R. Talyov, V.Yu. Roshchin, D.M. Konovalov, S.R. Varfolomeeva</i> Clinical case of development of pleuropulmonary blastoma I type with transformation into type II in a child of 2.5 years	97
---	----

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

8 th Interregional Meeting of NSPHO was held in Moscow with great success	102
11 th Congress of Asian continental branch of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP Asia – 2017).	105
Conference of International Group on studying of primary malignant liver tumors	107
8 th Regional conference of European branch of Childhood Cancer International.	108
Visit of C. Rodriguez-Galindo to the Dmitry Rogachev Center.	109
II School of diagnostics and treatment of embryonic tumors (Moscow)	109
3 th International School on primary immune deficiencies	110
Educational seminar on the program “Remote regions” in Makhachkala.	110
Regional seminar on the program “Remote regions” for specialists of Northwestern Federal District in Saint Petersburg	112
NSPHO organized seminar for specialists of Moscow region.	115
XIV International Conference “Actual issues of children’s Oncology, Hematology and Immunology” October 12–13, 2017 (Minsk, Belarus).	115
New appointments in pediatric hematology-oncology	116

OUR HISTORY

Anniversary of Pediatric Hematology in St. Petersburg	117
---	-----

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Дорогие читатели!

С июня 2017 г. наш журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. И это наше общее достижение! Но мы не останавливаемся на достигнутом и теперь ожидаем одобрения нашей заявки на вхождение в SCOPUS. В связи с этим (для соответствия требованиям SCOPUS) мы с данного номера меняем структуру издания – на первых страницах нашего журнала будут публиковаться лекции, оригинальные исследования и обзоры, а затем рубрика «Постер», новости нашего сообщества и другие материалы.

Этот номер РЖДГиО посвящен вопросам неонатальной гематологии-онкологии, новому уникальному разделу медицины, который сегодня привлекает все большее внимание врачей и исследователей! В настоящий момент динамически изменяется ситуация с оказанием медицинской помощи новорожденным, вслед за чем подтягиваются и другие сопряженные с этим дисциплины, в частности неонатальная онкология. В команду специалистов, оказывающих помощь младенцам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, сегодня включены неонатологи, нутрициологи и другие врачи. В группе детей первого года жизни самый высокий показатель заболеваемости в периоде детства – 20–25 случаев на 100 тыс. детей соответствующего возраста, в более старшем возрасте он составляет примерно 14 случаев на 100 тыс. детей.

Злокачественные новообразования у детей первого года жизни – это не только уникальная группа заболеваний с точки зрения эпидемиологии и диагностики, но и самого течения недуга – опухоль может быть как крайне злокачественной (например, младенческие лейкозы, требующие немедленного решения вопроса об интенсивной химиотерапии и трансплантации), так и иметь тенденцию к разрешению без лечения (например, пациенты с нейробластомой стадии 4S). Однако даже доброкачественные опухоли могут иметь трагичный исход в связи с анатомическим расположением новообразования, развитием жизнеугрожающих осложнений, незрелостью организма ребенка. Кроме того, лечение таких пациентов невозможно без вовлечения в процесс мультидисциплинарной команды. Именно поэтому мы работаем вместе с неонатологами из команды академика РАН Н.Н. Володина, хирургами под руководством к.м.н. Н.С. Грачёва, онкологами под руководством д.м.н. Д.Ю. Качанова и многими другими.

От лица группы по изучению неонатальных злокачественных новообразований у детей и РЖДГиО позвольте приветствовать вас на страницах этого выпуска журнала, где мы постарались отразить все указанные выше аспекты. Читайте, задавайте вопросы, обсуждайте истории болезни пациентов.

Прокладывать новый путь всегда трудно, но вместе с нами идете вы – коллеги и друзья!

С уважением,

С.Р. Варфоломеева

Совместная работа с SIOP и SIOP Asia, или что изменилось за год, прошедший с Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве

25–28 мая 2016 г. в Москве прошел 10-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th SIOP Asia Congress), который имел большой успех. Однако, оглядываясь назад и видя результаты Конгресса SIOP Asia – 2017 (читайте материал в этом номере РЖДГО), хочется рассказать о том, какая работа ему предшествовала и что изменилось за прошедший год.

Решение о проведении Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве было принято ассамблеей SIOP Asia под председательством А. Накагавары (Япония) в октябре 2014 г., после чего началась его подготовка. Стоит отметить, что условием организации мероприятия являлось отсутствие финансовой поддержки со стороны SIOP, что требовало мобилизации больших усилий. Наиболее важным стало формирование насыщенной научной программы и привлечение большого числа участников из России, стран СНГ и Азии. И мы, как профессиональное сообщество, справились с этой задачей. Президент SIOP Asia Ч.К. Ли (Гонконг) отметил, что SIOP Asia в Москве был самым успешным из всех. И прошедший в этом году Конгресс в Таиланде это подтвердил – один лишь факт, что число приглашенных лекторов и докладов в целом на московском форуме было в 3 раза больше, говорит о многом... И такая же разница во всех аспектах – количестве участников (950 против 350), тезисов (300 против 80) и во многом другом. Мы вместе смогли провести настоящий научный Конгресс! И именно благодаря этому изменилось отношение к нашему сообществу на международной арене – НОДГО воспринимают как равного (а часто и преуспевающего) партнера.

Но почему это важно? Что это дает конкретно нам?

Повышение статуса нашего профессионального сообщества дает уникальную возможность показать опыт развития службы детской гематологии-онкологии, с одной стороны, и принимать участие в международной работе – с другой. Одним из ключевых итогов Конгресса явилось и построение более тесных отношений с Госпиталем Святого Иуды, Международным союзом по борьбе с раком (UICC) и SIOP. О взаимодействии с Госпиталем Святого Иуды и UICC мы рассказывали в предыдущих номерах – состоялась сессия на Конгрессе UICC в Париже, прошла тандемная встреча с представителями Госпиталя Святого Иуды и ряд других мероприятий.

В октябре 2017 г. грядет большое событие – официально в программе Конгресса SIOP – 2017 (Вашингтон, США) появится сессия, организованная совместно SIOP и НОДГО.

Мы видим, что все большее число западных экспертов смотрят на нас не как на сообщество, которое необходимо обучать базовым вещам, а как на равного партнера. С другой стороны, каждый приезд для обмена опытом способствует и непрерывному образовательному процессу.

Следует упомянуть и то, как развивается международная деятельность после Конгресса 2016 г. в Москве – уже состоялся визит в Египет, в ноябре 2017 г. планируется поездка во Вьетнам. Эти встречи – прямое следствие Конгресса SIOP Asia – 2016.

Таким образом, Конгресс помимо научной ценности стал одним из шагов по активному вхождению НОДГО в международное сообщество специалистов, что открывает для нас еще бóльшие перспективы.

ОТ РЕДАКЦИИ



Сегодня в рубрике «Избранные лекции» мы представляем читателям лекцию К.В. Добренкова о новых методах диагностики и лечения онкологических заболеваний на основе опыта применения новых групп препаратов, позволяющих добиться излечения ранее рефрактерных к стандартной химиотерапии опухолей. Сегодня большинство из представленных в лекции препаратов применяется в практике у пациентов старше 18 лет. Однако данная лекция публикуется именно в номере, посвященном неонатальной гематологии-онкологии, это обусловлено тем, что большинство описанных в лекции препаратов может найти применение и в новой области гематологии-онкологии, ведь для детей раннего возраста необходимо предложить высокоэффективную терапию, а с другой стороны, – наименее сильно влияющую на развитие детского организма на очень важном этапе его пути.

Инновационные достижения в области онкологии

К.В. Добренков

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

Контактные данные: Константин Викторович Добренков dobrenkov@hotmail.com

В лекции рассмотрен вопрос о том, как под влиянием последних научных открытий и введения в практику новых препаратов поменялся сам терапевтический подход в области онкологии. Отдельно обсуждена разработка иммунотерапевтических препаратов в рамках концепции взаимодействия опухоли и организма, когда мы рассматриваем опухоль не как отдельную, но как составную часть организма, непрерывно взаимодействующую с различными органами и системами, включая иммунную. Также рассмотрен вопрос о новых концепциях использования иммунотерапии в клинической практике. На примере антитела к GD2-антигену я расскажу о процессе создания и внедрения в клинику антител и как это повлияло на результаты лечения одной из самых частых солидных опухолей у детей – нейробластомы.

Ключевые слова: онкология, иммунотерапия, инновации, антитела, GD2-антиген, нейробластома

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-10-16

Innovative achievements in the field of oncology

K. V. Dobrenkov

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

Lecture considering question of changing of therapeutic approach in the field of oncology under the influence of recent scientific findings and implementation of new drugs. Separately discussed development of drugs for immunotherapy in the concept of relations between tumor and organism when we considering tumor as not a separate, but as a composite part of organism continuously interacting with different organs and systems, including immune system. Question of new concepts of application of immunotherapy in clinical practice also considered. Based on example of antibody to GD2-antigen I will tell about the process of creation and implementation of antibodies to the practice and how this process influenced on the results of treatment of one of the most frequent solid tumors at children – neuroblastoma.

Key words: oncology, immunotherapy, innovations, antibodies, GD2 antigen, neuroblastoma

Сегодня речь пойдет о том, какие фундаментальные изменения происходят сейчас в области детской и взрослой онкологии, и о причинах, которые привели к этим изменениям.

Фундаментальная статья под названием «Основные свойства рака» вышла на рубеже тысячелетий (Hanahan D., Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57–70). Эта статья суммировала все известное до 2000 г. в области изучения туморогенеза. Авторы выделили 6 фундаментальных свойств злокачественных новообразований и несколько механизмов, которые обеспечивают туморогенез или опухолевый рост. Эти механизмы включают самодостаточность опухоли в отношении факторов роста, нечувствительность опухоли к сигналам, подавляющим ее рост, метастазирование и инвазию, бесконечный репликативный потенциал, создание особой сети сосудов, ассоциированной с опухолью, и механизм ускользания от апоптоза. По мнению авторов, эти 6 фундаментальных свойств необходимы опухоли для того, чтобы жить и развиваться. В критической статье, которая вышла вскоре после этого, было указано, что, по сути, большинство из этих принципов также относятся и к доброкачественным опухолям, и только один из них уникален – метастазирование и инвазия. Через 11 лет вышла последующая статья тех же авторов, которые суммировали еще большее количество материала в области исследования рака. Было добавлено еще 4 основополагающих признака. К ним относятся геномная нестабильность (к 2011 г. стало понятно что рак – это в той или иной мере генетическое заболевание, где всегда присутствуют генетические поломки), изменение внутриклеточного метаболизма, энергетики клеток, механизм «ускользания» из-под иммунного контроля (все опухоли в той или иной степени обладают защитными механизмами против контролирующего воздействия нашей иммунной системы), и последнее – воспаление, ассоциированное с опухолью.

Сегодня формируется особая концепция о том, какие бывают опухоли и, в зависимости от этого, как наилучшим образом воздействовать на них (этому посвящаются отдельные пленарные сессии и большие дискуссии на различных конференциях) – концепция температуры опухолей.

По современным представлениям, опухоли можно разделить на «горячие», «холодные» и промежуточные. Если мы говорим о «горячих» опухолях – это опухоли, которые имеют определенные признаки воспаления, одним из основных свойств которых является инфильтрация иммунными клетками. Присутствие иммунокомпетентных клеток в опухоли является признаком их «высокой температуры». Второй вариант, так называемые опухоли исключения, – когда лимфоциты или другие иммунокомпетентные клет-

ки присутствуют в опухоли, но они располагаются по ее краям и по определенным причинам не могут проникнуть внутрь – так называемое иммунное исключение. То есть мы имеем определенную степень воспаления, но она ограничена периферией опухоли. Третий вариант – это так называемая иммунологическая пустыня – когда в опухоли иммунологические клетки вообще отсутствуют. Весь спектр от «горячих» до «холодных» опухолей описывается в разных вариантах. Почему это важно? По двум причинам: первая – это то, что «температурная окраска» опухоли четко ассоциируется с другими основными признаками, в частности мутационной нагрузкой, т. е. количеством мутаций на определенную часть генома. Наибольшая мутационная нагрузка, наибольшее количество мутаций на участок генома наблюдается как раз в «горячих» опухолях. Также мутационная нагрузка довольно значительна в опухолях «иммунного исключения» и резко снижена в «холодных» опухолях. Кроме того, пролиферативная активность опухоли также зависит от температуры. Если мы возьмем конкретные опухоли и распределим их на температурной карте, то увидим, что, например, среди «горячих» опухолей наиболее характерной является меланома. Она имеет высокую мутационную нагрузку и пролиферирует значительно быстрее других опухолей, которые находятся в «холодном» спектре. Ярким примером опухоли «иммунного исключения» является колоректальный рак – это опухоль взрослого возраста. Мы очень редко видим ее у детей, обычно в рамках каких-либо синдромов. Наконец, опухоли детского возраста тяготеют к синей части спектра, где располагаются «холодные опухоли». Среди взрослых пациентов наиболее яркий пример таких опухолей – это карцинома простаты, одна из самых частых опухолей у мужчин в США.

Ангиогенез и его взаимодействие со стромой опухоли играют большую роль в туморогенезе, формировании опухоли. Активный ангиогенез, присутствие реактивной стромы, а также супрессивных клеток миелоидного ряда характерны для опухолей «иммунного исключения». Для врачей-онкологов главным вопросом остается возможность использования данной концепции в терапевтических подходах. При этом разделение на опухоли разной температуры как раз и определяет терапевтический подход. В настоящее время это все чаще применяется в практике. Оказалось, что хорошо известные на сегодняшний день ингибиторы контрольных точек иммунитета лучше всего действуют в опухолях «горячего» типа. Это естественно, так как точкой приложения этих препаратов являются иммунные клетки, которые присутствуют в опухоли. Эти препараты значительно хуже действуют в «холодных» опухолях, где таких клеток мало или нет совсем. В случае PD-1-ингибиторов, таких как пембролизумаб или ниволумаб, их наибольшая ак-

тивность была продемонстрирована как раз в таких опухолях, как меланома. При этом они почти не эффективны при карциноме простаты и других «холодных» опухолях. В этой связи одним из главных остается вопрос, как перевести опухоль из «холодного» состояния в фазу воспаления, т. е. как привлечь иммунные клетки в массу опухоли. В настоящее время разрабатываются различные подходы. В частности, для опухолей «иммунного исключения» такими препаратами потенциально могут являться препараты, воздействующие на ангиогенез. Также ведутся работы в попытке повлиять на строму опухоли и на супрессивные клетки миелоидного ряда, к которым уже разработаны антитела. Самым сложным является выработка терапевтического подхода к «холодным» опухолям. По какой-то причине иммунные клетки не проникают в опухоль и как заставить их оказаться там — открытый вопрос. Предлагается несколько концепций, в частности сочетание противоопухолевой вакцинации с помощью дендритных клеток или других видов активной иммунизации в сочетании с чекпойнт-ингибиторами и генетически модифицированными лимфоцитами или CAR-клетками.

Таким образом, классификация, основанная на температуре опухоли, помогает испытывать и внедрять новые терапевтические подходы.

Здесь необходимо сказать несколько слов о мутационной нагрузке. В статье Л.Б. Александрова (Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–21) была продемонстрирована корреляция между количеством мутаций на определенном участке генома и видом опухоли. Так, меланома является опухолью с наибольшим количеством новых мутаций. На обратном конце спектра находятся опухоли головного мозга, астроцитомы, нейробластомы (НБ) и гемобластозы. Опухоли у детей в основном располагаются в левой части спектра — это опухоли с низкой частотой мутаций. При некоторых единичных заболеваниях — 2–3–4 вида мутации и даже всего одним видом мутации. В статье Н.А. Ризви (Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124–8) было показано, что наличие высокой мутационной нагрузки является своего рода благоприятным прогностическим фактором для лечения больных. Была продемонстрирована связь между количеством мутаций на определенном участке генома и ответом на иммунотерапию с использованием PD-1-ингибиторов. Возникает вопрос — почему эти больные выживают лучше при высокой мутационной нагрузке? И здесь появляется понятие «неоантиген» — антиген, который изначально не присущ клетке, а вырабатывается в результате какой-либо генетической

абerrации. Чем больше общее количество антигенов, тем выше вероятность нахождения среди них высокоиммуногенного антигена, который может быть распознан иммунной системой. Поэтому при большей мутационной нагрузке выше шансы противоопухолевого ответа со стороны иммунной системы.

Если говорить о препаратах для иммунотерапии рака, которые существуют на сегодняшний день, то можно отметить их огромное разнообразие. Если сегодня открыть журналы по онкологии, то практически в каждом номере можно найти описание клинических исследований с применением иммунотерапевтических препаратов. Принципиально выделить 2 их группы, которые воздействуют на иммунную клетку-эффектор — Т-лимфоцит: активирующие и ингибирующие антитела. Название «ингибирующие» условно, так как эти антитела не подавляют активность лимфоцитов, а уменьшают ингибирующее влияние опухоли на иммунную систему. Это совершенно новый подход. Активирующие антитела, такие как анти-CD28, анти-OX40 и некоторые другие, уже вошли в начальные фазы клинических исследований. Ингибирующие антитела совершили настоящую революцию во взрослой онкологии. Сейчас мы находимся на этапе, когда детские онкологи также начинают использовать их в своей практике. Антитела к CTLA-4 и рецептору запрограммированной смерти первого типа — PD-1 — уже прошли клинические исследования и одобрены для клинического применения.

Каков механизм действия этих препаратов? CTLA-4, связываясь со своим лигандом на клетке-мишени (на опухолевой клетке), вызывает у Т-клетки состояние анергии. Блокировав этот антиген на Т-клетке, можно предотвратить его взаимодействие с лигандом и таким образом предотвратить ингибирующее влияние опухоли.

Анти-PD-1-антитела имеют схожий механизм действия. Запрограммированная смерть, по сути, — апоптоз, происходит в результате связывания PD-1-рецептора на лимфоците с лигандом PDL-1 или PDL-2 на клетке опухоли. Большинство опухолей в той или иной мере экспрессируют PDL-1. Лимфоцит, даже в активированном состоянии, находясь в «горячей» опухоли, такой как меланома, контактирует с опухолевой клеткой, взаимодействие PD-1 с PDL-1 приводит к апоптозу клетки-эффектора. Блокада этого рецептора с помощью антител предотвращает такое взаимодействие и таким образом снимает блокирующее влияние опухоли на иммунную систему.

В 1987 г. Джим Аллисон, работая в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), открыл рецептор CTLA-4 и показал его роль в отношении роста опухоли. Позже было разработано антитело, которое прошло клинические

исследования и было одобрено для клинической практики. Исследования при метастатической меланоме у больных с далеко зашедшей стадией, получивших несколько линий терапии, впервые показали возможность увеличения продолжительности жизни более чем в 2 раза.

Рецептор запрограммированной смерти первого типа PD-1 был открыт в начале 1990-х годов, а антитело к нему было получено лишь в 2008 г. Первые клинические исследования продемонстрировали возможность излечения больных даже с далеко зашедшими формами рака. При этом были получены стойкие, длительные ремиссии. В 2013 г. были обобщены данные примерно о 300 пациентах, у которых наблюдалось уменьшение объема опухоли более чем на 50 %. В первую очередь это касалось меланомы, рака почки – т. е. «горячих» опухолей, и в меньшей степени – рака легкого, который относится к опухолям промежуточного типа.

Здесь я представлю 2 исследования, которые кардинально изменили взгляд онкологов на современные подходы к лечению и исход при распространенных формах рака. В исследовании, сравнивающем пембролизумаб, PD-1-блокатор и ипилимумаб, блокатор CTLA-4, который к тому времени был одобрен для лечения метастатической меланомы, было продемонстрировано значительное повышение эффективности при использовании пембролизумаба. Другое исследование, сравнивающее ниволумаб, PD-1-блокатор и дакарбазин, стандартный препарат для лечения меланомы, показало очевидное преимущество иммунного препарата над химиотерапией. Данные этих исследований привели к тому, что в 2014 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило пембролизумаб, а затем и ниволумаб для лечения меланомы. Эффект был настолько очевиден, что не было сомнений, что эти препараты должны как можно скорее использоваться в клинике. Одобрение FDA является важным, так как оно определяет стандартизированный подход (с юридических позиций) и оплату этого препарата страховыми компаниями. На сегодняшний день PD-1-блокаторы нашли применение при лечении многих видов опухолей и большинство из них, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря и др., были одобрены FDA. Препараты из группы PDL-1-ингибиторов также используются в иммунотерапии рака. Так, атезолизумаб одобрен для лечения рака мочевого пузыря и немелкоклеточного рака легкого.

Помимо улучшения результатов исходов лечения новые иммунотерапевтические препараты изменили взгляд на клинические исследования, а именно на

то, как они проводятся и оцениваются. В настоящее время происходит отход от традиционных, фазных клинических исследований в пользу альтернативных форм. Фазы клинического исследования включают поэтапное изучение безопасности, эффективности и сравнение со стандартами терапии для конкретного заболевания.

В США FDA активно работает в поле взаимодействия фармацевтических компаний и академических институтов. Все чаще исследования начинаются не с I фазы, а с исследований с альтернативным дизайном. Например, платформные исследования, когда при определенной опухоли или группе опухолей используются различные препараты (в фазных исследованиях это невозможно), что позволяет одновременно изучать несколько препаратов, которые могут появляться и уходить в ходе исследования.

Другим видом новых исследований является поиск показаний к применению. В них изучается один препарат при различных опухолях, при которых он теоретически может быть эффективен. Вариантом этого исследования являются так называемые баскетные, или корзинные, исследования. Например, при наличии мутации BRAF V600E, довольно часто встречающейся при меланоме, таргетные препараты могут использоваться и при всех других опухолях, где обнаруживается эта мутация.

Особое значение имеет адаптивный дизайн клинических исследований, при котором анализ данных проводится периодически на всех этапах исследования и в зависимости от полученных результатов может меняться дизайн исследования – перераспределяются группы больных, исключаются или включаются препараты. Адаптивный дизайн является многообещающим.

Важно отметить, что трансформация ригидной системы фазных клинических исследований в более гибкую, адаптивную систему произошла под влиянием иммунотерапии рака и введения иммунотерапевтических препаратов.

Таргетная терапия – это термин, который относится не только к онкологии, но и ко многим другим областям клинической практики. Сейчас есть понимание того, что внедрение иммунотерапии при опухолях диктует определенные условия. Зачастую недостаточно одного вида диагностики, например, определения только одного рецептора. Диагностика на современном этапе должна быть многокомпонентной. Относительно недавно было введено понятие комбинированной диагностики, когда определяемый антиген может одновременно являться мишенью для препарата. Вопрос биомаркеров – один из самых обсуждаемых в онкологии. Больной получает препарат, но как правильно интерпретировать его эффективность? Иногда этот ответ не очевиден, поэтому вводятся по-

казатели, которые помогают определить ответ опухоли на лечение. Это особенно важно для иммунотерапии, так как терапевтический эффект иногда отложен на недели или месяцы. Это было ярко продемонстрировано при лечении меланомы блокатором CTLA-4 — ипилимумабом. У некоторых больных, получавших этот препарат, отмечалось прогрессирование с появлением новых очагов, и этим пациентам терапия прекращалась. Однако со временем стало очевидно, что в ряде случаев опухоль после бурной прогрессии начинала регрессировать, а иногда и полностью исчезала. Особенностью иммунотерапии рака является то, что эффект может быть отсроченным и перед тем как препарат подействовал, наблюдается псевдопрогрессия опухоли. Видимое увеличение размера опухоли может быть обусловлено ее инфильтрацией иммунными клетками и сопутствующим воспалением. При меланоме очаги опухоли, изначально незаметные при обследовании, увеличиваются в объеме, что может трактоваться как появление новых очагов.

Использование биомаркеров — неоднозначный процесс. Для их определения необходима доступность опухолевых образцов для анализа. Как правило, это архивный материал, который был взят на этапе постановки диагноза, реже после получения препарата уже на этапе лечения. В зависимости от адекватности забора, локализации (метастатический очаг или опухоль) результаты могут быть различны. Метастатическая опухоль может содержать генетические aberrации, отличные от тех, которыми обладает первичная опухоль. Репрезентативность клеток при взятии биопсии (центр или край опухоли, наличие стромы, «горячие» участки), качество материала, точность метода и, конечно, интерпретация биомаркера имеют крайне важное значение.

Основным вопросом при разработке любого препарата, не только в области онкологии, является поиск идеальной цели. Несколько лет назад Национальный институт рака США провел большое исследование, в котором были оценены более 70 различных антигенов или структур, так или иначе ассоциированных с опухолями. Оценка проводилась по различным параметрам: терапевтическая функция, иммуногенность, уровень экспрессии на нормальных и опухолевых тканях и др. На основе этих данных был разработан интегративный алгоритм и вычислен кумулятивный индекс, согласно которому потенциальные мишени были ранжированы в соответствии их пригодности для терапии. Таким образом был составлен рейтинг более чем 70 антигенов, на основании которого начала осуществляться разработка новых препаратов. Некоторые антигены могут иметь хорошую иммуногенность, т. е. к ним легко образуются антитела, например антигены меланомы. Но при этом они могут экспрессироваться не только на опухолевых тканях,

но и на здоровых клетках. Это потенциально опасно в связи с возможностью кроссреактивности или off-target эффекта, когда таргетный препарат повреждает не только опухолевые, но и здоровые ткани. Один из основных принципов — «Не навреди!» — должен обязательно учитываться при разработке новых препаратов.

Как проходит поиск оптимальных параметров и доз антител для клинических исследований? Что касается фармакологии, то фармакодинамика и фармакокинетика так и остаются классическими методами, и они обязательно оцениваются при выборе дозы. Одним из важнейших фармакодинамических параметров является занятость рецептора, т. е. пропорция рецепторов на поверхности, занятых исследуемым препаратом, в процентном отношении. Подчеркивая значимость этих факторов, я остановлюсь на так называемом случае “TeGenero”, по названию компании, разработавшей многообещающий препарат, — антитело к рецептору CD28, который экспрессируется на лимфоцитах. Данное антитело вызывает активацию лимфоцитарного звена и теоретически должно вызывать усиление иммунного ответа. В преклинических испытаниях была показана значительная эффективность этого препарата в отношении опухолей. Первую фазу клинических исследований было решено провести на здоровых добровольцах. В первый день исследования все получившие препарат участники развили жизнеугрожающие состояния. Причиной данных осложнений послужила так называемая цитокиновая буря (или цитокиновый шторм), шокоподобное состояние в результате выработки большого количества биологически активных субстанций. Этот случай послужил причиной расследования, в результате которого были изменены правила проведения клинических исследований I фазы. FDA выпустило руководство по клиническим исследованиям для фармацевтической отрасли и для врачей-исследователей в целях предотвращения подобных ситуаций в будущем. Стоит заметить, что исследование анти-CD28-антитела проводилось без серьезных нарушений и по существующим на тот момент правилам. Препарат был протестирован на животных и не вызвал никаких вопросов в плане токсичности. В связи с этим я хочу упомянуть 2 метода оценки первоначальной дозы препарата в клиническом исследовании: метод NOAEL — это выбор дозы, при которой не наблюдается побочных эффектов, и MABLE — метод, когда по каким-либо причинам доза, полученная в экспериментах на животных, будет несопоставима с дозой для клинических исследований. Это — вариант выбора дозы, при которой наблюдается минимальный ожидаемый биологический эффект. Формула Хила позволяет нам оценить эту дозу по занятости рецептора и фармакологической активности. Отмечу, что для анти-CD28-антитела

в приведенном примере занятость рецептора составляла 80 % и, возможно, это могло послужить причиной выраженной побочной реакции. В последующем для клинических исследований была рекомендована доза, при которой занятость рецепторов не превышает 10 %. Таким образом, при выборе дозы всегда очень важно оценивать не какой-то один фармакологический параметр, но также внимательно проводить весь спектр фармакологических исследований.

Введение антител в клиническую практику изменило судьбу очень многих пациентов детского возраста с НБ. Создавая антитела, исследователи пытались найти антиген, который бы соответствовал определенным параметрам идеальной цели. На поверхности клеток НБ был найден дисиалоганглиозид антиген GD-2. Он является идеальным антигеном, так как постоянно экспрессируется на клетках НБ. Для многих карцином, взрослых опухолей антиген не постоянен, он может присутствовать в начале заболевания, а затем исчезать при рецидивах. В случае с GD-2-антигеном он присутствует всегда, и его экспрессия очень высока на всех клетках. Если антиген присутствует в недостаточном количестве на клетке, то воздействие даже таргетными препаратами не всегда эффективно. Роль GD2-антигена до конца неясна, считается, что он участвует в прикреплении клеток НБ к матриксу. Но наиболее важным является то, что это онкофетальный антиген. Необходимо подчеркнуть, что это очень важное свойство идеальной цели. Онкофетальность означает, что антиген экспрессируется в основном в процессе перинатального развития. После рождения этот антиген присутствует в очень низкой дозе на периферических нейронах и в ряде участков кожи. Как мы сейчас понимаем, уровень экспрессии антигенов на здоровых тканях может быть решающим при выборе того или иного препарата. Выяснилось, что даже самый низкий уровень экспрессии иногда может приводить к летальным исходам при использовании того или иного препарата. GD-2 в основном экспрессируется на НБ, но также было показано, что меланома, саркома мягких тканей и даже взрослые раки (рак легкого, рак молочной железы) экспрессируют GD-2 на том или ином уровне.

Антитела к GD2 впервые были разработаны доктором Н.К. Ченгом. Пример активности антител – проявление цитолитической активности с использованием антитело-зависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности с участием различных клеток миелоидного ряда, макрофагов, натуральных киллеров. Также это антитело было использовано для создания биспецифических антител и генетически модифицированных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности химерные антигенные рецепторы. Знаковое исследование, проведенное онкологической группой в США, четко показало, что введение

в терапевтический протокол анти-GD2-антител значительно повышает выживаемость у детей с НБ неблагоприятной группы риска. Опыт более чем 25-летнего использования этих антител показал, что даже пациенты в группе ультравысокого риска могут иметь шансы на излечение.

История началась с мышинных антител 3F8. Наиболее широко в настоящее время используются химерные антитела Ch14.18 и гуманизированные 3F8-антитела. Но как можно усилить их активность? Для этого существует много способов. Классическое антитело, такое как иммуноглобулин G, можно конъюгировать с радиоизотопами, цитотоксическими лекарствами, клеточными ядами или цитокинами. Также используются биспецифические антитела, мини-тела и химерные антигенные рецепторы.

Идея создания иммуноконъюгатов-радиоизотопов основана на ожидаемом дополнительном противоопухолевом эффекте за счет механизма перекрестного воздействия. Для ионизирующего излучения нет разницы, где прикрепилось антитело, – прямой цитотоксический эффект, а также индуцированные радиацией межклеточные проапоптотические сигналы наблюдаются в разных направлениях. В онкологическом центре MSKCC эти антитела используются при самом рефрактерном к лечению виде НБ – рецидиве опухоли в области центральной нервной системы (ЦНС). Исторически такие больные имели продолжительность жизни менее 6 мес, несмотря на использование любых методов лечения – хирургии, радиотерапии, химиотерапии. У исследователей возникла идея использовать 3F8- и 8H9-антитела, конъюгированные с радиоактивным йодом, вводя их интратекально. Исследование было проведено на первой когорте из 21 пациента. Общая выживаемость составила более 50 % при исторической выживаемости 0 %, и она оказалась долгосрочной, т. е. составила более 5 лет. Сейчас накоплен более чем 10-летний опыт использования этих антител и выяснилось, что они безопасны и не имеют побочных отсроченных эффектов.

Одним из основных преимуществ интратекального введения является то, что возможно достичь довольно высокой концентрации препарата в закрытом пространстве, ограниченном гематоэнцефалическим барьером, который непроницаем для моноклональных антител. Снижение скорости экскреции, клиренса антител из пространства ЦНС также создает оптимальные условия для воздействия антител на опухоль.

Биспецифические антитела – это одно из перспективных направлений иммунотерапии. Антитело помимо основной части, распознающей опухолевый антиген, имеет и второй компонент, который распознает антиген на лимфоците (например, CD3). Благодаря этому, одно и то же антитело связывается как с опухолью, так и с лимфоцитом, физически сопостав-

ляя клетку-мишень и иммунный эффектор. Таким образом, в результате непосредственного контакта осуществляется цитолитическое действие. Интересно, что цитотоксичность биспецифических антител проявляется при крайне низких концентрациях: уже при фемтомолярных концентрациях *in vitro* погибает более 50 % клеток опухоли. Важно, что активация Т-клеток очень специфична и происходит только в присутствии опухоли. То есть при отсутствии опухолевой клетки антитело не влияет на активацию лимфоцитов, как это происходит при бивалентном связывании опухолевого антигена и иммунокомпетентной клетки. Биспецифические антитела уже вошли в клинические исследования.

Среди недостатков антител стоит отметить их пассивное биораспределение. В отличие от интратекального введения, этот процесс сложно проконтролировать при внутривенном введении. Распределение антитела в рамках короткого периода жизни происходит довольно быстро и зависит от механизмов иммунного ответа. Еще одним недостатком является обязательное наличие клеток-иммунных эффекторов, которые осуществляют антитело-зависимую цитотоксичность.

Многие белки в организме имеют тенденцию к димеризации (классические иммуноглобулины) для осуществления своего действия. Димеризация повышает силу связывания и длительность их нахождения у мишени. Некоторые антитела (в частности, так называемые В1ТЕ) состоят только из части классического антитела (антиген-распознающей части), благодаря чему их размер довольно мал (примерно 15 тыс. дальтон). Это приводит к тому, что такие антитела экскретируются из организма почками в течение нескольких часов. Это диктует необходимость непрерывного (иногда в течение недель) введения препарата. Характерным примером является блинатумомаб. Это крайне неудобно – больной должен длительно находиться на непрерывной инфузии препарата в условиях стационара. Чтобы решить эту проблему, используют процессы мультимеризации, когда большое количество мини-тел соединяется в одну цепь, что значительно замедляет их экскрецию, и эти антитела довольно долго находятся в организме, не требуя продленной инфузии.

Клеточная иммунотерапия с использованием химерных антигенных рецепторов произвела рево-

люцию в иммунотерапии и была названа журналом Science «Прорывом года», после того, как была показана возможность излечения рецидивов лейкоза у взрослых и детей. Если мы вновь обратимся к статье D. Hanahan и R. Weinberg, то увидим, что одним из основных свойств опухоли является ускользание из-под иммунного контроля. Использование химерных рецепторов позволяет нам блокировать этот механизм. Существуют 2 основных механизма ускользания. Отсутствие или снижение экспрессии молекул HLA I ведет к тому, что Т-клетки не могут распознать антиген, представленный вне рамок комплекса HLA. Другой механизм заключается в том, что опухолевые клетки перестают экспрессировать рецепторы активации. Как известно, для активации лимфоцита необходимо 2 сигнала: первый – это распознавание антигена и второй – ко-стимулирующее воздействие рецепторов, таких как CD-28 и др., которые активируют лимфоцит. Если второй сигнал отсутствует, клетка становится толерантной и это еще больше усугубляет иммуносупрессию, вызываемую опухолью. Химерные рецепторы позволяют обойти эти механизмы, так как содержат в своем составе и антиген-распознающую часть и часть, сообщающую активирующий сигнал внутрь клетки. Для антитела же не представляет различия, представлен ли антиген совместно с комплексом совместимости HLA-молекулы или нет. Таким образом, химерный рецептор эффективно (также как и антитело) распознает антиген и одновременно активирует лимфоцит, благодаря особенностям строения рецептора. Многочисленные исследования, в основном у больных лейкозами, продемонстрировали большую эффективность этого вида иммунотерапии. Сложнее обстоит ситуация с солидными опухолями. Проводимые исследования пока не продемонстрировали значимых результатов. Так, при исследовании НБ у детей, из 19 пациентов были получены ремиссии только в 3 случаях. Поэтому говорить об эффективности данной терапии при солидных опухолях пока рано. В настоящее время разрабатываются новые, более сложные конструкции химерных рецепторов для того, чтобы улучшить их эффективность и безопасность.

В заключение я хочу сказать, что подавляющее большинство клинических исследований в онкологии включают и будут включать в себя иммунотерапевтический компонент.

MLL-негативная острая лимфобластная лейкемия у младенцев. Клинические характеристики и возможности оптимизации химиотерапии

А.И. Карачунский¹, Ю.В. Румянцева¹, С.Н. Лагойко¹, О.И. Быданов^{1,2}, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина³, А.В. Шамардина⁴, О.В. Стренева³, К.Л. Кондратчик⁵, М.А. Постойкина⁶, Е.В. Инюшкина⁷, И.И. Спичак⁸, Е.Г. Мансурова⁹, К.С. Асланян¹⁰, Н.И. Пономарева¹¹, Н.В. Мякова¹, В.А. Филимоненкова¹², А.А. Тарасенкова¹², А.Г. Румянцев¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ³Центр онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211; ⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ⁶ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»; Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 27; ⁷ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Балашиха, ул. Карбышева, 6; ⁸ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42а; ⁹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁰ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14; ¹¹ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ¹²ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 295034, Республика Крым, Симферополь, ул. Титова, 71

Контактные данные: Александр Исаакович Карачунский aikarat@mail.ru

MLL-негативная (mixed lineage leukemia (MLL), лейкемия из смешанных линий) острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ), диагностированная в первый год жизни, является редким событием. Несмотря на то, что младенческая ОЛЛ часто является фатальным заболеванием, не было опубликовано статей по исходам младенческой MLL-негативной ОЛЛ. Настоящее исследование представляет клиническую характеристику и исходы у 60 пациентов с MLL-негативной младенческой ОЛЛ, получавших лечение по различным вариантам протоколов Москва–Берлин (МБ), согласно режимам химиотерапии со сниженной токсичностью. MLL-негативная ОЛЛ у детей в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза характеризовалась большим числом лейкоцитов в периферической крови, спленомегалией и преобладанием девочек в сравнении с ОЛЛ у детей более старшего возраста. Неудачи в индукции встречались у 3,4 % среди всей группы пациентов, что значимо не отличалось от показателей у детей младше 6 месяцев и в интервале от 6 до 12 месяцев. Бессобытийная (БСВ) и общая (ОВ) выживаемость всей группы пациентов была $62 \pm 7\%$ и $59 \pm 7\%$ соответственно, при этом рецидивировали 28,7 % пациентов. Однако количество рецидивов было значимо выше при MLL-негативной младенческой ОЛЛ у пациентов младше 6 месяцев в сравнении с группой пациентов старше этого возраста (кумулятивная доля составила $60,7 \pm 16,5\%$ против $19,1 \pm 6,7\%$; $p < 0,005$). БСВ и ОВ у пациентов с MLL-негативной младенческой ОЛЛ были значимо хуже в сравнении с более старшей возрастной группой (БСВ – $10 \pm 9\%$ против $79 \pm 7\%$). Лечение согласно новым режимов в протоколе МБ значимо улучшает результаты всей группы и в особенности у пациентов в возрасте младше 6 месяцев на момент постановки диагноза.

Ключевые слова: острая лимфобластная лейкемия, MLL-перестройка, MLL-негативная младенческая лейкемия, интенсивная полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-17-26

MLL-negative infant acute lymphoblastic leukemia. Clinical characteristics and possibilities for chemotherapy optimization

A.I. Karachunskiy¹, Yu.V. Rumyantseva¹, S.N. Lagoyko¹, O.I. Bydanov^{1,2}, O.V. Aleynikova², L.G. Fechina³, A.V. Shamardina⁴, O.V. Strenева³, K.L. Kondratchik⁵, M.A. Postoykina⁶, E.V. Inyushkina⁷, I.I. Spichak⁸, E.G. Mansurova⁹, K.S. Aslanyan¹⁰, N.I. Ponomareva¹¹, N.V. Myakova¹, V.A. Filimonenkova¹², A.A. Tarasenkova¹², A.G. Rumyantsev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus; ³Center of Oncology and Hematology

of Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Seraphimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁴Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ⁵Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁶Regional Children's Clinical Hospital № 1; 27 Prosp. Ostryakova, Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ⁷Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha, 143900, Russia; ⁸Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukher St., Chelyabinsk, 454076, Russia; ⁹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ¹⁰Regional Children's Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; ¹¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ¹²Republican Children's Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, Republic of Crimea, 295034, Russia

MLL-negative (mixed lineage leukemia – MLL) acute lymphoblastic leukemia (ALL) diagnosed in the first year of life is rare. Although infant ALL is often assumed to be fatal, no studies have been published on outcome of MLL-negative infant ALL. The present study reports the clinical characteristics and outcome of 60 patients with MLL-negative infant ALL treated with the series of Moscow-Berlin (MB) protocols, a regimen with reduced chemotherapy. MLL-negative ALL by infants with age < 6 months at the diagnosis was characterized by a higher white blood cell count, splenomegaly and prevalence of girls compared with older infants. Induction failure rate was 3.4 % for the whole group of patients and was not significantly different between infants with less or more 6 month old. EFS and OS for the whole group of patients were 62 ± 7 % and 59 ± 7 % with relapse rate of 28.7 %. But relapse rate was significantly higher in MLL-negative infant ALL patients with age < 6 month compared of that of pts with age ≥ 6 month (cumulative incidence was 60.7 ± 16.5 % vs 19.1 ± 6.7 %, p < 0.005). EFS and OS of MLL-negative infant ALL patients were significantly worse compared of that for the old infants (10 ± 9% vs 79 ± 7 % for EFS). The treatment according new MB regimens significantly improve the outcomes for the whole group and also for children with < 6 months age at the diagnosis.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, MLL-rearrangement, MLL-negative infant acute lymphoblastic leukemia, multiagent intensive chemotherapy

Актуальность

Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ) довольно редко встречается у детей в возрасте до года, но лейкемии являются вторыми по частоте после нейробластомы злокачественными заболеваниями у младенцев. При этом случаи ОЛЛ у младенцев составляют 3–4 % всех случаев этого заболевания в детском возрасте [1] и приблизительно в 10 % у детей до года наблюдается ОЛЛ. В 45 % случаев ОЛЛ у младенцев заболевание диагностировалось в первые 6 месяцев после рождения [2, 3]. Клинически ОЛЛ у детей до года характеризуется гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией и высокой частотой поражения центральной нервной системы (ЦНС). Характеристики, связанные с особенно плохим прогнозом, включают возраст младше 6 месяцев на момент постановки диагноза, перестройку MLL-генов, CD10-фенотип опухолевых клеток и инициальный гиперлейкоцитоз [1, 2, 4, 5]. Присутствие MLL-перестройки является самым значительным, независимым фактором неблагоприятного исхода [6–10], при этом вторым по значимости неблагоприятным признаком является возраст младше 6 месяцев. Бессобытийная выживаемость (БСВ) младенцев с ОЛЛ, получавших стандартную химиотерапию (ХТ), включая относительно новые режимы интенсивной многокомпонентной ХТ, варьирует в диапазоне от 25 до 45 % [2, 3, 11, 12].

Особенно интересным представляется то, что перестройки 11q23 обнаружены в более чем 70 % всех случаев младенческой лейкемии, будь то фенотип острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или ОЛЛ [1]. В некоторых случаях младенческих лейкемий на по-

верхности злокачественных клеток экспрессировались антигены как лимфоидной, так и моноцитозидной линий дифференцировки, что часто определялось как острые бифенотипические лейкемии (ОБиЛ). При этом у младенцев, у которых диагностировалась именно ОЛЛ с перестройками в области 11q23, наблюдался особенно плохой прогноз по сравнению с другими вариантами детской лейкемии [6]. Ассоциация перестроек 11q23 с ОЛЛ, ОМЛ или ОБиЛ является уникальной, и как большинство других хромосомных aberrаций они связаны с лейкемиями конкретного гематопозитического происхождения. Эти наблюдения и привели к названию «mixed lineage leukemia (MLL), лейкемия из смешанных линий» для генов, участвующих в патогенезе заболевания, которые локализованы в области 11q23. Необходимо подчеркнуть, что хотя MLL-перестройки являются частым событием у младенцев с лейкемией, но они наблюдаются далеко не в 100 % случаев. MLL-негативные формы младенческой лейкемии представляют собой также отдельную и значимую популяцию больных. Исследования эффективности терапевтических протоколов именно в этой подгруппе практически не проводились.

В связи со всем вышесказанным в 2005 г. внутри основного российского исследования «Москва–Берлин» (МБ) была выделена группа детей до года, страдающих ОЛЛ и имеющих перестройки MLL. Для них на основе протокола для лечения ОЛЛ у детей и подростков ОЛЛ-МБ-2002 для группы промежуточного риска было организовано исследование «MLL-Baby», центр которого находится в Екатеринбурге и особенностью которого являлось включение в терапию пре-

парата трансретиноевой кислоты – ATRA. Все дети до года независимо от других характеристик стратифицировались в группу промежуточного риска. В это исследование с 2005 г. были включены все MLL-позитивные и некоторая часть MLL-негативных случаев лейкемии до года.

В то же время в базе данных основного исследования МБ, начиная с 1991 г. зарегистрировано 60 случаев MLL-негативной лейкемии у младенцев, где тем не менее применялись классические протоколы серии МБ – от ALL-MB-91 до ALL-MB-2015. Учитывая большой прогресс по оптимизации терапии за последние 25 лет в этом основном исследовании [11, 13, 14], представляло большой интерес проанализировать результаты нашей работы именно у этой особой и малочисленной группы больных. Поэтому целью данной статьи является анализ исходов лечения и выживаемости у MLL-негативных больных в возрасте младше года, страдающих ОЛЛ.

Материалы и методы

Пациенты

В анализ входили больные, если они соответствовали следующим критериям включения:

1. Диагноз ОЛЛ.
2. Возраст младше года на момент постановки диагноза.
3. Отсутствие каких-либо перестроек в области 11q23 (MLL-негативная лейкемия) в случае проведения молекулярно-генетического анализа.
4. Отсутствие транслокации 9;22(Ph⁺ ALL).
5. Лечение больных по протоколам ALL-MB-91, ALL-MB-2002, ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015.

Всего таким образом в анализ вошли 60 больных из 22 клиник, соответствующих описанным выше критериям включения. Из них 11 (18,3 %) получали протокол ALL-MB-91, 16 (26,7 %) – ALL-MB-2002, 23 (38,3 %) – ALL-MB-2008 и 10 (16,7 %) – протокол ALL-MB-2015. При этом молекулярно-генетический анализ был проведен более чем у 70 % больных.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно критериям Франко-Американо-Британской (FAB) группы. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфобластов в КМ. Иммунофенотипирование лейкемических клеток было выполнено у 49 (81,7 %) из 60 пациентов, согласно стандартизированным процедурам. Диагноз инициальной нейролейкемии устанавливали при следующих показателях:

– наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе 5/мм³ и более;

– наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;

– выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии по крайней мере 25 % лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии более 5 % лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив устанавливали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (< 5 % лимфобластов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения ЦНС (критерии аналогичны критериям инициальной нейролейкемии) после констатации ремиссии.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для пациентов группы высокого риска. Резистентность к терапии (non-responder) определялась, как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкемии.

Вторая опухоль – развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up, LFU) при отсутствии информации о нем более 6 мес.

Лечение

Детали лечения были многократно описаны в отечественных и зарубежных публикациях [11–15], и в этой статье мы на них останавливаться не будем. В целом стратегия лечения протокола МБ состоит из индукционной терапии 3 препаратами, 3-фазной консолидации, представляющей собой 6-недельную

ежедневную терапию 6-меркаптопурином с ежедневными введениями метотрексата и L-аспарагиназы, с последующей 2-недельной реиндукцией (дексаметазон + винкристин + эндолюмбальное введение 3 препаратов). После завершения консолидации они получали поддерживающую терапию в течение 1,5 года. Больные группы высокого риска после окончания индукции получали 5-дневные альтернирующие блоки интенсивной высокодозной полихимиотерапии и поддерживающую терапию в течение 1,5 года. Краниальное облучение у детей в возрасте до года не проводилось.

Принципиальными отличиями программ XT ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015 от ранних исследований были следующие:

1. Новая стратификация на группы риска с использованием новой границы инициального лейкоцитоза и применением нового параметра — пальпаторного размера селезенки.

2. Введение нового компонента в индукцию ремиссии — раннего применения (третьи сутки индукции) ПЭГ-аспарагиназы.

3. Интенсификация профилактики нейрорлейкемии путем увеличения количества интратекальных введений триплета.

Организация исследования и статистический анализ

Больные, вошедшие в данный анализ, как и основной пул пациентов, участвовавших в исследованиях МБ, были зарегистрированы в течение первых 3 суток после установления диагноза ОЛЛ. По окончании индукции Центр повторно связывался с кооперативной группой исследования, и в случае достижения пациентом ремиссии окончательно проводилась стратификация в соответствующую группу риска. При отсутствии ремиссии больной переводился в группу высокого риска. Независимо от этого каждые 6 мес координационный центр активно запрашивал по телефону и электронной почте информацию о состоянии каждого пациента.

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу больных, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям общей выживаемости (ОВ) и БСВ, рассчитанным по методу Каплана–Майера [10]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий [3]. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики ОЛЛ до наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность

к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). При оценке ОВ событием являлась только смерть пациента от любой причины.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (CIR) проводили согласно методике J. Kalbfleisch и R. Prentice [11] с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грэя [12]. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma GraphPad версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В базах данных исследований были обнаружены и включены в анализ 60 больных, соответствующих критериям включения, изложенным в материалах и методах. При этом 45 (75 %) пациентов на момент постановки диагноза были старше 6 месяцев, а 15 (25 %) больных — младше 6 месяцев. Клинические характеристики пациентов в целом и в зависимости от возраста на момент постановки диагноза представлены в табл. 1. Видно, что если в старшей возрастной группе клинические характеристики соответствуют таковым в основной популяции больных, страдающих ОЛЛ, то у детей младше 6 месяцев бросается в глаза ряд разительных отличий. Соотношение между мальчиками и девочками резко изменено, и в группе до 6 месяцев две трети больных — девочки, и лишь одна треть — мальчики. В младшей возрастной группе преобладают пациенты с инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл, у 70 % больных наблюдалась выраженная органомегалия.

Результаты лечения в целом и в зависимости от возраста представлены в табл. 2 и на рис. 1 и 2а. В целом БСВ составила 59 %, ОВ — 62 %, причем уровень рецидивов колебался около 30 %, а общий уровень летальности составил 12 %. Однако выживаемость у детей младше 6 месяцев оказалась значительно хуже, составив всего 10 % против 75 % у более старших детей (см. рис. 2а). При этом значительно выше оказался не только уровень рецидивов (60,7 % против 19,1 %), но и уровень общей летальности (26,7 % против 4,4 %) (см. табл. 2). В то же время результаты лечения больных MLL-негативной лейкемией старше 6 месяцев ничем не отличались от таковых в основной популяции детей, страдающих ОЛЛ. При анализе исходов терапии

Таблица 1. Инициальная клиническая характеристика пациентов

Table 1. Initial clinical characteristics of patients

Параметр	Всего		Возраст на момент постановки диагноза				p
			< 6 месяцев		≥ 6 месяцев		
	n	%	n	%	n	%	
Всего	60	100	15	100	45	100	
Пол							
Мальчики	33	55,0	5	33,3	28	62,2	0,0515
Девочки	27	45,0	10	66,7	17	37,8	
Возраст							
< 6 месяцев	15	25	15	100	—	—	
≥ 6 месяцев	45	75	—	—	45	100	
Лейкоцитоз							
< 50	32	53,3	6	40,0	26	57,8	0,2320
50–100	12	20,0	1	6,7	11	24,4	0,1360
≥ 100	16	26,7	8	53,3	8	17,8	0,0070
Селезенка							
< 4 см	26	43,3	5	33,3	21	46,7	0,3670
≥ 4 см	34	56,7	10	66,7	24	53,3	
Нейролейкемия	5	8,3	2	13,3	3	6,7	0,4185
Поражение средостения	8		2	13,3	6	13,3	1,0000
Имунофенотипирование							
не проводилось	11	18,3	6	40,0	5	11,1	0,0123
В-ALL	46	76,7	8	53,3	38	84,4	0,0136
Т-ALL	3	5,0	1	6,7	2	4,5	0,7324
Цитогенетика							
не проводилась	17	28,3	7	46,7	10	22,2	0,0688
t(1;19)	2	3,3	0	0	2	4,5	0,4063
t(12;21)	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
нормальный кариотип	40	66,7	8	53,3	32	71,1	0,2059
Лечение							
МБ-91/2002	27	45,0	10	66,7	17	37,8	0,0515
МБ-2008/2015	33	55,0	5	33,3	28	62,2	

Таблица 2. Результаты лечения в целом и в зависимости от возраста

Table 2. Results of treatment in general and depending on age

Параметр	Всего		Возраст на момент постановки диагноза				p
			< 6 месяцев		≥ 6 месяцев		
	n	%	n	%	n	%	
Всего	60	100	15	100	45	100	
Смерть в индукции	1	1,7	1	6,7	0	0	0,0806
Non-responder	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
ПР	58	96,6	14	93,3	44	97,8	0,4062
Смерть в ремиссии	5	8,3	3	20,0	2	4,4	0,0591
Рецидив	14	23,3	7	46,6	7	15,6	0,0136
LFU	1	1,7	0	0	1	2,2	0,5604
ППР	38	63,3	4	26,7	34	75,6	0,0007

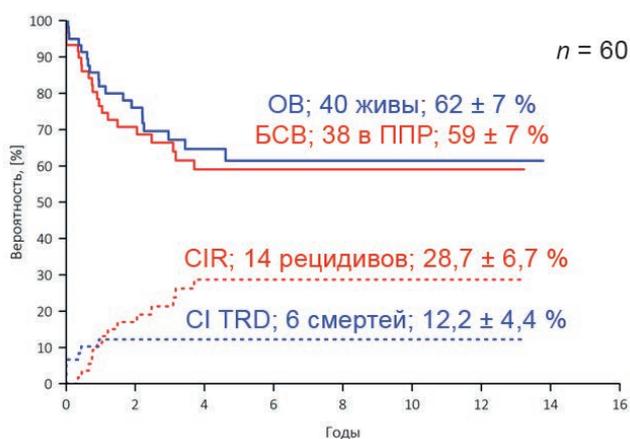


Рис. 1. Результаты лечения MLL-негативных больных ОЛЛ в возрасте до года (CI TRD – кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением)

Fig. 1. Results of treatment of MLL-negative ALL patients under the age of one year (CI TRD – cumulative incidence treatment-related death)

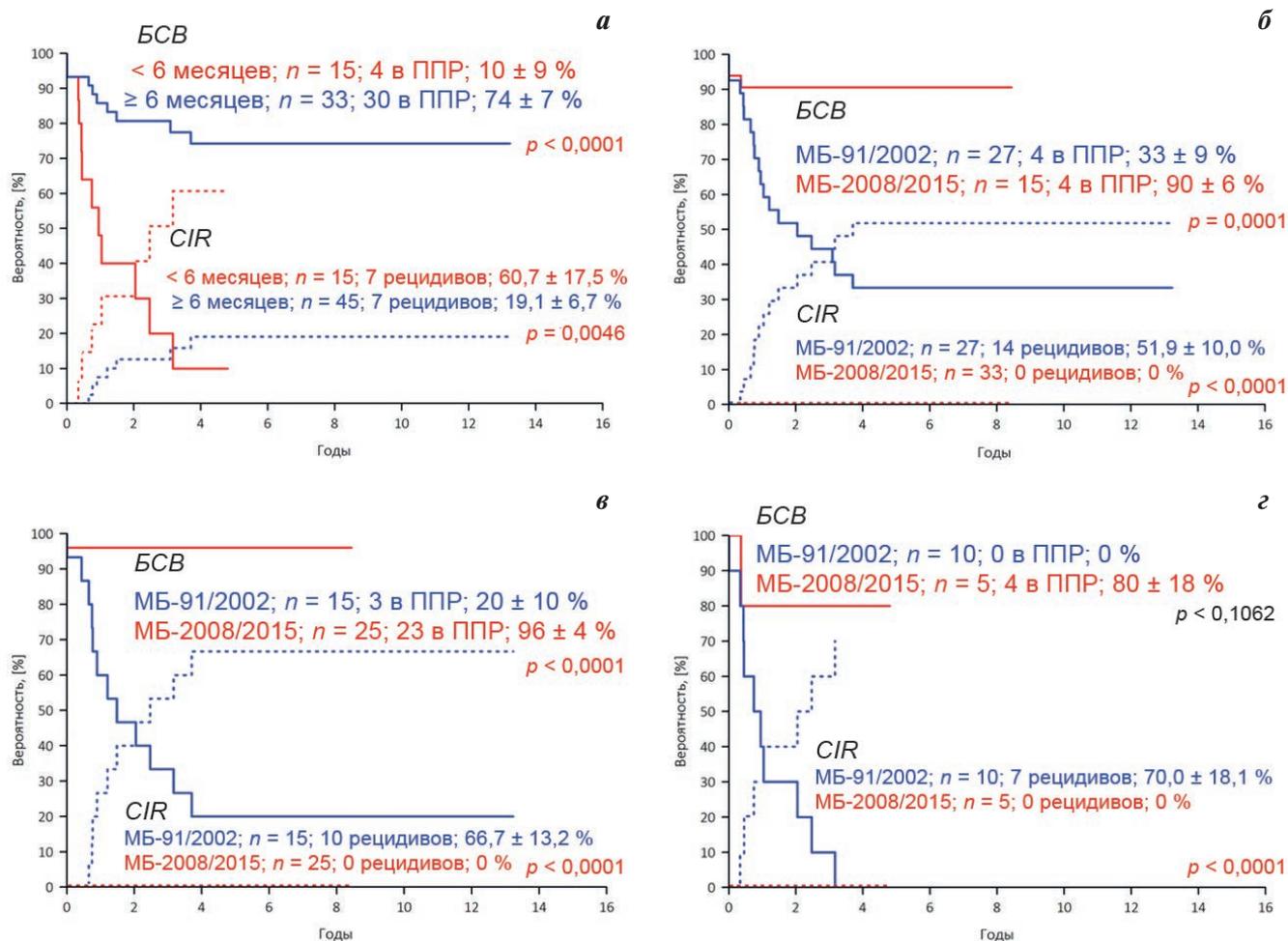


Рис. 2. а – БСВ и CIR в зависимости от возраста; б – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения; в – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения: только больные с доказанным MLL-негативным кариотипом; г – БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения у больных младше 6 месяцев

Fig. 2. а – EFS and CIR depending on age; б – EFS and CIR depending on the protocol of treatment; в – EFS and CIR depending on the protocol of treatment: only patients with MLL-negative karyotype; г – EFS and CIR depending on the protocol of treatment in patients younger than 6 months

Таблица 3. Исходы терапии в зависимости от параметра

Table 3. Outcomes of therapy depending on the parameter

Параметр	n	ОВ, %	БСВ, %	CIR, %	CI Isol. CNS Relapses, %
Всего	60	62 ± 7	59 ± 7	28,7 ± 6,7	3,8 ± 2,7
Пол*					
Мальчики	33	70 ± 9	63 ± 9	21,9 ± 8,3	0
Девочки	27	52 ± 11	54 ± 11	38,1 ± 11,1	9,3 ± 6,4
Возраст**					
< 6 месяцев	15	10 ± 9	10 ± 9	60,7 ± 16,5	8,0 ± 8,0
≥ 6 месяцев	45	79 ± 7	74 ± 7	19,1 ± 6,7	2,5 ± 2,5
Лейкоцитоз***					
< 50	32	82 ± 7	78 ± 8	15,5 ± 7,3	0
50–100	12	55 ± 17	59 ± 16	32,3 ± 16,6	20,4 ± 13,7
≥ 100	16	31 ± 12	24 ± 12	50,2 ± 14,7	0
Селезенка****					
< 4 см	26	93 ± 6	86 ± 8	10,7 ± 7,5	0
≥ 4 см	34	42 ± 10	40 ± 9	41,1 ± 9,5	6,5 ± 4,6
Лечение*****					
МБ-91/2002	27	40 ± 10	33 ± 9	51,9 ± 10,0	7,4 ± 5,2
МБ-2008/2015	33	90 ± 6	90 ± 6	0	0

Примечание. CI Isol. CNS Relapses – кумулятивная частота изолированных рецидивов поражения ЦНС; * – $P_{OB} = 0,3970$; $P_{БСВ} = 0,6571$; $P_{CIR} = 0,2041$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,0884$; ** – $P_{OB} < 0,0001$; $P_{БСВ} < 0,0001$; $P_{CIR} = 0,0046$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,3770$; *** – $P_{OB} = 0,0059$; $P_{БСВ} = 0,0020$; $P_{CIR} = 0,0655$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,0121$; **** – $P_{OB} = 0,0015$; $P_{БСВ} = 0,0013$; $P_{CIR} = 0,0156$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,2286$; ***** – $P_{OB} = 0,0013$; $P_{БСВ} = 0,0001$; $P_{CIR} < 0,0001$; $P_{CI\ Isol.\ CNS\ Relapses} = 0,1668$.

в зависимости от других клинических параметров (табл. 3) было обнаружено, что результаты лечения значительно хуже у девочек, у больных с инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл и пациентов со спленомегалией.

Анализ результатов лечения в зависимости от программы ХТ представлен на рис. 2б–г и выявил разительные различия в исходах терапии. Если среди больных, лечившихся по протоколам ALL-МВ-91/2002, БСВ составляла всего 33 % с уровнем рецидивов в 51,9 %, то среди пациентов, получавших режимы ХТ ALL МВ-2008/2015, она оказалась равной 90 %, при этом ни одного рецидива в этой подгруппе зарегистрировано не было. Эти разительные различия в зависимости от протокола лечения сохранялись как у больных с доказанным MLL-негативным кариотипом (см. рис. 2в), так и в подгруппе младенцев младше 6 месяцев (см. рис. 2г). Причем несмотря на малое число детей в возрасте младше 6 месяцев, различия по уровню рецидивов в зависимости от протокола лечения оказались высоко достоверными (70 ± 18 %

против 0 %; $p < 0,0001$). При этом все 6 детей младше 6 месяцев с доказанным MLL-негативным кариотипом, лечившихся по протоколам ALL-МВ-91/2002, погибли, в то время как оба больных младше 6 месяцев с доказанным MLL-негативным кариотипом, получавших терапию ALL-МВ-2008/2015, живы и находятся в ППР.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в лечении ОЛЛ у детей, исход у младенцев младше года, лечившихся с помощью традиционной ХТ, по данным, опубликованным в литературе, оказался значительно хуже, чем у старших детей. Хотя в публикациях о результатах лечения с использованием многокомпонентной интенсивной ХТ и приводятся данные об улучшении выживаемости для младенцев с ОЛЛ, результаты большинства клинических трайлов все еще остаются неудовлетворительными с выживаемостью между 23 % и 40 % [2, 3, 16–22]. Безусловно, трансплантация КМ может значительно улучшить резуль-

таты лечения, однако она охватывает лишь небольшое число больных и ассоциирована с серьезными поздними эффектами [23].

Наиболее плохими были результаты лечения у детей первых 6 месяцев жизни. Во всех публикациях более неблагоприятный исход в этой подгруппе больных связывают исключительно с наличием уникальных MLL-перестроек, частота которых может достигать 90 % у младенцев младше 6 месяцев [24]. Так 2-летняя выживаемость у детей с врожденной лейкемией в большом международном исследовании Interfant 99 составила всего 17 % против 54 % у младенцев более старшей возрастной группы [25]. При этом публикаций, посвященных отдельно анализу результатов лечения при MLL-негативной лейкемии у детей младше года, нам не встретилось.

В данной работе нам удалось проанализировать клинические характеристики и исходы у 60 больных младше года, не вошедших в исследование “MLL-Baby” и получивших терапию по обычным протоколам МБ. У подавляющего большинства пациентов имел место доказанный MLL-негативный статус. Учитывая критическую роль возраста для этих больных, анализ сразу проводился как для всей группы в целом, так и отдельно для подгрупп пациентов младше и старше 6 месяцев жизни на момент постановки диагноза. Оказалось, что и в этой группе больных присутствуют те же закономерности, что и у MLL-позитивных больных, а именно резкое преобладание девочек, пациентов с гиперлейкоцитозом более 100 000 клеток/мкл и больных с органомегалией в возрасте младше 6 месяцев. Складывается впечатление, что поведение других клинических параметров не зависит от наличия или отсутствия MLL-позитивности. В то же время результаты лечения были значительно хуже у больных младше 6 месяцев: у них оказалось значительно больше рецидивов и более высокая летальность от терапии, чем у старших детей. Однако этот эффект значительно модифицировался типом терапии. Так, значительно лучшие результаты лечения были получены не только для всех больных, получавших терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015, но что самое интересное исходы терапии значительно улучшились и для больных младше 6 месяцев, лечившихся в рамках последних исследований.

Конечно, наше исследование имеет существенные ограничения: исторический контроль, проведение молекулярно-генетического исследования в силу организационных и исторических причин лишь у 70 % больных, и, самое главное, малое число пациентов, особенно в возрастной подгруппе младше 6 месяцев. Тем не менее различия в выживаемости и уровне CIR между подгруппами больных, лечившихся по «старым» и «новым» режимам ХТ оказались высоко достоверными, в том числе отдельно и для больных с документированным MLL-негативным статусом, и для младенцев в возрасте младше 6 месяцев жизни на момент постановки диагноза. Другим ограничивающим фактором мог бы быть меньший срок наблюдения в исследованиях ALL-MB-2008/2015 по сравнению с таковым при использовании ранних режимов. Однако подавляющее большинство рецидивов при лейкемии у младенцев – это ранние или очень ранние рецидивы и в публикациях фактически обсуждается 2- или 3-летняя выживаемость. Основными изменениями в терапии исследований ALL-MB-2008/2015 являются раннее применение ПЭГ-аспарагиназы в индукции, интенсификация профилактики нейролейкемии за счет существенного увеличения введений интратекальной терапии, отказ от ненужных элементов высокодозной терапии (метотрексат) и, по всей видимости, значительное улучшение сопроводительного лечения.

Выводы

Таким образом, наше исследование показывает, что оптимизация терапии в рамках протоколов серии МБ привела также к существенному улучшению результатов лечения и у младенцев с MLL-негативной лейкемией в возрасте до года, а не только у детей с ОЛЛ в основном исследовании. Успешное лечение MLL-негативной лейкемии у детей в возрасте до года по современным режимам ХТ протокола МБ возможно, но необходимы продолжение регистрации этих больных в общей базе данных исследования МБ и организованный катамнез для изучения поздних эффектов терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biondi A., Cimino G., Pieters R., Pui C.H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96(1):24–33. PMID: 10891426.
2. Chessells J.M., Eden O.B., Bailey C.C., Lillieyman J.S., Richards S.M. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia* 1994;8(8):1275–9. PMID: 8057661.
3. Frankel L.S., Ochs J., Shuster J.J. et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):35–42. PMID: 9065717.
4. Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W.A. et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1513–21. doi: 10.1200/JCO.1985.3.11.1513.
5. Felix C.A., Lange B.J. Leukemia in infants. *Oncologist* 1999;4(3):225–40. PMID: 10394590.
6. Chen C.S., Sorensen P.H., Domer P.H. et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood* 1993;81(9):2386–93. PMID: 8481519.
7. Pui C.H., Behm F.G., Downing J.R. et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):909–15. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.909.
8. Hilden J.M., Frestedt J.L., Moore R.O. et al. Molecular analysis of infant acute lymphoblastic leukemia: MLL gene rearrangement and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for t(4; 11)(q21; q23). *Blood* 1995;86(10):3876–82. PMID: 7579356.
9. Heerema N.A., Sather H.N., Ge J. et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11): a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia* 1999;13(5):679–86. PMID: 10374870.
10. Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359(9321):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2.
11. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53. doi: 10.1038/leu.2008.63.
12. Karachunskiy A., Romyantseva J., Lagoiko S. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015;29(9):1955–8. doi: 10.1038/leu.2015.63.
13. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцева Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив* 2007;79(7):19–26. [Karachunsky A.I., Miacova N.V., Romyantseva Yu.V. et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2007;79(7):19–26. (In Russ.)].
14. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010;82(7):11–9. [Romyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Aleynikova O.V. et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2010;82(7):11–9. (In Russ.)].
15. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Лагойко С.Н. и др. Возрастные особенности эффективности различных глюкокортикостероидов в терапии острого лимфобластного лейкоза. *Терапевтический архив* 2015;87(7):41–50. [Karachunsky A.I., Romyantseva Yu.V., Lagoiko S.N. et al. Age-related characteristics of the efficacy of different glucocorticosteroids in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Терапевтический архив* = *Therapeutic Archive* 2015;87(7):41–50. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587741-50.
16. Silverman L.B., McLean T.W., Gelber R.D. et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80(12): 2285–95. PMID: 9404706.
17. Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G. et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17(2):445–55. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.445.
18. Pui C.H., Chessells J.M., Camitta B. et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003;17(4):700–6. doi: 10.1038/sj.leu.2402883.
19. Chessells J.M., Harrison C.J., Kempinski H. et al.; MRC Childhood Leukaemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukemia working party. *Leukemia* 2002;16(5):776–84. doi: 10.1038/sj.leu.2402468.
20. Ferster A., Benoit Y., Francotte N. et al. Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. Children Leukemia Cooperative Group--EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 2000;95(8):2729–31. PMID: 10809540.
21. Borkhardt A., Wuchter C., Viehmann S. et al. Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002;16(9):1685–90. doi: 10.1038/sj.leu.2402595.
22. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006;91(4):534–7. PMID: 16537119.
23. Sanders J.E., Im H.J., Hoffmeister P.A. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105(9):3749–56. doi: 10.1182/blood-2004-08-3312.
24. van der Linden M.H., Valsecchi M.G., De Lorenzo P. et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood* 2009;114(18):3764–8. doi: 10.1182/blood-2009-02-204214.
25. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P. et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.

Результаты лечения острого миелобластного лейкоза у младенцев в Республике Беларусь

О.В. Алейникова¹, Ю.А. Баровская¹, Д.А. Василенко², О.И. Быданов¹

¹ГУ РНПЦ ДОГИ Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 220116, Минск, просп. Дзержинского, 83

Контактные данные: Ольга Витальевна Алейникова aleinikova2004@mail.ru

Статья посвящена анализу клинико-биологических характеристик и результатов лечения детей первого года жизни с острым миелоидным лейкозом. В ретроспективное исследование вошли 18 пациентов в возрасте до 1 года, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь). Вероятность долгосрочной общей выживаемости составила $33 \pm 11\%$; бессобытийной – $28 \pm 11\%$; кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением, – $66,7 \pm 11,7\%$; кумулятивная частота возникновения рецидива – $5,6 \pm 5,6\%$. Сделаны выводы о необходимости возрастной коррекции доз цитарабина.

Ключевые слова: дети первого года жизни, новорожденные, острый миелоидный лейкоз, лечение

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-27-34

Results of treatment of acute myeloid leukemia in infants in Belarus

O. V. Aleynikova¹, Yu. A. Barovskaya¹, D. A. Vasilenko², O. I. Bydanov¹

¹Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus; ²Belarusian State Medical University; 83 Prosp. Dzerzhinskogo, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Article represents analysis of clinical and biological characteristics and results of treatment of children of first year of life with acute myeloid leukemia. Retrospective analysis included 18 patients under the first year of life received treatment in Republican research center of pediatric oncology, hematology and immunology (Minsk, Belarus Republic). Probability of long-term overall survival was $33 \pm 11\%$; event-free survival – $28 \pm 11\%$; cumulative frequency of deaths related to treatment – $66.7 \pm 11.7\%$; cumulative frequency of relapse – $5.6 \pm 5.6\%$. Conclusions on age-related correction of cytarabine required.

Key words: children of the first year of life, newborns, acute myeloid leukemia, treatment

Введение

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей в последнее десятилетие значительно улучшились и достигли 70 % вероятности излечения, по данным ведущих исследовательских групп [1–5]. Это стало возможным в первую очередь за счет внедрения адаптированной терапии на основе стратификации по группам риска, базирующимся на специфических молекулярно-генетических особенностях лейкоэмических клеток и ответе на терапию. Немаловажным вкладом в улучшение результатов явилась и стандартизация сопроводительной терапии пациентов с ОМЛ. Исторически младенцы с ОМЛ относились к высокой группе риска за счет преобладания неблагоприятных молекулярно-генетических поломок, большинство из которых затрагивают ген *MLL/KMT2A*, а также вследствие повышенного риска смерти из-за высокой токсичности

проводимой полихимиотерапии (ПХТ) [6]. Однако в последнее время большинство исследовательских групп демонстрируют выживаемость младенцев с ОМЛ, сопоставимую с более старшей возрастной группой. Результаты терапии детей до года с ОМЛ показаны в табл. 1.

Целью нашего исследования явился ретроспективный анализ клинико-лабораторных характеристик и результатов лечения пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года в Республике Беларусь в период с мая 1999 по сентябрь 2016 г.

Материалы и методы

В исследование вошли 18 пациентов в возрасте до 1 года, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

Таблица 1. Результаты терапии детей с ОМЛ по данным различных исследовательских групп

Table 1. Results of therapy of children with AML according to different research groups

Исследование	Годы исследования	n	Выживаемость	Источник
AML-BFM-98	1998–2004	59	5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 44 ± 6 % 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 61 ± 6 %	[7]
AML-BFM-2004	2004–2010	66	5-летняя БСВ – 51 ± 6 % 5-летняя ОВ – 75 ± 6 %	[7]
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	63	8-летняя БСВ – $54,6 \pm 6,1$ % 8-летняя ОВ – $73,7 \pm 5,7$ %	[1]
Бразилия (протокол AML-BFM-2004)	2000–2015	147	5-летняя ОВ – $34,6 \pm 4,9$ %	[8]
NOPHO-AML-2004	2004–2013	34	5-летняя БСВ – 66 % 5-летняя ОВ – 83 %	[9]
MRC AML12	1995–2002	130	10-летняя ОВ – 68 %	[2]

Примечание. BFM – Berlin-Frankfurt-Munster; AIEOP – Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; NOPHO – Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; MRC – Medical Research Council.

в период с мая 1999 по сентябрь 2016 г. У 4 детей был установлен синдром Дауна. Лечение проводилось по оригинальным протоколам ОМЛ-ММ-2000 ($n = 4$), ОМЛ-ММ-2006 ($n = 5$), ОМЛ-ММ-2014 ($n = 5$). Дети с синдромом Дауна получали терапию согласно протоколу ML Down Syndrome 2006 – 1 пациент; курс ADE (даунорубин, цитарабин, вепезид) согласно протоколу ОМЛ-ММ-2000 – 1 больной; профазу (вепезид и даунорубин) согласно протоколу ОМЛ-ММ-2014 – 1 ребенок; 1 пациент получал индивидуальную схему терапии (4 курса ADE). Дети с острым промиелоцитарным лейкозом, а также пациенты с транзиторным миелопролиферативным синдромом исключались из исследования. Медиана наблюдения составила 0,26 года, максимальный срок наблюдения – 12,2 года.

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании морфоцитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток и классифицировали согласно критериям Франко-Американо-Британской (FAB) группы. Цитогенетический анализ проводили общепринятым методом краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей дифференциальной G-окраской метафазных хромосом, а также методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для выявления химерных онкогенов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [10].

Расчет доз химиопрепаратов проводился с учетом массы тела пациентов по формуле $100 \text{ мг/м}^2 = 3,3 \text{ мг/кг}$.

Протокол ОМЛ-ММ-2000

Согласно данному протоколу была предусмотрена стратификация пациентов на 2 прогностические группы: благоприятного и неблагоприятного прогноза. Критериями благоприятной прогностической группы

являлись $\text{inv}(16)$ и $\text{t}(8;21)$. Все остальные больные относились к неблагоприятной прогностической группе. Для пациентов благоприятного прогноза предполагалось проведение 5 курсов ПХТ, в то время как для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение 4 блоков ПХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при наличии родственного донора либо аутологичной ТГСК – при его отсутствии. Всем пациентам, кроме тех, у кого обнаруживалась $\text{inv}(16)$, планировалось проведение 2 курсов индукционной терапии: ADE (цитарабин 100 мг/м^2 внутривенной инфузией каждые 12 ч в 1–7-й дни; вепезид 100 мг/м^2 внутривенной инфузией в 1–3-й дни; даунорубин 45 мг/м^2 внутривенной инфузией в 4–6-й дни) и НАМ (цитарабин 1000 мг/м^2 каждые 12 ч 4 дозы и митоксантрон 10 мг/м^2 дозы). Курс НАМ начинался на 14-й день от начала ADE, независимо от показателей периферической крови (интенсивный «тайминг»). Пилотная версия протокола ОМЛ-ММ-2000 подразумевала применение интенсивного «тайминга» во всех 3 блоках консолидирующей терапии; суммарная доза цитарабина в консолидации составляла 24 г/м^2 , антрациклинов – 120 мг/м^2 . Причиной отказа от интенсивного «тайминга» в 2 блоках консолидирующей терапии послужил высокий уровень летальности от инфекционных осложнений. Вторая версия отличалась от пилотной только дизайном – интенсивный «тайминг» использовался только во 2-м блоке консолидирующей терапии, суммарные дозы цитарабина и антрациклинов оставались прежними. Среди пациентов с $\text{t}(8;21)$, которые получали терапию согласно версиям II и III, у 19 % развился рецидив. Это было расценено как недостаточная эффективность терапии и принято решение об эскалации доз антрациклинов и цитарабина

для группы пациентов с $t(8;21)$: в окончательной версии в консолидирующей терапии суммарная доза цитарабина составила 38 г/м^2 , а антрациклинов — 240 мг/м^2 [11]. Пациенты с $inv(16)$ получали профилактическое краниальное облучение в суммарной дозе 18 Гр.

Протокол ОМЛ-ММ-2006

Согласно данному протоколу проводилась уточненная стратификация пациентов на 3 прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с $inv(16)$; $t(8;21)$ с дополнительной потерей половой хромосомы ($-Y/X$) и без мутации *C-kit*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедулярного домена гена *FLT3 (FLT3-ITD)* и без мутации гена нуклеофосмина (*NPM1*); 11q23 аномалии; $inv(3)$, $t(3;3)$; $t(8;21)$ с *C-kit*; моносомия 7-й, 5-й хромосомы; сложные аномалии (более 3); М7, М6 по FAB-классификации. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Терапевтический план для пациентов благоприятной прогностической группы не претерпел изменений в сравнении с окончательной версией протокола ОМЛ-ММ-2000 (для пациентов с $inv(16)$ — суммарно 5 курсов ПХТ в режиме стандартного «тайминга» и краниальное облучение; для пациентов с $t(8;21)$ — 5 курсов ПХТ, индукция в режиме интенсивного «тайминга»). Пациентам промежуточной прогностической группы при наличии совместимого родственного донора проводилась алло-ТГСК, при отсутствии родственного донора — ПХТ. Пациентам группы неблагоприятного прогноза было показано проведение алло-ТГСК от родственного или неродственного донора.

Протокол ОМЛ-ММ-2014

Согласно данному протоколу проводилась уточненная стратификация пациентов на 3 прогностические группы. К благоприятной прогностической группе относили пациентов с $inv(16)$, $t(16;16)$, $t(8;21)$ без мутации *C-kit*, нормальный кариотип с биаллельной мутацией *CEBPA*, нормальный кариотип с мутацией *NPM1*. Критериями неблагоприятной прогностической группы являлись: нормальный кариотип с внутренней тандемной дупликацией юкстамедулярного домена гена *FLT3 (FLT3-ITD)* и без мутации гена *NPM1*, 11q23 аномалии, $inv(3)$, $t(3;3)$, $t(6;9)$, $t(8;21)$ с мутацией *C-kit*, моносомия 7-й, 5-й хромосом, сложные аномалии (более 5), М7, М6 по FAB-классификации, резистентный ОМЛ. Все остальные пациенты входили в промежуточную группу прогноза. Для пациентов с $inv(16)/t(16;16)$ предполагалось проведение 4 курсов ПХТ. Для остальных пациентов с благоприятным прогнозом — 5 курсов ПХТ. Для детей с неблагоприятным прогнозом планировалось проведение

3 или 4 блоков ПХТ и алло-ТГСК. Для пациентов промежуточного прогноза предусмотрено 2 варианта лечения в режиме рандомизации. Одним из вариантов лечения является проведение 5 курсов ПХТ. Пациенты 2-й ветви рандомизации получают ПХТ в сочетании с терапией естественными киллерными клетками от гаплоидентичного донора.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R-statistics 3.2.0. Для оценки выживаемости пациентов применяли метод Каплана–Майера. Различия выживаемости в группах оценивали с помощью log-rank теста [12]. Для расчета кумулятивных частот применяли метод конкурирующих рисков [13]. Различия кумулятивных частот в группах оценивали с помощью теста Грэя [14]. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью χ^2 теста. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Инициальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

В исследуемой группе преобладали дети с М5-вариантом (44,4 %) ОМЛ. У большинства пациентов (55,6 %; 10/18) были обнаружены различные реаранжировки гена *KMT2A*. Следует отметить, что в группе детей до 1 года случаи с нормальным кариотипом отсутствовали. У 38,9 % (7 из 18) пациентов были обнаружены другие хромосомные aberrации, представленные в табл. 3.

Мы сравнили характеристики данной возрастной группы (до 1 года) с группой детей младшей возрастной группы (от 1 до 4 лет) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, различий по половой структуре выявлено не было. В подгруппе до 1 года инициальный уровень лейкоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ встречался статистически значимо ($p = 0,0430$) реже, чем у старших детей (38,9 % и 66,7 % соответственно). Были выявлены различия в частоте встречаемости различных FAB-вариантов. В 16,7 % случаев у детей до 1 года обнаруживалась М4 морфология бластных клеток, что статистически значимо ($p = 0,0404$) чаще, чем в возрастной подгруппе от 1 до 4 лет — 20 % (9 из 45). При этом ни в одном случае у пациентов первого года жизни не выявлялся М2-вариант, тогда как в более старшей возрастной группе на долю этого варианта ОМЛ приходилось 24,4 % (11 из 45) случаев ($p = 0,0209$).

Статистически значимых различий в зависимости от цитогенетических особенностей между детьми первого года жизни и пациентами младшей возрастной группы (от 1 до 4 лет) выявлено не было.

Результаты лечения детей в возрасте до 1 года представлены в табл. 5.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года

Table 2. Characteristics of patients with AML under the age of 1 year

Параметр	0–1 год		< 6 месяцев		> 6 месяцев		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	18	100	11	100	7	100	
Пол							
Мальчики	11	61,1	5	45,5	6	85,7	0,0876
Девочки	7	38,9	6	54,5	1	14,3	0,0876
Инициальный уровень лейкоцитов, 10⁹/л							
< 50	7	38,9	3	27,3	4	57,1	0,2050
50–100	6	33,3	5	45,5	1	14,3	0,1714
> 100	5	27,8	3	27,3	2	28,6	0,9522
Нейтролейкоз	5	27,8	1	9,1	4	57,1	0,0264
FAB-вариант							
M0	2	11,1	2	18,2	0	0	0,2315
M1	3	16,7	2	18,2	1	14,3	0,8288
M2	0	0	0	0	0	0	
M4	3	16,7	2	18,2	1	14,3	0,8288
M5	8	44,4	4	36,4	4	57,1	0,3870
M6	1	5,6	1	9,1	0	0	0,4117
M7	1	5,6	0	0	1	14,3	0,1971
Цитогенетика							
<i>CBF</i>	1	5,6	0	0	1	14,3	0,1971
<i>MLL/KMT2A</i> реаранжировки	10	55,6	6	54,5	4	57,1	0,9139
Нормальный кариотип	0		0	0	0	0	
Другие аномалии	7	38,9	5	45,5	2	28,6	0,4738
Синдром Дауна	4	16,7	3	27,3	1	14,3	0,5182

Таблица 3. Цитогенетическая характеристика пациентов (за исключением пациентов с *CBF*-лейкозом и реаранжировками *KMT2A*)

Table 3. Cytogenetic characteristics of patients (except for patients with *CBF*-leukemia and *KMT2A* rearrangements)

№ пациента	Молекулярно-генетическое исследование костного мозга
Без синдрома Дауна	
1	46,der(X)t(X;7)(p11;p22)Y,der(7)t(X;7)(p11;q11)inv(7)(p22q11)[14]
2	46,XX[11]; 46,XX, t(1;22)(p13;q13)[9]
3	47,t(X;3;6)(p11;p12;q27)Y,+6[15]/46,XY[1]
С синдромом Дауна	
4	49,XY,+8,+21,+21c[5] 47,XY,+21c[6]
5	47,XY,?inv(12)(q15q24),+21[4]
6	47,XX,+21[14]
7	47,XX,+21[20], найден онкоген <i>OTT-MAL</i> и мутация <i>GATA1</i>

Таблица 4. Характеристика пациентов в зависимости от возраста

Table 4. Characteristics of patients depending on age

Параметр	0–1 год		1–4 года		p
	n	%	n	%	
Всего	18	100	45	100	
Пол					
Мальчики	11	61,1	28	62,2	0,9346
Девочки	7	38,9	17	37,8	0,9346
Инициальный уровень лейкоцитов, 10⁹/л					
< 50	7	38,9	30	66,7	0,0430
50–100	6	33,3	6	13,3	0,0678
> 100	5	27,8	9	20	0,5023
Нейтролейкоз	5	27,8	5	11,1	0,1019
FAB-вариант					
M0	2	11,1	3	6,7	0,5554
M1	3	16,7	4	8,9	0,3748
M2	0	0	11	24,4	0,0209
M4	3	16,7	9	20	0,0404
M5	8	44,4	13	28,8	0,2367
M6	1	5,6	0	0	0,1109
M7	1	5,6	5	11,1	0,4973
Цитогенетика					
<i>CBF</i>	1	5,6	5	11,1	0,4973
<i>MLL/KMT2A</i> реаранжировки	10	55,6	19	42,2	0,3374
Нормальный кариотип	0	0	5	11,1	0,1405
Другие аномалии	7	38,9	16	35,5	0,8039
Синдром Дауна	3	16,7	2	4,4	0,0298

Таблица 5. Результаты лечения детей в возрасте до 1 года

Table 5. Results of treatment of children under the age of 1 year

Параметр	0–1 год		< 6 месяцев		> 6 месяцев		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	18	100	11	100	7	100	
Смерть в индукции	7	38,9	5	45,5	2	28,6	0,4738
Без ответа	0	0	0	0	0	0	
Полная ремиссия (ПР)	11	61,1	6	54,5	5	71,4	0,4738
Смерть в ремиссии	5	27,8	3	27,3	2	28,6	0,9522
Рецидив	1	5,6	1	9,1	0	0	0,4117
Продолжительная ПР (ППР)	5	27,8	2	18,2	3	42,9	0,2545

Для всей исследуемой группы доля детей, достигших ПР, составила 61,1 % (11 из 18). Случаев резистентности заболевания зарегистрировано не было. При проведении индукционной терапии погибли 7 (38,9 %) детей. Из 11 пациентов, достигших ремиссии, 5 (27,8 %) погибли от тяжелых инфекционных осложнений в период проведения консолидирующей терапии. Костномозговой рецидив зарегистрирован у 1 (5,6 %) больного. В ППР находятся 5 (27,8 %) детей.

Статистически значимых различий в результатах терапии детей в возрасте до 6 месяцев и старше выявлено не было.

В исследуемой группе детей до 1 года вероятность ОВ составила 33 ± 11 %, БСВ – 28 ± 11 %, кумулятивная частота смертей, обусловленных лечением (CI TRD), – $66,7 \pm 11,7$ %, кумулятивная частота возникновения рецидива (CI Relapse) – $5,6 \pm 5,6$ %.

Статистических различий в вероятности БСВ пациентов в группах до 6 месяцев и старше выявлено не было, однако у детей первого полугодия жизни данный показатель ниже, чем в подгруппе старше 6 месяцев (18 ± 12 % и 43 ± 18 % соответственно; $p = 0,2642$) (рис. 1).

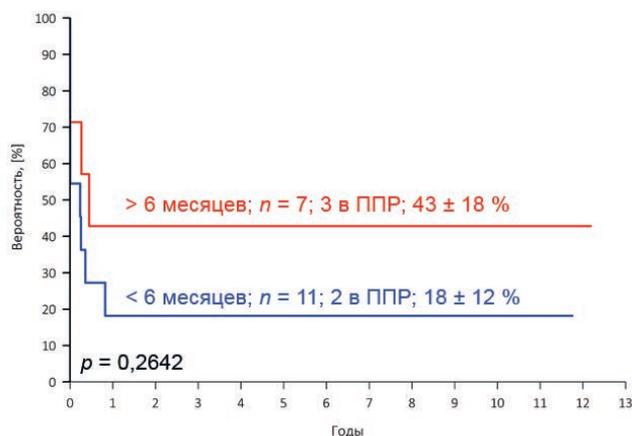


Рис. 1. БСВ пациентов с ОМЛ в возрасте до 1 года
Fig. 1. EFS of patients with AML under the age of 1 year

Учитывая невысокие показатели выживаемости в группе детей до года, мы проанализировали вероятность развития неблагоприятных событий. Как видно из рис. 2, превалировала кумулятивная частота смертей, обусловленных инфекцией, – $55,6 \pm 12,4$ % (инфекционная летальность как на этапе индукции, так и на этапе консолидации). Кумулятивная частота смертей, обусловленных синдромом лейкостаза, была меньше и составила $11,1 \pm 7,6$ %.

По данным исследователей группы VFM, несмотря на развитие более тяжелых инфекций и легочную токсичность в младшей возрастной группе,

CI TRD у данной когорты сопоставима с аналогичным показателем в группе более старших детей [7].

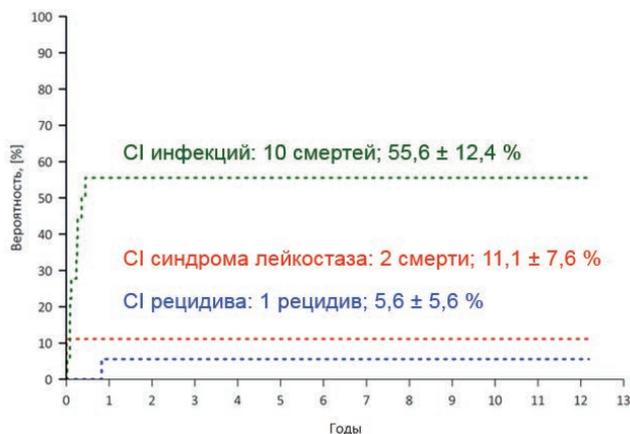


Рис. 2. Кумулятивная частота неблагоприятных событий у пациентов младше 1 года с ОМЛ

Fig. 2. Cumulative incidence of adverse events in patients younger than 1 year with AML

Мы сравнили результаты лечения детей первого года жизни с группой детей в возрасте от 1 до 4 лет (табл. 6).

Как видно из табл. 6, показатель индукционной летальности в группе детей до года статистически значимо выше, чем в группе детей в возрасте от 1 до 4 лет ($38,9$ % против $6,7$ %; $p = 0,0016$). В то же время количество рецидивов больше в старшей возрастной группе – $28,9$ % против $5,6$ % в группе детей до года ($p = 0,0442$).

Долгосрочная выживаемость детей в возрасте до 1 года статистически значимо ниже, чем в возрастных подгруппах от 1 до 4 лет и от 5 до 14 лет: БСВ – 28 ± 11 %, 40 ± 9 % и 51 ± 6 % соответственно ($p = 0,0017$) (рис. 3).

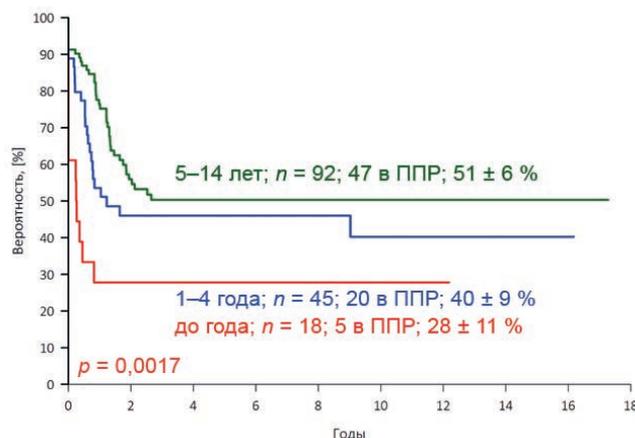


Рис. 3. БСВ пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста
Fig. 3. EFS of patients with AML depending on the age

Таблица 6. Результаты лечения пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Table 6. Results of treatment of patients with AML depending on age

Параметр	< 1 года		1–4 года		p
	n	%	n	%	
Всего	18	100	45	100	
Смерть в индукции	7	38,9	3	6,7	0,0016
Без ответа	0	0	2	4,44	0,3634
ПР	11	61,1	43	95,6	0,0004
Смерть в ремиссии	5	27,8	5	11,1	0,1020
Вторая опухоль	0	0	1	2,2	0,5238
Рецидив	1	5,6	13	28,9	0,0442
Без ответа	0	0	1	2,2	0,5238
ППР	5	27,8	20	44,4	0,2219

Сравнительный анализ CI TRD выявил более высокие показатели у детей до года по сравнению со старшей возрастной группой: $66,7 \pm 11,7\%$ и $18,2 \pm 5,9\%$; $p = 0,0002$ (рис. 4). В то же время CI Relapse была выше в подгруппе детей в возрасте от 1 до 4 лет по сравнению с аналогичным показателем у детей первого года жизни: $66,7 \pm 11,7\%$ против $5,6 \pm 5,6\%$ соответственно ($p = 0,0557$). Данные различия связаны с более высокой частотой индукционной летальности в группе детей до года и меньшим процентом достижения ремиссии (см. табл. 6).

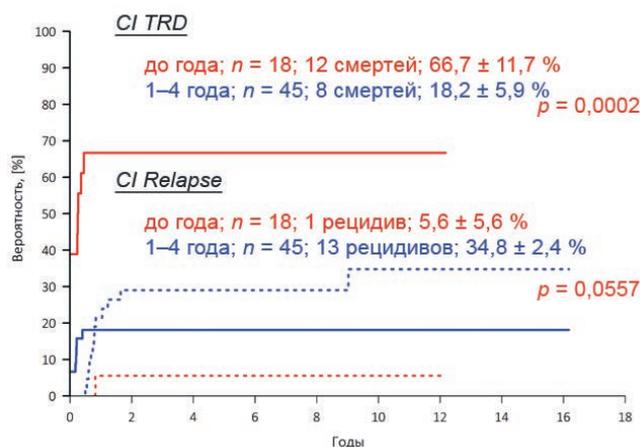


Рис. 4. CI TRD и CI Relapse у пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Fig. 4. CI TRD and CI Relapse in patients with AML depending on the age

При анализе показателей выживаемости в зависимости от возраста нами выявлено, что вероятность долгосрочной БСВ в группе детей от 6 месяцев до 1 года сопоставима с аналогичным показателем у де-

тей в возрасте от 1 до 4 лет ($43 \pm 18\%$ и $40 \pm 9\%$ соответственно), в то время как у детей в возрасте до 6 месяцев БСВ значительно ниже – $18 \pm 12\%$ ($p = 0,0404$) (рис. 5).

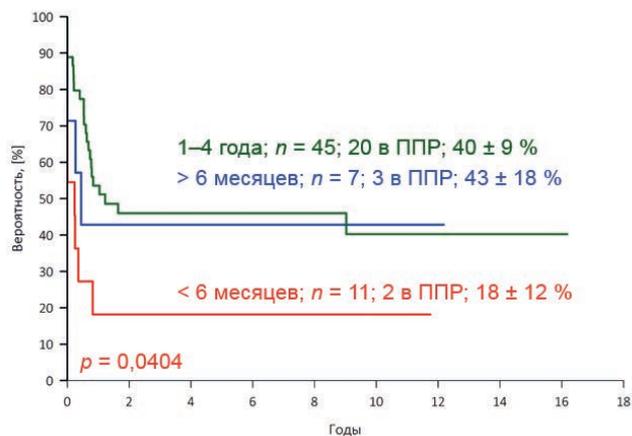


Рис. 5. БСВ пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста

Fig. 5. EFS of patients with AML on the age

Заключение

Данная работа представляет опыт нашей клиники в лечении ОМЛ у детей до 1 года. На основании проведенного анализа мы выявили преобладание в данной когорте пациентов с аномалиями региона 11q23 и М5-варианта по FAB-классификации, что согласуется с данными литературы [7]. Основной причиной неудач в лечении явился высокий показатель смертности, обусловленной лечением. Это может быть связано с достаточно интенсивным, особенно в отношении «тайминга», курсом двойной индукции в протоколах ОМЛ-ММ, а также недостаточной редукцией высо-

ких доз цитарабина. Как показано в исследовании A.P. Periclou (1996) [15], изучавшего фармакокинетику высоких доз цитарабина, клиренс цитозара у младенцев низкий и достигает значения взрослых только после 2 лет. С этим, по-видимому, связана высокая токсичность цитарабина у детей до 1 года, что требует дополнительной коррекции доз. Следует воспользоваться результатами итальянской группы AIEOP AML 2002/01, где высокие дозы цитарабина назначались в соответствии с возрастом младенца: менее 3 месяцев –

20 % ; 4–5 месяцев – 30 %; 6–7 месяцев – 40 %; 8–10 месяцев – 50 % и 11–12 месяцев – 60 % дозы [1].

Для будущих исследований перспективным является более пристальное внимание к возрастной коррекции доз цитарабина в целях снижения токсичности и улучшения качества сопроводительной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Masetti R., Rondelli R., Fagioli F. et al. Infants with acute myeloid leukemia treated according to the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica 2002/01 protocol have an outcome comparable to that of older children. *Haematologica* 2014;99(8):e127–9. doi: 10.3324/haematol.2014.106526.
- Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al.; United Kingdom Childhood Leukemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011;155(3):366–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.
- Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11(6):543–52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
- Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B. et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118(3):761–9. doi: 10.1002/cncr.26190.
- Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J. et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011;29(3):310–5. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6829.
- Цаур Г.А. Молекулярно-биологическая диагностика и мониторинг минимальной остаточной болезни в лечении острых лейкозов у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. [Tsaour G.A. Molecular-biological diagnostics and monitoring of minimal residual disease in the treatment of acute leukemia in children of the first year of life. Thesis abstract of ... Ph. D. Med. Yekaterinburg, 2015. (In Russ.)].
- 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. doi: 10.1038/leu.2011.267.
- Andrade F.G., Noronha E.P., Brisson G.D. et al.; Brazilian Study Group of Childhood Acute Myeloid Leukemia (IMol-AMLBSG) as co-authors. Molecular Characterization of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: Results of a Multicentric Study in Brazil. *Arch Med Res* 2016;47(8):656–67. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.015.
- Løhmann J.A., Abrahamsson J., Ha S.Y. et al. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004. *Haematologica* 2016;101(11):1359–67. doi: 10.3324/haematol.2016.146175
- van Dongen J.J., Macintyre E.A., Gabert J.A. et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901–28. PMID: 10602411.
- Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2011;6(1):11–8. [Kalinina I.I., Shneyder M.M., Kirsanova N.P. et al. Clinical and genetic characteristics of acute myeloid leukemia with t(8;21) in children and results of therapy according to protocol AML-MM-2000. *Onkogematologiya = Oncogematology* 2011;6(1):11–8. (In Russ.)].
- Kaplan E., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53(282):457–81.
- Gooley T.A., Leisenring W., Crowley J., Storer B.E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18(6):695–706. PMID: 10204198.
- Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16(3):1140–54.
- Periclou A.P., Avramis V.I. NONMEM population pharmacokinetic studies of cytosine arabinoside after high-dose and after loading bolus followed by continuous infusion of the drug in pediatric patients with leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;39(1–2):42–50. PMID: 8995498.

Коррекция исполнительных функций и работы саккадической системы у детей с опухолями задней черепной ямки

В.Н. Касаткин¹, И.Д. Бородина¹, М.А. Шурупова^{1,2}, А.А. Дренёва^{1,3}, А.А. Рябова¹,
Е.В. Миронова¹, А.Ф. Карелин¹, А.Г. Румянцев¹

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

²Биологический факультет, кафедра высшей нервной деятельности ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12;

³Факультет психологии, кафедра методологии психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9

Контактные данные: Елизавета Викторовна Миронова elvmiroнова@mail.ru

Введение. Исполнительные функции (ИФ) можно рассматривать как взаимосвязанную группу когнитивных навыков, ответственных за целевое поведение, которая включает в себя как высшие, так и низшие функции. К высшим функциям относятся ингибирование, переключаемость, когнитивная гибкость, планирование, рабочая память и решение проблем. Нижний уровень ИФ — это скорость процессинга и когнитивная эффективность/беглость, которые обслуживают высшие ИФ.

Снижение показателей ИФ и замедление процессинга у пациентов, получавших комплексную терапию при опухолях задней черепной ямки, приводят к ухудшению качества жизни и социального функционирования. Предполагается, что нарушения ИФ и процессинга связаны с неточностями в работе саккадической системы.

Материалы и методы. В пилотном исследовании участвовали 5 пациентов в возрасте 10–14 лет с опухолями черепной ямки, находившихся на реабилитации и получавших комплекс аппаратной коррекции с применением приборов Dynavision D2 и Neurotracker, направленный на модифицирование ИФ и процессинга. Две диагностические сессии, проводимые методами айтрекинга и батареи CANTAB, оценивали состояние саккадической системы и ИФ до и после реабилитационного процесса.

Результаты. Первый опыт использования комплекса аппаратных методов коррекции ИФ продемонстрировал улучшение работы саккадической системы, несмотря на разнообразные нарушения зрительного анализатора, которые имели место у всех детей. Полученные результаты указывают на перспективные пути в решении этой актуальной проблемы.

Ключевые слова: исполнительные функции, опухоли задней черепной ямки, саккадическая система, процессинг, аппаратная коррекция, реабилитация, айтрекинг, Dynavision D2, Neurotracker, CANTAB

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-35-42

Correction of executive functions and the operation of the saccadic system in children with tumors of the posterior cranial fossa

V.N. Kasatkin¹, I.D. Borodina¹, M.A. Shurupova^{1,2}, A.A. Dreneva^{1,3}, A.A. Ryabova¹,
E.V. Mironova¹, A.F. Karelin¹, A.G. Rumyantsev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Biological Faculty, Department of Higher Nervous Activity, Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia; ³Faculty of Psychology, Department of Psychology Methodology, Lomonosov Moscow State University; 11, Bldg. 9 Mokhovaya St., Moscow, 125009, Russia

Rationale. Executive functions (EF) can be considered as interrelated group of cognitive skills responsible for target behavior, including both higher and lower functions. Higher functions include inhibition, switching, cognitive flexibility, planning, working memory and solving of problems. Lower level of EF is a speed of processing and cognitive effectiveness/fluency which serve EF. Decreasing of EF and slowing of processing at patients received complex therapy in case of tumors of posterior cranial fossa lead to decreasing of quality of life and social functioning. It is supposed that disorder of EF and processing are connected to inaccuracies of saccadic system.

Materials and methods. Five patients at age 10–14 years old with tumors of posterior cranial fossa were enrolled to this pilot study. These patients received rehabilitation and complex of hardware correction with the help of Dynavision D2 and Neurotracker equipment aimed to modify EF and processing. Two diagnostic sessions realized by itracking method and CANTAB battery to diagnose condition of saccadic system before and after rehabilitation process.

Results. First experience of usage of a complex of hardware methods for EF correction showed improvement of function of saccadic system despite of different disturbances of visual analyzer which were diagnosed at all children. These results indicate the promising ways in solving of this actual problem.

Key words: executive functions, tumors of the posterior cranial fossa, saccadic system, processing, instrumental correction, rehabilitation, eye-tracking, Dynavision D2, Neurotracker, CANTAB

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются самыми частыми солидными новообразованиями детского возраста. До 70 % опухолей у детей старше 3 лет располагаются инфратенториально в задней черепной ямке (ЗЧЯ) [1]. Использование современных технологий терапии позволяет добиться достижения продолжительной ремиссии у 60–70 % пациентов с данной патологией [2]. Однако сама локализация новообразований и агрессивность методов терапии приводят к стойкой инвалидизации в процессе лечения. До 90 % пациентов, излеченных от опухолей ЦНС, имеют нарушения со стороны высшей нервной деятельности, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы, при этом они на длительное время выпадают из социума [3, 4].

У детей, перенесших онкологическое заболевание, наблюдается снижение нейрокогнитивных функций: концентрации внимания, рабочей памяти, скорости процессинга, зрительного восприятия, исполнительных функций (ИФ) [5–8]. Нейрокогнитивные нарушения вызывают ограничения в ежедневной активности: в самообслуживании, учебе, профессиональной деятельности [5, 9, 10].

ИФ также являются предикторами академической успеваемости и социального функционирования [11–15]. У детей, перенесших опухоль головного мозга, снижение ИФ приводит к снижению качества жизни [16, 17]. Поэтому крайне необходимым является использование методик, направленных на коррекцию ИФ.

Предположительно, одним из подходов к улучшению ИФ является изменение работы саккадической системы. В ряде исследований было показано, что при поражениях областей червя и полушарий мозжечка возникают гиперметрические саккады, из-за которых взор достигает цели (стимула) посредством дополнительных корректировочных саккад [18, 19]. Предполагается, что при коррекции работы саккадической системы, т. е. при снижении объема дополнительных корректирующих, малоамплитудных, контекстно-неуместных саккад, можно ожидать улучшений ИФ как за счет уменьшения поступления нерелевантной информации через зрительный анализатор, так и за счет освобождения ресурсов реализации ИФ. В данной статье описан первый опыт применения комплекса аппаратных методов, направленных на повышение процессинга, улучшение зрительно-моторной координации (глаз–рука), повышение скорости ИФ (ингибирование, переключаемость, рабочая память),

улучшение фокуса зрительного внимания у детей, перенесших опухоли ЗЧЯ. Таким образом, данная коррекция может влиять и на работу саккадической системы.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включены 5 пациентов с опухолью ЗЧЯ (4 мальчика и 1 девочка) в возрасте от 10 до 14 лет (медиана – 11 лет), завершивших лечение по поводу основного заболевания. Медиана времени наблюдения после отмены терапии – 13 (4–66) мес.

Гистологический вариант опухоли, локализация опухолевого процесса в ЗЧЯ, распространенность опухолевого процесса (M-стадия), объем терапии и состояние опухолевого процесса на момент осмотра представлены в табл. 1.

Все пациенты имели различную патологию со стороны органов зрения, вызванную как осложнениями перенесенного лечения, так и интеркуррентной патологией: у всех 5 пациентов отмечался нистагм разной степени выраженности, у больных № 1 и № 5 имелось альтернирующее косоглазие и ослабление конвергенции, пациенты № 3 и № 5 страдали миопией средней степени (требовалась постоянная очковая коррекция) и имели монокулярный тип зрения, у пациента № 2 имелись нарушения проведения зрительной афферентации на кору по данным зрительно вызванных потенциалов, у пациента № 3 – трофическая язва роговицы, у пациента № 4 – лучевая катаракта обоих глаз, у пациента № 5 – частичная атрофия зрительных нервов.

Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии и онкологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, в котором больные находились на протяжении 1 мес. На рисунке представлен дизайн исследования.

Диагностическое обследование 1 Айттрекинг CANTAB	Коррекционное воздействие Dynavision D2 Cognisense	Диагностическое обследование 2 Айттрекинг CANTAB
3 дня	21 день	3 дня

Дизайн исследования
Study design

Таблица 1. Описание клинического состояния каждого пациента

Table 1. Description of the clinical state of each patient

Пациенты	Пол	Возраст на момент обследования	Возраст на момент заболевания	Диагноз	Локализация	М-стадия	Объем терапии	Время после завершения терапии	Состояние опухолевого процесса
№ 1	М	10 лет	8 лет	Медуллобластома	Левая гемисфера мозжечка и левый мостомозжечковый угол	М3 (спинной мозг)	О + О + О + ПХТ (и/т Мtx) + ЛТ с КСО (в. д.) с ХТ VCR + ПХТ	13 мес	Полный ответ, ремиссия
№ 2	М	14 лет	7 лет	Медуллобластома	Червь и 4-й желудочек	М3 (спинной мозг)	О + ЛТ с КСО (ст. д.) с ХТ VCR + ПХТ (протокол НИТ 2008)	66 мес	Полный ответ, ремиссия
№ 3	Д	11 лет	9 лет	Анапластическая эпендимома	Червь и 4-й желудочек	М0 (нет)	О + ПХТ + ЛТ (лок.) с ХТ VCR + ПХТ + МХТ + О (индивидуальный протокол)	12 мес	Полный ответ, ремиссия
№ 4	М	10 лет	8 лет	Невринома	Продолговатый мозг и краниовертебральный переход с паравертебральным распространением слева до С6	—	О + О + ЛТ (лок.)	13 мес	Остаточная опухоль, стабилизация болезни
№ 5	М	13 лет	11 лет	Медуллобластома	Червь и 4-й желудочек	Мх	О + ЛТ с КСО (ст. д.) с ХТ VCR + ПХТ	4 мес	Полный ответ, ремиссия

Примечание. М – мальчик; Д – девочка; О – операция; ПХТ – полихимиотерапия; и/т Мtx – интратекальное введение метотрексата; ЛТ – лучевая терапия; КСО (в. д.) – лучевая терапия с облучением ЗЧЯ + высокие дозы краниоспинального облучения; ХТ VCR – химиотерапия винкристином; ЛТ с КСО (ст. д.) – лучевая терапия с облучением ЗЧЯ + стандартные дозы краниоспинального облучения; ЛТ (лок.) – лучевая терапия с локальным облучением ложа опухоли; МХТ – монохимиотерапия.

Методы диагностического обследования

Диагностическое обследование проводилось в первые 3 дня при поступлении и в последние 3 дня перед выпиской. Оно включало в себя 2 вида исследований: метод видеоокулографической регистрации движения глаз (айтрекинг), диагностику скорости процессинга и ИФ при помощи аппаратных методик на приборе SANTAB.

Метод видеоокулографической регистрации движения глаз – метод айтрекинга. Производилось 2 замера глазодвигательной активности: при поступлении и при выписке пациента из реабилитационного центра.

Стимульные парадигмы. В исследовании использовались следующие тестовые парадигмы:

- тест «Удержание взора на точке»;
- тест «10 точек»;
- тест «Go/No-Go»;
- тест «Забор».

Детальное описание каждого теста и описание процедуры можно найти в статье S. Goldstein et al. [20].

Обработка результатов айтрекинга. Из получаемых координат положения зрачка программным алгоритмом ViewPoint Data Analysis™ выделялись фиксации и саккады, а также их параметры: длительность фиксаций, латентность саккад, амплитуда саккад и т. д.

Для диагностики ИФ и процессинга использовались методики из комплекта SANTAB [21]; подробное описание использованных методик представлено там же. Это компьютеризированная батарея когнитивных тестов, первая часть которой регистрирует латентное время ответа (т. е. время с момента предъявления зрительного паттерна до момента нажатия на экран или пресспада). Вторая часть тестов направлена на диагностику ИФ [22].

Используемые батареи нейропсихологических тестов SANTAB: MOT (Motor Screening, «Проба на зрительно-моторную координацию»), BLC (Big/Little

Circle, «Большой или маленький круг»), PRM (Pattern Recognition Memory, «Узнавание зрительных паттернов»), SSP (Spatial Span, «Объем зрительно-пространственной памяти»), SWM (Spatial Working Memory, «Пространственная рабочая память»), RVP (Rapid Visual Information Processing, «Быстрая обработка зрительной информации»).

Методы коррекционного воздействия

Dynavision D2 представляет собой рабочую плоскость 120 × 160 см, на которой концентрично расположены 64 световых индикатора. Индикаторы могут загораться и гаснуть в зависимости от выбранного режима работы. Задачей пациента при этом является как можно быстрее нажимать на подсвеченные индикаторы в соответствии с инструкцией.

Прибор Dynavision D2 направлен на тренировку зрительно-моторной координации, распределения и переключения внимания, быстроту реакции и увеличение темповых характеристик пациентов [23, 24].

В настоящем исследовании на тренажере Dynavision использовались 8 субтестов: «Простая зрительно-моторная реакция», «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией», «Ингибирование», «Цвет—рука», «Шифтинг», «Зрительное внимание», «Средняя линия 1», «Средняя линия 2».

Перечисленные субтесты дают возможность диагностировать и корректировать функции процессинга, зрительно-моторной интеграции, периферического внимания (все субтесты), распределенного внимания («Зрительное внимание»). Также осуществлялась коррекция ИФ: ингибирование («Ингибирование», «Средняя линия 2») и шифтинг («Цвет—рука», «Шифтинг»), программирование и контроль («Ингибирование», «Цвет—рука», «Шифтинг», «Зрительное внимание», «Средняя линия 1», «Средняя линия 2»).

Продолжительность 1 занятия составляла от 10 до 15 мин.

Neurotracker CogniSense Neuro C3 представляет собой 3D-экран, на котором перемещаются 8 шариков. Задачей пациента является в течение нескольких секунд удерживать во внимании 3 целевых шарика, которые вначале подсвечиваются другим цветом, а затем приобретают тот же цвет, что и 5 других. Занятия на тренажере корректируют функции памяти, концентрации внимания и развитие таких характеристик внимания, как длительное удерживание и распределение [25].

Продолжительность 1 занятия составляла от 10 до 15 мин.

Результаты исследования

Пациент № 1 прошел 10 коррекционных занятий на тренажерах Dynavision и Neurotracker.

Результаты, полученные методом айтрекинга. У пациента во втором замере улучшилась стабильность удержания в тесте «Удержание взгляда на точке»; в тесте на переключение зрительного внимания «Go/No-Go» уменьшилось число корректировочных саккад, снизилась латентность релевантных саккад; в тесте зрительного подсчета «10 точек» снизились длина пути сканирования, число фиксаций и время выполнения задания; в тесте на формирование ритмических глазодвигательных паттернов «Забор» пациент смог обвести 1 паттерн (табл. 2).

Результаты, полученные методом CANTAB. У пациента уменьшилось латентное время ответа, улучшилась функция переключаемости. Выросли показатели как непосредственной, так и отсроченной памяти (табл. 3).

Результаты коррекционной сессии. По результатам 10 занятий на тренажере Dynavision была выявлена положительная динамика по субтестам «Простая зрительно-моторная реакция» и «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией», которая заключалась в постепенном снижении среднего времени реакции от первого к последнему занятию (табл. 4).

Пациент № 2 прошел 5 коррекционных занятий на тренажерах Dynavision и Neurotracker.

Результаты, полученные методом айтрекинга. У пациента во втором замере улучшилась стабильность удержания в тесте «Удержание взгляда на точке»; в тесте «Go/No-Go» увеличился коэффициент выполнения задания; в тесте «10 точек» снизились длина пути сканирования и число фиксаций; в тесте «Забор» пациент смог обвести 3 паттерна (см. табл. 2).

Результаты, полученные методом CANTAB. У пациента уменьшилось латентное время ответа, увеличились показатели как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения. Увеличился объем рабочей памяти, а также процент правильного реагирования на стимул (см. табл. 3).

Результаты коррекционной сессии. После серии из 5 коррекционных занятий на тренажере Dynavision было обнаружено снижение показателей среднего времени реакции по субтестам «Простая зрительно-моторная реакция», «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией» и «Ингибирование» (см. табл. 4). На тренажере Neurotracker было также выявлено значительное повышение общего результата (табл. 5).

Пациент № 3 прошел 8 коррекционных занятий на тренажерах Dynavision и Neurotracker.

Результаты, полученные методом айтрекинга. У пациента во втором замере улучшилась стабильность удержания в тесте «Удержание взгляда на точке»; в тесте «Go/No-Go» увеличился коэффициент выполнения задания, повысилась точность первой релевантной саккады, снизилась латентность релевантных саккад; в тесте «10 точек» снизились длина пути

Таблица 2. Окуломоторные параметры при выполнении тестов всеми пациентами в обоих замерах

Table 2. Oculomotor parameters in the performance of tests by all patients in both measurements

Название теста	Окуломоторный параметр	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 5	
		I замер	II замер								
Удержание взгляда на точке	Дисперсия координат взгляда, пкс/с	110,06	91,94	63,09	38,83	37,71	27,35	45,61	32,56	56,58	38,62
Go/No-Go	Коэффициент выполнения задания, %	81,18	62,51	55	70,37	62,51	75,67	69,23	87,18	64,1	82,86
	Точность первой релевантной саккады, %	109,91	93,47	—	111,86	134,08	121,7	117,21	—	226,25	152,74
	Корректирующие релевантные саккады, %	18,18	8,33	—	11,11	23,01	31,58	30,01	—	59,26	47,62
	Латентность релевантной саккады, мс	486,81	471,64	—	506,51	648,71	582,64	471,14	—	616,51	545,81
10 точек	Длина пути сканирования, градус	141,57	127,97	—	—	196,22	102,95	124,38	144,17	246,41	200,25
	Количество фиксации	18	16	32	27	26	17	16	19	19	14
	Время выполнения задания, с	8,01	7,09	13,58	13,31	8,66	6,99	8,49	6,69	8,89	7,75
Забор	Количество обведенных паттернов	0	1	0	3	1	3	0	—	0	0

Таблица 3. Результаты, полученные при выполнении тестов SANTAB всеми пациентами в обоих замерах

Table 3. The results obtained during the performance of SANTAB tests by all patients in both measurements

	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 5	
	I замер	II замер								
MOT	1300 мс	1200 мс	1065 мс	832 мс	1700 мс	1300 мс	1136 мс	891 мс	1700 мс	1300 мс
BLC	95 %	100 %	100 %	100 %	20 %	100 %	80 %	100 %	100 %	100 %
PRM	95 %	99 %	54 %	85 %	60 %	91 %	95 %	95 %	95 %	99 %
PRM	33	75	66	83	85	96	83	85	33	76
SSP	4 ед	4 ед	3 ед	5 ед	5 ед	5 ед	6 ед	6 ед	4 ед	5 ед
SWM	50 ошибок	22 ошибки	90 ошибок	70 ошибок	85 ошибок	70 ошибок	15 ошибок	14 ошибок	38 ошибок	21 ошибка
RVP	5 %	7 %	66 %	91 %	66 %	91 %	88 %	95 %	100 %	100 %

сканирования, число фиксации и время выполнения задания; в тесте «Забор» пациент смог обвести 3 паттерна (см. табл. 2).

Результаты, полученные методом SANTAB. У пациента выявлено уменьшение латентного времени ответов. Улучшилась функция переключаемости. Произошло увеличение как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения стимулов (см. табл. 3).

Результаты коррекционной сессии. По результатам 8 занятий на тренажере Dynavision пациент показал положительную динамику по субтестам «Простая

зрительно-моторная реакция» и «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией», проявившуюся в снижении среднего времени реакции (см. табл. 4).

Пациент № 4 прошел 8 коррекционных занятий на тренажерах Dynavision и Neurotracker.

Результаты, полученные методом айтрекинга. У пациента во втором замере улучшилась стабильность удержания в тесте «Удержание взгляда на точке»; в тесте «Go/No-Go» увеличился коэффициент выполнения задания; в тесте «10 точек» снизилось время выполнения задания (см. табл. 2).

Таблица 4. Результаты, полученные при выполнении субтестов тренажера Dynavision D2 всеми пациентами на первом и последнем замерах
Table 4. The results obtained in the performance of the Dynavision D2 simulator subtests by all patients at the first and last measurements

Субтест	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 5	
	I замер	II замер								
1	2,22	1,76	2	1,54	2,86	2	1,5	1,11	2,14	1,94
2	2,4	1,88	1,5	1,36	1,94	1,82	1,15	1	2,14	2
3	1,68	1,67	2,18	1,56	1,63	1,65	1,07	1,11	1,53	2,15
4	2,28	1,84	1,68	1,3	2,33	1,94	1,34	1,08	2,39	2,04
5	–	–	2,29	1,87	–	–	1,68	1,28	2,15	2,84
6	1,41	2,03	2,5	1,72	–	–	0,99	0,95	1,99	2,83
7	1,94	2,31	1,92	1,46	2,14	2	1,46	0,95	2,31	2,4
8	2	2,22	2,22	2	2,14	2,14	1,71	1,5	2,4	2,86

Таблица 5. Результаты тестов в режиме “Core” тренажера Neurotracker у всех пациентов на первом и последнем замерах
Table 5. The results of tests in the “Core” mode of the Neurotracker simulator in all patients on the first and last measurements

	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 5	
	I замер	II замер								
Режим “Core”	1,22	1,83	0,23	0,49	–	–	2,76	2,44	0,22	0,43

Результаты, полученные методом SANTAB. У пациента уменьшилось латентное время ответа, улучшилась функция переключаемости. Также уменьшилось количество ошибок в последовательностях и увеличился процент правильного реагирования на стимул (см. табл. 3).

Результаты коррекционной сессии. Коррекционная серия из 8 занятий на тренажере Dynavision показала значительное улучшение показателей среднего времени реакции в следующих субтестах: «Простая зрительно-моторная реакция», «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией», «Средняя линия 1» и «Средняя линия 2» (см. табл. 4).

Пациент № 5 прошел 7 коррекционных занятий на тренажерах Dynavision и Neurotracker.

Результаты, полученные методом айтрекинга. У пациента во втором замере улучшилась стабильность удержания в тесте «Удержание взгляда на точке»; в тесте «Go/No-Go» увеличился коэффициент выполнения задания, повысилась точность первой релевантной саккады, снизилась латентность релевантных саккад и число релевантных корректирующих саккад; в тесте «10 точек» снизились длина пути сканирования, число фиксаций и время выполнения задания (см. табл. 2).

Результаты, полученные методом SANTAB. У пациента уменьшилось латентное время ответа, увеличилось непосредственное и отсроченное воспроизведение стимулов (более чем в 2 раза). Увеличилось количество элементов, удерживаемых в рабочей памяти (см. табл. 3).

Результаты коррекционной сессии. После серии из 7 занятий на тренажере Dynavision пациент продемонстрировал снижение среднего времени реакции по таким субтестам, как «Простая зрительно-моторная реакция», «Сенсомоторная реакция с ритмической стимуляцией», «Цвет–рука» и «Шифтинг» (см. табл. 4).

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования, повторные диагностические замеры выявили увеличение показателей зрительно-моторной интеграции и координации, ИФ и глазодвигательных функций. Положительная динамика исследованных показателей может быть связана с коррекционными мероприятиями, проводимыми на нейрокогнитивных тренажерах Dynavision и Neurotracker. Сходные данные были получены и в других исследованиях [25, 26]. Мы предполагаем, что в соответствии с ранее описанной гипотезой, коррекционная программа повлияла на

уменьшение объема саккадических движений (корректирующих саккад, малоамплитудных и др.), что привело к улучшению ИФ.

Кроме того, в проведенном исследовании было показано, что методами айтрекинга и SANTAB можно объективно выявить динамику широкого ряда нейрокогнитивных показателей, таких как зрительная рабочая память, скорость процессинга, произвольное внимание, зрительно-моторная координация, формирование ритмических моторных актов. Описанные методы также использовались как диагностические в нескольких исследованиях [26–29]. Обращает на себя внимание тот факт, что наличие у пациентов широкого спектра патологии со стороны зрительного анализатора не явилось препятствием для диагностики и коррекционной работы по указанным методикам.

Выводы

Уникальность данного исследования заключается в описании и получении результатов на впервые использованном в нашей стране программно-аппаратном комплексе нейрокогнитивных тренажеров, состоящих из диагностических и коррекционных методик.

Для подтверждения статистической достоверности полученных результатов необходимо дополнительное проведение контролируемых исследований с большим объемом выборки, однако представленное кейсовое исследование показывает перспективность данного направления работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kühl 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, 2004. Pp. 314–330.
2. Packer R.J., MacDonald T., Vezina G. Central nervous system tumors. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):121–45. doi: 10.1016/j.pcl.2007.10.010.
3. Aziz N.M. Long-term survivorship: late effects. In: Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 2nd ed. Berger A.M., Portenoy R.K. & Weissman D.E., eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2002. Pp. 1019–1033.
4. Anderson D.M., Rennie K.M., Ziegler R.S. et al. Medical and neurocognitive late effects among survivors of childhood central nervous system tumors. *Cancer* 2001;92(10):2709–19. PMID: 11745207.
5. Nathan P.C., Patel S.K., Dilley K. et al.; Children's Oncology Group Long-term Follow-up Guidelines Task Force on Neurocognitive/Behavioral Complications After Childhood Cancer. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(8):798–806. doi: 10.1001/archpedi.161.8.798.
6. Butler R.W., Haser J.K. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(3):184–91. doi: 10.1002/mrdd.20110.
7. Niendam T.A., Laird A.R., Ray K.L. et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2012;12(2):241–68. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5.
8. Makris N., Biederman J., Valera E.M. et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007;17(6):1364–75. doi: 10.1093/cercor/bhl047.
9. Gorin S.S., McAuliffe P. Implications of childhood cancer survivors in the classroom and the school. *Health Educ* 2009;109(1):25–48.
10. Herrmann D.S., Thurber J.R., Miles K., Gilbert G. Childhood leukemia survivors and their return to school: A literature review, case study, and recommendations. *J Appl Sch Psychol* 2011;7:252–75.
11. Biederman J., Monuteaux M.C., Doyle A.E. et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(5):757–66. doi: 10.1037/0022-006X.72.5.757.
12. Denckla M.B. A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. In: Lyon G.R. and Krasnegor N.A. (eds.). Attention, Memory, and Executive Function. Paul H. Brookes, Baltimore, MD. Pp. 263–277.
13. Isquith P.K., Crawford J.S., Espy K.A., Gioia G.A. Assessment of executive function in preschool-aged children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(3):209–15. doi: 10.1002/mrdd.20075.
14. Welsh M.C., Pennington B.F., Groisser D.B. A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Develop Neuropsychol* 1991;7(2):131–49.
15. Baron I.S. Neuropsychological evaluation of the child. NY: Oxford University Press, 2004.
16. Miller M., Hinshaw S.P. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *J Abnorm Child Psychol* 2010;38(3):315–26. doi: 10.1007/s10802-009-9369-2.
17. Nctson K.L., Ashford J.M., Skinner T. et al. Executive dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in pediatric brain tumor survivors. *J Neurooncol* 2016;128(2):313–21. doi: 10.1007/s11060-016-2113-1.
18. Thurtell M.J., Tomsak R.L., Leigh R.J. Disorders of saccades. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7(5):407–16. PMID: 17764631.
19. Filippopoulos F., Eggert T., Straube A. Effects of cerebellar infarcts on cortical processing of saccades. *J Neurol* 2013;260(3):805–14. doi: 10.1007/s00415-012-6708-y.
20. Goldstein S., Jack A., Naglieri J.A. Handbook of executive functioning. Springer Science + Business Media NY, 2014.
21. Касаткин В.Н., Бочавер К.А., Грушко А.И. и др. Исследование перцептивно-когнитивных функций спортсменов игровых видов спорта, их диагностика и коррекция. Методическое пособие. М.: ФМБА, 2014. [Kasatkin V.N., Bochaver K.A., Grushko A.I. et al. Research of perceptively-cognitive functions of sportsmen of game kinds of sports, their diagnostics and correction. Methodical manual. М.: ФМБА, 2014. (In Russ.)].
22. www.cambridgecognition.com.
23. Anisimov V., Shurupova M., Kasatkin V. The use of cognitive simulator in clinic patients with medulloblastoma and acute lymphoblastic leukaemia. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. Abstract book. 10th SIOP Asia Congress, 2016 May 25–28, Moscow, Russia. P. 19.
24. Faubert J., Allard R. Effect of visual distortion on postural balance in a full immersion stereoscopic environment. In: Stereoscopic Displays and Virtual Reality Systems XI, Proceedings of SPIE-IS & T Electronic Imaging. Woods A.J., Merrit J.O., Benton S.A., Bolas M.T. (eds.). SPIE 2004;5291:491–500.
25. Klavora P., Warren M. Rehabilitation of visuomotor skills in poststroke patients using the Dynavision apparatus. *Percept Mot Skills* 1998;86(1):23–30. doi: 10.2466/pms.1998.86.1.23.
26. Vesia M., Esposito J., Prime S.L., Klavora P. Correlations of selected psychomotor and visuomotor tests with initial Dynavision performance. *Percept Mot Skills* 2008;107(1):14–20. doi: 10.2466/pms.107.1.14-20.
27. Ismatullina V., Voronin I., Shelemetieva A., Malykh S. Cross-cultural Study of Working Memory in Adolescents. Third Annual International Conference “Early Childhood Care and Education” 2014;146:353–7.
28. Skaali T., Fosså S.D., Andersson S. et al. A prospective study of neuropsychological functioning in testicular cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(5):1062–70. doi: 10.1093/annonc/mdq553.
29. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Касаткин В.Н. Глазодвигательные корреляты динамики психофизиологических и когнитивных нарушений у пациентов с медуллобластомой. Детская и подростковая реабилитация 2016;27(2):50–6. [Shurupova M.A., Anisimov V.N., Kasatkin V.N. Oculomotor correlates of dynamics of psychophysiological and cognitive impairments in patients with medulloblastoma. Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya = Child and Adolescent Rehabilitation 2016;27(2):50–6. (In Russ.)].

Врожденные опухоли центральной нервной системы. Обзор литературы и собственный опыт

Э.В. Кумирова¹, С.С. Озеров¹, Е.А. Сальникова¹, Л.А. Хачатрян¹, Г.В. Терещенко¹,
А.В. Пшонкин¹, А.Е. Самарин¹, И.Д. Бородин¹, В.В. Емцова¹, Л.И. Папуша¹, Ж.С. Супик¹,
А.П. Эктова¹, И.Э. Гербек², А.И. Карачунский¹, А.Г. Румянцев¹

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

²ОГБУЗ «Областная детская больница»; Россия, 634009, Томская область, Томск, ул. Карла Маркса, 44;

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

В статье представлен обзор литературы о состоянии проблемы диагностики и лечения врожденных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Онкологическая настороженность и информированность специалистов, курирующих беременных, рожениц и детей раннего возраста, особенности диагностики и уровень технологической помощи детям с врожденными опухолями ЦНС определяют выживаемость и прогноз заболевания. Современные методы диагностики и лечения позволяют достичь удовлетворительных результатов у данной категории больных. В команду ведения пациентов и семей обязательно привлечение паллиативного специалиста, особенно в случаях выявления некурабельных опухолей. Приведены собственные клинические наблюдения больных с врожденными опухолями ЦНС.

Ключевые слова: дети, врожденные опухоли центральной нервной системы, химиотерапия, опухолеассоциированные синдромы, тератомы, папилломы сосудистого сплетения, медуллобластомы, паллиативная помощь

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-43-50

Congenital tumors of the central nervous system. Review of literature and own experience

E. V. Kumirova¹, S. S. Ozerov¹, E. A. Salnikova¹, L. A. Khachatryan¹, G. V. Tereshchenko¹,
A. V. Pshonkin¹, A. E. Samarina¹, I. D. Borodina¹, V. V. Emtsova¹, L. I. Papusha¹, Zh. S. Supik¹,
A. P. Ektova¹, I. E. Gerbek², A. I. Karachunskiy¹, A. G. Rumyantsev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Regional Children's Hospital; 44 Karl Marx St., Tomsk, Tomsk Region, 634009, Russia

The article presents a review of the literature on the state of the problem of diagnosis and treatment of congenital central nervous system (CNS) tumors in children. Oncological alertness and awareness of specialists supervising pregnant women, parturient women, and young children, diagnostic features and the level of technological assistance to children with congenital CNS tumors determine the survival and prognosis of the disease. Modern methods of diagnosis and treatment make it possible to achieve satisfactory results in this category of patients. In the management team of patients and families, it is necessary to involve a palliative specialist, especially in cases of detection of non-curable tumors. Own clinical observations of patients with congenital CNS tumors are presented.

Key words: children, congenital central nervous system tumors, chemotherapy, tumor associated syndromes, teratomas, vascular plexus papillomas, medulloblastomas, palliative care

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают 17-е место по уровню заболеваемости [1–4]. В 2015 г. в России было выявлено 8896 первичных больных с опухолями ЦНС, в том числе 655 детей в возрасте до 17 лет [5]. В США ежегодно диагностируется 2000 новых случаев опухолей ЦНС у пациентов в возрасте до 20 лет, в Великобритании – 563 больных в возрасте до 19 лет [2, 4]. 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) [1–3]. Врожденные опухоли ЦНС еще более редкое явление [6–10]. В этой статье мы хоте-

ли бы акцентировать важность онкологической настороженности со стороны всех служб, работающих с беременными, роженицами и детьми неонатального и раннего возраста. По разным литературным данным, среди общей когорты больных с опухолями ЦНС врожденные опухоли составляют от 0,5 до 5 % [11–14]. А среди всех врожденных опухолей – от 3 до 11 % [15, 16], следуя за нейробластомами, опухолями мягких тканей, лейкозами.

По гистологической принадлежности среди врожденных опухолей ЦНС преобладают глиомы, эпендимомы и медуллобластомы [14, 15, 17]. Необходимо отметить, что у детей до года встречаются

фактически все морфологические формы опухолей. Однако в связи с опубликованной в 2016 г. новой классификацией опухолей ЦНС и появлением новых гистомолекулярных диагнозов, частота этих презентаций может быть пересмотрена. Так, появились совершенно новые варианты опухолей ЦНС, которые диагностируются у детей раннего возраста, например эмбриональная опухоль с многослойными розетками (ETMR), раньше они маскировались под совершенно другие нозологические варианты (глиобластомы, медуллобластомы, примитивные нейроэктодермальные опухоли и проч.) [18].

В 1964 г. G.B. Solitaire и M.R. Krigman были разработаны критерии врожденных опухолей ЦНС [19], которые зависят от времени обнаружения новообразования у ребенка, а в 1986 г. проведена их модификация [17]:

- определенно (definitely) врожденная опухоль — презентация клинической симптоматики с рождения (или в течение первых 6 недель жизни);
- вероятно (probably) врожденная опухоль — презентация в течение первой недели (или первых 6 месяцев) жизни;
- возможно (possibly) врожденная опухоль — презентация в первые несколько (или 12) месяцев жизни.

Ранние публикации свидетельствуют о том, что врожденные опухоли ЦНС являлись фатальным состоянием. Так, по данным L.H. Arnstein et al., врожденные опухоли ЦНС редко диагностировались при жизни [20]. В 1973 г. опубликованы данные о смертности от опухолей ЦНС, которая составляет 5 % всех неонатальных смертей [21]. В 1999 г. было показано, что пациенты с опухолью ЦНС в 13 % случаев рождаются мертвыми, в 24 % наблюдений погибают на первой неделе жизни, а в 83 % — в первые 4 года [22]. Также было показано, что врожденная тератома является фатальным заболеванием, а папилломы сосудистого сплетения имеют наилучший прогноз [10, 23–25]. В дальнейшем публикации о прогнозе постепенно улучшались и в 2002 г. появились данные о 28 % выживаемости [26]. Вместе с этим известно, что общая выживаемость (ОВ) детей с опухолями ЦНС составляет примерно 60 %, в последние десятилетия она увеличилась с 30 до 60 %, а при некоторых вариантах и до 100 % [27]. Это произошло в результате внедрения в практику новых методик морфологической, молекулярно-генетической, лучевой диагностики, а также применения высокотехнологичных операций, безопасных методик лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии, в отношении врожденных опухолей улучшилась пренатальная и постнатальная диагностика, также разрабатывается лечебная тактика.

Соотношение мальчиков и девочек с врожденными опухолями ЦНС составляет 4:3 (как и во всех других возрастных группах) [17]. По локализации чаще

все они диагностируются супратенториально [16, 23].

Прогноз у пациентов с врожденными опухолями ЦНС в настоящее время определяется гистологическим и/или молекулярным вариантом опухоли, ее размерами, распространенностью, локализацией, наличием у пациента опухолеассоциированного синдрома, а также возможностью терапевтического воздействия на опухоль — хирургического лечения и/или полихимиотерапии (ПХТ).

Необходимо отметить, что 50 % опухолей ЦНС у детей связаны с germline-мутациями (мутациями в зародышевых клетках), т. е. с опухолеассоциированными синдромами [1] (табл. 1). В связи с этим при подозрении на такие синдромы необходимо выполнять исследования на врожденные мутации и исследовать не только саму опухоль, но и кровь пациента.

Подходы в диагностике врожденных опухолей ЦНС у детей имеют некоторые отличия от диагностических подходов, используемых у пациентов старшего возраста [10, 30]. Прогноз и успех лечения целиком зависят от наличия технологических возможностей, профессиональной подготовленности и онкологической настороженности специалистов, работающих в перинатальной службе (акушеров-гинекологов, специалистов ультразвуковой диагностики, неонатологов, педиатров), ведущих беременных женщин и курирующих рожениц постнатально, а также от возможности привлечь нейроонколога и нейрохирурга к выработке тактики совместного перинатального ведения такой беременной и новорожденного. Время постановки диагноза (в пренатальный и постнатальный периоды) играет очень важную роль в прогнозе для каждого конкретного пациента. На любом сроке обнаружения подозрения на врожденную опухоль ЦНС помощь может быть оказана и ее объем зависит от конкретной ситуации.

Как известно, клиническая симптоматика при новообразованиях ЦНС зависит от локализации опухоли, степени выраженности окклюзионной гидроцефалии и возраста ребенка [31]. Симптомы у детей раннего возраста могут быть минимальными. Это зависит от некоторых особенностей строения черепа у плодов и детей раннего возраста, которые напрямую влияют на задержку своевременной диагностики врожденных опухолей ЦНС: пластичность костей черепа, отсутствие плотного соединения между ними, наличие естественных отверстий (большой и малый родничок, раскрытые швы). В связи с этим опухоли головного мозга у плодов и детей раннего возраста длительное время могут протекать бессимптомно, и в 75 % случаев у детей раннего и младшего возраста к моменту диагностики могут занимать 1/3 интракраниального объема [25, 31].

Таблица 1. Частота презентации врожденных опухолей ЦНС в зависимости от гистологии и наличия опухолеассоциированного синдрома

Table 1. Frequency of presentation of congenital CNS tumors depending on histology and presence of tumor-associated syndrome

№	Гистологический вариант	Частота	Опухолеассоциированный синдром
1	Тератома, в том числе спинного мозга	53 % [22]	—
2	Медуллобластома (тип SHH)	7,8 % [11]	50 % детей до 3 лет – синдром Горлина
3	Липома мозолистого тела	9 % [22]	Синдром Паи
4	ЕТМР [1, 18]	—	—
5	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО), в том числе спинного мозга	—	Сочетается с опухолью почки – рабдоид-синдром (RTPS, rhabdoid tumor predisposition syndrome) [1]
6	Инфантильная десмопластическая ганглиogliома	—	—
7	Краниофарингиома	5,6 % [22]	—
8	Глиобластома	14 % [22, 28]	Синдром Тюрко (ОВ – 13 % [1])
9	Папиллома сосудистого сплетения	7,9 % [6, 22]	Синдром Ли–Фраумени
10	Глиомы при туберозном склерозе (болезнь Бурневилля)	—	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы (ОВ – 50 %)
11	Астроцитомы, в том числе спинного мозга	6,9 % [11]	Нейрофиброматоз I типа
12	Глиомы зрительных путей низкой степени злокачественности	—	Синдром линейного неуса слюнных желез (Shimmelpenning-Feuerstein-Mims Syndrom) (KRAS/HRAS) [1]
13	Гемангиобластома спинного мозга	—	Синдром фон Гиппеля–Ландау [29]

Тем не менее ранняя диагностика возможна уже с пренатального периода. В 22 % случаев, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), развивается многоводие, в 61 % – макрокrania и быстрый рост окружности головы. Данная симптоматика может быть выявлена при УЗИ и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) плода уже во II–III триместре беременности или сразу после рождения (рис. 1).



Рис. 1. УЗИ плода с опухолью головного мозга на II триместре беременности [32]

Fig. 1. Ultrasonography of a fetus with a brain tumor in the second trimester of pregnancy [32]

В 21 % случаев беременность может закончиться выкидышем или мертворождением, в 32 % случаев роды могут быть преждевременными, с кесаревым сечением. В постнатальном периоде чаще всего выявляется макрокrania (67 %), очаговая симптоматика (судороги, наклон головы, опистотонус, дистония, проптоз, гипотонус, вертикальный нистагм, отек кожи головы, двигательные нарушения) встречается менее чем у 10 % больных, возможно развитие гидроцефалии с быстрым ростом окружности головы, выбухающий родничок, энцефалоцеле (рис. 2), общемозговая симптоматика (рвота), встречаются агенезия мозолистого тела или намета мозжечка, эпигнатус (тератома из твердого неба с распространением в полость черепа), а также снижение веса, отставание в развитии, регресс моторных навыков.



Рис. 2. Макрокrania и энцефалоцеле у новорожденного ребенка с тератомой головного мозга [32]

Fig. 2. Macrocrania and encephalocele in a newborn child with a teratoma of the brain [32]

В пренатальный период при выявлении опухоли и гидроцефалии проводят внутриутробный цефалосцентез для уменьшения водянки, и при сохраняющейся гидроцефалии выполняют родоразрешение на 34-й неделе гестации [33]. С 2016 г. такие оперативные вмешательства стали доступны и в России, в том числе и с установкой вентрикулоамниотического шунта при необходимости [34]. Данный подход позволяет уменьшить макрокранию у плода и пролонгировать беременность.

В постнатальном периоде применяются следующие стандартные подходы:

- шунтирующие операции: вентрикулоперитонеальное шунтирование [35], тривентрикулостомия;
- верификация гистологического варианта опухоли: биопсия и/или удаление опухоли;
- лечение с использованием в основном ПХТ в соответствии с гистологическим вариантом опухоли и выявленными факторами прогноза, ЛТ с 12-месячного возраста (например, при эпендимоммах), а также таргетная терапия.

Ранняя интеграция паллиативной помощи с момента обнаружения врожденной опухоли ЦНС у плода и/или ребенка в комплексном ведении больных должна предлагаться всем семьям, особенно при прогнозируемом отсутствии куративных подходов.

В постнатальной тактике при обследовании новорожденных и детей раннего возраста обязательными являются: измерение окружности головы (при повышении внутричерепного давления отмечается увеличение размеров головы – макроцефалия); консультация офтальмолога с обязательным осмотром глазного дна (отек на глазном дне, изменение сосудов, бледность дисков зрительных нервов). Кроме того, чрезвычайно важен мониторинг моторных навыков ребенка – их потеря или отсутствие динамики развития требует от невролога и педиатра внимания с назначением углубленных методов исследования, в том числе нейросонографии (в качестве скрининга у новорожденных и детей до 6 месяцев жизни) и МРТ головного мозга без и с контрастным усилением. При инфратенториальной локализации лидирующими ранними симптомами могут быть: беспокойство, снижение аппетита, головная боль и рвота в утреннее время, поздними – координаторные нарушения, спонтанный нистагм, гипотония мышц конечностей, стволовая симптоматика (мелкоразмашистый нистагм, диплопия, разная ширина глазных щелей, сглаженность носогубной складки, девиация языка, гнусавость голоса, поперхивание). При супратенториальной локализации заболевание чаще дебютирует очаговой симптоматикой: судороги, нарушение моторики и чувствительности, экзофтальм, диэнцефальная симптоматика (ожирение либо гипотрофия) и др.

Особое внимание следует уделить врожденным тератомам (рис. 3). Впервые они были описаны в 1864 г. немецким патологом E. Rindfleisch. Интракраниальные тератомы составляют 0,5–2,0 % всех интракраниальных опухолей и 50 % всех врожденных опухолей головного мозга (в первые 60 дней жизни). Тератомы, как правило, доброкачественные опухоли, содержащие элементы зародышевых эктодермы, мезодермы и энтодермы. Они развиваются из эмбриональных клеток, которые неправильно закладываются на 3-й неделе жизни. Наиболее часто врожденные тератомы локализуются супраселлярно в области полушарий, желудочков и гипоталамуса. По данным одних авторов, 1/3 плодов с антенатально диагностированными тератомами погибают внутриутробно, другие приводят данные о том, что 12 % пациентов выживают [26], а ОВ составляет 7,2 % в течение 1 года [36]. Тератомы считаются нечувствительными к ПХТ, поэтому единственным эффективным методом лечения является удаление опухоли хирургическими методами.

Еще одна группа опухолей, характерная для детского возраста, которая диагностируется в раннем возрасте (5–20 % случаев), – опухоли сосудистого сплетения. Причем папилломы встречаются чаще, чем карциномы. Они локализуются в основном в боковых желудочках, но могут быть обнаружены и в других отделах желудочковой системы. Характерна повышенная продукция ликвора, в связи с чем их наиболее частыми клиническими проявлениями будут макрокрания и гидроцефалия. Такие пациенты имеют наилучшие показатели выживаемости – 73 % (включая карциному), если получают адекватное лечение (удаление опухоли, ПХТ и/или ЛТ). В отношении хирургического лечения необходимо помнить, что оперативные вмешательства должны выполняться в специализированных центрах, причем с опытом проведения как высокотехнологичных нейрохирургических операций, так и последующего этапа лечения – ПХТ. Это обусловлено тем, что именно при этих опухолях имеется высокий риск интраоперационных фатальных кровотечений, и необходимо сопровождение нейроонколога, определяющего тактику ведения больного и владеющего техникой проведения ПХТ и разнообразной сопроводительной терапией у таких пациентов.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ежегодно получают лечение, консультации, обследования 800–1000 больных с опухолями ЦНС. С 2012 по 2016 г. в регистр включены 838 первичных пациентов с опухолями ЦНС. Среди них 19 (2,2 %) больных в возрасте до 1 года (табл. 2). Из них мальчиков – 12, девочек – 7. По гистологическому варианту пациенты распределились следующим образом: 6 (31,6 %) с анапластической эпендимомой, 4 (21 %) – с АТРО, 2 (10,5 %) – с медуллобластомой, 3 (15,7 %) – с десмопластической инфантильной ганглиоглиомой,

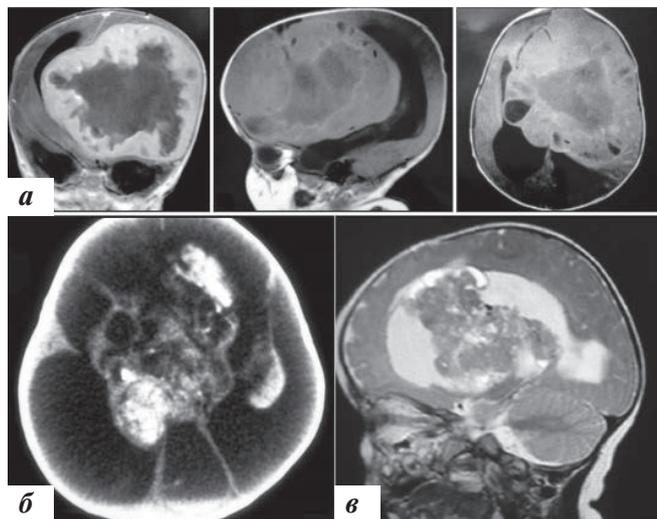


Рис. 3. а – МРТ и б – КТ головного мозга пациента с врожденной тератомой; в – МРТ головного мозга пациента с врожденной папилломой
Fig. 3. а – MRI and б – CT of the brain of the patient with congenital teratoma; в – MRI of the brain of a patient with congenital papilloma

3 (15,7 %) больных с атипической хориоидпапилломой, 1 (5,3 %) – с анапластической ганглиоглиомой. У 13 больных опухоль локализовалась супратенториально, у 6 – инфратенториально. Двум больным диагноз врожденной опухоли был установлен до достижения 6-недельного возраста, 5 пациентам – до 6 месяцев, 12 – до 12 месяцев. Все пациенты были оперированы: 7 (37 %) выполнено удаление опухоли, остальным проведено оперативное вмешательство в объеме биопсии. Десяти (52,6 %) больным оперативное вмешательство выполнено в федеральных центрах, остальным – в региональных клиниках. Четырём (21 %) пациентам проведено комплексное лечение (операция + ПХТ + ЛТ), 6 (31,6 %) больным – комбинированное (операция + ПХТ), 7 (36,8 %) – только оперативное лечение. При анализе катамнеза: живы 10 (52,6 %) больных, умерло 4 (21 %), потеряны из-под наблюдения 5 (26 %) пациентов. Сроки жизни больных – от 5 мес до 8 лет, с медианой продолжительности жизни 51 (4 года 3 мес) мес.

Приведем 2 случая из нашей практики.

Случай № 1. Мальчик. Симптомы заболевания со 2-й недели жизни: рвота, прирост окружности головы. В месячном возрасте осмотрен неврологом: голова гидроцефальной формы 42 см, выбухание большого родничка, без пульсации мозга, симптом Грефе, двигательные автоматизмы не вызываются (хоботковый, Бабкина, хватательный и др.), тетрапарез. МРТ: объемное образование мозжечка в виде «гроздьев винограда», компримирует 4-й желудочек, накапливает контрастное вещество. Гидроцефалия. Консультация окулиста: глазные яблоки отведены вниз, расходящееся косоглазие. Глазное дно: диски зрительного нерва серые, границы ступева-

ны, артерии узкие, вены расширены. Консультация кардиолога: множественные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, легочная гипертензия). Операция по месту жительства – вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ). Операция в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: эндоскопическая биопсия опухоли мозжечка и 4-го желудочка, ревизия ВПШ. Гистомолекулярный диагноз подтвержден в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и лаборатории клиники DKFZ (Хайделберг, Германия) с использованием методики метилирования ДНК (Illumina 450) k array, верифицирована медуллобластома типа SHH (инфантильный тип), моносомия хромосомы 10, MYCN, GLI2-негативная. Проведено 3 блока ПХТ (винкристин/циклофосфан/метотрексат/этопозид/цисплатин) по протоколу HIT-MED-2014 с интравентрикулярным и системным введением метотрексата. МРТ ЦНС без и с контрастным усилением – полный ответ после 2-го блока и увеличение образования после 3-го блока (в возрасте 8 месяцев) (рис. 4). Проведена “Second-look” операция – удаление вновь возникшего образования, гистологически опухолевого роста не выявлено. Ситуация расценена как неспецифическое накопление контрастного вещества. Проводится динамическое наблюдение и коррекция выявленных пороков развития.



Рис. 4. МРТ головного мозга пациента с врожденной медуллобластомой типа SHH до (а) и после (б) проведения ПХТ
Fig. 4. MRI of the brain of a patient with a congenital medulloblastoma type SHH before (a) and after (b) carrying out PCT

Случай № 2. Уплота мужского пола в 35 недель гестации по УЗИ выявлено увеличение размеров окружности головы, на 39-й неделе выполнено родоразрешение путем кесарева сечения. В роддоме макрокrania, гидроцефалия, судороги, десатурация, получал противосудорожную терапию. На 4-е сутки жизни выполнена МРТ головного мозга, выявлена опухоль 3-го желудочка, окклюзионная гидроцефалия. В ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на 23-е сутки жизни выполнено ВПШ справа, на 30-е сутки – биопсия опухоли. Гистологически верифицирована атипическая папиллома сосудистого сплетения. На 2-м месяце жизни, учитывая гистологический диагноз, выполнено тотальное удаление опухоли левого бокового и 3-го желудочка. МРТ ЦНС без и с контрастированием

Таблица 2. Характеристика больных с врожденными опухолями ЦНС

Table 2. Characteristics of patients with congenital CNS tumors

№	Пол	Гистология	Возраст на момент постановки диагноза (месяцы)	Локализация	Лечение	Исход	Продолжительность жизни
1	М	Анапластическая эпендимома	8	СТ	О	Ж	4,5 года
2	М	АТРО	10	ИТ	О + ПХТ	Ж	1 год 3 месяца
3	М	Анапластическая эпендимома	10	СТ	О + ПХТ + ЛТ	Ж	5 лет
4	Д	Анапластическая эпендимома	7	СТ	О + ПХТ	Выбыл	7 лет
5	М	Анапластическая эпендимома	11	ИТ	О + ПХТ + ЛТ	Выбыл	7 лет
6	М	АТРО	3	СТ	О + Н/Д	У	5 месяцев
7	М	Анапластическая эпендимома	7	ИТ	О + Н/Д	Ж	3 года 8 месяцев
8	Д	Медуллобластома	11	ИТ	О + ПХТ + ЛТ	У	6 лет 8 месяцев
9	М	Анапластическая эпендимома	11	СТ	О + ПХТ + ЛТ	У	8 лет
10	М	Медуллобластома	1	ИТ	О + ПХТ	Ж	9 месяцев
11	М	АТРО	10	ИТ	О + ПХТ	Ж	2 года
12	Д	Анапластическая ганглиogliома	5	СТ	О + ПХТ	Ж	5 лет
13	М	Десмопластическая инфантильная ганглиogliома	1	СТ	О	Ж	3 года
14	Д	Десмопластическая инфантильная ганглиogliома	3	СТ	О	Выбыл	3 года 3 месяца
15	Д	Десмопластическая инфантильная ганглиogliома	8	СТ	О	Выбыл	2 года 9 месяцев
16	М	Атипическая хориоидпапиллома	9	СТ	О	Выбыл	6 лет 2 месяца
17	Д	Атипическая хориоидпапиллома	2	СТ	О	Ж	4 года 10 месяцев
18	М	Атипическая хориоидпапиллома	2	СТ	О	Ж	4 года
19	Д	АТРО	11	СТ	О + ПХТ	У	1 год 4 месяца

Примечание. М – мальчик; Д – девочка; СТ – супратенториальная; ИТ – инфратенториальная; О – операция; Н/Д – нет данных; выбыл – потерял из под наблюдения; Ж – жив; У – умер.

не выявляет остатков опухоли и явных признаков метастазирования, сохраняется деформация желудочков за счет гидроцефалии. МРТ через 3 мес после операции не выявляет остатков опухоли, сохраняется гидроцефа-

лия, требующая коррекции (рис. 5). Клинически сохранен, начал гулить, стал спокойнее, уменьшились размеры головы на 3 см, улучшился аппетит.

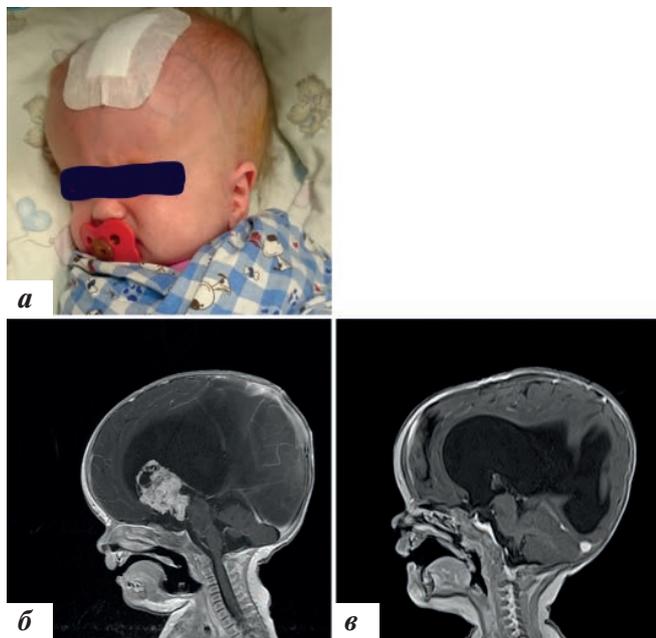


Рис. 5. Фото и МРТ головного мозга мальчика 6 месяцев с врожденной атипичной папилломой сосудистого сплетения 3-го и левого бокового желудочка: а – фотография (макрокrania); б – до операции; в – через 3 мес после операции, практически полное удаление опухоли
Fig. 5. Photo and MRI of the boy's brain for 6 months with congenital atypical papilloma of the vascular plexus of the 3rd and left lateral ventricle: а – photo (macrocrania); б – before surgery; в – 3 months after the operation, almost complete removal of the tumor

Заключение

Выживаемость пациентов с врожденными опухолями ЦНС улучшилась в последние годы в связи с внедрением новых технологий в пренатальной

и постнатальной диагностике, совершенствованием нейрохирургической техники, методик ПХТ и ЛТ. Залогом успешного лечения врожденных опухолей ЦНС являются как можно более раннее обнаружение опухоли и ведение роженицы и самого пациента в специализированных центрах, где возможно применение не только УЗИ, но и МРТ-диагностики у плода. Необходимо решение этических вопросов прерывания беременности при подозрении на некурабельную опухоль или ее пролонгация с помощью методик уменьшения макрокrania на 24–26-й неделе с последующим родоразрешением путем кесарева сечения. При подозрении на некурабельную врожденную опухоль необходима ранняя интеграция паллиативной помощи при ведении семьи и ребенка с врожденной опухолью, а также привлечение нейроонкологов и нейрохирургов с момента внутриутробной диагностики врожденной опухоли ЦНС. Необходимы поиск и внедрение дополнительных новых маркеров врожденных опухолей ЦНС для как можно более раннего их выявления в I триместре беременности: иммуногистохимических, серологических или генетических. Внедрение персонализированной геномной медицины за счет идентификации пациентов с предполагаемым потенциальным ответом на таргетную терапию. Необходимы разработка и внедрение в практику врачей-педиатров, неонатологов, детских онкологов стандартов ведения пациентов с врожденными опухолями ЦНС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karajannis M.A., Zagzag D. Molecular pathology of nervous system tumors. Biologycal stratification and targeted therapies. Springer Science + Business Media, NY, 2015.
2. Peris-Bonet R., Martínez-García 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. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.009.
3. Chiang C.H., Ellison D.W. Molecular pathology of paediatric central nervous system tumours. *J Pathol* 2017;241(2):159–72. doi: 10.1002/path.4813.
4. 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. doi: 10.1093/neuonc/nou223.
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
6. Manoranjan B., Provias J.P. Congenital brain tumors: diagnostic pitfalls and therapeutic interventions. *J Child Neurol* 2011;26(5):599–614. doi: 10.1177/0883073810394848.
7. Nejat F., Kazmi S.S., Ardakani S.B. Congenital brain tumors in a series of seven patients. *Pediatr Neurosurg* 2008;44(1):1–8. doi: 10.1159/000110655.
8. Oi S., Kokunai T., Matsumoto S. Congenital brain tumors in Japan (ISPN Cooperative Study): specific clinical features in neonates. *Childs Nerv Syst* 1990;6(2):86–91. PMID: 2340534.
9. Hwang S.W., Su J.M., Jea A. Diagnosis and management of brain and spinal cord tumors in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):202–6. doi: 10.1016/j.siny.2012.03.001.
10. Fleming A.J., Chi S.N. Brain tumors in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012;42(4):80–103. doi: 10.1016/j.cppeds.2011.12.002.
11. Wakai S., Arai T., Nagai M. Congenital brain tumors. *Surg Neurol* 1984;21(6):597–609. PMID: 6372141.
12. Матуев К.Б., Горельшев С.К., Лубнин А.Ю. и др. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста: отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2013;13(4). [Matuev K.B., Gorelyshev S.K., Lubnin A.Yu. et al. Brain tumors in infants: long-term outcome of surgical and comprehensive treatment. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* = *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation* 2013;13(4). (In Russ.)].
13. Kim J.H., Duncan C., Manuelidis E.E. Congenital cerebellar medulloblastoma. *Surg Neurol* 1985;23(1):75–81. PMID: 3964981.
14. Матуев К.Б., Горельшев С.К., Лубнин А.Ю. Клинические рекомендации. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста – клиника, диагностика и хирургическое лечение. М., 2015. 19 с. [Matuev K.B., Gorelyshev S.K., Lubnin A.Yu. Clinical recommendations. Brain tumors in infants – a clinic, diagnosis and surgical treatment. М., 2015. 19 p. (In Russ.)].
15. Borch K., Jacobsen T., Olsen J.H., Hirsch F., Hertz H. Neonatal cancer in Denmark 1943–1985. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9(3):209–16. PMID: 1524999.
16. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(1):7–9. doi: 10.1002/mpo.10153.
17. Ellams I.D., Neuhäuser G., Agnoli A.L. Congenital intracranial neoplasm. *Childs Nerv Syst* 1986;2(4):165–8. PMID: 3779676.
18. 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. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
19. Solitaire G.B., Krigman M.R. Congenital intracranial neoplasm. A case report and review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964;23:280–92. PMID: 14137675.
20. Arnstein L.H., Boldrey E., Naffziger H.C. A case report and survey of brain tumors during the neonatal period. *J Neurosurg* 1951;8(3):315–9. doi: 10.3171/jns.1951.8.3.0315.
21. Avery G.B. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Lippincott, Philadelphia, 1975. Pp. 675–685.
22. Rickert C.H. Neuropathology and prognosis of foetal brain tumours. *Acta Neuropathol* 1999;98(6):567–76. PMID: 10603031.
23. Raimondi A.J., Tomita T. Brain tumors during the first year of life. *Childs Brain* 1983;10(3):193–207. PMID: 6603338.
24. Tamura H., Kury G., Suzuki K. Intracranial teratomas in fetal life and infancy. *Obstet Gynecol* 1966;27(1):134–41. PMID: 5948051.
25. Sugimoto M., Kurishima C., Masutani S., Tamura M., Senzaki H. Congenital Brain Tumor within the First 2 Months of Life. *Pediatr Neonatol* 2015;56(6):369–75. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.04.004.
26. Isaacs H. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 2002;27(5):333–42. PMID: 12504200.
27. http://wikipedia.moesalih.com/Brain_tumor#Children.
28. Brat D.J., Shehata B.M., Castellano-Sanchez A.A. et al. Congenital glioblastoma: a clinicopathologic and genetic analysis. *Brain Pathol* 2007;17(3):276–81. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00071.x.
29. Roig M., Balleca M., Navarro C. et al. Congenital spinal cord haemangioblastoma: another cause of spinal cord section syndrome in the newborn. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51(8):1091–3. PMID: 3216212.
30. Lee T.C., Olutoye O.O. Evaluation of the prenatally diagnosed mass. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):185–91. doi: 10.1016/j.siny.2012.02.008.
31. Матуев К.Б., Хухлаева Е.А., Мазеркина Н.А. и др. Клинические особенности опухолей головного мозга у детей грудного возраста. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2013;3:63–72. [Matuev K.B., Khukhlaeva E.A., Mazerkina N.A. et al. Clinical features of brain tumors in infants. *Neirohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta* = *Pediatric Neurosurgery and Neurology Research* 2013;3(37):63–72. (In Russ.)].
32. Păduraru L., Scripcaru D.C., Zonda G.I., Avasiloaiei A.L., Stamatini M. Early intrauterine development of mixed giant intracranial teratoma in newborn: a case report. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56(2 Suppl):851–6. PMID: 26429185.
33. Cavalheiro S., Moron A.F., Hisaba W., Dastoli P., Silva NS. Fetal brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7–8):529–36. doi: 10.1007/s00381-003-0770-9.
34. Курцер М.А., Притыко А.Г., Петраки В.Л. и др. Фетальная нейрохирургия гидроцефалии плода с успешным оперативным лечением в постнатальном периоде. <http://nrcmed.ru/wp-content/uploads/2016/06/Fetalnaya-hirurgiya-gidro-tsefalii-ploda.pdf>. [Kurtser M.A., Prityko A.G., Petraki V.L. et al. Fetal neurosurgery of fetal hydrocephalus with successful operative treatment in the postnatal period. <http://nrcmed.ru/wp-content/uploads/2016/06/Fetalnaya-hirurgiya-gidrotsefalii-ploda.pdf>. (In Russ.)].
35. Shamji M.F., Vassilyadi M., Lam C.H., Montes J.L., Farmer J.P. Congenital tumors of the central nervous system: the MCH experience. *Pediatr Neurosurg* 2009;45(5):368–74. doi: 10.1159/000257526.
36. Buetow P.C., Smirniotopoulos J., Done S. Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155(3):587–93. doi: 10.2214/ajr.155.3.2167004.

Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах

Н.Б. Кузьменко, А.Ю. Щербина

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

Контактные данные: Наталья Борисовна Кузьменко plunge@list.ru

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу генетически обусловленных заболеваний, вызванных дефектами более чем 300 различных генов. Современная классификация ПИД построена на основном патогенетическом механизме заболеваний, однако в большей мере опирается на наличие того или иного генетического дефекта. Таким образом, роль молекулярно-генетических методов обследования пациентов выходит на первый план и нередко определяет подходы к таргетной консервативной и куративной терапии ПИД. Несмотря на успешное использование новых терапевтических подходов, терапия внутривенными иммуноглобулинами остается актуальной для подавляющего большинства пациентов с ПИД.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, классификация, генетический дефект, таргетная терапия, внутривенный иммуноглобулин

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57

Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches

N.B. Kuzmenko, A.Yu. Shcherbina

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

Primary immune deficiencies (PID) are the heterogeneous group of genetically associated disorders developed due to defects of more than 300 different genes. Modern classification of PID based on main pathogenic mechanism of disease, but to a large extent relies on presence of any genetic defect. Thus, role of molecular and genetic methods of investigation of patients comes to the fore and often determines approaches to a target conservative or curative therapy of PIDs. Despite of successful application of new therapeutic approaches, therapy with the help of intravenous immune globulins remains actual for majority of patients with PID.

Key words: primary immunodeficiency, classification, genetic defect, targeted therapy, intravenous immunoglobulin

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу генетически обусловленных заболеваний [1], вызванных дефектами тех или иных компонентов иммунной системы. В настоящее время известно более 300 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИД [2]. Следствием этих генетических дефектов может быть патология целого органа иммуногенеза (например, гипоплазия тимуса при синдроме Диджорджи) [3] или субпопуляции клеток иммунной системы (например, отсутствие В-лимфоцитов при агаммаглобулинемии) [4]. Однако наиболее часто генетические дефекты приводят к более тонким, на первый взгляд, нарушениям — дефектам экспрессии рецепторов или белков, необходимых для проведения от них сигнала внутрь клетки. Тем не менее эти изменения нередко приводят к более тяжелым клиническим проявлениям (как, например,

отсутствие гамма-цепи рецептора интерлейкина при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности [5]).

Эра активного изучения ПИД началась в 50–60-е годы прошлого столетия, когда появился сам термин и были описаны первые варианты ПИД [6], расшифрованы некоторые механизмы их патогенеза [7], положено начало заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) [8] и проведена первая трансплантация стволовых клеток [9].

По мере расширения и усложнения классификации ПИД возникла необходимость в формулировке лабораторных и клинических критериев постановки тех или иных диагнозов. Эту задачу взяла на себя группа экспертов Европейского общества иммунодефицитов (ESID). Критерии наиболее распространенных ПИД представлены на сайте ESID [10], они являются

важным инструментом для практических иммунологов и врачей других специальностей и подвергаются регулярным обновлениям по мере расширения наших знаний о тех или иных иммунологических нозологиях.

Однако настоящий прорыв в изучении ПИД наступил с эрой активной расшифровки генетических дефектов ПИД в 80-х годах XX века [11–13]. Знание молекулярно-генетических основ ПИД позволило более точно осмыслить патогенез этих заболеваний, изменить подходы к лечению некоторых из них, а также со временем наложило отпечаток и на классификацию. Если более ранние классификации основывались в большей степени на клинических симптомах и результатах простых лабораторных исследований, то нынешняя классификация, предложенная Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) [14], в основном учитывает молекулярно-генетические дефекты при том или ином иммунодефиците. Это привело к тому, что некоторые состояния «перекочевали» из одной группы в другую. Так, гипер-IgM-синдром с дефектом CD40L долгое время принадлежал к группе гуморальных дефектов (с нарушением антителообразования), хотя давно было понятно, что это комбинированный ПИД и в основе его лежит в первую очередь дефект Т-лимфоцитов [15]. Кроме того, по мере описания новых дефектов классификация обогатилась целыми новыми разделами. Например, аутовоспалительные заболевания были выделены из дефектов врожденного иммунитета в отдельную группу по мере того, как приходило понимание многочисленности и генетического многообразия этих синдромов.

Текущая классификация [14] делит ПИД на 9 основных групп, большинство из которых в свою очередь подразделяются на подгруппы (таблица).

В классификации отражены важные закономерности генетических основ ПИД: множественность генетических дефектов при сходных клинических проявлениях заболевания (например, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность), и в то же время широкая фенотипическая вариабельность дефектов одного и того же гена (например, гена *WAS*), и даже иногда той же самой мутации гена, что связано не только с генетическими, но и эпигенетическими факторами. Классификация демонстрирует, что на сегодняшний день описаны генетические дефекты большинства компонентов иммунной системы, наследуемые аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно или Х-сцеплено. Большинство мутаций приводят к потере функции соответствующих генов, однако часть мутаций ведет к постоянной активации гена [16]. Таким образом, современная классификация не только систематизирует знания в области ПИД, но и предоставляет информацию, важную для их ранней диагностики. В свою очередь, понимание

механизмов патогенеза конкретного вида ПИД оказывает значительное влияние на терапевтические подходы.

Для большинства пациентов с количественным и/или качественным нарушением антителообразования (а это абсолютное большинство пациентов с ПИД) заместительная терапия ВВИГ является фундаментом их лечения, цель которого — предотвращение тяжелых инфекций (см. таблицу). Так, 20-летнее исследование М. Lucas et al. [17] показывает, что регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами значительно снижает частоту тяжелых пневмоний. Кроме того, в последние годы пришло понимание важности мониторинга претрансфузионного уровня IgG для адекватности заместительной терапии [18]. Поддержание претрансфузионного уровня IgG выше 5 г/л и коррекция дозы иммуноглобулина при его снижении значительно улучшают прогноз пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулином [18]. Уменьшение частоты эпизодов не только жизнеугрожающих, но и других инфекций, приводит к улучшению качества жизни больных, в том числе и за счет уменьшения госпитализаций и пропусков школы и работы по болезни [19].

Улучшение контроля над инфекциями при ПИД, в основном за счет заместительной терапии ВВИГ, привело к тому, что на первый план стали выходить аутоиммунные и воспалительные осложнения ПИД [20]. Открытия последних лет улучшили лечение этих осложнений при многих формах ПИД как за счет более точной постановки диагноза, так и за счет появления таргетных подходов к лечению определенных генетических дефектов. Примером может служить общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — разнородная группа заболеваний, объединенных по лабораторным признакам. В этой группе недооценена частота комбинированных иммунодефицитов, идентификация которых должна проводиться как можно раньше во избежание жизнеугрожающих осложнений [2]. Необычные оппортунистические инфекции, а также симптомы иммунной дисрегуляции должны наводить на мысль о наличии очерченного комбинированного иммунодефицита. Выделение таких пациентов среди тех, кому поставлен диагноз ОВИН, и исследование этих групп больных с помощью методов секвенирования нового поколения (new generation sequencing, NGS) привело в последние годы к выявлению нескольких моногенных заболеваний с многогранными и в чем-то пересекающимися фенотипами. Так, мутации гена *LRBA* (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) выявлены у пациентов с дефектами Т- и В-лимфоцитов, нарушением аутофагии и апоптоза, фенотипом гипогаммаглобулинемии и аутоиммунных проявлений, с началом заболевания в детском возрасте [21]. Активирующие мутации гена

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (начало)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (beginning)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
<i>Дефекты клеточного и гуморального звена</i>				
ТКИН Т-В+	<i>IL2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, CD3Z, CORO1A, DOCK2</i>	ХС, АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК в кратчайшие сроки Генная терапия при дефекте IL2RG
ТКИН Т-В–	<i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, PRKDC, Cernunnos, LIG4, AK2, ADA</i>	АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК в кратчайшие сроки Генная терапия при дефекте ADA1
Синдром Оменна	Гипоморфные мутации <i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, IL7RA, RMRP, ADA, DNA Ligase IV, IL2RG, AK</i>	АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, иммуносупрессивная терапия	ТГСК в кратчайшие сроки
Комбинированные дефекты (обычно менее тяжелые, чем ТКИН)	<i>CCD40LG, CD40, ICOS, CD3G, CD8A, ZAP70, TAP1, TAP2, TAPBP, B2M, CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP, ITK, MAGT1, DOCK8, RHOH, CTK4, TRAC, LCK, MALTI, CARD11, BCL10, IL21, IL21R, OX40, IKKBK, LRBA, CD27, MAP3K14, CTPS1</i>	ХС, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК
<i>Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями</i>				
Врожденная тромбоцитопения	<i>WAS, WIPF1</i>	ХС, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов	ТГСК
Дефекты репарации ДНК	<i>ATM, NBS1, BLM, DNMT3B, ZBTB24, PMF2, RNF168, MCM4</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	ТГСК
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями	Делеция 22q11.2, <i>TBX1, CHD7, SEMA3E, FOXP1</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП (по показаниям), терапия осложнений	Нет. Трансплантация тимуса – по показаниям
Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями	<i>RMRP, SMARCA1</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	ТГСК
Гипер-IgE-синдромы	<i>STAT3, SPINK5, PGM3</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	–
Врожденный дискератоз	<i>DKC1, NOLA2, NOLA3, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, TPP1, DCLRE1B, PARN</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ГКСФ, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты витамина В ₁₂ и метаболизма фолатов	<i>TCN2, SLC46A1, MTHFD</i>	АР	ВВИГ по показаниям, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, высокие дозы витамина В ₁₂ , фолатов	–
Ангидротическая эктодермальная дисплазия	<i>NEMO, IKBA</i>	ХС, АД	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты кальциевых каналов	<i>ORAI1, STIM1</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК (по показаниям)

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (продолжение)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (continuation)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Другие иммунодефициты	<i>SP110, POLE1, TTC7A, EPG5, PNP, HO1L1, HOIP1, CCB1, STAT5B</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Преимущественно гуморальные дефекты				
Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток	<i>BTK, IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3R1, TCF3</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток	<i>CD19, CD81, CD20, CD21, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TWEAK, NFKB2, TRNT1, MOGSI, TTC37</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток	<i>AICDA, UNG, INO80, MSH6</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток	<i>PIK3p110, PIK3R1</i> , делеции или мутации 14q32, <i>Kappa</i> (константный ген), <i>CADD11</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), ингибиторы янус-киназ, сиролимус, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
ПИД с иммунной дисрегуляцией				
Семейный гемофагocитарный лимфогиcтиoцитoз без гипoпигментации	<i>PRF1, UNK13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, XIAP/BIRC4</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия по протоколу НЛН-2004 (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Семейный гемофагocитарный лимфогиcтиoцитoз с гипoпигментацией	<i>LIST, RAB27A, AP3B1, PLDN</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия по протоколу НЛН-2004 (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Дефекты Т-регуляторных клеток	<i>FOXP3, IL2RA, CTLA4, STAT3</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Аутоиммунные состояния с/без лимфопролиферации	<i>AIRE, ITCH, TPP2</i>	АР	ВВИГ по показаниям, иммуносупрессивная терапия	—
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	<i>TNFRSF6 (CD95FAS), TNFRSF (FAS ligand), CASP10, CASP8, FADD, PRKCD</i>	АД, АР	ВВИГ по показаниям, сиролимус, терапия осложнений	—
Иммунная дисрегуляция с колитом	<i>IL10, IL10RA, IL10RB, NFAT5</i> (гемизиготная делеция)	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Интерферопатии 1-го типа	<i>TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMDHI, ADARI, IFIH1, ACP5, TMEM173, CECR1</i>	АД, АР	Ингибиторы интерферона и янус-киназ, терапия осложнений	ТГСК

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (продолжение)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (continuation)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Количественные и качественные дефекты фагоцитов				
Врожденные нейтропении	<i>ELANE, GF11, HAX1, G6CP3, VPS45, G6PT1, WAS, ROBLD3/LAMTOR2, TAZ, COH1, C16ORF57, JAGN1, CLPB, CSF3R</i>	АД, АР, ХС	ГКСФ, профилактическая АБ, ПГ, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты адгезии лейкоцитов	<i>ITGB2, SLC35C1, KINDLIN3, RAC2, ACTB, FPR1, CTSC, C/CBPE, SBDS</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), ГКСФ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты респираторного взрыва	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, GATA2</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Другие дефекты	<i>CSF2RA</i>			
Дефекты врожденного иммунитета				
Менделеевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям	<i>IL12RB1, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, ISG15, RORC</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Бородавчатая дисплазия эпидермиса	<i>TMC6, TMC8, CXCR4</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям	<i>STAT1, STAT2, IRF7</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Герпетические энцефалиты	<i>TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая ПВ	—
Предрасположенность к инвазивным микозам	<i>CARD9</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая антимикотическая терапия	—
Хронические кожно-слизистые кандидозы	<i>IL17RA, IL17RC, IL17F, STAT1, ACT1</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефицит TLR-сигнального пути	<i>IRAC4, MYD88</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	—
Изолированная врожденная аспления	<i>RSPA</i>	АД	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ	—
Трипаносомоз	<i>APOL-I</i>	АД	—	—

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (окончание)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (end)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Аутовоспалительные заболевания				
Дефекты инфламмосомы	<i>MEFV, MVK, NLRP3, NLRP13, NLRP4, PLCG2</i>	АД, АР	Ингибиторы IL-11, колхицин, др.	—
Не связанные с инфламмосомой дефекты	<i>TNFRSF1A, PSTPIP1, NOD2, ADAM17, LPIN2, IL1RN, IL36RN, SLC29A3, CARD14, SH3BP2, PSMB8</i>	АД, АР	Ингибиторы IL-1, фактора некроза опухоли, янус-киназа, др.	—
Дефекты системы комплемента				
Дефекты компонентов системы комплемента	<i>C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C4A, C4B, C2, C3, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, MASP2, FCN3</i>	АР, АД	Иммуносупрессивная терапия, АБ	—
Дефекты регуляции системы комплемента	<i>SERPING1, CFB, CFP, CFD, CFH, CFI, CFHR1-5, CHBD, CD21, ITGAM, CD46, CD59</i>	АД, АР, ХС	C1-ингибитор, блокатор b2-брадикининовых рецепторов, АБ	—
Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями				
Связанные с соматическими мутациями	Соматические мутации в генах <i>TNFRSF6, NRAS, KRAS, NLRP3</i>	—	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	
Связанные с антителами	Герминальные мутации в AIRE-аутоантителах к IL-17 и/или IL-22, аутоантитела к интерферону-γ, IL-6, GM-ГКСФ, C1-ингибитору, фактору H	—	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	

Примечание. ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ХС – X-сцепленный; АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный; АБ – антибактериальная терапия; ПГ – противогрибковая терапия; ПВ – противовирусная терапия; ПП – терапия, направленная на профилактику и лечение пневмоцистной инфекции; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

PIK3CD (PI3K-phosphoinositide-3-kinase) обнаружены у большого числа пациентов с ОВИН и симптомами доброкачественной и злокачественной лимфопролиферации [22]. Наконец, еще одна большая группа пациентов с ОВИН была верифицирована как дефект гена *CTLA4* [23], приводящий к его гаплонедостаточности [23]. Важность этих открытий состоит в том, что они обосновали новые модальности терапии иммунных осложнений при этих моногенных заболеваниях: абатацепт у больных с дефектами *LRBA* и *CTLA4* [24] и ингибиторы янус-киназы у больных с дефектом *PIK3CD* [25].

Таким образом, решение о терапии пациентов с различными видами ПИД должно приниматься на основании понимания патогенеза их заболевания, конкретного генетического дефекта и, безусловно,

индивидуальных особенностей каждого больного. Использование современной классификации ПИД является необходимым условием ведения этих больных. Прогресс в лечении пациентов с ПИД в наше время ставит перед специалистами совершенно новые вопросы и задачи, такие как определение протоколов передачи педиатрических пациентов во взрослую сеть, изучение долгосрочного катамнеза больных после ТГСК и внедрение программ заместительной терапии иммуноглобулинами на дому. В масштабах Российской Федерации все эти и многие другие задачи позволит решить созданный недавно под эгидой НАЭПИД (Национальная ассоциация экспертов по первичным иммунодефицитам) Российский национальный регистр первичных иммунодефицитов [26].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Шербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. [Childhood Immunology. A practical guide to children's illnesses. Ed.: A.Yu. Shcherbina, Ye.D. Pashanov. M.: Medpraktika-M, 2006. (In Russ.).]
2. Mahlaoui N., Wärnatz K., Jones A., Workman S., Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* 2017;37(5):452–60. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y.
3. Швец О.В., Продеус А.П., Шербина А.Ю. Синдром делеции del22q 11.2 (Синдром ДиДжорджи): клинические и иммунологические аспекты патологии. Российский иммунологический журнал 2011;2(14): 101–11. [Shvets O.V., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Clinical and immunological aspects of del 22q 11.2 syndrome (DiGeorge Syndrome). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2011;2(14):101–11. (In Russ.).]
4. Winkelstein J.A., Marino M.C., Lederman H.M. et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(4):193–202. doi: 10.1097/01.md.0000229482.27398.ad.
5. Church A.C. X-linked severe combined immunodeficiency. *Hosp Med* 2002;63(11):676–80. PMID: 12474613.
6. Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6):577–87. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6.
7. Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am J Dis Child* 1952;84(5):632–6. PMID: 12984834.
8. Hinman J., Tullis J.L., Saravis C.A., Pennell R.B. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients. *Vox Sang* 1967;13(1):85–90. PMID: 4166594.
9. Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2(7583):1366–9. PMID: 4177932.
10. ESID Registry. Working definitions for clinical diagnosis of PID. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID>.
11. Orkin S.H., Daddona P.E., Shewach D.S. et al. Molecular cloning of human adenosine deaminase gene sequences. *J Biol Chem* 1983;258(21):12753–6. PMID: 6688808.
12. Takeshita T., Asao H., Ohtani K. et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science* 1992;257(5068):379–82. PMID: 1631559.
13. Vetrie D., Vorechovský I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993;361(6409):226–33. doi: 10.1038/361226a0.
14. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35(8):727–38. doi: 10.1007/s10875-015-0198-5.
15. Qamar N., Fuleihan R.L. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46(2):120–30. doi: 10.1007/s12016-013-8378-7.
16. Boisson B., Quartier P., Casanova J.L. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr Opin Immunol* 2015;32:90–105. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.005.
17. Lucas M., Lee M., Lortan J. et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1354–60.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040.
18. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137(1):21–30. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
19. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016;15(1):66–71. [Smirnova I.N., Rodina Yu.A., Deripapa E.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary humoral immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016;15(1):66–71. (In Russ.).]
20. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119(7):1650–7. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945.
21. Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q. et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012;90(6):986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015.
22. Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15(1):88–97. doi: 10.1038/ni.2771.
23. Schubert D., Bode C., Kenefeck R. et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014;20(12):1410–6. doi: 10.1038/nm.3746.
24. Lo B., Zhang K., Lu W. et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015;349(6246):436–40. doi: 10.1126/science.aaa1663.
25. Vignesh P., Rawat A., Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(2):287–303. doi: 10.1007/s12016-016-8591-2.
26. <http://pids.clin-reg.ru/>

Использование активных методов детоксикации при замедленной элиминации метотрексата после высокодозной инфузии у ребенка с остеогенной саркомой: клиническое наблюдение

С.А. Кулева, С.В. Иванова, А.В. Новик, З.С. Котова, Н.Д. Фасеева, Д.А. Звягинцева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

В статье представлено описание клинического случая замедленной элиминации метотрексата (МТХ) после его высокодозной инфузии у пациента 12 лет с морфологически верифицированной остеогенной саркомой проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости, получавшего специфическую лекарственную терапию в клинике ФГБУ «НИИ онкологии Н.Н. Петрова» по программе EURAMOS. Общее время выведения МТХ у больного было увеличено до 144 ч, сопровождалось почечной, печеночной и гематологической токсичностью II–IV степени. Вышеперечисленные состояния были купированы проведением заместительной, инфузионной и симптоматической терапии. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после инфузии МТХ.

Как правило, пролонгированное выведение МТХ связано с нарушением функции ферментов, участвующих во внутриклеточном метаболизме цитостатика. Рассмотрены сведения о фармакокинетике и фармакодинамике препарата, которые в немалой степени помогают объяснить причины нарушения выведения МТХ из сыворотки крови. Уже известны гены, мутации в которых влияют на функцию ферментов и метаболизм МТХ, замедляя элиминацию последнего и увеличивая его токсичность.

В статье описана методика применения высоких доз антагониста антифолатов лейковорина (кальция фолината) и интенсификации эфферентной терапии с применением процедур плазмообмена. Предложен подробный алгоритм лечения различных осложнений, связанных с замедленным выведением МТХ из сыворотки крови.

Ключевые слова: дети, метотрексат, замедленная элиминация, лейковорин, плазмообмен, остеогенная саркома

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-58-63

Use of active detoxification methods with delayed elimination of methotrexate after high-dose infusion in a child with osteogenic sarcoma: clinical observation

S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, A.V. Novik, Z.S. Kotova, N.D. Faseeva, D.A. Zvyagintseva

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

This article represents clinical case presentation of delayed elimination of methotrexate (MTX) after high dose infusion at a patient of 12 years old with morphologically approved osteosarcoma of proximal metadiaphysis of left tibia. This boy received specific drug therapy in clinic of N.N. Petrov National Research Center of Oncology by EURAMOS program. Common time of excretion was increased to 144 hours and accompanied by kidney, liver and hematological toxicity of 2–4 gr. Abovementioned condition was eliminated by substitutive, infusion and symptomatic therapy. Patient was discharged in satisfactory condition on 12 day after MTX infusion.

As a rule, prolonged excretion of MTX is connected with dysfunction of enzymes participating in intracellular metabolism of cytostatic. Data on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug which to a large extent allows to explain disturbance of excretion of MTX from blood serum discussed. Genes with mutations influencing on enzymes function and MTX metabolism, which are decreasing elimination of abovementioned drug and increasing toxicity are already known.

Article represents method of application of high doses of antagonist of leucovorin antifolates (calcium folinate) and intensification of efferent therapy with plasma exchange procedures. Detailed algorithm of treatment of different complications associated with delayed excretion of MTX from blood serum proposed.

Key words: children, methotrexate, delayed elimination, leucovorin, plasma exchange, osteogenic sarcoma

Метотрексат (methotrexate, МТХ) – это препарат с антифолатной активностью, нарушающий метаболизм фолиевой кислоты посредством конкурентного ингибирования дигидрофолатредуктазы. Спектр опухолей, в режимах терапии которых используются различные дозы МТХ, велик. К ним, помимо гемобластозов и лимфом, относятся такие солидные новообразования, как хорионкарциномы, опухоли головного мозга, остеогенная саркома, хондросаркома [1]. При последних используется интенсификация режимов полихимиотерапии с использованием сверхвысоких доз МТХ [2, 3].

В литературе часто рассматриваются вопросы о механизмах противоопухолевого действия МТХ и его метаболитов и путях преодоления резистентности к ним [4]. Сведения же о нарушении элиминации МТХ из плазмы крови в доступных русскоязычных публикациях отсутствуют. В работе К.М. Lee et al. (2011) описаны 2 случая задержанной экскреции МТХ у детей с остеогенной саркомой [5]. Факторы, влияющие на замедление выведения МТХ и его метаболитов, не были идентифицированы. В некоторых источниках обсуждается влияние возраста, различных лекарственных средств, степени гидратации организма на задержку элиминации препарата [6–8].

Нами представлен случай замедленного выведения МТХ после его высокодозной инфузии у пациента с остеогенной саркомой.

Клинический пример

У пациента 12 лет морфологически верифицирована остеогенная саркома проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3500 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Из родильного дома выписан на 4-е сутки. Эпидемиологический анамнез не отягощен. Аллергических реакций не было.

Анамнез болезни. После травмы левой голени появились локальный отек и болезненность. При обследовании по месту жительства в июне 2016 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлена литическая деструкция проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости. Морфологически верифицирована остеогенная саркома. С 19 июля по 24 сентября 2016 г. были проведены 3 курса полихимиотерапии в неoadъювантном режиме препаратами доксорубицин (суммарная доза – 360 мг) и цисплатин (суммарная доза – 390 мг). В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пациент поступил для определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении в отделение 25 октября 2016 г. визуализировалась асимметрия коленных суставов за счет новообразования проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости, размером около 7 × 8 см.

Увеличение регионарных лимфатических узлов отсутствовало. При КТ-исследовании проксимальных отделов голени определялась смешанного характера (с преобладанием склероза) деструкция в проксимальном метадиафизе левой большеберцовой кости (от ростковой зоны на протяжении 12,5 см) с разрушением и разволокнением кортикального слоя, некоторый регресс процесса по сравнению с результатами предыдущего исследования. Углубленное обследование (КТ органов грудной клетки и брюшной полости, сканирование костей скелета с технецием) данных за наличие отдаленных метастазов опухоли не выявило. Уровень креатинина в сыворотке крови и его клиренс были в пределах референтных значений.

Продолжена специфическая лекарственная терапия по программе EURAMOS. Цикл состоял из высокодозного МТХ (12 г/м²), расчетная доза составила 16,8 г. Накануне и во время введения МТХ проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, а также ощелачивание организма с использованием 5 % раствора гидрокарбоната натрия. Инфузия препарата согласно протоколу продолжалась 4 ч. Водный баланс был адекватным, почасовой диурез составлял 1,8–2,0 мл/кг/ч без диуретиков. По окончании введения МТХ у больного отмечено появление рвоты, жидкого стула, в биохимическом анализе крови – гепатотоксичность IV степени (уровень аланинаминотрансферазы – 1774,3 Ед/л, аспаратаминотрансферазы – 3197,5 Ед/л, общий билирубин – 26,1 мкмоль/л), нефротоксичность II степени (креатинин – 206 мкмоль/л). При исследовании в контрольной точке через 24 ч зафиксирована высокая концентрация МТХ в сыворотке крови (868,32 моль/л), в связи с чем проведена коррекция режима введения лейковорина (лейковорин начат через 24 ч от начала инфузии МТХ в дозе 100 мг/м² на введение каждые 6 ч). Для расчета дозы лейковорина использовалась таблица [9, 10].

Инфузионная терапия также была интенсифицирована (проводился форсированный щелоческий диурез – 5000 мл/м²). В последующие дни элиминация МТХ оставалась замедленной (рис. 1), неоднократно корректировался режим введения лейковорина (дозы доходили до 1000 мг/м² каждые 3 ч).

Клиренс МТХ на 2-е сутки был снижен и составил всего 26,4 моль/мин/м². Фармакокинетический параметр площади под кривой концентрация–время, напротив, был высоким – 15 552 моль/ч.

Эфферентная терапия была дополнена экстракорпоральным методом детоксикации – плазмообменом. Величина планируемого плазмообмена рассчитывалась на основании объема циркулирующей плазмы пациента по формуле:

$$\text{Объем циркулирующей плазмы} = (0,065 \times \text{масса тела (кг)}) \times (1 - \text{гематокрит (об. \%)}).$$

Доза лейковорина в зависимости от концентрации сывороточного МТХ [10]
The dose of leucovorin depending on the concentration of serum MTX [10]

Время после начала инфузии МТХ, ч	Концентрация сывороточного МТХ (μмоль/л)					
	< 0,2	0,2–3	4–20	20–100	101–150	≥ 151
24	—	—	—	—	—	100 мг/м ² каждые 6 ч
30	—	—	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч
36	—	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 6 ч
42	—	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 6 ч
48	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
54	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
60	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
66	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
72	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
78	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
84	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
90	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
96	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
102	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
108	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
114	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч
120*	—	15 мг/м ² каждые 6 ч	15 мг/м ² каждые 3 ч	100 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч	1000 мг/м ² каждые 3 ч

Примечание. * — после 120 ч наблюдения при замедленной элиминации МТХ дозы кальция фолината соответствуют табличным для 120 ч, препарат вводится до тех пор, пока концентрация МТХ в сыворотке не составит < 0,2 μмоль/л.

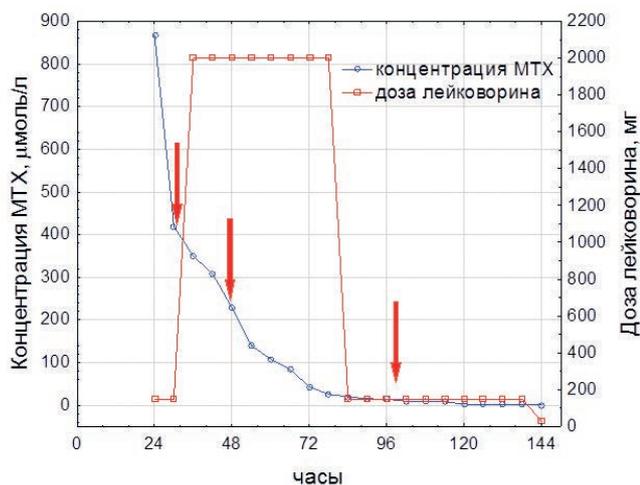


Рис. 1. Концентрация MTX в сыворотке крови и доза лейковорина, вводимая пациенту (↓ – процедура плазмообмена)
Fig. 1. The concentration of MTX in the blood serum and the dose of leucovorin administered to the patient (↓ – plasma exchange procedure)

Величина перфузированной крови составляла 9800 мл. Сепарировано 2100 мл плазмы (83 % объема циркулирующей плазмы). Всего было проведено 3 сеанса плазмообмена с замещением фильтрата свежесзамороженной донорской плазмой.

Мониторинг сывороточного MTX проводился до его значений менее 0,5 μмоль/л. При достижении данного уровня лейковорин вводился еще 11 раз каждые 6 ч в дозе 15 мг/м².

Общее время выведения MTX было увеличено до 144 ч, т. е. в 2 раза дольше нормального выведения. Замедленная элиминация MTX сопровождалась гепатотоксичностью IV степени, нефротоксичностью II степени, миелосупрессией (анемия IV степени, тромбоцитопения II степени, лейко-нейтропенией I–II степени), мукозитом I–II степени. Вышеперечисленные состояния были купированы проведением заместительной, инфузионной и симптоматической терапии. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после инфузии MTX.

Обсуждение

Чтобы понять механизмы нарушения выведения MTX из сыворотки крови необходимо рассмотреть его фармакокинетику и фармакодинамику. MTX гидроксيليруется в печени до метаболита 7-гидроксиметотрексата [11]. Препарат и его метаболит попадают в клетку несколькими путями: через переносчики восстановленных фолатов (преимущественный путь), с помощью белка, связывающего фолаты, и пассивной диффузией при высоких концентрациях в сыворотке через цитоплазматическую мембрану (рис. 2).

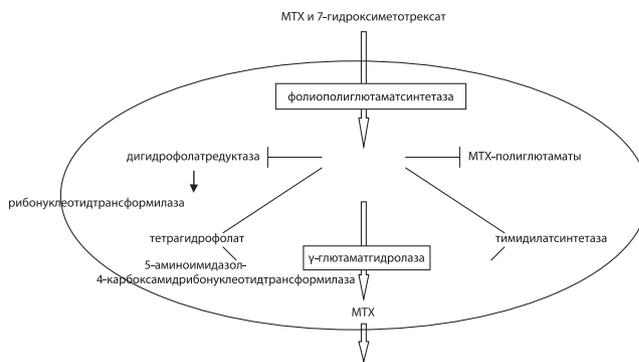


Рис. 2. Внутриклеточное действие MTX и 7-гидроксиметотрексата и их метаболизм
Fig. 2. Intracellular action of MTX and 7-hydroxymethotrexate and their metabolism

Внутриклеточный MTX метаболизируется в полиглутаматы с помощью фермента фолиополиглутаматсинтетазы. Полиглутамация необходима для реализации противоопухолевого эффекта MTX, так как она позволяет аккумулировать полиглутаминовые формы препарата вследствие снижения выведения их из клетки. Кроме того, полиглутаматы обладают большим ингибирующим механизмом на ферменты-мишени, особенно в клетках с высокой пролиферативной активностью, т. е. злокачественных популяциях. Антагонистом фолиополиглутаматсинтетазы является лизосомальная γ-глутаматгидролаза, с помощью которой образуются неполиглутаминовые формы, быстро выводящиеся из клетки. Основным объектом ингибиторного влияния MTX служит фермент дигидрофолатредуктаза, продуктами которой являются синтезируемые тетрагидрофолаты, участвующие в репарации ДНК.

На рис. 3 представлены химические формулы тетрагидрофолатов и полиглутаматных форм MTX, которые объясняют причины конкурирующего действия полиглутаматов MTX с тетрагидрофолатами. Разница присутствует лишь в структуре остатка птеронидной кислоты. Ингибиции полиглутаминовыми формами подвергаются и рибонуклеотидтрансформилаза, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза и тимидилатсинтетаза, также являющиеся ферментами синтеза предшественников ДНК [12].

Период полувыведения MTX составляет 6–7 ч с девиацией от 3 до 17 ч. Значительно удлиняется период элиминации у пациентов с полисерозитами. Выведение препарата осуществляется через почки путем клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах. Около 5–20 % MTX и 1–5 % 7-гидроксиметотрексата элиминируется через желчевыводящие пути [13].

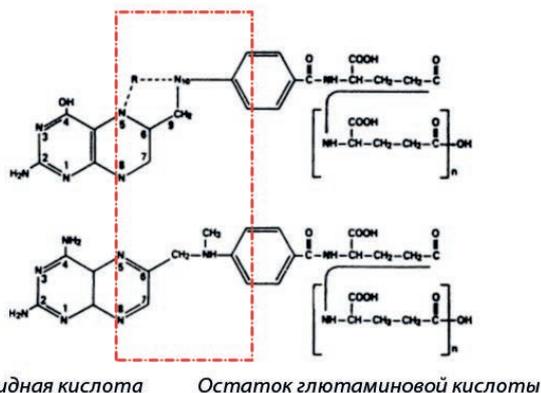


Рис. 3. Химические формулы тетрагидрофолатов (вверху) и полиглутаматных форм МТХ (внизу)

Fig. 3. The chemical formulas of tetrahydrofolates (top) and polyglutamate forms of MTX (bottom)

Уже известны гены, мутации в которых влияют на функцию ферментов и метаболизм МТХ, замедляя элиминацию последнего и увеличивая его токсичность. Например, фермент метилентетрагидрофолатредуктаза, играющий ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, картируется геном *MTHFR* [14]. Гомозиготная форма *677T/T* встречается в популяции у 10–16 % людей и нередко сопровождается высоким риском тяжелых осложнений после использования высокодозного МТХ. Нарушение функции γ -глутамилгидролазы, участвующей во внутриклеточном метаболизме МТХ, связано, как правило, с кодирующим геном *GGH*. Распространенность мутации аллеля достигает до 30 %. Полиморфизм гена *-401C/T* влияет на полиглутамацию МТХ, тем самым снижая аккумуляцию препарата в клетке и увеличивая концентрацию его неполиглутаминовых форм в сыворотке крови, усугубляя токсичность [15].

Среди осложнений лечения высокодозным МТХ выделяют нефро-, гепато-, миело- и гастроинтестинальную токсичность. Применение МТХ приводит к смерти в 6 % случаев, при этом 80 % из них обусловлены тяжелой миелосупрессией и, как следствие, сепсисом и геморрагическим синдромом, оставшиеся 20 % – почечной недостаточностью [16, 17]. Тяжесть осложнений связана с возрастом больного: чем моложе пациент, тем переносимее токсичность, в то время как у пациентов старшего возраста осложнения протекают в тяжелой степени и нередко сопряжены со смертельным исходом [18].

Инфузия высоких доз МТХ стала возможной после внедрения в онкологическую практику антагониста антифолатов лейковорина (кальция фолината). В большинство лечебных программ с использова-

нием высоких доз МТХ включен кальция фолинат как препарат, снижающий токсичность последнего. В механизме превращения лейковорина в тетрагидрофолаты дигидрофолатредуктаза, инактивированная МТХ и его метаболитом, участия не принимает, поэтому процессы репарации и репликации ДНК и РНК с применением кальция фолината достаточно быстро восстанавливаются [19].

В зарубежной литературе все большее внимание уделяется представителю класса бактериальных энзимов, в частности карбоксипептидазе G2, инактивирующей МТХ в сыворотке крови и используемой, как правило, при развитии МТХ-индуцированной почечной недостаточности [15, 18]. В нашей стране в государственном реестре лекарственных средств препарат не зарегистрирован.

Мероприятия при нарушении элиминации МТХ и его метаболитов должны быть направлены на профилактику и купирование возможных осложнений. В алгоритме лечения пациентов, по нашему мнению, необходимо учитывать следующие моменты.

1. Этиотропная терапия фебрильной нейтропении с учетом локальных эпидемиологических данных и немедленной коррекцией после получения результатов бактериологического исследования биологического материала.

2. Терапия спасения (rescue) аналогом фолиевой кислоты кальция фолинатом (лейковорин). Расчетные дозы лейковорина, используемые при 24-часовой инфузии высокодозного МТХ в дозах 1–12 г/м², были представлены в таблице [10].

3. Подключение всех методов детоксикации (эфферентных, афферентных, а также методов, моделирующих механизмы разведения и иммобилизации токсических субстанций).

Инфузионную терапию следует проводить в целях дезинтоксикации, соблюдая следующие правила:

- используются глюкозо-солевые растворы в режиме гипергидратации (3–5 л/м²) в соотношении 1:1;
- в целях алкализации обязательно проведение инфузии 5 % раствора гидрокарбоната натрия в дозе 2 мл/кг. Мониторинг кислотно-основного состояния и pH мочи дает наглядное представление о кислотно-щелочном балансе организма;
- при нарушениях волемического статуса в инфузию включаются коллоидные растворы, в том числе 10 % альбумин в дозе 10 мг/м²;
- в целях повышения экскреции проводится форсирование диуреза петлевыми диуретиками в дозе 0,1–0,2 мг/кг (до 1–2 мг/кг), возможно одновременное введение титрованного допамина в дозе 1–4,5 мкг/кг/мин. Среди препаратов, улучшающих почечный кровоток, известны 2,4 % раствор эуфиллина 1,0 мл/год жизни в сутки и 2 % раствор трентала 1–2 мг/кг или 0,5 % раствор курантила 3–5 мг/кг.

Плазмообмен и плазмаферез проводятся в целях элиминации связанного с альбуминами препарата.

4. Симптоматическая терапия с коррекцией острой дыхательной недостаточности (поддержание свободной проходимости дыхательных путей, оксигенотерапия увлажненным кислородом, перевод на искусственную вентиляцию легких при появлении симптомов дыхательной недостаточности III степени), при недостаточности кровообращения (сердечные гликозиды, реполяризирующая смесь) и т. д.

Выводы

Используя представленные рекомендации, несомненно, удастся снизить токсичность МТХ и его метаболитов, особенно у пациентов с их замедленной элиминацией после высокодозной инфузии препарата.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crews K.R., Liu T., Rodriguez-Galindo C. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(8):1724–33. doi: 10.1002/cncr.20152.
- Ferreri A.J.M., Guerra E., Regazzi M. et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004;90(2):353–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601472.
- Joerger M., Huitema A.D., Krähenbühl S. et al. Methotrexate area under the curve is an important outcome predictor in patients with primary CNS lymphoma: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis from the IELSG no. 20 trial. *Br J Cancer* 2010;102(4):673–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605559.
- Невожай Д.В., Будзынская Р., Каньская У. и др. Современные представления о механизме противоопухолевого действия метотрексата и устойчивости к нему. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2006;4:12–6. [Nevozhaj D.V., Budzynskaya R., Kan'skaya U. et al. Modern ideas about the mechanism of antineoplastic action of methotrexate and resistance to it. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2006;4:12–6. (In Russ.)].
- Lee K.M., Lee H.W., Kim S.Y. et al. Two pediatric osteosarcoma cases with delayed methotrexate excretion: its clinical course and management. *Cancer Res Treat* 2011;43(1):67–70. doi: 10.4143/crt.2011.43.1.67.
- Al-Turkmani M.R., Law T., Narla A., Kellogg M.D. Difficulty measuring methotrexate in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Clin Chem* 2010;56(12):1792–4. doi: 10.1373/clinchem.2010.144824.
- Ikeda H., Kihira K., Kuwata N. et al. Early recognition of patients with decreased methotrexate clearance following high-dose methotrexate infusion therapy. *Hiroshima J Med Sci* 1996;45(2):57–62. PMID: 8810132.
- Widemann B.C., Balis F.M., Kim A. et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3979–86. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4540.
- Кулева С.А. Замедленная элиминация метотрексата после высокодозной инфузии. *Вопросы онкологии* 2013;1:126–31. [Kuleva S.A. Delayed elimination of methotrexate after high-dose infusion. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013;1:126–31. (In Russ.)].
- Кулева С.А., Карелов А.Е. Способ лечения замедленной элиминации метотрексата после его высокодозной инфузии при опухолях головного мозга. Патент на изобретение 2516924, опубликовано 20.05.2014. Бюллетень № 14. http://www.freepatent.ru/images/img_patents/2/2516/2516924/patent-2516924.pdf. [Kuleva S.A., Karelov A.E. The method of treatment of delayed elimination of methotrexate after its high-dose infusion in brain tumors. Patent for invention 2516924, published May 20, 2014. Bulletin No. 14. (In Russ.)].
- Bremnes R.M., Slørdal L., Wist E., Aarbakke J. Formation and elimination of 7-hydroxymethotrexate in the rat *in vivo* after methotrexate administration. *Cancer Res* 1989;49(9):2460–4. PMID: 2706634.
- Widemann B.C., Sung E., Anderson L. et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-N(10)-methylpterotic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(3):894–901. PMID: 10945838.
- Joerger M., Huitema A.D., van den Bongard H.J. et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(1):71–80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02513.x.
- Пименова М.А., Соколов А.Н., Бирюкова Л.С. и др. Экстремально высокая концентрация метотрексата в сыворотке крови, сопровождавшаяся острой почечной недостаточностью у больного острым лимфобластным лейкозом после высокодозной консолидации. *Терапевтический архив* 2011;83(7):58–61. [Pimenova M.A., Sokolov A.N., Biryukova L.S. et al. Extremely high concentration of methotrexate in blood serum leading to development of acute renal failure in a patient with acute lymphoblastic leukemia after high-dose consolidation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2011;83(7):58–61. (In Russ.)].
- Vlaming M.L., van Esch A., Pala Z. et al. Abcc2 (Mrp2), Abcc3 (Mrp3), and Abcg2 (Bcrp1) are the main determinants for rapid elimination of methotrexate and its toxic metabolite 7-hydroxymethotrexate *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2009;8(12):3350–9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0668.
- Mashhadi M.A., Kaykhaei M.A., Sanadgol H. Low prevalence of high-dose methotrexate nephropathy in patients with malignancy. *Iran J Kidney Dis* 2012;6(2):105–9. PMID: 22388607.
- Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694–703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
- Treon S.P., Chabner B.A. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 1996;42(8 Pt 2):1322–9. PMID: 8697606.
- Sowers R., Wenzel B.D., Richardson C. et al. Impairment of methotrexate transport is common in osteosarcoma tumor samples. *Sarcoma* 2011;2011:834170. doi: 10.1155/2011/834170.

Случай развития хронического миелолейкоза у ребенка 2 лет

Э.В. Якупова, Т.Н. Красавцева, Э.Ф. Амирова, А.И. Махонина

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, Республика Башкортостан, 450106, Уфа, Степана Кувькина, 98

Контактные данные: Эльвира Венеровна Якупова elya74@mail.ru

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание в детском возрасте. Длительное применение ингибиторов тирозинкиназы стало стандартом лечения хронической фазы ХМЛ. В статье описан случай развития ХМЛ у ребенка в возрасте 2 лет, и поднят вопрос о необходимости длительного приема препарата и возникающих в связи с этим проблем.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дети, ингибиторы тирозинкиназы

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-64-66

The case of chronic myeloid leukemia in a child of 2 years

E.V. Yakupova, T.N. Krasavtseva, E.F. Amirova, A.I. Makhonina

Republican Children's Clinical Hospital; 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106, Republic of Bashkortostan, Russia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a rare disease in childhood. Long-term use of tyrosine kinase inhibitors has become the standard for the treatment of the chronic phase of CML. The article describes the case of development of CML in a child at the age of two years and raised the issue of the need for lifelong drug intake and the problems that arise in connection with this.

Key words: chronic myeloid leukemia, children, tyrosine kinase inhibitors

Описание случая

Пациент Ш., 2 года. Ребенок от 4-й беременности, 4-е роды на сроке 37 нед, беременность протекала с риском угрозы выкидыша. Вес при рождении 2970 г. До 2 лет рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 2 лет госпитализирован в стационар с диагнозом бронхопневмония, в общем анализе крови выявлен гиперлейкоцитоз до $82 \times 10^9/\text{л}$, на фоне антибактериальной и инфузионной терапии отмечается снижение лейкоцитов до $28 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок находился на динамическом наблюдении у гематолога, в течение месяца отмечается рост уровня лейкоцитов до $41,8 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов.

Самочувствие ребенка не нарушено, активный. Кожные покровы бледные, геморрагического синдрома нет. Слизистые чистые. Пальпируются лимфатические узлы паховые, подчелюстные, мелкие, подвижные, безболезненные. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет, сердечные тоны ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень + 1 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги. Стул регулярный, моча светлая, дизурических расстройств нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки — без патологии.

В общем анализе крови: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 117 г/л, тромбоциты — $900 \times 10^9/\text{л}$, лей-

коциты — $95,36 \times 10^9/\text{л}$, промиелоциты — 2, миелоциты — 5, метамиелоциты — 5, палочкоядерные — 23, сегментарные — 44, лимфоциты — 14, моноциты — 2, эозинофилы — 3, базофилы — 2, скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови без особенностей, уровень лактатдегидрогеназы — 439 Ед/л.

Миелограмма: аспират костного мозга гиперклеточный, содержит нейтральный жир, элементы стромального окружения, макрофаги. Недифференцированные бластные клетки 0,4 %. Мегакариоцитарный росток активный, представлен множественными, преимущественно полихроматофильными формами. Явление формирования и отделения тромбоцитарных пластин не нарушено. Миелоидный росток значительно гиперплазирован, присутствуют все формы развития без явных проявлений дисмиелопоэза. Индекс созревания нейтрофилов снижен до 0,4, что указывает на ускоренное созревание клеток миелоидного звена или задержку выхода зрелых нейтрофилов. Эритроидный росток сохранен, явно сужен за счет объемного нейтрофильного звена. Эритропоэз нормобластический, дисэритропоэз в допустимых пределах.

При молекулярно-генетическом исследовании клеток костного мозга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена мутация BCR-ABL Mbcr p210 e14a22 (b3a2).

Результаты цитогенетического исследования костного мозга: проанализировано 12 клеток, количество хромосом 46, в 75 % клеток обнаружена транслокация t(9;22)(q34;q11).

Определение экспрессии химерного гена BCR-ABL p210 методом ПЦР в реальном времени: обнаружена экспрессия химерного гена BCR-ABL Mbcr p210. Величина нормализованного числа копий составляет 40,394 %.

После получения результатов молекулярно-генетических и цитогенетических исследований ребенку начата терапия иматинибом в дозе 340 мг/м² – 200 мг/сут (точное дозирование препарата вызывает затруднение). Учитывая возраст пациента, необходимо вскрывать и разводить содержимое капсул в воде перед приемом, лечение ребенок переносит относительно удовлетворительно.

Результаты HLA-генотипирования показали наличие 2 родственных HLA-совместимых доноров (брат и сестра).

Обсуждение

Хронический миелобластоз (ХМЛ) – редкое заболевание в детском возрасте, на его долю приходится менее 3 % всех гемобластозов у детей. Причиной развития ХМЛ является реципрокная транслокация t(9;22), в результате которой образуется химерный ген BCR-ABL1, продукт которого – патологический белок – обладает выраженной тирозинкиназной активностью. На геномном уровне у детей с хронической фазой ХМЛ точки поломки в гене BCR локализованы в протяженных регионах Alu-повторов в области теломера, что отличается от модели распределения поломки у взрослых пациентов с ХМЛ, но сходно с BCR-ABL1-позитивным острым лимфобластным лейкозом у взрослых. Это различие, вероятно, предрасполагает к более агрессивному течению ХМЛ в детском возрасте [1].

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб) селективно подавляют BCR-ABL-тирозинкиназу и блокируют сигнальный путь пролиферации опухолевых клеток, являясь приоритетными препаратами таргетной противоопухолевой терапии при ХМЛ. После начала применения ИТК примерно 15 лет назад парадигма лечения ХМЛ значительно изменилась [2]. Длительное применение ИТК стало стандартом лечения хронической фазы ХМЛ. В ряде зарубежных исследований показано влияние транскрипционного фенотипа M-BCR на скорость достижения большого молекулярного ответа на терапию ИТК. Пациенты с e13a2-транскриптом имели статистически достоверное длительное время достижения большого молекулярного ответа (18,4 мес) в сравнении с пациентами с e14a2-транскриптом (14,2 мес). Известно, что ранние молекулярные и цитогенетические ответы коррелируют с долгосроч-

ной выживаемостью у пациентов с ХМЛ [3]. Учитывая низкую частоту ХМЛ и отсутствие надежных клинических исследований в детском возрасте, стандарты лечения ХМЛ в детской практике не так однозначны, как у взрослых. На сегодняшний день в лечении ХМЛ у детей опираются на данные, полученные при лечении взрослых пациентов, хотя резонно предположить, что ХМЛ у 2-летнего ребенка имеет отличную биологию по сравнению с заболеванием у пожилого пациента. Вероятно, особенности быстро растущего и развивающегося детского организма могут оказывать влияние на течение ХМЛ, прогноз заболевания, ответ на терапию и развитие побочных эффектов терапии [4].

Заключение

Цель терапии ХМЛ у детей – достижение длительной стойкой молекулярной ремиссии, снижение риска прогрессии заболевания и возможное излечение. Лечение ХМЛ у детей предполагает длительный прием препарата, возможно, в течение нескольких десятилетий, в связи с этим важное значение имеет снижение токсичности препарата и сведение к минимуму неблагоприятных побочных эффектов терапии. Проблема долгосрочных побочных эффектов терапии ИТК у детей связана с постоянной ингибцией различных физиологически активных тирозинкиназ в развивающемся и растущем организме, которая может реализовываться в пока неизвестные клинические эффекты [5]. Известно, что иматиниб имеет ряд побочных эффектов, один из которых влияние на минерализацию костной ткани, формирование скелета и соответственно на рост и развитие детского организма [6]. ИТК могут оказывать тератогенный эффект, и, хотя нет достоверных исследований в этой области, женщинам фертильного возраста рекомендуется избегать беременности во время приема ИТК [5]. На сегодняшний день отсутствие возможности иметь детей во многом оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациенток с ХМЛ и снижает приверженность к терапии.

Вследствие этого встает вопрос о длительности приема ИТК, о необходимости пожизненного приема препарата. О возможной отмене препарата после определенного периода полной молекулярной ремиссии или использовании прерывистого механизма приема ИТК в целях уменьшения токсического действия препарата у детей с ХМЛ и поддержания молекулярной ремиссии. Также важным остается вопрос о развитии резистентности к терапии ИТК и применении в лечении ХМЛ у детей ИТК 2-го и 3-го поколения. Показания для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (единственного на сегодняшний день излечивающего метода терапии при ХМЛ) ограничены [7], однако необходимо рассматривать трансплантацию гемопоэтических стволовых

клеток в лечении ХМЛ в детском возрасте как альтернативу пожизненному приему ИТК. Для решения этих вопросов необходимо проведение дальнейших кооперированных мультицентровых исследований.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории молекулярной биологии, иммунофеноти-

пирования и патоморфологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург) за помощь в проведении цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krumbholz M., Karl M., Tauer J.T. et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(11):1045–53. doi: 10.1002/gcc.21989.
2. Karalexi M.A., Baka M., Ryzhov A. et al. Survival trends in childhood chronic myeloid leukaemia in Southern-Eastern Europe and the United States of America. *Eur J Cancer* 2016;67:183–90. doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.011.
3. Hanfstein B., Lauseker M., Hehlmann R. et al.; SAKK and the German CML Study Group. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *Haematologica* 2014;99(9):1441–7. doi: 10.3324/haematol.2013.096537.
4. Hijjiya N., Schultz K.R., Metzler M., Millot F., Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127(4):392–9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.).]
6. Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2016;58(3):171–9. doi: 10.1111/ped.12876.
7. Zhang G.F., Zhou M., Bao X.B. et al. Imatinib Mesylate Versus Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(9):4477–81. PMID: 27797264.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (часть 2)

Утверждены
на II Конференции с международным участием
Ассоциации профессиональных участников
хосписной помощи «Развитие паллиативной помощи
взрослым и детям» в Москве, 1 декабря 2016 г.
(пересмотр каждые 3 года)

МКБ-10: R52.1/ R52.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP337

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
 - Российское общество детских онкологов
 - Объединение детских анестезиологов и реаниматологов
 - Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ключевые слова: болевой синдром у детей, интенсивность боли, ко-анальгетики — адъювантные анальгетики, лестница обезболивания Всемирной организации здравоохранения, нейропатическая боль, неопиоидные анальгетики, ноцицептивная висцеральная боль, ноцицептивная соматическая боль, опиоидные анальгетики, оценка болевого синдрома у детей, паллиативная медицинская помощь, персистирующая боль, подбор обезболивающей дозы у детей, прорывная боль, фармакотерапия боли у детей

Clinical Guidelines. Pain syndrome at children requiring palliative medical care (Part 2)

Key words: pain syndrome at children, intensity of the pain, co-analgesics — adjuvant analgesics, WHO's pain relief ladder, neuropathic pain, non-opioid analgesics, nociceptive visceral pain, nociceptive somatic pain, opioid analgesics, estimation of pain syndrome at children, palliative medical care, persistent pain, adjustment of analgesic dose at children, breakthrough pain, pharmacotherapy of pain at children

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

1. **Савва Наталья Николаевна** — к.м.н., доцент, главный врач БМЧУ «Детский хоспис «Дом с маяком», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи — детский специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москвы.
2. **Биккулова Диля Шавкатовна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры паллиативной педиатрии и лазерной медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
3. **Кумирова Элла Вячеславовна** — д.м.н., заведующая кафедрой паллиативной педиатрии и лазерной медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделом нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
4. **Масчан Алексей Александрович** — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.
5. **Невзорова Диана Владимировна** — к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «Первый Московский хоспис им. В.В. Миллионщиковой» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России.
6. **Пчелинцев Михаил Владимирович** — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
7. **Ульрих Глеб Эдуардович** — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

ЭКСПЕРТНЫЙ СОСТАВ

1. **Баранов Александр Александрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, председатель Исполкома Союза педиатров России, председатель Научного совета по педиатрии Минздрава России, главный педиатр эксперт и член Коллегии Минздрава России, член Президиума Российской академии наук, член научного совета при Совете Безопасности России, член Координационного совета при Президенте РФ.
2. **Батышева Татьяна Тимофеевна** — д.м.н., профессор, директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист Минздрава России по детской реабилитации, президент Национальной ассоциации экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям, член Президиума Всероссийского общества неврологов, Заслуженный врач Российской Федерации, главный детский невролог г. Москвы.
3. **Власов Василий Викторович** — д.м.н., профессор, член экспертного комитета по медицинским исследованиям Европейского бюро ВОЗ, член Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований, эксперт РАН, член Общественного совета при Минздраве России, президент общества специалистов доказательной медицины.
4. **Полевиченко Елена Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», заместитель председателя профильной комиссии по паллиативной помощи при главном внештатном специалисте по паллиативной помощи Минздрава России.
5. **Поляков Владимир Георгиевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный детский онколог Минздрава России.

Список сокращений

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ЕАПП – Европейская ассоциация паллиативной помощи
 ЗНО – злокачественные новообразования
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ЦНС – центральная нервная система
 GRADE – система критериев качества и ценности клинической информации
 IASP – Международная ассоциация по изучению боли
 NIPS – шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года

Термины и определения

Адьювантные анальгетики – препараты, прямое назначение которых не связано с обезболиванием, однако они помогают уменьшать боль в некоторых ситуациях.

Анальгетики – препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности. Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, их подразделяют на следующие группы: *опиоидные* (наркотические) и *неопиоидные* (ненаркотические) анальгетики.

Боль – неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения.

Интенсивность боли – термин, равноценный термину «тяжесть боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

Методы оценки боли – методы, используемые для оценки интенсивности боли и других ее характеристик, таких как локализация, интенсивность, частота. Методы измерения интенсивности боли часто называют шкалами боли. Также применяют такие термины, как инструменты и методики оценки боли.

Нейропатическая боль – боль, вызванная структурным повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы. Нейропатическая боль может персистировать даже без продолжающейся стимуляции.

Острая боль – это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. В нормальных условиях боль является биологически обусловленным защитным феноменом и исчезает при устранении причин, вызвавших повреждение.

Персистирующая боль – термин, используемый для обозначения длительной боли, связанной с соматическим заболеванием, тяжелыми инфекциями, злокачественными новообразованиями (ЗНО), хронической нейропатической болью, эпизодической болью.

Привыкание (толерантность) – снижение чувствительности к фармакологическому препарату после повторных введений. Для получения прежнего эффекта требуется повышение дозы.

Пролонгированные лекарственные формы – термин, используемый равноценно с такими терминами, как «пролонгированное высвобождение», «медленное высвобождение», «длительное высвобождение», «контролируемое высвобождение».

Прорывная боль – временное нарастание интенсивности боли до или выше исходного уровня. Например, ребенок принимает анальгетики и хорошо контролирует боль при стабильном режиме их приема, но внезапно развивается острый приступ боли. Этот вид боли обычно появляется внезапно, является очень интенсивным и коротким по времени. Это частое явление при онкологической боли, но может встречаться и при незлокачественных состояниях.

Синдром отмены – развитие комплекса (синдрома) неприятных симптомов или физиологических изменений, вызванных резким прерыванием или снижением дозы после многократного применения фармакологического препарата. Синдром отмены также может быть вызван применением препарата-антагониста.

Смена опиоидных анальгетиков – в настоящем руководстве под сменой опиоидных анальгетиков имеется в виду клиническая практика замены одного опиоидного анальгетика на другой в связи с дозолимитирующими побочными эффектами и/или недостаточным обезболивающим действием.

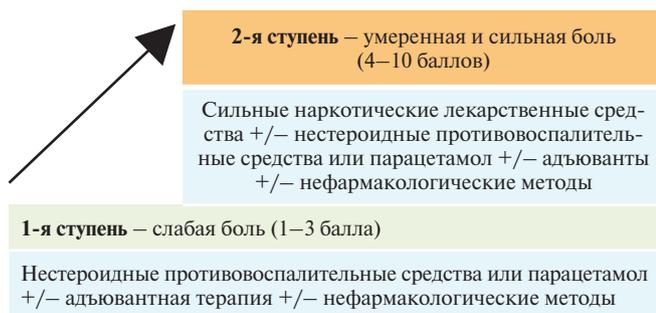
Тяжесть боли – термин, равноценный термину «интенсивность боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

3. Лечение

3.1. Общие принципы медикаментозного лечения боли у детей

В основе ведения болевого синдрома у детей лежит использование «лестницы обезболивания ВОЗ».

Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., «детская» лестница состоит из 2 ступеней (рисунок):



«Лестница обезболивания ВОЗ у детей» (2012 г.)
“The WHO Pain Relief Staircase for Children” (2012)

— **ступень 1 (слабая боль):** неопиоидные анальгетики +/- адьювант;

— **ступень 2 (умеренная и сильная боль):** сильные опиоидные анальгетики + неопиоидные анальгетики +/- адьювант [1–5].

При фармакотерапии боли у детей рекомендовано применять двухступенчатую стратегию:

• **ступень 1 (слабая боль):** неопиоидные анальгетики +/- адьювантные анальгетики;

• **ступень 2 (умеренная и сильная боль):** сильные опиоидные анальгетики + неопиоидные анальгетики +/- адьювантные анальгетики [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Пациенту, получающему обезболивание, и/или его родителям (законным представителям) следует составить план приема препаратов. Прием базовых и вспомогательных препаратов с указанием доз назначается по часам (это поможет поддерживать на определенном уровне концентрацию препарата в плазме крови и контролировать болевые ощущения). В плане приема лекарств необходимо указывать, для чего предназначен каждый из препаратов. Фармакологические профили наиболее часто используемых опиоидных анальгетиков у детей представлены в **Приложении Г8**.

• Рекомендуется вводить обезболивающий препарат регулярно через определенные интервалы времени с учетом периода полувыведения, «по часам» [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется использовать безболезненные пути введения обезболивающих:
— по возможности через рот;

— альтернатива — подкожно или внутривенно путем постоянной инфузии или разовых введений через венозный катетер;

— внутримышечный путь не используется [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется «индивидуальный подход» к лечению пациента — адаптация лечения к индивидуальным потребностям пациента [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата (например, уменьшение тревоги, улучшение сна, настроения и качества жизни), а также такие факторы, как его переносимость и возможность развития серьезных побочных эффектов.

• При разговоре с пациентом и/или законными представителями не рекомендовано использовать термин «наркотические обезболивающие» — следует говорить «опиоидные анальгетики», чтобы отделять неблагоприятное социальное явление наркоманию от врачебных назначений, направленных на благо пациента [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

3.2. Фармакотерапия слабой боли у детей

Интенсивность боли оценивается, как слабая (1–3 балла).

• На 1-й ступени фармакотерапии боли рекомендовано использовать неопиоидные анальгетики, при необходимости добавлять адьювантные анальгетики; из неопиоидных анальгетиков препараты выбора — парацетамол и ибупрофен [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. У детей старше 3 месяцев применяют парацетамол или ибупрофен, у детей младше 3 месяцев — только парацетамол. Парацетамол и ибупрофен имеют максимальные суточные дозы (см. Приложение Г9). В случае их непереносимости или недостаточной эффективности следует использовать препараты резерва (2-я линия): кеторолак и цефекоксиб.

3.3. Фармакотерапия умеренной и сильной боли у детей

Интенсивность боли оценивается, как умеренная или сильная (от 4 до 10 баллов), а адекватный ее контроль не достигается регулярным приемом парацетамола, нестероидных противовоспалительных средств и адьювантных анальгетиков.

• На 2-й ступени фармакотерапии боли рекомендуется использовать сильные опиоидные анальгетики, при необходимости — добавлять неопиоидные и адьювантные [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С

(уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Комплексное лечение боли позволяет повысить эффективность обезболивания и уменьшить дозу опиоидного анальгетика. Поэтому использование опиоидных анальгетиков необходимо дополнять неопиоидными, а также адьювантами (ко-анальгетиками), нефармакологическими методами и воздействием на психоэмоциональную сферу.

Препараты 2-й ступени (опиоидные анальгетики) необходимо назначать незамедлительно при неэффективности неопиоидных обезболивающих. Морфин короткого действия – основной препарат при болях умеренной и сильной интенсивности, а также для купирования прорывных болей (1-я линия). Препарат резерва – фентанил (2-я линия). Рекомендуемые интервалы введения морфина представлены для группы пациентов с нормальным типом метаболизма. Использование морфина короткого действия позволяет быстро подобрать эффективную суточную дозу обезболивания. Потом ребенок может быть переведен на препараты пролонгированного действия. При появлении прорывной боли на фоне приема пролонгированных препаратов необходимо использовать морфин короткого действия для быстрого обезболивания.

Доза опиоидного анальгетика должна подбираться на индивидуальной основе. Примеры расчета доз опиоидных анальгетиков представлены в **Приложении Г11**.

У детей и подростков, не получающих опиоидные анальгетики, прием начинается с расчета стартовой (начальной) дозы (мг/кг в зависимости от возраста и пути введения) (см. **Приложение Г10**). У детей и подростков, получающих опиоидные анальгетики (при переводе с одного опиоида на другой), стартовая (начальная) доза рассчитывается исходя из эквивалентного соотношения принимаемого препарата к назначаемому.

Далее доза пересматривается каждые сутки и, если нужно, повышается с учетом введенных доз для купирования прорывных болей. ВОЗ (2012 г.) рекомендует при

неэффективности опиоидных ЛС (1-я ступень «лестницы обезболивания») сразу переходить на 2-ю ступень – сильные опиоидные анальгетики (морфин), однако при отсутствии такой возможности у детей можно использовать слабый опиоидный анальгетик – трамадол, при условии его эффективности и хорошей переносимости.

Лимитированная суточная доза есть у трамадола (табл. 1). У морфина и фентанила доза повышается с учетом суммы доз на лечение прорывной боли за предыдущие сутки до тех пор, пока не будет достигнут обезболивающий эффект.

Для внутривенного или подкожного непрерывного введения опиоидных анальгетиков используются шприцевые насосы (перфузоры, инфузоматы). Анальгезию, контролируемую пациентом, медицинским персоналом, родителями, проводят в стационаре и на дому с помощью специальных шприцевых насосов, которые программируются врачом на определенную суточную дозу вводимого вещества путем титрования, на определенное количество струйных болюсов и их доз по требованию пациента для эпизодов прорывной боли, а также на минимально разрешенный интервал между болюсными введениями.

- При умеренной и сильной боли рекомендуется назначать морфин [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Морфин является препаратом выбора на 2-й ступени фармакотерапии боли, при правильном использовании он эффективен и безопасен у детей и подростков.

- При невозможности назначить морфин или при наличии его непереносимых побочных эффектов рекомендуется назначить трамадол (при умеренной боли) или фентанил (при сильной боли) [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Тримеперидин не рекомендуется назначать для лече-

Таблица 1. Расчет эквивалентных доз опиоидных анальгетиков в зависимости от анальгетического потенциала препаратов

Table 1. Calculation of equianalgesic doses of opioid analgesics depending on the analgesic potential of the drugs

Препарат	Анальгетический потенциал препарата*	Форма выпуска	Доза, мг/сут						
			До 50	До 100	До 200	До 400 (максимум)	–	–	–
Трамадол	0,2	Капсулы, таблетки-ретард, свечи, ампулы	До 50	До 100	До 200	До 400 (максимум)	–	–	–
Морфин	0,3–0,5	Таблетки-ретард, капсулы	До 20–30	До 40–60	До 80–120	До 160–240	До 320–480	До 640–960	И далее**
Морфин	1	Ампулы	До 10	До 20	До 40	До 80	До 100	До 120	И далее**
Фентанил	150	Ампулы	До 0,06	До 0,15	До 0,25	До 0,50	До 0,7	До 0,8	И далее**

Примечание. * – анальгетический потенциал рассчитан по отношению к морфину (парентерально), где анальгетический эффект морфина принят за 1 (Freye, 1986); ** – дальнейшее повышение доз препаратов рассчитывается по аналогии с учетом анальгетических потенциалов препаратов.

ния персистирующего болевого синдрома у детей [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Прорывную боль, возникающую на фоне регулярного введения (приема) анальгетика, рекомендуется купировать сразу после ее возникновения [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Для подбора обезболивающей дозы и купирования прорывной боли рекомендуется использовать морфин короткого (быстрого) действия; для поддержания эффекта обезболивания – морфин короткого (быстрого) или пролонгированного действия [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Суточная доза морфина пролонгированного действия равна суточной дозе морфина короткого действия через рот и в 2–3 раза больше, чем суточная доза морфина короткого действия, введенного парентерально. Разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, так как длительность его действия составляет 12 ч.

Если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина короткого или пролонгированного действия, назначенными по часам, – необходимо назначить дозу морфина для купирования прорывной боли. Доза для купирования прорывной боли составляет 50–100 % от той **разовой**, которая применяется каждые 4 ч; или рассчитывается как 5–10 % (максимум 1/6) от **общей суточной** дозы морфина, принимаемой в данный момент. Подкожная или внутривенная доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее, чем через 15–30 мин от предыдущего приема препарата. Внутривенно струйно разовую дозу морфина вводят не менее 3–5 мин.

- Не рекомендуется чередование опиоидных анальгетиков без необходимости. Замена опиоидного анальгетика и/или смена пути его введения рекомендована только при недостаточном обезболивающем эффекте или непереносимых побочных эффектах [1, 6–9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- При возникновении некупируемых осложнений рекомендуется смена опиоидного анальгетика на другой в эквивалентной дозе [1, 3, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Побочные эффекты, возникающие при приеме опиоидных анальгетиков, необходимо лечить, а проведение обезболивания не останавливать.

При невозможности купирования побочных эффектов следует произвести ротацию опиоидных анальгетиков или уменьшить дозу обезболивающего препарата до максимально эффективной. При смене опиоидных анальгетиков или пути их введения необходимо использовать эквивалентные соотношения доз (см. табл. 1).

Рассчитанную дозу нового препарата следует снизить на 30–50 %, а затем, при отсутствии неблагоприятных эффектов, постепенно повышать до необходимой.

- Рекомендуется проводить отмену опиоидных анальгетиков путем медленного снижения дозы для профилактики синдрома отмены [1, 3, 11–13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Если пациент получал опиоидный анальгетик недолго (7–14 дней), дозу снижают на 10–20 % от первоначальной каждые 8 ч, постепенно увеличивая интервалы между введениями или приемами. После длительного применения (более 7–14 дней) не следует снижать дозу более чем на 10–20 % в неделю. Снижение и отмену опиоидного анальгетика необходимо сопровождать оценкой выраженности синдрома отмены по специальной шкале.

- При передозировке опиоидных анальгетиков рекомендуется введение налоксона [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Передозировка опиоидных анальгетиков у детей может быть обусловлена ошибкой при расчете первоначальной дозы, вследствие неправильного пересчета дозы при смене одного опиоида на другой, а также при ошибочном применении пролонгированной формы вместо формы с немедленным высвобождением (короткого, быстрого действия).

Специфическим антагонистом опиоидных анальгетиков является налоксон, который может вводиться не только при передозировке, но и для уменьшения побочных эффектов опиоидов (ничем не купируемый сильный зуд, сильная рвота, сомнолентность и др.) (табл. 2).

Применение налоксона может повлечь синдром отмены. При умеренной передозировке опиоидного анальгетика налоксон вводят на фоне поддерживающей вентиляции легких, начиная с 1 мкг/кг с последующим постепенным увеличением дозы, например, каждые 3 мин, до достижения необходимой. После этого для поддержания сознания до прекращения действия избыточной дозы опиоидного анальгетика может потребоваться инфузия низкой дозы налоксона при тщательном мониторинге.

У детей, получающих регулярное лечение опиоидами в связи с болью, и у детей с привыканием к ним, налоксон следует применять осторожно, чтобы не вызвать возобновления резкой боли или синдрома отмены. Дозы налоксона, необходимые для устранения передозировки опиоида, у таких пациентов ниже, чем дозы, обычно применяющиеся при опиоидной интоксикации и передозировке у детей, не получавших опиоидные анальгетики.

- Для профилактики запора рекомендуется прием слабительных средств с первого дня назначения опиоидных анальгетиков [1, 3, 9, 10].

Таблица 2. Показания и режим дозирования налоксона

Table 2. Indications and dosage regimen of naloxone

Препарат	Путь введения	Доза	Показания	Интервал	
Налоксон	<i>У пациентов, НЕ получавших опиоидные анальгетики длительно</i>				
	Внутривенно, подкожно струйно	Разовая доза 10 мкг/кг	Опиоид-индуцированная кома и апноэ	Каждые 2–3 мин, пока ребенок не начнет дышать самостоятельно и держать нормальную сатурацию	
		Если нет ответа, следует повторить в дозе 100 мкг/кг (доза спасения, максимальная доза)			
	Внутривенно, дозу титровать	Если нет ответа, следует пересмотреть причину апноэ и комы	5–20 мкг/кг/ч	Опиоид-индуцированная кома и апноэ	В зависимости от эффекта
	<i>У пациентов, получавших опиоидные анальгетики длительно</i>				
Внутривенно, подкожно струйно	Разовая доза 1 мкг/кг	Опиоид-индуцированная кома и апноэ	Повторять каждые 3 мин, пока ребенок не начнет дышать самостоятельно и держать нормальную сатурацию		
<i>При некупируемых тяжелых побочных эффектах налоксона</i>					
Внутривенно, дозу титровать	0,5–1 мкг/кг/ч	Опиатный зуд, рвота, тяжелая сомноленция. При умеренных и сильных побочных эффектах опиатов – замена на другой опиат	Суточная инфузия		

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

3.4. Использование адьювантных обезболивающих препаратов

- Назначение антидепрессантов, противосудорожных препаратов, кетамина и местных анестетиков рекомендуется при нейропатической боли, баклофен и бензодиазепины – при мышечном спазме [1, 5–9, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. При наличии нейропатического характера или компонента боли адьювантные препараты (вспомогательные средства) назначают в дополнение к анальгетикам. Дозы адьювантных препаратов указаны в табл. 3.

- Глюкокортикоиды рекомендуются при перитуморальном отеке, внутричерепной гипертензии при опухолях ЦНС, нейропатической боли при сдавлении спинного мозга или периферических нервов [1, 5–9, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.5. Инвазивные методы анальгезии/анестезии

- В случае если системное введение анальгетиков и адьювантных анальгетиков не обеспечивает желаемый уровень обезболивания, рекомендуется рассмо-

треть применение инвазивных методов анестезии/анальгезии для устранения сильной ноцицептивной и нейропатической боли у детей и подростков [1, 9, 10, 14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Инвазивные (интервенционные) методы анальгезии/анестезии используют для лечения болевого синдрома как самостоятельно, так и в сочетании с другими способами лечения боли. Для проведения обезболивания раствор местного анестетика вводят в область нервных стволов, сплетений, эпидурально или субарахноидально. Иногда используют абляцию таргетных невралгических структур, медикаментозный невролиз, имплантацию насосов (для эпидурального или субарахноидального введения) или электростимуляцию.

Детям и подросткам проведение инвазивных процедур и подбор анестезии/анальгезии следует проводить в условиях стационара в процедурном кабинете или асептическом операционном зале.

- Рекомендуется консультация анестезиолога-реаниматолога для решения вопроса об использовании инвазивных методов анальгезии/анестезии, если системное введение анальгетиков и адьювантных анальгетиков неэффективно или недостаточно для купирования сильной боли [1, 9, 10, 14].

Таблица 3. Дозы адьювантных препаратов при наличии нейропатического компонента боли у детей

Table 3. Doses of adjuvant drugs in the presence of a neuropathic component of pain in children

Препарат	Путь введения	Разовая доза	Максимальная суточная доза	Интервал между введениями
Карбамазепин	Через рот	2,5 мг/кг	20 мг/кг	Каждые 8–12 ч
Габапентин	Через рот	Возраст 2–12 лет – 10 мг/кг	60 мг/кг	По схеме: дни 1–3 – по 10 мг/кг 1 р/д; дни 4–6 – по 10 мг/кг 2 р/д; день 7 и далее – по 10 мг/кг 3 р/д
		Возраст старше 12 лет – 300 мг	900 мг	Дни 1–3 – по 300 мг 1 р/д; дни 4–6 – по 300 мг 2 р/д; день 7 и далее – по 300 мг 3 р/д
Амитриптилин	Через рот	Возраст до 12 лет – 0,2–0,5 мг/кг	25 мг	Каждые 24 ч
		Возраст старше 12 лет – 1 мг/кг	75 мг	Каждые 12–24 ч

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Инвазивными методами анестезии/анальгезии владеют, как правило, анестезиологи, часто хирурги и травматологи. Участковый педиатр, поликлинический онколог, лечащий врач могут обратиться за консультацией либо в специальную службу, занимающуюся обезболиванием, если такая есть в регионе, либо в стационар, располагающий отделением или службой анестезиологии-реаниматологии, и получить дополнительную информацию о возможных инвазивных процедурах и порядке решения организационных вопросов.

4. Реабилитация

Кроме перечисленных методов терапии боли всем больным и их близким необходимо оказывать психологическую помощь и поддержку. Правильно выстроенная коммуникативная работа с пациентами значительно улучшает психологический статус больного, нивелирует тревожность, уменьшает страхи и способствует снижению интенсивности боли.

Таблица 4. Критерии оценки качества

Table 4. Quality assessment criteria

№	Критерии качества	Уровень доказательности	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена и отражена в медицинской документации динамическая оценка интенсивности болевого синдрома по шкалам оценки боли (в условиях стационара – ежедневно; в амбулаторных условиях – при каждом посещении)	2	С
2	Назначено регулярное введение обезболивающего препарата через определенные интервалы времени с учетом его периода полувыведения и эффекта действия предшествующей дозы	2	В
3	Обезболивающие препараты для регулярного приема назначены в неинвазивных формах	2	В
4	Назначены слабительные средства на фоне приема опиоидных анальгетиков с учетом противопоказаний	2	В
5	Назначены антиэметические препараты при возникновении тошноты и рвоты на фоне приема опиоидных анальгетиков	2	В

Критерии оценки качества (табл. 4).

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В клинических рекомендациях приведены правила фармакотерапии болевого синдрома у детей с онкологическими и неонкологическими заболеваниями при оказании паллиативной медицинской помощи с учетом особенностей перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Европейской ассоциации паллиативной медицины основным методом контроля болевого синдрома у детей является фармакотерапия, базирующаяся на использовании неинвазивных форм неопиоидных и опиоидных анальгетиков. Она применяется в амбулаторных и стационарных условиях независимо от заболевания и его стадии. Полноценный контроль боли должен осуществляться на всех этапах лечения пациента, в том числе при оказании паллиативной медицинской помощи.

Клинические рекомендации разработаны согласно «Требованиям к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе» и «Рекомендациям по разработке алгоритмов действия врача (блок-схем)», которые представлены в письме первого заместителя министра здравоохранения Российской Федерации от 01.09.2016 № 17-4/10/1-4939, а также действующим нормативным и методическим документам: письмо Минздрава России от 28.05.2015 № 17-9/10/2-2519 по вопросу организации медицинской помощи пациентам паллиативного профиля, приказ Минздрава России от 20.06.2013 № 388н (ред. от 05.05.2016) «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 21.04.2016) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

При подготовке клинических рекомендаций применялась современная рейтинговая оценка силы доказательств по системе GRADE. Доказательной базой для рекомендаций стали также публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 15 лет. Для оценки качества и силы доказательств использовалась таблица уровней доказательности (табл. 5). При формулировании рекомендаций использовался консенсус экспертов. При изложении текста рекомендаций приводятся уровни доказательности (1, 2, 3, 4),

выделенные курсивом и жирным шрифтом, критерии которых указаны в табл. 5, а также уровни рекомендаций (А, В, С, D; строгие/нестрогие). Их интерпретация пациентами, клиницистами и организаторами здравоохранения представлена в табл. 6.

Методики по оценке интенсивности боли, представленные в рекомендациях, обоснованы данными систематических обзоров Педиатрической инициативы по методам, измерению и оценке боли в клинических исследованиях (Ped-IMMPACT) и Рабочей группы по оценке боли Общества детской психологии (SPP-ATF).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

Организаторы здравоохранения, врачи-специалисты (специальностей «лечебное дело» и «педиатрия»), врачи общей практики; врачи, оказывающие паллиативную медицинскую помощь; средний медицинский персонал (медицинские сестры, фельдшеры, акушеры), профессорско-преподавательский состав медицинских вузов и колледжей, студенты медицинских вузов и колледжей; непрерывное медицинское образование (постдипломное образование): ординаторы, интерны, аспиранты; для дополнительного медицинского образования, сертификационных курсов, тематического усовершенствования.

Порядок обновления клинических рекомендаций 1 раз в 3 года

Клинические рекомендации будут обновляться таким образом, чтобы учесть все появляющиеся важ-

Таблица 5. Классификация уровней доказательности (от наиболее надежных к наименее надежным)

Table 5. Classification of levels of evidence (from the most reliable to the least reliable)

Уровень	Описание
1	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого числа пациентов и получением большого количества данных.</p> <p>Крупные метаанализы.</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование.</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
2	<p>Проспективные, с рандомизацией или без, исследования с ограниченным количеством данных.</p> <p>Несколько исследований с небольшим числом пациентов.</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты.</p> <p>Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне.</p> <p>Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции.</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай–контроль»</p>
3	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Исследования с недостаточным контролем.</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками.</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования.</p> <p>Серия клинических наблюдений.</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
4	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

Таблица 6. Уровни убедительности рекомендаций

Table 6. Levels of credibility recommendations

Уровень	Описание
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация первого уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация второго уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация третьего уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском, или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)
D	Отсутствие убедительных публикаций первого, второго или третьего уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации первого, второго или третьего уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой

ные рекомендации в лечении хронической боли. Плановый срок обновления рекомендаций через 3 года после их утверждения. Учитывая малочисленность исследований, особенно отечественных, в области лечения хронической боли у пациентов паллиативного профиля, а также отсутствие в настоящее время ряда необходимых опиоидных анальгетиков в различных формах, обновление рекомендаций в объеме пересмотра части их или документа в целом возможно в более короткие (ранние) сроки в случае опубликования новых важных фактов.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Федеральный закон Российской Федерации от 08 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
3. Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах».
4. Порядок оказания паллиативной медицинской помощи детям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 193н.
5. Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядок оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 июня 2015 г. № 386н «О внесении изменений в приложения к Приказу Министерства здравоохранения Российской Фе-

дерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н».

6. Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н.

7. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

8. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 № 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год».

9. Jost L., Roila F., ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v257–60. doi: 10.1093/annonc/mdq224.

10. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13(2):e58–68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.

11. National Institute for Health and Clinical Effectiveness (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal [reference № 0515] (2004). Опиоидные препараты в паллиативной терапии. <http://www.dft.gov.uk/dvla/medical/atag glance.aspx>.

12. Swarm R., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. et al. Adult cancer pain: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(9):1046–86.

13. Перечень основных лекарств, используемых в паллиативной медицине, размещен на сайте Международной ассоциации хосписов и служб паллиативной помощи www.hospicecare.com/resources/emedicine.

14. Руководство по использованию лекарственных препаратов и альтернативных средств в паллиативной медицине – www.palliativedrugs.com.

15. «Лестница обезболивания» ВОЗ –

<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>.

Приложение Г8. Фармакологические профили наиболее часто используемых опиоидных анальгетиков у детей

1. Морфин

АТХ-код: N02AA01

Формы выпуска:

- раствор для приема внутрь (не зарегистрирован в РФ);
- таблетки короткого (быстрого) действия (не зарегистрирован в РФ);
- таблетки морфина пролонгированного высвобождения (длительного действия) – зарегистрированы в РФ для детей в возрасте с 7 лет в дозах 0,2–0,8 мг/кг на прием (согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г. могут использоваться с 2-летнего возраста [15]).
- капсулы с гранулами морфина (пролонгированного высвобождения, для смешивания с водой) – зарегистрированы в РФ для детей с весом более 20 кг (согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г. могут использоваться с 2-летнего возраста [15]).
- раствор для инъекций морфина в ампулах (зарегистрирован в РФ для пациентов детского возраста от 0 до 18 лет).

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома.

С осторожностью: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, так как оно может вызвать ригидность мышц грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; гипотензия, шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз.

Дозы. Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиаты (см. Приложение Г10). Дальнейшее лечение: после введения начальной дозы, как указано выше, дозу нужно откорректировать до эффективного уровня (максимальная доза не ограничивается).

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю.

Нарушение функции почек: легкое (скорость клу-

бочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин или суточный клиренс креатинина (СКК) примерно 150–300 мкмоль/л) и умеренное (СКФ – 10–20 мл/мин или СКК – 300–700 мкмоль/л) – дозу снижают на 25 %; тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) – дозу снижают на 50 % или пациента переводят на другой опиоидный анальгетик, который в меньшей степени выводится почками (фентанил); усиливается и продлевается эффект; повышается нейротоксичность.

Нарушение функции печени: не назначать или снизить дозу, так как можно вызвать кому.

Побочные эффекты:

- частые – тошнота, рвота, запор, предобморочное состояние, сонливость, головокружение, седация, погливость, дисфория, эйфория, сухость во рту, потеря аппетита, спазм желчных и мочевыводящих путей, зуд, сыпь, сердцебиение, брадикардия, ортостатическая гипотензия, миоз;
- нечастые – угнетение дыхания (дозозависимое), тахикардия, сердцебиение;
- редкие – синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, анафилактический шок.

Примечания:

- морфин подлежит международному контролю согласно Единой конвенции об опиоидных средствах 1961 г.;
- препараты морфина пролонгированного действия нельзя измельчать или разжевывать, ребенок должен быть в состоянии проглотить целую таблетку, в противном случае лучше назначить гранулы с пролонгированным высвобождением действующего вещества (в РФ препарат зарегистрирован как морфин в капсулах, капсулу можно раскрывать и смешивать гранулы с водой);
- подкожные инъекции не делают пациентам с отеками;
- при непрерывной внутривенной инфузии для разбавления используют 5 % или 10 % раствор глюкозы или 0,9 % раствор натрия хлорида.

2. Фентанил

АТХ-код: N01AH01

Формы выпуска:

- раствор для инъекций в ампулах (зарегистрирован в РФ для детей с 0 до 18 лет);
- таблетки для рассасывания (зарегистрированы в РФ для пациентов старше 18 лет, но в настоящее время не производятся [15]);
- накожный пластырь с медленным высвобождением действующего вещества (зарегистрирован в РФ для пациентов старше 18 лет, может использоваться у детей старше 2 лет согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г. [15]).

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной

астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; сутки до и после операции.

С осторожностью: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, так как оно может вызвать ригидность мышц грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; артериальная гипотензия; шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз; пластырь: повышение сывороточной концентрации при температуре тела > 40 °С.

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиоидные анальгетики (*см. Приложение Г10*).

Дальнейшее лечение: после введения стартовой дозы, как указано выше, дозу нужно довести до эффективного уровня (нет ограничений по максимальной дозе).

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю.

Нарушение функции почек: умеренное (СКФ – 10–20 мл/мин или СКК – 300–700 мкмоль/л) – дозу снижают на 25 %; тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) – дозу снижают на 50 %.

Нарушение функции печени: дозу снижают.

Побочные эффекты:

- частые – тошнота, рвота, запор, сухость во рту, спазм желчных путей, угнетение дыхания, ригидность мышц, апноэ, миоклонические подергивания, брадикардия, артериальная гипотензия, боль в животе, потеря аппетита, диспепсия, изъязвление слизистой рта, нарушения вкуса, расширение сосудов, тревожность, спутанность сознания, потливость;
- нечастые – метеоризм, диарея, ларингоспазм, одышка, гиповентиляция, деперсонализация, дизартрия, амнезия, нарушения координации, парестезии, недомогание, возбуждение, тремор, мышечная слабость, артериальная гипертензия, головокружение, зуд, бронхоспазм;
- редкие – угнетение кровообращения, остановка сердца, икота, аритмия, парез кишечника, кровохарканье, психоз, судороги, шок, асистолия, гипертермия, атаксия, мышечные фасцикуляции, местное раздражение (пластырь).

Примечания:

- фентанил подлежит международному контролю согласно Единой конвенции об опиоидных средствах 1961 г.;
- грейпфрутовый сок может заметно повышать сывороточные концентрации фентанила, во время лечения его употреблять не следует;
- внутривенное введение: вводить фентанил нужно медленно, в течение 3–5 мин; возможна непрерывная инфузия;
- кожный пластырь разрешен на территории РФ с 18 лет: пластыри резервуарного типа нельзя резать, это может привести к повреждению мембраны, контролирующей скорость поступления, быстрому высвобождению фентанила и передозировке; пластырь приклеивают на чистую, сухую, лишённую волос и раздражения, неповрежденную кожу на туловище или плече; через 72 ч пластырь снимают и наклеивают новый на другой участок (несколько дней использовать

Приложение Г9. Разовые и максимальные суточные дозы неопиоидных анальгетиков 1-й степени, интервал между введениями

Неопиоидные анальгетики	Путь введения	Разовая доза	Максимальная суточная доза	Интервал между разовыми дозами
Парацетамол	Через рот, ректально	10–15 мг/кг	Возраст до 2 лет = 60 мг/кг/сут Возраст старше 2 лет = 90 мг/кг/сут	Каждые 4–6 ч
	Внутривенно	Вес менее 10 кг = 7,5 мг/кг	30 мг/кг/сут	Каждые 6 ч
		Возраст 1–2 года = 15 мг/кг	60 мг/кг/сут	Каждые 6 ч
		Возраст 2–13 лет, вес менее 50 кг = 15 мг/кг	75 мг/кг/сут	Каждые 6 ч
	Возраст старше 13 лет, вес более 50 кг = 1000 мг	4000 мг/сут	Каждые 6 ч	
Ибупрофен	Через рот	5–10 мг/кг	400–600 мг/сут	Каждые 6–8 ч
Кеторолак	Через рот, внутривенно	Возраст до 2 лет = 0,25 мг/кг Возраст старше 2 лет = 0,5 мг/кг	30 мг	Каждые 12–24 ч

Приложение Г10. Начальные (стартовые) дозы опиоидных анальгетиков

Опиоидные анальгетики короткого (быстрого) действия	Путь введения	Разовая доза	Интервал между разовыми дозами
Морфин	Внутривенно, подкожно	0,05–0,1 мг/кг	Каждые 4 ч
	Через рот*, ректально*, сублингвально*	0,15–0,3 мг/кг	Каждые 4 ч
	Анальгезия, контролируемая пациентом, медперсоналом, родителями	Базовая инфузия – 0,015 мг/кг/ч Болюсная доза – 0,015 мг/кг (рекомендованная базовая инфузия = болюсная доза)	Минимальный интервал между болюсами при сохранении боли составляет 5–10 мин Максимальное количество болюсов в час – 4–6
Фентанил	Внутривенно струйно	1–2 мкг/кг	Каждые 10 мин – 1 ч
	Внутривенная продолжительная (суточная) инфузия	1 мкг/кг/ч	
Трамадол	Через рот, внутривенно, подкожно	1–2 мг/кг Максимальная разовая доза 50–100 мг	Каждые 4–6 ч Максимальная суточная доза – 400 мг/сут или 8 мг/кг/сут
Тримеперидин	Не рекомендован для использования у детей и подростков при персистирующей боли		

Примечание. * – препараты зарегистрированы в РФ, но временно не поставляются.

одно и то же место нельзя); снятый пластырь складывают вдвое, клейкой стороной внутрь; у истощенных детей пластыри используют с осторожностью из-за плохого всасывания; у некоторых пациентов при переходе с морфина для приема внутрь на пластырь с фентанилом возникают симптомы отмены (диарея, боль в животе, тошнота, потливость, беспокойство и т. п.), несмотря на достаточное обезболивание. В таких случаях может потребоваться введение «спасительных» доз морфина до прекращения симптомов (обычно несколько суток).

При передозировке опиоидных анальгетиков применяют налоксон в качестве антидота.

Приложение Г11. Примеры расчета доз опиоидных анальгетиков

1. Расчет у детей, не получающих в настоящее время опиоидные анальгетики

В первый день используется стартовая (начальная) доза морфина (см. табл. 1). При неэффективности необходимо увеличить разовую и суточную дозы.

Увеличение разовой и суточной дозы морфина:

- **вариант 1:** увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30–50 % от предыдущей дозы. Например, при приеме морфина по 5 мг каждые 4 ч может быть назначена доза по 6,5 мг (+ 30 %) или по 7,5 мг (+ 50 %) каждые 4 ч;

- **вариант 2:** суммировать все дозы морфина для купирования прорывной боли, принятые за последние 24 ч. Разделить полученную сумму на 6 и увели-

чить на это число каждую разовую (основную) дозу, принимаемую каждые 4 ч. Также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы. Например, ребенок, который принимает морфин по 5 мг каждые 4 ч, на протяжении последних 24 ч получил дополнительно 4 дозы по 2,5 мг для купирования прорывной боли, общий объем морфина для купирования прорывной боли за 24 ч составляет $4 \times 2,5 \text{ мг} = 10 \text{ мг}$, далее 10 мг делим на $6 = 1,67 \text{ мг}$. К 5 мг прибавляем $1,67 \text{ мг} = 6,67 \text{ мг}$, что округляется до 7 мг. Регулярный прием – по 7 мг каждые 4 ч. Для купирования прорывной боли будет использоваться 3,5–7 мг.

2. Расчет у детей, получающих в настоящее время опиоидные анальгетики

Пример 1: переход с морфина короткого действия, вводимого подкожно или внутривенно, на морфин пролонгированного действия через рот.

- У ребенка основная суточная доза морфина короткого действия составляет 55 мг подкожно (внутривенно). Это эквивалентно минимум 110 мг морфина короткого действия для приема через рот (так как доза через рот в 2 раза больше, чем доза, вводимая подкожно, и в 2–3 раза больше, чем внутривенная доза).

- 110 мг морфина короткого действия (через рот) эквивалентны 110 мг морфина пролонгированного действия (через рот). Режим приема – по 55 мг 2 раза в день (каждые 12 ч).

• Расчет разовой резервной дозы морфина на случай прорывной боли: $110 \text{ мг} / 6 = 18 \text{ мг}$ морфина короткого действия через рот (или 9 мг подкожно).

Пример 2: переход с морфина, вводимого подкожно или внутривенно, на фентанил парентерально.

Ребенок с интенсивной болью получает морфин в течение 3 нед. Из-за быстрого прогрессирования злокачественной опухоли ему постоянно увеличивали дозу морфина. Сейчас он получает 500 мг/сут морфина в виде подкожной инфузии. На этой дозе появились побочные эффекты морфина со стороны нервной системы, слабость, миоклонус. Было решено перевести ребенка на альтернативный опиоидный анальгетик фентанил парентерально.

Все пересчеты должны быть проведены через суточную дозу перорального морфина.

• Расчет пероральной суточной дозы морфина: 500 мг морфина подкожно $\times 2 = 1000 \text{ мг}$.

• Расчет эквивалентной парентеральной суточной дозы фентанила: 1000 мг морфина через рот: $150 = 6,67 \text{ мг}$. В первые сутки следует дать дозу фентанила меньше на 25% : $0,25 \times 6,67 = 1,67 \text{ мг}$. Следовательно, доза парентерального фентанила на первые сутки составит: $6,67 - 1,67 = 5 \text{ мг/сут}$ путем непрерывной парентеральной инфузии. Далее при необходимости довести суточную дозу парентерального фентанила до 100% (т. е. до $6,67 \text{ мг/сут}$).

Пример 3: переход с морфина короткого действия, принимаемого через рот (в РФ не зарегистрирован), на морфин пролонгированного действия через рот.

День 1. Ребенок весом 30 кг получает быстродей-

ствующий морфин короткого действия в стартовой дозе 1 мг/кг/сут , т. е. 30 мг морфина в сутки или по 5 мг каждые 4 ч . Ему же рассчитана резервная доза для прорывной боли в объеме $1/6$ от суточной дозы, что составляет 5 мг .

День 2. Ребенок нуждался в 4 резервных дозах по 5 мг .

День 3. Ребенок нуждался в 2 резервных дозах по 5 мг . Оценку эффективности обезболивания провели через 48 ч , так как были выходные. Поэтому рассчитали среднее количество резервных доз, которое потребовалось за эти 2 сут, чтобы адекватно увеличить основную суточную дозу морфина:

• среднее количество резервных доз: $4 + 2$ дозы = 6 доз : 2 суток = 3 дозы;

• расчет дозы морфина, полученной введением резервных доз: $5 \text{ мг} \times 3$ дозы = 15 мг ;

• расчет новой основной суточной дозы морфина короткого действия: $30 \text{ мг} + 15 \text{ мг} = 45 \text{ мг}$;

• расчет новой дозы морфина короткого действия для прорывной боли: $45 \text{ мг} : 6 = 7,5 \text{ мг}$.

День 4. У ребенка не было эпизодов прорывной боли. Поэтому решено считать обезболивание подобранным и перевести ребенка на морфин пролонгированного действия:

• основная суточная доза морфина короткого действия составляет 45 мг через рот;

• 45 мг морфина короткого действия (через рот) в сутки эквивалентны 45 мг морфина пролонгированного действия (через рот). Режим приема — 2 раза в день (каждые 12 ч).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. М.: Практическая медицина, 2014. С. 208. [WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. М.: "Prakticheskaya medicina", 2014. P. 208. (In Russ.)].
2. Перечень ВОЗ жизненно важных препаратов и их форм для детей, 2015 г. (WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th List, April 2015, Last amended June 2015).
3. Lindstone V., Griffiths J., Mellor Ch., Hain R., Jassal S., Anderson A. Paediatric palliative care guidelines, 3rd ed. ACT, 2011. P. 90.
4. Friedrichsdorf S., Kang T. The management of pain in children with life-limiting illnesses. *Pediatr Clin North Am* 2007;54(5):645–72, x. doi: 10.1016/j.pcl.2007.07.007.
5. Friedrichsdorf S., Postier A. Management of breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Res* 2014;7:117–23. doi: 10.2147/JPR.S58862.
6. Playfor S., Jenkins J., Boyles C. et al.; United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation; Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1125–36. doi: 10.1007/s00134-006-0190-x.
7. Acute Pain Management: Scientific Evidence, 3rd Edition, 2010. Edited by P.E. Macintyre, D.A. Scott, S.A. Schug, E.J. Visser, S.M. Walker. P. 540.
8. Mishra S., Bhatnagar S., Chaudhary P., Rana S.P. Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian J Palliat Care* 2009;15(1):14–8. doi: 10.4103/0973-1075.53506.
9. Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии. Под ред. Сэтбир Сингх Джассал и др. М.: Издательство «Проспект», 2013. С. 112. [Formulary of medicines in palliative pediatrics. Eds.: Setbir Singh Djassal et al. М.: Izdatelstvo "Prospekt", 2013. P. 112. (In Russ.)].
10. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Eds. Goldman A., Hain R., Liben S. Oxford, 2006. P. 661.
11. Anand K., Wilson D., Berger J. et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010;125(5):e1208–25. doi: 10.1542/peds.2009-0489.
12. Schechter N.L., Berde C.B., Yaster M., eds. Pain in infants, children and adolescents, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
13. Glossary of Globalization, Trade and Health Terms of the World Health Organization. URL: <http://who.int/trade/glossary/en/>
14. Биккулова Д.Ш. Боль и эмоции у детей в хирургической клинике. Уфа: «Белая река», 2005. 136 с. [Bikkulova D.Sh. Pain and emotions in children in a surgical clinic. Ufa: "White River", 2005. 136 p. (In Russ.)].
15. IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.

Реабилитация/абилитация детей грудного и младшего возраста в условиях специализированного медицинского центра для пациентов с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями

Е.В. Жуковская, М.В. Литвиненко, А.Ф. Карелин, В.Н. Касаткин, Е.В. Миронова, Л.Л. Панкратьева,
Г.М. Муфтахова, Т.В. Шаманская, А.Г. Румянцев

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки

Контактные данные: Елена Вячеславовна Жуковская elena_zhukovskaya@mail.ru

Статья посвящена актуальному разделу современной реабилитологии — организации восстановительного лечения пациентов грудного и младшего возраста онкогематологического и иммунологического профиля. Целью исследования является анализ работы инновационного направления реабилитации/абилитации в отделении для детей раннего возраста Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (ЛРНЦ РП). Результаты анализа подтверждают доминирование эмбриональных неоплазий в структуре заболеваний 335 пациентов, госпитализированных в отделение в 2016 г. Медицинская помощь пациентам осуществляется специалистами мультидисциплинарной бригады, сотрудники которой являются штатными сотрудниками подразделений ЛРНЦ РП, консультативно-диагностического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Участие каждого из членов мультидисциплинарной бригады в реабилитационном процессе определяется спектром клинических проблем пациентов. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что дальнейшая интеграция программ восстановительного лечения в практику работы врачей-детских онкологов/гематологов обеспечит не только улучшение параметров жизни пациентов, но и снижение «популяционного груза» в связи с ростом числа детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований.

Ключевые слова: реабилитация, дети грудного и младшего возраста, мультидисциплинарная бригада

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-81-84

Rehabilitation/habilitation of infants and young children in a specialized medical center for patients with blood diseases and malignant neoplasms

E.V. Zhukovskaya, M.V. Litvinenko, A.F. Karelin, V.N. Kasatkin, E.V. Mironova, L.L. Pankratieva,
G.M. Muftakhova, T.V. Shamanskaya, A.G. Rumyantsev

TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia

Article is dedicated on actual section of modern rehabilitology — organization of rehabilitation of patients of first year of life with oncohematological and immunological diseases. Aim of this study was to analyze the work of innovative direction of rehabilitation/abilitation in department of treatment of children of first year of life in Clinical Rehabilitation Research Center “Russkoe pole” of Dmitry Rogachev Center (Rehabilitation Center). Results of analysis confirm the dominance of embryonal tumors in the structure of diseases among 335 patients admitted to department in 2016. Medical help for patients performing by multidisciplinary team composed of employees of Rehabilitation Center and consultative department of Dmitry Rogachev Center. Volume of involvement of each participant of multidisciplinary team to rehabilitation process is determined by the spectrum of clinical problems of a patient. Results allowed authors to conclude that future integration of programs of recover medicine in practice of pediatric hematologists/oncologists provides both improvement of patients' life parameters and decreasing of “population load” due to increased number of children and adolescents cured of malignant neoplasms.

Key words: rehabilitation, infants and young children, a multidisciplinary team

Актуальность

Качество жизни детей раннего возраста, перенесших онкогематологические заболевания, зависит от множества факторов, таких как срок гестации и степень зрелости на момент рождения, степень выраженности морфофункциональных нарушений на этапе лечения, оптимальное использование арсенала современных достижений онкологии, гематологии, реанимации и интенсивной терапии [1]. Однако в масштабах государства ни одна из высоких медицинских технологий не даст ощутимого положительного результата без своевременности оказания высокоэффективной реабилитационной помощи и последующего восстановительного лечения.

Всемирная организация здравоохранения обозначила XIX век веком превентивной стратегии, XX век – веком лечебной стратегии и XXI век – веком стратегии реабилитации. Восстановление должно затрагивать все сферы жизни маленького пациента: медицинскую, социальную, когнитивную – все виды реабилитации одинаково важны для обеспечения адекватных показателей качества жизни как ребенка, так и членов его семьи. Несоблюдение такой стратегии неминуемо ведет к тому, что повышается смертность от осложнений, вызванных тем или иным функциональным дефицитом. Методом борьбы с этими последствиями как раз и выступает внедрение программы реабилитации в общую тактику выхаживания ребенка первых лет жизни [2].

Современная стратегия реабилитационных мероприятий предполагает возможность ее осуществления в 3 этапа.

I этап реабилитации начинается в специализированных отделениях медицинских организаций, где осуществляется медицинская реабилитация по профилю основного заболевания.

II этап реабилитации организован для детей в восстановительном периоде течения заболевания или травмы, позднем реабилитационном периоде, в период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения, для детей-инвалидов и часто болеющих.

III этап реабилитации – амбулаторно-поликлинический и санаторно-курортный [2].

Учитывая многообразие клинических, физических и психологических особенностей пациентов раннего возраста, принципиальное значение имеет мультидисциплинарный подход к реабилитационным мероприятиям, заключающийся в применении комплекса мер медицинского, педагогического и социального характера путем взаимодействия группы врачей различных специальностей. Реабилитационная мультидисциплинарная бригада может индивидуализировать программу реабилитации пациента, осуществить медицинское наблюдение и проведение комплекса реабилитационных мероприятий.

Одной из задач клинической реабилитологии является осуществление в ходе восстановительного лечения своевременной диагностики и прогнозирование состояния адаптивных реакций пациента. Следовательно, каждый этап реабилитации должен представлять собой строгую технологию, включающую 3 обязательных пункта: 1) определение реабилитационного потенциала; 2) формирование цели реабилитационных мероприятий; 3) оценка эффективности реабилитации. Результатом реализации реабилитационных мероприятий является полная или частичная компенсация имеющегося у пациента ограничения жизнедеятельности.

К детям младшей возрастной группы применимы 2 понятия – «медицинская реабилитация» и «абилитация». При этом абилитация направлена на формирование навыков у пациентов, еще не адаптировавшихся к социальной среде (у детей до 3 лет), а реабилитация – на максимально полное восстановление нарушенных вследствие заболевания или травмы функций, а если это невозможно, то на наиболее адекватную интеграцию в обществе (у детей старше 3 лет) [4–6].

Среди актуальных направлений реабилитации детей раннего возраста на сегодняшний день можно выделить физическую реабилитацию, нейрокогнитивную реабилитацию, клиническое питание, медико-социальную работу, госпитальную педагогику. Однако следует помнить, что если врач хочет предложить семье пациента по-настоящему эффективные технологии, а здравоохранение делает ставку на метод «цена–эффективность», необходима серьезная доказательная база для выбора оптимальных маршрутов лечения. Для решения этих задач было создано отделение лечения и реабилитации детей раннего возраста ЛРНЦ РП.

Целью исследования является анализ работы инновационного направления реабилитации/абилитации в отделении для детей грудного и младшего возраста по профилю детская онкогематология и иммунология.

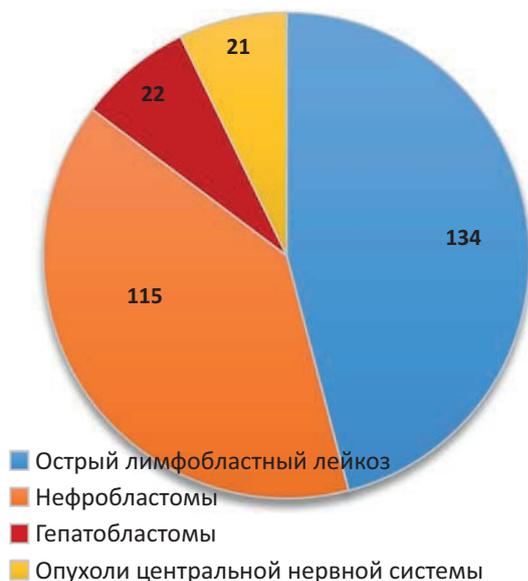
Результаты

ЛРНЦ РП, расположенный в одном из живописных мест Подмосковья, Чеховском районе, работает с 2013 г. Впервые в России академики РАН А.Г. Румянцев и Н.Н. Володин инициировали открытие реабилитационного отделения для детей грудного и младшего возраста с врожденными проблемами системы кроветворения и иммунитета, новообразованиями. В отделение госпитализируются дети от 0 до 4 лет.

За 2016 г. в отделении прошли лечение и реабилитацию 335 детей. Из них в возрасте до года – 27 детей, от 1 до 5 лет – 276 человек, старше 5 лет – 32 ребенка.

Структура заболеваний госпитализированных пациентов представлена на рисунке.

Структура заболеваний детей



Структура заболеваний детей, госпитализированных в отделение лечения и реабилитации пациентов раннего возраста онкологического и гематологического профиля за 2016 г.

Structure of diseases of children hospitalized in the Department of Treatment and Rehabilitation of Early Onset Cancer and Hematology Profile for 2016

С мая 2017 г. отделение раннего возраста переведено в отдельное здание, оно рассчитано на 20 коек для детей от 0 до 4 лет. Изолированные палаты на 1 ребенка и 1 сопровождающего с санузелом, имеется отдельная централизованная система вентиляции, 2 кабинета лечебной физической культуры, 2 игровых комнаты, кабинет медицинского психолога, кабинет электрокардиографии, ультразвуковой диагностики, комната для приема и приготовления пищи, оснащенная микроволновой печью, электроплитой, холодильником, посудомоечной машиной.

Медицинская реабилитация осуществляется специалистами мультидисциплинарной бригады, способной определить реабилитационный потенциал пациента и объединяющей на функциональной основе врача реабилитационной медицины; детского онколога/гематолога; физического терапевта; врачей всех медицинских специальностей, которые по профилю осуществляют вторичную и третичную профилактику, а также лечение хронических заболеваний, возникших вследствие лечения основного заболевания; медицинского психолога; логопеда-дефектолога; среднего медперсонала; социального работника. Специалисты мультидисциплинарной бригады являются штатными сотрудниками подразделений ЛРНЦ РП, консультативно-диагностическо-

го отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Участие каждого из членов мультидисциплинарной бригады в реабилитационном процессе определяется спектром клинических проблем пациентов. Специалисты мультидисциплинарной бригады проводят оценку (диагностику) клинического состояния пациента; факторов риска проведения реабилитационных/абилитационных мероприятий; факторов, ограничивающих проведение лечебных мероприятий; морфологических параметров; функциональных резервов организма; состояния высших психических функций и эмоциональной сферы; нарушений бытовых и профессиональных навыков; ограничения активности и участия в значимых для пациента событиях частной и общественной жизни, качества жизни и качества выживания больных, перенесших онкогематологические заболевания; факторов окружающей среды, влияющих на исход реабилитационного процесса, формулирование реабилитационного диагноза; генетические, биохимические, лучевые, инструментальные и иные методы исследования, направленные на выявление вторых опухолей, факторов токсичности и фармако-генетических последствий противоопухолевой терапии.

Все дети получили высококвалифицированную медицинскую помощь в отделении на основе комплексного применения лекарственной и немедикаментозной (средств физиотерапии, лечебной физкультуры, массажа, нутритивной поддержки, медицинской психологии, педагогической и логопедической коррекции, методов с применением природных лечебных факторов, терапии искусством) терапии. Адаптация функциональных возможностей пациента к окружающей среде достигается посредством использования средств передвижения, протезирования и ортезирования, направленных на купирование патологических процессов, профилактику синдрома «после интенсивной терапии», стимуляцию саногенетических механизмов преодоления развившегося дефицита функционирования; стимуляцию компенсаторных возможностей организма пациента в соответствии со стандартами медицинской помощи. Родители пролеченных в отделении детей отмечали существенное улучшение их самочувствия, возрастание двигательной активности.

По окончании лечения к моменту выписки из отделения лечащий врач проводит оценку эффективности реабилитационных мероприятий, выписку пациента и дальнейшую его маршрутизацию для продолжения реабилитационного лечения или паллиативной помощи, или необходимого медицинского ухода в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи.

Информация о пациенте, характере токсических эффектов противоопухолевой терапии, степени на-

рушения функций жизнедеятельности, влиянии факторов окружающей среды заносится в специализированную катамнестическую систему ЛРНЦ РП для организации дальнейшей маршрутизации больных, обеспечения преемственности в оказании помощи по медицинской реабилитации с учреждениями Министерства здравоохранения и Министерства труда и социальной защиты РФ.

Решение о проведении реабилитации II этапа для детей с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями принимается в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную помощь.

Заключение

В структуре заболеваний пациентов, госпитализированных в отделение раннего возраста ЛРНЦ РП, преобладают эмбриональные неоплазии. Хорошие результаты реабилитации позволяют надеяться, что дальнейшая интеграция программ восстановительного лечения в практику работы врачей-детских онкологов/гематологов обеспечит не только улучшение

параметров жизни, но и снижения «популяционного груза» в связи с ростом числа излеченных от злокачественных новообразований детей и подростков [7–9]. Благоприятные климатогеографические особенности расположения ЛРНЦ РП, комфортабельные условия пребывания, квалифицированные специалисты мультидисциплинарной бригады, инновационные методы реабилитации/абилитации позволяют максимально рано начать мероприятия по восстановлению параметров жизнедеятельности пациента с ранним стартом тяжелых социально значимых заболеваний, к которым относится онкогематологическая патология у детей грудного и младшего возраста.

Для обеспечения максимально раннего начала процессов реабилитации/абилитации детей-инвалидов с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями грудного и младшего возраста целесообразно включать лечение в специализированном реабилитационном центре ЛРНЦ РП и региональном центре/отделении продолжительностью не менее 14 дней с периодичностью не реже 2 раз в год.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Огошков П.А., Белицкая А.А., Киреева Г.Н., Спичак И.И. Состояние оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в Челябинской областной детской клинической больнице. Педиатрический вестник Южного Урала 2015;1:14–21. [Ogoshkov P.A., Belitskaya A.A., Kireyeva G.N., Spichak I.I. Provision of high-tech medical care for children in Chelyabinsk Oblast Children's Hospital. *Pediatricheskii vestnik Yujnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural* 2015;1:14–21. (In Russ.)].
- <http://www.who.int/mediacentre> (дата обращения 01.08.2017).
- <http://alldef.ru/ru/articles> (дата обращения 01.08.2017).
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Грачев Н.С. и др. Паспорт диспансерного наблюдения детей и подростков, завершивших терапию по поводу злокачественного новообразования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016;95(1):146–53. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Grachev N.S. Dispensary observation passport of children and adolescents, who completed therapy for malignant neoplasms. *Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatric Journal named after G.N. Speransky* 2016;95(1):146–53. (In Russ.)].
- <https://www.natural-sciences.ru/ru/article/> (дата обращения 01.08.2017).
- Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. et al. Approach for Classification and Severity-grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(5):666–74. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0812.
- Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейро-когнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;1(65):65–71. [Rumyantsev A.G., Volodin N.N., Kasatkin V.N., Mitrakov N.N. The concept of health, neuro-cognitive and psycho-social rehabilitation of children with oncohematological diseases. *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation* 2015;1(65):65–71. (In Russ.)].
- Румянцев А.Г., Желудкова О.Г., Финогенова Н.А. и др. Комплексная реабилитация детей с онкогематологическими заболеваниями в период ремиссии. Сборник работ II Международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», 2005. [Rumyantsev A.G., Zheludkova O.G., Finogenova N.A. et al. Complex rehabilitation of children with oncohematological diseases during remission. Collection of the II International Congress “Rehabilitation Medicine and Rehabilitation”, 2005. (In Russ.)].
- Мирошкин Р.Б., Фисун Е.В., Касаткин В.Н., Карелин А.Ф. Клинико-психологическая реабилитация детей, имеющих онкологический диагноз. Педиатрия және бала хирургиясы 2016;3(85):45–8. [Miroshkin R., Fisun E., Kasatkin V., Karelin A. Clinical and psychological rehabilitation of children with cancer diagnosis. *Pediatriya jane bala hirurgiyası = Pediatrics and Pediatric Surgery* 2016;3(85):45–8. (In Russ.)].



Общие усилия во благо детей!

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
(РОО «НОДГО»)

ОГРН: 1107799012837, ИНН: 7718001317, КПП: 771801001

Адрес для корреспонденции: ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, ГСП-7, 117997

Телефоны: 8-964-584-62-41, 8-495-287-65-70 (доб. 2212)

Факс: 8-495-664-70-90 с пометкой «Для Национального общества»

Электронный адрес: info@nodgo.org

www.nodgo.org

Министру здравоохранения
Российской Федерации
Скворцовой В.И.

Резолюция VIII Межрегионального совещания Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017»

VIII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017» состоялось в Москве 25–28 мая 2017 г. В Совещании приняли участие 680 делегатов, среди которых главные специалисты детские гематологи-онкологи из 72 регионов Российской Федерации и представители стран ближнего и дальнего зарубежья. В числе делегатов Совещания зарегистрированы 35 представителей общественных и родительских организаций, деятельность которых сосредоточена в области детской гематологии-онкологии.

В рамках 49 секций Совещания было заслушано 184 устных доклада, представлено 34 постера, отражающих современные тенденции в диагностике и лечении детских гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний, организационные аспекты помощи детям, реабилитацию и психолого-социальное сопровождение.

К Совещанию был издан Сборник тезисов, включающий 128 материалов, Каталог центров детской гематологии и онкологии Российской Федерации и стран СНГ, календарь Общества и «Российский журнал детской гематологии и онкологии» № 2 за 2017 г.

В работе Совещания приняли участие представители Министерства здравоохранения Российской Фе-

дерации в лице директора департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России Е.Н. Байбариной, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в лице представителя ВОЗ в России М. Вуйнович и главы Европейского офиса неинфекционных заболеваний Ж. Бреда (Португалия).

Совещание НОДГО констатирует, что в результате проведенной в 2016 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации, педиатрами и детскими гематологами-онкологами федеральных центров и субъектов Российской Федерации работы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в России. Решены вопросы диагностики и лечения наследственных и приобретенных коагулопатий, железодефицитной анемии и гемолитических анемий, 7 орфанных гематологических заболеваний, внесенных в список Минздрава России, и получили развитие технологии междисциплинарного лечения опухолей, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и конформной лучевой терапии у детей. Продолжают улучшаться показатели выживаемости детей с гемобластомами, опухолями центральной нервной системы и солидными новообразованиями. Получили развитие неонатальная и подростковая гематология-онкология, реабилитация детей, выздоравливающих от рака.

Специализированная помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается преимущественно на базах учреждений педиатрического профиля (7 федеральных учреждений и 59 региональных многопрофильных детских больниц). В онкологической службе детские отделения представлены в 3 федеральных и 7 региональных онкологических центрах, ТГСК проводятся в 3 федеральных и 3 региональных центрах педиатрического профиля и 1 федеральном центре онкологического профиля. Системная реабилитация больных, выздоравливающих от рака, организована и проводится на базе 2 федеральных и 3 региональных учреждений педиатрического профиля. Таким образом, ведущим направлением развития службы является ее полное перемещение в систему детского здравоохранения.

Развитие специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в системе детского здравоохранения сопровождалось унификацией протоколов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения по единым клиническим рекомендациям, 43 из которых были обсуждены главными специалистами субъектов Российской Федерации, утверждены НОДГО, Национальной медицинской палатой и Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2016 г. Главные специалисты и эксперты НОДГО провели работу по уточнению клинко-статистических групп в детской гематологии-онкологии и детализации тарифов по нозологическим формам и реабилитации детей, выздоравливающих от рака.

НОДГО организовало и провело в 2016 г. 2 окружных и 8 региональных семинаров для врачей, в которых принимали участие 1200 специалистов, — педиатров, детских хирургов и гематологов-онкологов, прочитано 20 лекций на Первом медицинском канале, «Российский журнал детской гематологии и онкологии» вошел в Перечень ведущих периодических изданий, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных работ, на базе ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева организована постдипломная подготовка кадров для субъектов Российской Федерации по 18 специальностям и диссертационный совет по специальностям 14.01.08. — педиатрия, 14.01.12 — онкология и 14.01.21 — гематология.

В то же время Совещание главных специалистов — детских онкологов и гематологов субъектов Российской Федерации отмечает сохраняющиеся недостатки системы организации специализированной помощи детям, связанные с задержкой законодательного объединения специальностей — педиатра с первичной специализацией по гематологии и детского онколога в единую специальность — детский гематолог-онколог, что соответствует международным стандартам

и приведет к упорядочению подготовки, сертификации и аккредитации специалистов, упростит структуру управления службой, позволит пересмотреть порядок оказания специализированной помощи и устранить разногласия при утверждении клинических рекомендаций, медико-экономических стандартов и тарифов клинко-статистических групп. Новый порядок должен включать организационные принципы оказания помощи детям с гемофилией и другими наследственными коагулопатиями, врожденными и приобретенными синдромами костномозговой недостаточности, орфанными заболеваниями, рекомендациями по диспансерному наблюдению и реабилитации детей с доброкачественными и злокачественными новообразованиями и первичными иммунодефицитами, включая новорожденных и подростков, и организационные принципы новых технологий, таких как ТГСК, таргетная и конформная лучевая терапия, взаимодействие с междисциплинарной хирургией и анестезиологией и реанимацией, инфекционным контролем (лечение, мониторинг и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи), сопроводительной терапией и профилактикой неблагоприятных отдаленных последствий лечения больных.

Необходимо ускорить утверждение порядка проведения ТГСК и принятие решения по организации регистра доноров стволовых клеток.

В результате обсуждения вопросов развития службы детской гематологии-онкологии России Совещанием главных специалистов принято решение:

1. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:

— ввести новую, соответствующую международным стандартам педиатрическую специальность — детский гематолог-онколог вместо гематолога-педиатра и детского онколога, существующая квалификационная характеристика которого размыта и предполагает хирургическую и лучевую подготовку и ни в коей мере не соответствует реальному содержанию специальности. Основание — резолюции НОДГО с 2008 г.;

— утвердить по представлению главного специалиста — педиатра, гематолога/онколога и Комиссии НОДГО в избранном на Совещании составе новый порядок оказания специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями взамен обсуждаемого порядка оказания специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями, подвергнувшегося системной критике специалистами;

— не допускать принятие и утверждение организационных порядков, клинических рекомендаций, клинко-экономических стандартов и детализации клинко-статистических групп без обсуждения

и утверждения главными специалистами округов и субъектов Российской Федерации;

— утвердить учебную программу переподготовки специалистов педиатров, гематологов-онкологов через клиническую ординатуру по педиатрии и последующую подготовку по гематологии-онкологии через продление клинической ординатуры или первичную специализацию;

— ускорить утверждение приказа о порядке проведения ТГСК и организации единого Национального банка доноров гемопоэтических стволовых клеток в России, внесенного экспертами НОДГО в 2015 г.

2. Утвердить рабочую группу по подготовке приказа по разработке порядка оказания специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в составе членов НОДГО и главных специалистов субъектов/округов Белогуровой М.Б.; Борисовой М.В. (СФО), Лебедева В.В. (ЮФО), Минкиной Л.М. (ДФО), Румянцева А.Г. (президент НОДГО/главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава России), Рыскаль О.В. (ПФО), Фечиной Л.Г. (УрФО), Юдиной Н.Б. (ЦФО), Юнусовой И.М. (СКФО).

3. Поручить рабочей группе НОДГО:

— подготовить объяснительную записку с проектом порядка оказания специализированной помощи

детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями с учетом рекомендаций главных специалистов

— до 7.07.2017 г.;

— направить проект порядка оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями главным специалистам субъектов Российской Федерации

— до 14.07.2017 г.;

— провести анализ замечаний и предложений главных специалистов и с коррекцией предложений и замечаний направить проект на рассмотрение в Министерство здравоохранения Российской Федерации и Национальную медицинскую палату России

— до 25.08.2017 г.

4. Провести IX Межрегиональное совещание НОДГО «Детская гематология-онкология: междисциплинарные технологии» в 2018 г. в г. Санкт-Петербурге на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ректор — академик РАН Багненко С.Ф.) и НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (директор — профессор Афанасьев Б.В.).

5. Продлить полномочия руководства НОДГО (президента Румянцева А.Г., исполнительного директора Варфоломеевой С.Р.) на 2018–2019 гг. Провести выборы нового руководства НОДГО на ежегодной конференции в 2020 г.

Резолюция принята единогласно и закреплена 193 подписями специалистов детских гематологов/онкологов.

Президент НОДГО,
главный внештатный специалист детский гематолог
Минздрава России
академик РАН

Исполнительный директор НОДГО
профессор

Ответственный секретарь НОДГО
к.м.н.

А.Г. Румянцев

С.Р. Варфоломеева

К.И. Киргизов

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня на вопрос участников I Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей у детей отвечает заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, руководитель кооперативной группы по диагностике и лечению нейробластомы **д.м.н. Денис Юрьевич Качанов**.

Вопрос

В рамках работы Школы обсуждалась информация о связи делеции 1-й хромосомы не только с нейробластомой, но и с аутизмом. Так ли это? И есть ли другие заболевания, связанные с этим синдромом?

Ответ

Исследований, посвященных ассоциации аутизма и злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, немного. Так, ретроспективное исследование, проведенное в Университете Северной Каролины за период 1997–2007 гг. показало, что частота аутизма у пациентов со ЗНО составила 1 % (7/702 больных), что соответствовало частоте встречаемости данного состояния в общей популяции детей 8 лет (0,65 %, $p = 0,35$) [1]. При этом аутизм не был выявлен ни у одного ребенка, страдающего нейробластомой (НБ) ($n = 51$).

Тем не менее в последние годы проведены крупные исследования, направленные на понимание генетических механизмов, лежащих как в основе развития ряда психических заболеваний, включая расстройства аутистического спектра, так и в основе развития НБ. В ходе этих исследований выявлены локусы, ответственные за повышенный риск развития как аутизма, так и НБ. При этом в ряде случаев отмечено, что один и тот же локус может модифицировать риск формирования двух указанных выше заболеваний. Последнее, в свою очередь, объясняет возможное наличие расстройств аутистического спектра у части пациентов с НБ.

Так, показано, что делеции локуса 1q21.1 ответственны за развитие части случаев аутизма и наруше-

ний нейрокогнитивного развития, микроцефалии, лицевых дисморфизмов, таких как выступающий лоб, глубоко посаженные глаза и крупный нос, и пороков развития [2, 3].

Параллельно с этим проводились работы по изучению вклада генетических факторов в формирование НБ. Исследователями из Детского госпиталя Филадельфии (Children's Hospital of Philadelphia) под руководством Джона Мариса (John Maris) инициированы крупные исследования, основанные на технологии полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), для выявления генетических полиморфизмов, повышающих риск развития НБ у детей. Показано, что спорадические ненаследственные случаи НБ являются сложным генетическим заболеванием, при котором полиморфизм ряда аллелей способствует опухолевой трансформации [4]. Отмечено, что в основе повышенного риска развития НБ могут лежать не только однонуклеотидные полиморфизмы, но и вариации числа копий (Copy Number Variation, CNV). НБ стала первым заболеванием, на примере которого было показано, что герминальные микроделеции в локусе 1q21.1 ответственны за ряд спорадических случаев заболевания. Углубленные молекулярно-генетические исследования продемонстрировали, что в данном локусе располагается ген *NBPF23* (Neuroblastoma Breakpoint Family, member 23), при этом гемизиготные делеции региона, в котором расположен данный ген, повышают риск развития НБ [4, 5]. Белковый продукт данного гена экспрессируется фетальными клетками, формирующими вещество головного мозга и симпатическую нервную систему.

Таким образом, указанные выше данные свидетельствуют о том, что делеция локуса 1q21.1 повышает как риск развития расстройств аутистического спектра, так и НБ. Однако, по-видимому, абсолютная частота встречаемости данной ассоциации крайне низка. Тем не менее в нашей практике был па-

циент раннего возраста с делецией локуса 1q21.1, получавший лечение по поводу НБ. Более подробную информацию о генетической предрасположенности к НБ читатели могут получить в недавно вышедшей специальной статье, посвященной данному вопросу [6].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blatt J., Deal A.M., Mesibov G. Autism in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):144–7.
2. Bernier R., Steinman K.J., Reilly B. et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med* 2016;18(4):341–9.
3. Brunetti-Pierri N., Berg J.S., Scaglia F. et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 2008;40(12):1466–71.
4. Bosse K.R., Maris J.M. Advances in the translational genomics of neuroblastoma: From improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations. *Cancer* 2016;122(1):20–33.
5. Diskin S.J., Hou C., Glessner J.T. et al. Copy number variation at 1q21.1 associated with neuroblastoma. *Nature* 2009;459:987–91.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В. и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):277–87. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Shevtsov D.V. et al. Genetic predisposition to neuroblastoma in children: own data and literature review. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(4):277–87. (In Russ.)].



Ведущая рубрики – главная медицинская сестра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Ольга Владимировна Пименова.

Типичные ошибки в работе медицинской сестры и как их избежать. Часть 2: лекарственная терапия

О.В. Пименова

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

Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова pimenova04@rambler.ru

В данной статье продолжается рассказ об особенностях ведения медицинской сестрой пациентов в клинике детской гематологии-онкологии и о том, как можно улучшить эффективность работы. В материале показаны основные ошибки, связанные с проведением лекарственной терапии, и подробно разобраны их примеры. Ошибки включают: трудности узнавания, когда используются похожие упаковки лекарственных средств; трудности узнавания, когда используются близкие по звучанию названия лекарственных средств; недостаток информации о лекарственном средстве; ошибки, связанные с неправильным назначением лекарственного препарата.

Ключевые слова: дети, детская гематология-онкология, медицинские сестры, лекарственная терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-90-93

Typical mistakes in the work of a nurse and how to avoid them. Part 2: drug therapy

O. V. Pimenova

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

This article continues a story of features of work of nurse with patients in pediatric hematological-oncological hospital and how to improve results of this work. Most common mistakes of drug therapy represented in this manuscript, detailed examples of such mistakes described. Mistakes such as difficulties in recognition (when same packages are used), difficulties in recognition (when drugs with the same names used), lack of information about drug and mistakes with incorrect drug administration are represented in this article.

Key words: children, children's hematology-oncology, nurses, drug therapy

В данном номере мы продолжаем рассматривать типичные ошибки в работе медицинской сестры и способы их предотвращения. Напомню, в целом в работе медицинской сестры можно выделить следующие группы ошибок:

- ошибки при идентификации пациента;
- ошибки в лекарственной терапии;
- технические ошибки;
- нарушение этики и деонтологии.

Сегодня мы рассмотрим ошибки, связанные с ле-

карственной терапией. Проблема ошибок в лекарственной терапии поднималась неоднократно [1, 2]. Ошибки в назначении, введении, хранении лекарственных препаратов могут привести к летальному исходу. Доказательством этому является приложение «Памятка медицинскому работнику по хранению лекарств в отделениях лечебно-профилактических учреждений» к приказу Минздрава РСФСР от 17.09.1976 № 471 «О неудовлетворительном хранении медикаментов и случае отравления детей в детской больнице № 3 г. Ярославля». В памятке были установлены требования к хранению некоторых групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Данные требования регламентируются и другими нормативными документами. Несмотря на это в средствах массовой информации неоднократно можно услышать о таких ошибках [3].

В основе большинства ошибок лекарственной терапии лежат следующие факторы:

- трудности узнавания, когда используются похожие упаковки лекарственных средств;
- трудности узнавания, когда используются близкие по звучанию названия лекарственных средств;
- недостаток информации о лекарственном средстве;
- ошибки, связанные с неправильным назначением лекарственного препарата.

Разберем их подробнее.

Трудности узнавания лекарственного препарата, когда используются похожие упаковки лекарственных средств, но с разной концентрацией (рис. 1–5).



Рис. 1. Линезолид (Зивокс) раствор для инфузий 200 мг/100 мл и 600 мг/300 мл

Fig. 1. Linezolid (Zivox) infusion solution 200 mg/100 ml and 600 mg/300 ml



Рис. 2. Глюкоза 5 % – 500 мл и 10 % – 500 мл

Fig. 2. Glucose 5 % 500 ml and 10 % 500 ml



Рис. 3. Ифосфамид (Холоксан) 0,5 г; 1,0 г и 2,0 г

Fig. 3. Ifosfamide (HoloXan) 0.5 g; 1.0 g and 2.0 g

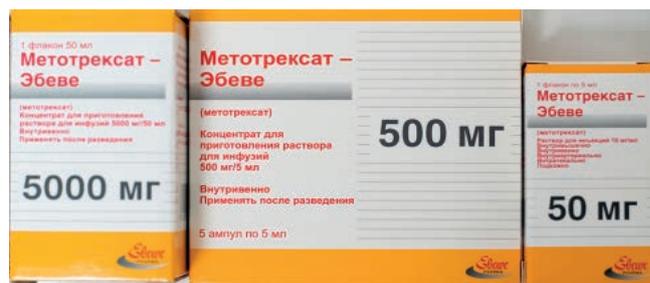


Рис. 4. Метотрексат 5000 мг, 500 мг и 50 мг

Fig. 4. Methotrexate 5000 mg, 500 mg and 50 mg



Рис. 5. Темозоломид – капсулы по 100 мг и по 20 мг, Амбробене – сироп и раствор

Fig. 5. Temozolomide – capsules of 100 mg and 20 mg each, Ambrobene – syrup and solution

Трудности узнавания лекарственного препарата, когда используются близкие по звучанию названия лекарственных средств (рис. 6).



Рис. 6. Калия хлорид и кальция глюконат (схожие упаковки), кальция хлорид и калия хлорид (схожие названия и стиль написания)

Fig. 6. Potassium chloride and calcium gluconate (similar packaging), calcium chloride and potassium chloride (similar names and style of writing)

Во избежание ошибок необходимо соблюдать очень простые требования лекарственной безопасности:

- проверяйте надпись на этикетке упаковки, когда она берется из шкафчика с лекарственными препаратами;
- проверяйте надпись на ампуле перед тем, как набрать лекарственный препарат в шприц;
- проверяйте дозировку лекарственного препарата в листе назначения;
- проверяйте дозировку лекарственного препарата на упаковке **мл** или **мг**;
- лекарственные препараты в похожих упаковках необходимо хранить на разных полках.

Недостаток информации о лекарственном средстве
Во избежание ошибок необходимо соблюдать очень простое требование лекарственной безопасности: категорически запрещено использовать лекарственные препараты с недостатком информации о них, запрещено переливание (пересыпание) лекарственных препаратов из одной емкости в другую (рис. 7).

Описание препарата на иностранном языке



Препарат без названия



Название препарата удалено при тщательной обработке флакона антисептиком



Никогда не набирать в лоток шприцы с инъекционными растворами для разных пациентов одновременно



Рис. 7. Недостаток информации о лекарственном средстве
Fig. 7. Lack of information about the drug

Наиболее распространенной ошибкой медицинских сестер является неправильное введение препарата:

- персонал вводит не тот медикамент;
- персонал вводит медикамент не тому пациенту;
- персонал ошибается в дозе;
- персонал неправильно проводит введение (не тот способ введения, скорость введения, время введения);
- отсутствует необходимый контроль, связанный с приемом препарата.

Во избежание ошибок необходимо соблюдать очень простые требования лекарственной безопасности:

- после получения листа врачебных назначений необходимо провести сверку назначений с лечащим

(дежурным) врачом: обсудите все назначения, задайте вопросы, **убедитесь, что вам все понятно;**

- спросите у врача, если не уверены в записи и/или разведении лекарственного препарата;
- идентифицируйте пациента;
- при возникновении сомнений в процессе выполнения врачебных назначений **остановитесь** и еще раз проверьте назначение;
- во время и после введения лекарственного препарата контролируйте самочувствие пациента.

Если вы поняли, что совершили ошибку, сообщите об этом лечащему (дежурному) врачу в тот момент, когда вы это осознали. Это может спасти жизнь пациенту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лозинский Е.Ю., Шмыкова И.И., Лозинский М.Е. Ошибки в лекарственной терапии. Тихоокеанский медицинский журнал 2007;2:37–41. [Lozinsky E.Yu., Shmykova I.I., Lozinsky M.E. Mistakes of drugs therapy. Tihookeanskiy medicinskiy

zhurnal = Pacific Medical Journal 2007;2:37–41. (In Russ.)].
2. Bosk L.C. Forgive and remember: Managing Medical Failure. London: The University of Chicago Press, 2003. Pp. 35–71.

3. Gibson R., Singh J.P. Wall of Silence: The untold story of the medical mistakes that kill and Injure Millions of Americans. LifeLine Press, 2003.

ОТ РЕДАКЦИИ



Продолжая нашу постоянную рубрику «Дискуссионный клуб», представляем вам ответ специалистов в области лучевой терапии на ранее предложенную к дискуссии статью **«Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким»**.

Рецензия на статью М. Штенгера «Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким»*

К.М. Фатеев^{1,2}, А.В. Нечеснюк¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31

Контактные данные: Константин Михайлович Фатеев k.m.fateev@gmail.com

Review of the article by M. Stenger

“Decreasing but still elevated risk for subsequent neoplasms in survivors of childhood cancers”

К.М. Фатеев^{1,2}, А.В. Нечеснюк¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

В последние десятилетия совершенствуются подходы в комбинированном и комплексном лечении пациентов детского возраста с онкологической патологией. Появляются новые лекарственные препараты, совершенствуются хирургические технологии, лучевая терапия реализуется на качественно новом уровне. Это, в свою очередь, снижает смертность больных от этой грозной патологии. При этом увеличивается доля выздоровевших пациентов, увеличиваются сроки наблюдения за ними (рис. 1).

Одна из наиболее вероятных причин смерти после излечения от опухоли — это вторичные опухоли (рис. 2).

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании, опубликованном в JAMA [3], авторы обнаружили, что риск развития вторичных опухолей в 1990-х годах снизился по сравнению с 1970-ми годами. Авторы статьи главным образом ссылаются на уменьшение терапевтических доз облучения пациентов. В данном обсуждении мы хотим показать, что существуют и другие факторы, влияющие на риск возникновения вторичных опухолей. Прежде всего, это объем облучения и методики лечения, а также совершенствование оборудования для радиотерапии.

* Опубликована в РЖДГО № 2 за 2017 г.

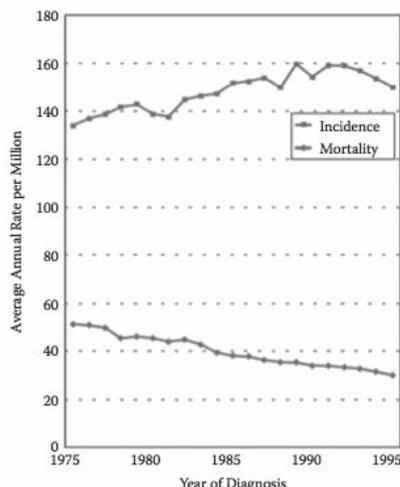


Рис. 1. Кривая заболеваемости и смертности всех детских онкологических заболеваний для лиц младше 20 лет, для мужчин и женщин всех рас, наблюдаемых на территории США [1]

Fig. 1. The incidence and mortality rate of all childhood cancers for persons under 20, for men and women of all races observed in the United States [1]

Так, совершенствование программ комплексного лечения лимфомы Ходжкина (уменьшение объемов облучения с радикальной программы, т. е. облучения ВСЕХ лимфатических коллекторов, до облучения только пораженных лимфатических коллекторов или лимфатических узлов) значительно уменьшило вероятность возникновения вторичных опухолей молочных желез у женщин [4].

В исследованиях, в которых сообщалось о местонахождении вторичных опухолей по отношению к полям лечения, 65 % вторичных опухолей находились внутри поля излучения, а около 20 % были обнаружены на его границе. В целом было отмечено, что лишь небольшой процент вторичных опухолей был отдален от облученного объема [5].

Большинство исследований основаны на опыте лечения пациентов, проведенного до 1990-х годов. За прошедшее с тех пор время также многое изменилось в технологиях подведения дозы. Аппаратура для проведения лучевой терапии с 1990-х годов перешла на качественно новый уровень. При формировании пучков свинцовыми блоками доза под ними достигала 20 % от предписанной. В 2000-е годы развитие средств коллимации позволило сократить дозу за пределами поля до 1,3 % [6]. Современные медицинские ускорители оборудуются коллиматорами, которые позволяют проводить однородное облучение опухоли и пропускают около 0,3 % дозы за пределы лечебного поля и минимизируют вклад от рассеянного излучения [7].

Уменьшение объема, получающего большую дозу, достигается за счет улучшения визуализации опухоли, внедрения лучевой терапии с контролем изображения опухоли (IGRT), методик облучения с модуляцией

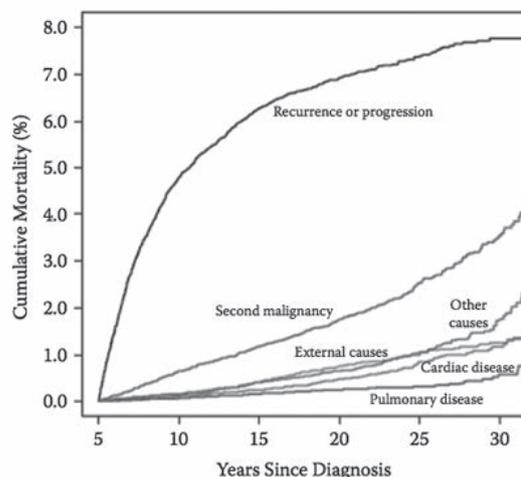


Рис. 2. Совокупная смертность пациентов с онкологическими заболеваниями из-за рецидива рака (recurrence of cancer), вторичных опухолей (second malignancy), сердечной болезни (cardiac disease), легочной болезни (pulmonary disease), внешних причин (external causes) и всех других причин (other causes) [2]

Fig. 2. Cumulative mortality of patients with cancer due to recurrence of cancer, second malignancy, cardiac disease, pulmonary disease, external causes and all other causes [2]

интенсивности излучения (IMRT, VMAT), включая томотерапию, а также облучение протонным пучком.

Новые методики облучения фотонами на линейных ускорителях предполагают увеличение количества полей и в некоторых случаях увеличение количества мониторинговых единиц, например при IMRT. Сообщалось, что риск развития вторичных опухолей повышается с увеличением интегральной дозы, другим языком — с увеличением энергии ионизирующего излучения, переданного телу [8–10]. Многие авторы показали, что увеличение числа полей не увеличивает интегральную дозу. W.D. D'Souza et al. [11] сравнили интегральную дозу для нормальной (здоровой) ткани (ИДНТ) для конформных планов с 2, 4, 8, 12, 36 компланарными пучками, имеющими одну и ту же интегральную дозу для опухоли. Вне зависимости от количества пучков разброс в ИДНТ составлял менее 5 %. Авторы указывают на то, что уменьшение объема мишени (например, уменьшение отступов от клинического объема) приводит к выраженному снижению ИДНТ. U. Hermanto et al. [12] выявили, что интегральная доза уменьшилась на 7–10 % с помощью IMRT по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией для глиом с высоким риском метастазирования с эквивалентным охватом мишени и уменьшились дозы для нормальных тканей без значительного увеличения объема, получающего дозу 0,5–5 Гр.

Н. Aoyama et al. [13] сравнили 7 конформных планов с идентично расположенными пучками или IMRT-планов с планами томотерапии (Accuray) для случая простаты и обнаружили, что разброс ИДНТ составлял не более 5 % для всех 3 методик.

Бытует мнение, что облучение протонами позволяет исключить риск вторичных опухолей, но исследование, проведенное С.С. Chung et al. [14] продемонстрировало иное. Безусловно, облучение протонами по сравнению с облучением фотонами имеет ряд преимуществ. Основное — это уменьшение дозы на здоровые ткани вокруг мишени по сравнению с аналогичным облучением мишени фотонами. Это также влияет на вероятность образования вторичных опухолей. Исследователи представили сравнение вероятностей получения вторичных опухолей у 558 пациентов, получивших терапию протонными пучками, и 558 пациентов, получивших терапию пучками фотонов. Вторичные опухоли обнаружены у 5,2 % больных, пролеченных на протонных пучках, против 7,5 % пациентов, пролеченных на фотонных

пучках. Среднее время после облучения до возникновения вторичных новообразований — 6,7 года после протонной терапии и 6,0 года после терапии фотонами. Таким образом, облучение протонами уменьшает риск возникновения вторичных опухолей, но не является методикой, которая полностью исключает эту вероятность.

В настоящее время появились возможности международных исследований, основанных на анализах планов проведенного облучения пациентов, хранящихся в клиниках и специализированных центрах в электронном формате. Для выяснения достоверных зависимостей возникновения вторичных опухолей от всевозможных факторов необходимо продолжить наблюдение за больными и собирать данные для последующей тщательной их обработки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R. (eds.). NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
2. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P. et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1368–79. doi: 10.1093/jnci/djn310.
3. Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y. et al. Temporal Trends in Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970–2015. *JAMA* 2017;317(8):814–24. doi: 10.1001/jama.2017.0693.
4. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4239–46. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9174.
5. Olch A.J. *Pediatric Radiotherapy. Planning and Treatment*. CRC Press, 2013. P. 24.
6. Huq M.S., Das I.J., Steinberg T., Galvin J.M. A dosimetric comparison of various multileaf collimators. *Phys Med Biol* 2002;47(12):N159–70. PMID: 12118609.
7. Cui J., Liu C., Meng L., Benedict S. SU-E-T-128: A Comprehensive Dosimetric Characterization of the New 160 Leaf Elekta Agility Collimator System. *Medical Physics* 2013;40(6):233. doi: 10.1118/1.4814563.
8. Karlsson P., Holmberg E., Lundell M. et al. Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. *Radiat Res* 1998;150(3):357–64. PMID: 9728664.
9. Nguyen F., Rubino C., Guerin S. et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):908–15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.034.
10. Tukenova M., Guibout C., Hawkins M. et al. Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):339–46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.004.
11. D'Souza W.D., Rosen I.I. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2003;30(8):2065–71. doi: 10.1118/1.1591991.
12. Hermanto U., Frija E.K., Lii M.J. et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1135–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.032.
13. Aoyama H., Westerly D.C., Mackie T.R. et al. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):962–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.005.
14. Chung C.S., Yock T.I., Nelson K. et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.

Клинический случай развития плевропульмональной бластомы I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет

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

Clinical case of development of pleuropulmonary blastoma I type with transformation into type II in a child of 2.5 years

*T.V. Sergeeva, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, N.N. Merkulov,
S.R. Talypov, V.Yu. Roshchin, D.M. Kononov, S.R. Varfolomeeva*

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

Плевропульмональная бластома (ППБ) — редко встречающееся злокачественное новообразование раннего детского возраста. ППБ встречается преимущественно у детей в возрасте до 6 лет [1, 2]. Различают 3 гистологических типа опухоли: кистозный (I/Ig тип), кистозно-солидный (II тип), солидный (III тип) [1, 2]. Подходы к терапии зависят от гистологического типа и включают хирургическое вмешательство, неoadъювантную/адъювантную полихимиотерапию (ПХТ) и в некоторых случаях лучевую терапию. Несмотря на четкое гистологическое различие типов ППБ, определяющее прогноз и объем терапии, существует возможность трансформации одного гистологического типа в другой. В данной статье представлен клинический случай развития ППБ I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет, получавшего терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Клинический случай

Девочка 2,5 года, поступила в стационар по месту жительства с клиникой спонтанного пневмоторакса. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в левом легком (прямая проекция) было выявлено массивное кистозное образование, выполняющее 2/3 объема левого гемоторакса и левосторонний пневмоторакс (рис. 1). После проведения компьютерной томографии (КТ) ОГК было подтверждено наличие в левом гемотораксе объемного образования, которое распространялось, вероятнее всего, из нижней доли, представленное преимущественно кистозным компонентом, общим объемом 487 см³ (рис. 2). Образование представляло собой множество воздушных кист, разделенных между собой тонкими септами, а также минимальное количество мягкотканного компонента в проекции сегментов нижней доли левого легкого.

Сохранившаяся часть паренхимы левого легкого находилась в частичном компрессионном ателектазе.



Рис. 1. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе определяется массивное кистозное образование, субтотально выполняющее весь гемоторакс. Помимо кистозного образования визуализируется пневмоторакс (указан стрелкой)

Fig. 1. Roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemithorax, a massive cystic formation is determined, subtotally performing the entire hemithorax. In addition to cystic education, a pneumothorax is visualized (indicated by an arrow)

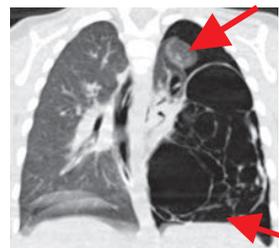


Рис. 2. Мультиспиральная КТ (МСКТ) ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Нижняя доля представлена массивным поликистозным образованием (указано стрелкой), вокруг образования свободный воздух в плевральной полости (пневмоторакс). Сохранившаяся часть паренхимы левого легкого коллабирована (указано стрелкой)

Fig. 2. Multispiral CT (MSCT) of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. The lower part is represented by a massive polycystic formation (indicated by an arrow), around the formation of free air in the pleural cavity (pneumothorax). The preserved part of the parenchyma of the left lung is collapsed (indicated by an arrow)

Было проведено оперативное вмешательство в объеме торакотомии слева, удаление новообразования и резекция нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение по месту жительства — гамартома легкого. Гистологические препараты не были пересмотрены в референс-центре. По данным контрольной рентгенографии ОГК на момент выписки из стационара данных за наличие дополнительного патологического образования, а также очагово-инfiltrативной патологии не было выявлено. Ребенок был оставлен под динамическим наблюдением. Однако через 6 мес после операции отмечено ухудшение общего состояния в виде появления одышки в покое, редкого сухого кашля. По данным рентгенографии ОГК было выявлено тотальное затемнение левого легкого (рис. 3). Ребенок поступил в стационар по месту жительства с клиникой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На КТ ОГК отмечено объемное образование кистозно-солидной структуры левого гемиторакса общим объемом 749 см³. После проведения контрастирования отмечалось активное накопление контрастного препарата солидным компонентом (градиент контрастирования более 45 HU). Обращало на себя внимание расположение солидного компонента больше по периферии образования, которое смещало средостение вправо и распространялось за среднюю линию грудной полости. Достоверно дифференцировать стенку патологического образования от перикарда было затруднительно, нельзя исключить инвазию. Воздушной осталась только часть верхней доли левого легкого. Паренхима правого легкого в прикорневой зоне была в частичном компрессионном ателектазе.

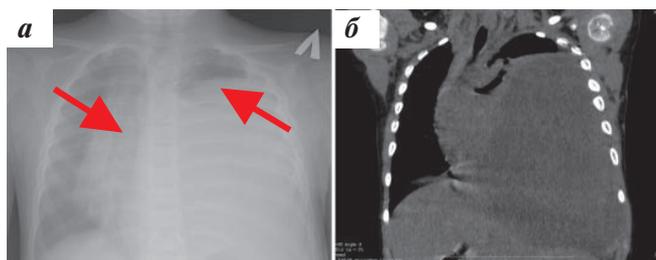


Рис. 3. а — рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее весь объем. Воздушность сохраняется в верхней доле левого легкого (указано стрелкой). Определяется смещение средостения и трахеи вправо (указано стрелкой); б — МСКТ ОГК, корональная проекция, нативная фаза сканирования. В левом гемотораксе визуализируется массивное мягкотканное образование с четкими, ровными контурами, смещающее органы средостения вправо и компрессионно воздействующее на паренхиму верхней доли левого легкого

Fig. 3. а — roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemothorax a massive homogeneous formation that fulfills the entire volume. Airiness remains in the upper lobe of the left lung (indicated by an arrow). The displacement of the mediastinum and trachea to the right is determined (indicated by an arrow); б — MSCT of chest organs, coronal projection, native scanning phase. In the left hemothorax, a massive soft tissue formation with clear, even contours is visualized, the mediastinal organs shifting to the right and compressing on the parenchyma of the upper lobe of the left lung

В течение 2 нед отмечено нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем проведена повторная КТ ОГК, где отмечено увеличение опухоли на 24 % (общий объем опухоли составил 982 см³) (рис. 4). Проведено повторное оперативное вмешательство в объеме боковой торакотомии слева и удаления новообразования левого легкого. Осложнением операции стало нарушение целостности капсулы опухоли и излитие геморрагического содержимого в операционное поле. Гистологическая картина соответствовала плевропульмональной бластеме II типа. До момента референса гистологических препаратов ПХТ не проводилась. Через месяц отмечено повторное ухудшение общего состояния ребенка с появлением одышки в покое.

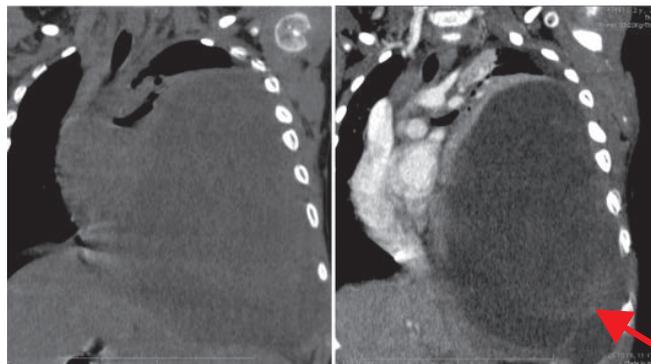


Рис. 4. МСКТ ОГК. Корональная проекция, нативная и венозная фазы сканирования. Динамическая картина — увеличение объема опухоли на 24 % за период наблюдения (2 нед). На контрастной фазе сканирования определяется массивное кистозно-солидное образование с четкими, ровными контурами, смещающее органы средостения вправо и компрессионно. Накопление контрастного препарата солидным компонентом неравномерное, больше по периферии (указано стрелкой)

Fig. 4. MSCT of chest organs. Coronal projection, native and venous scan phase. The dynamic picture is an increase in tumor volume by 24 % during the observation period (2 weeks). On the contrasting scanning phase, a massive cystic and solid formation is determined with clear, even contours, bias mediastinal organs to the right and compression. The accumulation of a contrast agent with a solid component is uneven, more peripheral (indicated by an arrow)

Девочка госпитализирована в ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в очень тяжелом состоянии за счет выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На КТ ОГК в левом гемитораксе определяется массивное кистозно-солидное образование (с преобладанием в структуре солидного компонента), переходящее за среднюю линию, оттесняющее средостение вправо (не исключена инфильтрация перикарда), размерами 117 × 112 × 193 мм, объем — 1315 мл (рис. 5). После проведения контрастирования отмечается активное накопление контрастного препарата солидным компонентом с 22–26 до 66–80 HU. Сохранившаяся часть левого легкого в компрессионном ателектазе. Образование смещает кпереди пищевод, на протяжении 27 мм его контуры достоверно не визуализируются. Признаков инфильтрации диафрагмы не вы-

явлено, однако ее инфильтрация также не исключена. В результате неоангиогенеза в толще патологического образования гемоторакса выявлена ветвь диафрагмальной артерии, отходящая от левой желудочной артерии. По результатам проведенных дообследований данных за метастатическое поражение других органов и систем не получено. Референс гистологических препаратов как от первой, так и от второй операции в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подтвердил диагноз ППБ. При этом кистозное образование представляло собой ППБ I типа, тогда как гистологический материал, полученный в ходе второй операции, свидетельствовал о трансформации опухоли в тип II. Диагноз был подтвержден референсом гистологических препаратов в Международном регистре ППБ (Миннесота, США). Следует отметить, что в материале от первой операции отмечалось сочетание гистологических характеристик, типичных как для ППБ I типа, так и II типа, что подтверждало трансформацию из одного типа заболевания в другой на тканевом уровне.

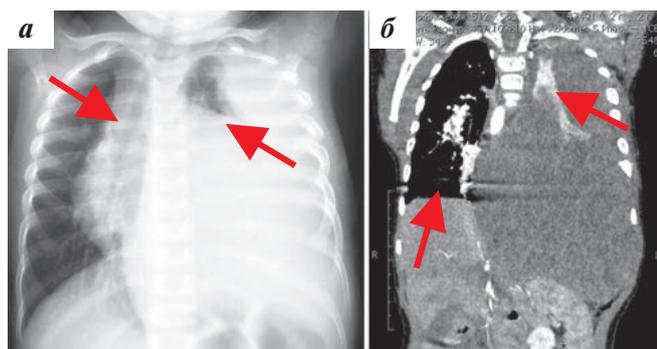


Рис. 5. а – рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее весь объем. Воздушность в верхней доле левого легкого практически не определяется (указано стрелкой). Определяется смещение средостения и трахеи вправо (указано стрелкой); б – МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. В левом гемотораксе определяется массивное мягкотканное образование с четкими, ровными контурами, полностью выполняющее весь объем гемоторакса. Визуализируется ателектаз сохранной верхней доли левого легкого (указано стрелкой). Структура образования представлена преимущественно солидным компонентом, равномерно активно накапливающим контрастный препарат. В паренхиме правого легкого компрессионные ателектазы (указано стрелкой)

Fig. 5. а – roentgenogram of chest organs in a direct projection. In the left hemithorax a massive homogeneous formation that fulfills the entire volume. Airiness in the upper lobe of the left lung is practically not determined (indicated by an arrow). The displacement of the mediastinum and trachea to the right is determined (indicated by an arrow); б – MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. In the left hemithorax, a massive soft tissue formation with clear, even contours is determined, completely fulfilling the entire volume of hemithorax. Atelectasis of the preserved upper lobe of the left lung is visualized (indicated by an arrow). The structure of the formation is represented mainly by a solid component, evenly actively accumulating the contrast preparation. In the parenchyma of the right lung, compression atelectasis (indicated by an arrow)

В кратчайшие сроки начата специфическая терапия по протоколу лечения ППБ, разработанно-

му специалистами Международного регистра ППБ, ветвь для пациентов с гистологическим типом II/III. После первого курса ПХТ по схеме IVADo (ифосфамид, винкристин, актиномицин D, доксорубицин) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения опухоли на 37%, объем новообразования по данным КТ ОГК составил 1800 см³. Однако данная клиническая ситуация не расценена как прогрессия заболевания, учитывая возможность опухолевого распада и геморрагического пропитывания ткани опухоли. Принято решение о сокращении тайминга между курсами ПХТ до 15 дней. После 2-го курса ПХТ отмечена стабилизация опухолевого процесса, однако общее состояние ребенка ухудшилось за счет прогрессии дыхательной недостаточности и дисфункции сердечно-сосудистой системы вторичного характера, что потребовало перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации и проведения искусственной вентиляции легких. После 3-го курса отмечена положительная динамика в виде сокращения опухоли на 17% от инициального объема. После 4-го курса – на 72% (рис. 6).

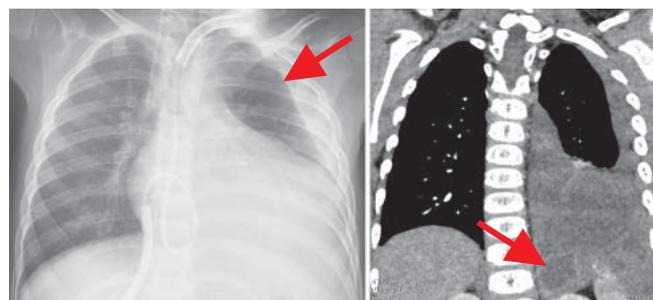


Рис. 6. а – рентгенограмма ОГК в прямой проекции. В левом гемотораксе массивное гомогенное образование, выполняющее половину объема плевральной полости. Воздушность сохраняется в верхней доле левого легкого, умеренный левосторонний гидроторакс (указано стрелкой). Смещение средостения вправо; б – МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Сокращение объема ранее выявленного образования на 72% от инициального. В структуре отмечается появление большого количества гиподенсивных компонентов (указано стрелкой) – вероятные участки распада

Fig. 6. а – roentgenogram of chest organs in a direct projection. In left hemithorax, a massive homogeneous formation that fulfills half the volume of the pleural cavity. Airiness remains in the upper lobe of the left lung, a moderate left-sided hydrothorax (indicated by an arrow). Displacement of the mediastinum to the right; б – MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. Reducing the volume of previously identified education by 72% of the initial. In the structure there is a large number of hypodense components (indicated by an arrow) – probable decay sites

Проведен оперативный этап в объеме реторакотомии слева и субтотального удаления опухоли. Учитывая наличие отягощенного анамнеза в виде контаминации операционного поля во время предшествующих операций, данное оперативное вмешательство носило циторедуктивный характер.

В настоящее время ребенок продолжает терапию 1-й линии без прогрессии и рецидива заболевания (рис. 7).

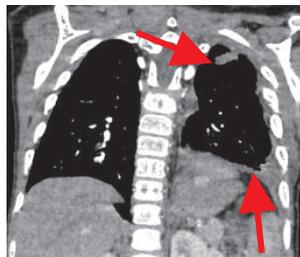


Рис. 7. МСКТ ОГК. Корональная проекция, венозная фаза сканирования. Состояние после удаления образования левого гемоторакса. Определяется остаточный мягкотканый компонент в заднем реберно-средостенном синусе. Постоперационные изменения верхней доли левого легкого (указаны стрелкой)

Fig. 7. MSCT of chest organs. Coronal projection, venous scan phase. Condition after removal of the left hemothorax formation. The residual soft tissue component in the posterior sinus costomediastinalis is determined. Postoperative changes in the upper lobe of the left lung (indicated by an arrow)

Обсуждение

ППБ является редкой эмбриональной опухолью легких и плевры у детей раннего возраста, составляющей менее 1 % всех новообразований легкого детского возраста [3]. В настоящее время, согласно Международному регистру ППБ (International Pleuropulmonary Blastoma Registry – IPPBR, Миннесота, США), известно более 350 зарегистрированных случаев в мире, подтвержденных централизованным референсом гистологических препаратов [1]. Как уже отмечалось выше, выделяют 3 гистологических типа, характеризующихся определенными патогенетическими характеристиками, сроками манифестации, клиническим течением и прогнозом заболевания [2].

I тип ППБ – кистозный, представляет собой кисту с множественными перегородками. Данный тип считается менее агрессивной опухолью с благоприятным прогнозом, возникает в возрасте до 3 лет (медиана возраста постановки диагноза – 8 месяцев) [1, 4, 5], при этом возможна пренатальная диагностика на сроке 31–35 нед гестации [1]. Часто манифестирует клиникой спонтанного пневмоторакса вследствие разрыва кист. Основным методом лечения считается радикальная операция, однако, учитывая рентгенологическую картину кисты легкого и отсутствие онкологической настороженности хирурга, инициальный объем операции почти всегда носит нерадикальный характер. В настоящее время нет единого мнения о целесообразности проведения адъювантной ПХТ.

II и III типы ППБ считаются высоко агрессивными саркомами, характеризующимися неблагоприятным прогнозом. II тип ППБ представлен кистозно-солидным образованием, медиана возраста манифестации – 35 месяцев. III тип ППБ – это полностью солидная опухоль, представляющая собой саркому мягких тканей смешанного типа (mixed-pattern), медиана возраста на момент постановки диагноза – 41 месяц [1]. ППБ II/III типа требуют

комбинированной и комплексной терапии. Проведение неoadъювантной и адъювантной ПХТ по схемам IVADo и VAI продолжительностью 36 нед с попытками радикального оперативного вмешательства значительно улучшает прогноз заболевания. Проведение лучевой терапии в каждом случае решается индивидуально, учитывая радиорезистентность данного вида опухоли.

Одной из особенностей ППБ является возможность прогрессии I типа во II или III гистологический тип [1, 6]. Данная трансформация отмечается в 10 % случаях ППБ I типа, в среднем через 23 мес (разброс – 3–53 мес) от момента хирургического вмешательства [1]. Данные Международного регистра ППБ свидетельствуют об отсутствии различий в частоте развития прогрессии с трансформацией в тип II/III у пациентов с ППБ I типа, получавших или не получавших адъювантную ПХТ, – 11 % против 9 % [1]. Тем не менее все случаи летального исхода в когорте пациентов с ППБ I типа обусловлены прогрессированием в тип II или III [1]. В связи с этим эксперты Международного регистра ППБ в настоящее время рекомендуют проведение адъювантной ПХТ по схеме VAC (викрестин, актиномицин D, циклофосфамид) продолжительностью 41 нед.

Следует отметить, что не всегда кистозный тип ППБ трансформируется до более злокачественного гистологического типа. Эти случаи рассматриваются как регрессия типа I и обозначаются как Ig тип ППБ (регрессивный) [1, 6]. Данный тип также не считается доброкачественным, описаны 2 клинических случая прогрессирования через 53 мес от момента постановки диагноза в более злокачественный тип опухоли [1].

Общая выживаемость при ППБ I типа составляет 91 %, однако при развитии рецидива с трансформацией в тип II или III не превышает 44 % [1, 6].

Стоит отметить, что самым ранним проявлением ППБ является кистозное образование легкого у детей раннего возраста, клинически и рентгенографически неотличимое от доброкачественных врожденных кист легких. Подробный сбор семейного анамнеза и выявление у родственников таких заболеваний, как кисты легких, кистозная нефрома, стромальные опухоли гонад (опухоли из клеток Сертоли–Лейдига), семинома или дисгерминома, полипы кишечника, гиперплазия щитовидной железы и гамартомы, рабдомиосаркома шейки матки и медуллоэпителиома цилиарного тела, помогают заподозрить злокачественный характер кисты. В основе развития данных заболеваний лежат герминальные мутации гена *DICER1*, что в настоящее время позволяет рассматривать *DICER1*-синдром как синдром предрасположенности к развитию различных злокачественных новообразований, в первую очередь ППБ [7, 8].

Дополнительные характеристики, указывающие в пользу ППБ I типа, включают постнатальное выявление образования, поражение более чем одной доли легкого, билатеральное поражение легких, отсутствие питающих опухоль сосудов, смещение средостения и многокамерные кисты [9].

Заключение

Трансформация ППБ I типа в тип II/III является частым вариантом течения заболевания, негативно влияющим на прогноз. Следует отметить, что тактика ведения детей с кистозными поражениями легких должна обсуждаться совместно с участием детского онколога, детского хирурга и специалистов лучевой диагностики. В случае принятия решения о хирургическом удалении образования обязательным являет-

ся пересмотр гистологических препаратов в центрах, специализирующихся на патоморфологии опухолей детского возраста.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам Международного регистра ППБ Kris Ann P. Schultz, Yoav H. Messinger, Gretchen M. Williams (Детская больница Миннесоты, США) и Louis P. Dehner (Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R. et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015;121(2):276–85. doi: 10.1002/cncr.29032.
- Dehner L.P., Watterson J., Priest J.R. Pleuropulmonary blastoma. A unique intrathoracic-pulmonary neoplasm of childhood. *Perspectives in Pediatric Pathology* 1995;18:214–26.
- Priest J.R., Watterson J., Strong L. et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996;128(2):220–4. PMID: 8636815.
- Calabria R., Srikanth M.S., Chamberlin K., Bloch J., Atkinson J.B. Management of pulmonary blastoma in children. *Am Surg* 1993;59(3):192–6. PMID: 8476159.
- Wright J.R. Pleuropulmonary blastoma: A case report documenting transition from type I (cystic) to type III (solid). *Cancer* 2000;88(12):2853–8. PMID: 10870072.
- Priest J.R., Hill D.A., Williams G.M. et al. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4492–8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3595.
- Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):14–30. doi: 10.1002/ppul.20917.
- Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325(5943):965. doi: 10.1126/science.1174334.
- Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M. et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg* 2016;51(1):33–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019.

VIII Межрегиональное совещание НОДГО прошло с большим успехом

25–28 мая 2017 г. в стенах ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялось VIII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход – 2017». В Совещании приняли участие 680 делегатов из России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Совещание НОДГО по праву является главным событием в российской детской гематологии-онкологии и ежегодно собирает лидеров в данной области и врачей смежных специальностей. В этом году темой совещания стало не только мультидисциплинарное и мультицентровое взаимодействие в Российской Федерации, но и проект работы с Исследовательским госпиталем Святого Иуды (Мемфис, США). В рамках Совещания состоялась первая тандемная встреча специалистов НОДГО и Госпиталя Святого Иуды по теме «Поздние эффекты и реабилитация». Программа Совещания состояла из 49 сессий, которые включали образовательные лекции и научные сессии, мастер-классы и круглые столы, лекторами выступили ведущие специалисты из России, стран СНГ и дальнего зарубежья.



В работе Совещания приняли активное участие представители Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

Representatives of the Ministry of Health of the Russian Federation and the World Health Organization (WHO) were active participants of the Meeting



Иностранцы гости Совещания на церемонии открытия
Foreign guests of the Meeting at the opening ceremony

Почти половина из представленных 184 устных сообщений была отобрана по результатам присланных через веб-сайт Совещания тезисов. Всего же в Сборнике материалов было опубликовано 128 работ в 8 разделах. Особо необходимо отметить, что в Совещании приняли участие 16 лекторов из стран дальнего зарубежья, это ведущие эксперты в детской гематологии-онкологии, медицинской реабилитации. Подробную информацию о статистике Совещания вы можете найти в отчете на сайте НОДГО.



Председатель научно-организационного комитета, президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев

Chairman of the Scientific and Organizing Committee, President of the NSPHO, Academician of the RAS A.G. Rumyantsev

Избранные сессии Совещания транслировались нашим партнером – Первым медицинским каналом (www.1med.tv), а чуть позже, как и в предыдущие годы, будут доступны записи лекций.

В первый день Совещания, 25 мая, прошли образовательные сателлитные симпозиумы и состоялась потрясающая церемония открытия. Традиционно ее вели первые лица Общества – президент НОДГО А.Г. Румянцев и исполнительный директор организации С.Р. Варфоломеева. На церемонии открытия выступили почетные гости – М. Хадсон (США) и М. Вуйнович (представитель ВОЗ в России). Доктор Хадсон рассказала о роли взаимодействия НОДГО, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и Исследовательского госпиталя Святого Иуды в рамках совместной работы и первой тандемной конференции, а доктор Вуйнович представила видение ВОЗ по проблеме борьбы с детской онкологией и роли в этой борьбе профессиональных сообществ.



*Зам. председателя научно-организационного комитета, исполнительный директор НОДГО проф. С.Р. Варфоломеева и врач-детский онколог Т.В. Сергеева
Deputy Chairman of the Scientific and Organizing Committee, Executive Director of the NSPHO, Professor S.R. Varfolomeeva and pediatric oncologist T.V. Sergeeva*

В рамках церемонии открытия состоялось награждение победителей премии «За верность профессии!». В этом году лучшими стали М.В. Борисова (Красноярск), Т.И. Буруцкая (Белгород), А.В. Шамин (Самара). Кроме того, были вручены призы победителям конкурсов Совещания – в конкурсе слоганов (Собраться духом и победить!) победил М.А. Раков (Брянск), а в фотоконкурсе – К.М. Голубева (Санкт-Петербург). Помогали в церемонии вру-

чения премий секретари организационного комитета Совещания Г.И. Серик и Г.М. Муфтахова. Подарком для всех участников стало поздравление от потрясающего артиста, лауреата телевизионного проекта «Голос» Евгения Кунгурова. Выступление состоялось благодаря помощи нашей коллеги Н.А. Стешинной. Также 25 мая состоялся мастер-класс по хирургии в детской гематологии-онкологии.



*Медицинский директор ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева профессор Г.А. Новичкова на постерной сессии
Professor G.A. Novichkova, Medical Director at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, at the poster session*

Начиная с 26 мая, стартовали образовательные и научные сессии Совещания. Рабочий день начался с лекции приглашенных иностранных гостей Д. Волто-Колане (Франция) и К. Дюфора (Италия), после которых прошла встреча главных специалистов с участием представителя Министерства здравоохранения Российской Федерации Е.Н. Байбариной. В данной сессии принял участие глава европейского офиса по изучению неинфекционных заболеваний ВОЗ Ж. Бреда (Португалия), который представил данные о подходе Организации к развитию ранней диагностики и лечения рака у детей. Следом состоялась лекция Н.И. Дризе по нормальному и патологическому кроветворению. Также 26 мая состоялись сессии по острым лейкозам, солидным опухолям, лучевой диагностике и терапии в детской гематологии-онкологии, незлокачественной гематологии, иммунологии и опухолям центральной нервной системы. Кроме того, в этот день прошел круглый стол родительских организаций. В рамках научной программы состоялась лекция Р. Фюртванглера (Германия) по опухолям почек у детей.



*Активное участие в дискуссии принимает зам. генерального директора ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проф. А.А. Масчан
Deputy General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor A.A. Maschan takes an active part in the discussion*



*Дискуссия Л.Г. Фечиной и О.В. Алейниковой
L.G. Fechina and O.V. Aleynikova is discussing*

Совещание стало очередным этапом в развитии детской гематологии-онкологии в России и открыло новые перспективы мультицентрового взаимодействия. Главным итогом стало сохранение высокого научного, образовательного и организационного уровня после прошлогоднего Конгресса SIOP Asia и расширение тем, представленных на Совещании.

Третий рабочий день совещания, 27 мая, стартовал с образовательной программы, в рамках которой состоялись лекции Ш. Аш (Израиль), Й. Мессингера (США) и О.И. Ган (Канада). Также 27 мая прошли научные симпозиумы по инфекционному контролю, лейкозам с перестройками гена *MLL*, нейробластоме, незлокачественным гематологическим заболеваниям, редким опухолям и лимфомам у детей, а также по детской хирургии в гематологии-онкологии.

Кроме того, состоялся большой блок обсуждения паллиативной и психологической помощи у детей. В рамках данных сессий выступили следующие иностранные лекторы: Р. Маршалек и К. Майер (Германия), В. Пападакис (Греция). Одним из интереснейших событий 27 мая стало представление лучших постерных докладов и награждение победителей постерной сессии (список представлен в отчете на сайте НОДГО). В завершении рабочего дня состоялось заседание с подведением итогов работы НОДГО и Совещания.

28 мая состоялась сессия в ЛРНЦ «Русское поле» по теме «Реабилитация и поздние эффекты». Научная программа сессии содержала лекции иностранных коллег (М. Хадсон, К. Несс, К. Крулл, М.М. Дубровин (США), Е. Влachoпaдoпoлу (Греция)), обсуждение и осмотр новых, открытых в мае, подразделений реабилитационного центра.



Д.Ю. Качанов и Д. Валто-Коане (Франция) на сессии по редким опухолям у детей

D.Yu. Kachanov and D. Valteau-Couanet (France) at a session on rare tumors in children

Продолжаем расти вместе! #НОДГО2017

11-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia – 2017)

25–28 мая 2017 г., в дни проведения VIII Межрегионального совещания НОДГО, в Бангкоке (Таиланд) проходил 11-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia – 2017). Наложение произошло в связи с переносом оргкомитетом дат проведения SIOP Asia – 2017. По решению президента НОДГО на мероприятие были делегированы К.И. Киргизов и Д.В. Шевцов. Участие в конгрессах SIOP Asia является традиционным (в 2015 г. – в Иордании, а в 2016 г. Конгресс проводился в Москве).

Конгресс SIOP Asia – 2017 начал работу 25 мая с образовательных сессий и красочной церемонии открытия. На Конгрессе делегация НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева встретила с президентом SIOP Asia Ч.К. Ли и руководителем CCI Asia Б. Пау в рамках генеральной ассамблеи азиатского подразделения SIOP. По приглашению организаторов 26 мая К.И. Киргизов был сопредседателем симпозиума. По словам президента SIOP Asia проф. Ч.К. Ли, одной из самых интересных сессий Конгресса стало обсуждение научных, образовательных и организационных перспектив в Азии (председатель – президент SIOP профессор Э. Буффе). В данной сессии, которая проходила 27 мая, устное сообщение представил К.И. Киргизов. По результатам сообщения состоялось активное обсуждение.



На церемонии открытия вместе с президентом SIOP Asia Ч.К. Ли и президентом CCI Asia Б. Пау (оба – Гонконг)
At the opening ceremony, together with President of SIOP Asia C.K. Li and President of CCI Asia B. Pau (both from Hong Kong)

Также на конгрессе Д.В. Шевцов представил 2 постерных доклада, которые вызвали большой интерес, в особенности по результатам лечения детей промежуточного риска с нейробластомой.



На постерной сессии с К. Родригезом-Галиндо (США)
At the poster session with C. Rodriguez-Galindo (USA)

Подробнее о SIOP Asia – 2017 рассказывает врач-детский онколог Денис Валерьевич Шевцов:

«Мы прибыли в Королевство Таиланд для участия в очередном конгрессе SIOP Asia – 2017, посвященном вопросам детской онкологии, который проходил в бизнес-центре “Central World”. Это был одиннадцатый по счету конгресс азиатского подразделения SIOP.

Нам были делегированы полномочия представить на этом мероприятии нашу страну, как одного из основных игроков на карте региона в области борьбы с детским раком. Мне выпала честь представить постерные доклады по материалам тезисов, подготовленных группой по лечению эмбриональных опухолей. Это были работы, посвященные опыту лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного риска в условиях ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также методам молекулярной и генетической диагностики воспалительных миофибробластических опухолей у детей. Необходимо отметить большое число участников-азиатских государств от Японии и Китая до Мьянмы и Омана. Программа была сформирована в образовательном ключе, ведь большинство из 450 участников были молодые врачи – гематологи-онкологи, радиологи, хирурги и специалисты других направлений.

В рамках первого дня Конгресса, 25 мая, состоялись симпозиумы по лабораторной диагностике в детской гематологии-онкологии и сессия, посвященная

«традиционной тайской медицине». Стоит отметить, что, несмотря на колоссальное развитие медицины «западного» типа, на всем азиатском пространстве не забывают о медицине народной. Это не просто дань культуре, предкам, верованиям, а самая настоящая параллельная медицинская вселенная, со своими законами, правилами, героями и победами. Это довольно необычно, когда в двух смежных помещениях, с одной стороны, говорят о методиках молекулярно-генетической диагностики опухолей, а с другой — о йоге, медвежьих когтях и тому подобных околомедицинских темах.

Это показывает то, что сегодня Азия — это не только самый густонаселенный регион планеты, но и очень контрастная во всем часть света. От страны к стране меняется не только уровень жизни, но и подходы к лечению злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Часто это связано с низкой доступностью высоких медицинских технологий бедному населению стран региона.

В продолжение программы состоялась сессия по диагностике и лечению гемобластозов у детей, в рамках которой выступили лекторы из США Ч. Пуи (острый лимфобластный лейкоз), К. Родригез-Галиндо (гистиоцитозы) и С. Говард (неходжкинские лимфомы). Сессия носила образовательный характер и была посвящена вопросам адаптации протоколов для стран с ограниченными ресурсами. Завершилась образовательная часть первого дня сессией по лечению опухолей центральной нервной системы (ЦНС) под председательством А. Накагавары (Япония). Закрывала первый день мероприятия церемония открытия, которая отражала национальный колорит Таиланда.

Во 2-й день Конгресса состоялись образовательные семинары по диагностике ЗНО у детей, лечению опухолей ЦНС, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами. Особо хочу отметить, что во 2-й день Конгресса состоялась сессия по лучевой терапии, сопредседателем которой стал К.И. Киргизов. На данной сессии интересный доклад прочитал А. Паулино (США), который представил новые данные по лучевой терапии и ее отдаленным последствиям.

Кроме того, в этот день состоялась встреча делегации НОДГО с К. Родригезом-Галиндо (США), где были обсуждены возможности совместной работы в странах СНГ, а также стажировки коллег из России в Госпитале Святого Иуды (Мемфис, США).

Программа 3-го дня была в основном посвящена проблемам солидной онкологии. Так, К. Родригез-Галиндо представил обзорный доклад о современных протоколах и методах диагностики рабдомиосаркомы

у детей, в том числе с демонстрацией возможностей молекулярно-биологических и генетических исследований. Профессор А. Накагавара представил анализ цитогенетического профиля НБ с акцентом на попытку разработки персонифицированной терапии детей с этим видом ЗНО, а также анализ различных генетических нарушений, играющих, возможно, одну из ведущих ролей в формировании так называемой группы ультравысокого риска. Было показано, что для успешной и всесторонней диагностики требуется проведение геномного секвенирования, метилирования ДНК, что помогает выделить группу пациентов с крайне плохим прогнозом по заболеванию. Б. Морланд (Великобритания) представил новейший протокол группы SIOPEL для пациентов с гепатобластомой стандартного риска, главной идеей которого служит концепция максимальной деэскалации терапии вплоть до полного отказа от проведения химиотерапевтического лечения — только с выполнением хирургического вмешательства, и в случае полной резекции опухоли пациента в последующем только наблюдают. Первые пациенты стали участниками нового исследования уже летом 2017 г. Также в этот день состоялась лекция Б. Морланда о результатах терапии остеогенной саркомы у детей на основе протокола EURAMOS. Как итог прозвучало несколько основополагающих аспектов, таких как доказательство неэффективности применения препаратов интерферона в качестве поддерживающей терапии, возможность отказа от применения высоких доз метотрексата с заменой на ифосфамид, отсутствие доказательств улучшения выживаемости при добавлении 4-го препарата в схему MAP (метотрексат, доксорубин, цисплатин) и др. Одним из украшений научной программы дня стала сессия по музыкальной терапии, применению буддистской философии в организации паллиативной помощи.

По праву одной из самых насыщенных и интересных сессий оказалось обсуждение перспектив детской гематологии-онкологии в Азии, где доклад от лица России и СНГ представил К.И. Киргизов. Сообщение вызвало большой интерес, как и вся сессия. Завершил программу мероприятия симпозиум по нутритивной поддержке.

Таким образом, данный Конгресс носил образовательный характер, что оказалось крайне ценным для молодых специалистов. Большинство докладов были посвящены общим вопросам детской гематологии-онкологии с демонстрацией эпидемиологических данных, результатов применения различных протоколов, основ сопроводительной терапии и нутритивной поддержке. Опыт участия в подобных встречах невозможно переоценить. Это — великолепная школа!».

Конференция Международной группы по изучению первичных злокачественных опухолей печени у детей

6–7 апреля 2017 г. в Париже (Франция) состоялась очередная ежегодная конференция, организованная Международной группой по изучению первичных злокачественных опухолей печени у детей (Childhood Liver Tumors Strategy Group, SIOPEL). В конференции приняли участие специалисты из стран Европейского Союза (Германия, Франция, Италия, Великобритания), Японии, США. Россия была представлена специалистами ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Д.Ю. Качанов). Основной целью участников конференции было обсуждение окончательного дизайна нового международного клинического исследования, направленного на оптимизацию лечения гепатобластомы и гепатоцеллюлярной карциномы у детей. Следует отметить, что создание нового международного клинического исследования явилось результатом кооперированной работы и консенсуса ведущих специалистов в лечении гепатобластомы нескольких исследовательских групп (SIOPEL, Детская онкологическая группа США (Children's Oncology Group, COG), Немецкая группа по лечению опухолей печени, Японская группа по лечению опухолей печени (Japanese Liver Tumor Group, JLTG)). Руководителем нового исследовательского протокола, получившего название Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT, идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov – NCT03017326), стал профессор Б. Морланд (Университет Бирмингема, Великобритания). Он представил окончательный дизайн протокола, в рамках которого пациенты с гепатобластомой стратифицируются на 4 группы риска, при этом для ряда групп риска предусмотрена рандомизация. Основной концепцией протокола является выделение подгрупп пациентов, у которых терапия может быть деэскалирована при сохранении хороших результатов лечения, и, напротив, у больных с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза предусмотрена интенсификация лечения. Важным отличием от предшествующих протоколов группы SIOPEL является выделение подгрупп пациентов, у которых возможно выполнение радикального хирургического вмешательства на первом этапе без предшествующей предоперационной терапии. Официальное открытие протокола планируется на середину 2017 г.

Следует отметить, что созданию нового протокола предшествовала большая подготовительная работа

нескольких рабочих групп экспертов (детские онкологи, радиологи, хирурги, патологи и молекулярные биологи). В частности, рабочей группой радиологов и хирургов модифицирована система PRETEXT, использующаяся для оценки распространенности процесса у пациентов с опухолями печени.

В ходе конференции были представлены результаты текущих клинических исследований по гепатобластоме и гепатоцеллюлярной карциноме у детей. П. Брок (Великобритания) представила промежуточные результаты текущего исследования SIOPEL-6, направленного на снижение ототоксичности цисплатина у детей стандартной группы риска с гепатобластомой. Р. Майерс (США) представила текущие результаты лечения гепатобластомы по протоколам COG в Северной Америке. Большое внимание уделялось результатам изучения молекулярно-генетических характеристик опухолей печени у детей и возможности использования полученной информации в будущем для разработки таргетной терапии заболевания. Отдельная сессия была посвящена проблеме генетической предрасположенности к развитию гепатобластомы, в частности мутациям гена *APC* (adenomatous polyposis coli, аденоматозный полипоз толстой кишки), а также скринингу в целях раннего выявления опухоли у данных пациентов.

Отдельная сессия была посвящена вопросам хирургии опухолей печени у детей. Тематика для совместного обсуждения являлись показания к метастазэктомии при гепатобластоме, сроки и показания к проведению трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и раннее направление больных с нерезектабельными опухолями печени на консультацию в центры, специализирующиеся на трансплантационных технологиях.

Украшением конференции стало выступление известного французского хирурга, одного из создателей системы PRETEXT – Ф. Готье, в котором он обобщил свой 30-летний опыт хирургического лечения опухолей печени у детей и сформулировал основные постулаты данного лечения.

В ходе конференции с президентом SIOPEL Б. Морланд обсуждалась возможность включения ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в международный протокол PHITT и возможность обсуждения сложных случаев с экспертами SIOPEL.

VIII Региональная конференция европейского подразделения международной организации Childhood Cancer International

12–14 мая 2017 г. в Риме (Италия) состоялась VIII Региональная конференция европейского подразделения Международной ассоциации родительских организаций в области онкологии (Childhood Cancer International, CCI). В конференции принимала участие Общественная организация родителей детей с нейробластомой, представители которой и подготовили данный отчет.

CCI (в прошлом – ICCSPO) – это зонтичная организация, основанная в 1994 г. и объединяющая 181 организацию из 90 стран мира на 5 континентах. Цель деятельности ассоциации – распространение информации и опыта в целях улучшения доступа к максимально хорошему лечению и уходу для детей с онкологическими заболеваниями во всех уголках земного шара.

Конференция проводится ежегодно и интерес к ней постоянно растет. В этом году в мероприятии участвовали 160 человек, 50 из которых – это люди, выжившие от рака в детстве. Более 60 организаций и родительских групп из 30 стран мира посетили конференцию. Также среди приглашенных участников были представители таких крупных организаций, как SIOP (The European Society for Paediatric Oncology), МАГАТЭ (IAEA, International Atomic Energy Agency), EURORDIS (Rare Disease Europe), фармацевтических компаний, исследовательских институтов и др. В работе конференции также приняла участие и делегация из России: исполнительный директор РОО «Дети и родители против рака» (член CCI) К. Киселева и основатели Общественной организации родителей детей с нейробластомой Ю. Коваленко и А. Захарова.

В ходе 3-дневной программы выступили спикеры из самых разных уголков Европы – Италии, Австрии, Люксембурга, Англии, Швейцарии, Исландии, Турции, Германии, Хорватии, Словакии. Стало ясно, что возможности у всех европейских стран разные, но страхи

и проблемы общие. На конференции обсуждали такие актуальные и для России темы, как увеличение количества регистрируемых злокачественных образований в последние десятилетия, сложность проведения клинических исследований и регистрации новых препаратов для лечения детского рака, применение дженериков, создание паспорта пациента, перенесшего рак, организация детского канцер-регистра и др.

Многие докладчики подчеркивали важность плотного сотрудничества пациентских организаций с врачами и профессиональными организациями. Только благодаря диалогу, доверительному отношению и взаимопомощи можно добиться высоких результатов в борьбе против детского рака. Опыт западных стран показывает, что родительские организации эффективно помогают по широкому кругу вопросов: от налаживания контакта между семьями и врачами и информационных кампаний, привлекающих внимание к проблеме детского рака, до финансирования клинических исследований.

В завершение конференции были озвучены планы по усилению взаимодействия европейских стран в рамках европейского отделения CCI, а также принято решение провести IX Региональную конференцию европейского подразделения международной организации CCI в 2018 г. в Португалии.

В заключение хотелось бы добавить, что роль родительских организаций по детскому раку в нашей стране невозможно переоценить. Сотрудничеству родителей и врачей в России идет уже третий десяток лет. Опытные организации, такие как РОО «Дети и родители против рака», РБОД «Искорка Фонд» или АРОБО «Триединство», основанные в 90-х годах прошлого столетия, а также только создаваемые организации помогают врачебному сообществу в широком спектре вопросов. Надеемся, что в будущем такое сотрудничество будет все более тесным и плодотворным.



Участники Конференции CCI в Риме / Participants in the CCI Conference in Rome

Визит К. Родригеза-Галиндо в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

13 июня 2017 г. стартовала программа совместных с Исследовательским госпиталем Святого Иуды мероприятий в Москве и Санкт-Петербурге. Начало было положено в Москве в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где состоялась встреча руководства Центра и НОДГО с вице-президентом Госпиталя Святого Иуды профессором К. Родригезом-Галиндо.

В рамках встречи обсуждались вопросы совместных мероприятий, в частности 2-й тандемной встречи НОДГО – ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – Госпиталь Святого Иуды, конференции стран СНГ по детской гематологии-онкологии в октябре 2017 г., сессии НОДГО и комитета PODC SIOP в Вашингтоне на Конгрессе SIOP и др.

В рамках визита в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялся обход в отделении клинической онкологии с обсуждением пациентов, а в завершение визита проф. Родригез-Галиндо прочел лекцию «Глобальные вызовы в детской онкологии».

Во время визита обсуждался вопрос работы НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках глобального альянса «Сент Джуд», в который входит 3 основных компонента – улучшение помощи детям, образование и наука. Профессор Родригез-



Участники встречи с К. Родригезом-Галиндо

Participants in the meeting with C. Rodriguez-Galindo

Галиндо отметил, что такое взаимодействие между Центром, Обществом и Госпиталем Святого Иуды, как организаций с едиными целями, позволит организовать выдающееся сотрудничество на территории России стран СНГ. НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, по словам нашего гостя, – безусловные лидеры в РФ и СНГ.

НОДГО @ онлайн

На канале «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» на YouTube выложена лекция К. Родригеза-Галиндо, которая была прочитана в рамках визита.

II Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей (Москва)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) объявляют о проведении 24–25 ноября 2017 г. II Школы по диагностике и лечению эмбриональных опухолей.

Научная программа Школы посвящена обсуждению аспектов диагностики и лечения эмбриональных солидных опухолей у детей по нозологиям:

- нейробластомы;
- опухоли почек.

В рамках Школы будут представлены доклады международных экспертов, ведущих российских специалистов в области оптимизации лечения эмбриональных опухолей, проведен разбор клинических случаев.

К участию в Школе приглашаются специалисты, занимающиеся лечением детей с солидными опухолями.

Место проведения Школы: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

Условия: для участия в Школе необходимо заполнить регистрационную форму и выслать на электронную почту info@nodgo.org до 1 октября 2017 г.

Подробная информация о мероприятии размещена на сайтах www.nodgo.org и www.neuroblastome.net.

III Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам

24–27 июня 2017 г. на базе ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялась III Международная летняя школа по первичным иммунодефицитам. Организаторами выступили Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов и наш Центр.

Участниками Школы стали 30 молодых врачей из различных регионов России, Республики Беларусь, Армении, Казахстана, Болгарии, Ирана, Египта и Словении. Необходимо отметить, что это были не только врачи-иммунологи-аллергологи, но и пульмонологи, ревматологи, педиатры, которым небезразлична тема первичных иммунодефицитов.

В качестве наставников и лекторов в рамках Школы выступили ведущие иммунологи с мировым именем Х. Окс (США), И. Аксентьевич (США), Э. Гамбринери (Италия), П. Степенски (Израиль) и А.Ю. Щербина (Россия).

В рамках Школы, которая проводилась на английском языке, была организована не только лекционная, но и практическая часть, в ходе которой участники активно обсуждали своих пациентов, а также пути улучшения диагностики первичных иммунодефицитов в своих странах и делились опытом.



*Х. Окс (США) — один из ведущих лекторов Школы
H. Ochs (USA) — one of the leading lecturers of the School*

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Махачкале

14–15 апреля 2017 г. в Республике Дагестан (РД) состоялся семинар по программе «Дальние регионы». Семинар прошел сразу на нескольких площадках — в Министерстве здравоохранения РД, Детской республиканской клинической больнице им. Н.М. Кураева (ДРКБ им. Н.М. Кураева), Республиканском онкологическом клиническом диспансере и Республиканском патологоанатомическом бюро.

В мероприятии приняли участие большое число слушателей — более 350 человек. Традиционно семинар был организован Национальным обществом детских гематологов и онкологов (НОДГО), ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, благотворительными фондами «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

РД является лидером Северо-Кавказского федерального округа по численному составу детского населения, в связи с чем в ДРКБ им. Н.М. Кураева (главный врач — Б.М. Махачев) работает отделение детской гематологии-онкологии на 60 коек (заведующая отделением — И.М. Юнусова).



*Открытие программы для педиатров в актовом зале Министерства здравоохранения РД
Opening of the program for pediatricians in the assembly hall of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan*



Награждение А.Г. Румянцева почетной грамотой Министерства здравоохранения РД

Presentation of A.G. Rumyantsev's honorary diploma of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan

Данный семинар предполагал интенсивный формат работы сразу на нескольких площадках — лекции для педиатров были прочитаны в Министерстве здравоохранения РД, мастер-класс и лекции для детских хирургов прошли в ДРКБ им. Н.М. Кураева, лекции для онкологов и встреча с пациентской организацией — в онкологическом диспансере и мастер-класс для врачей-патологов состоялся в Республиканском патологоанатомическом бюро.

Делегацию лекторов возглавил А.Г. Румянцев, в ее состав вошли: А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, А.Ю. Шербина, Н.С. Грачёв, Н.В. Жуков, А.В. Нечеснюк, С.Р. Тальпов, Д.М. Коновалов, К.В. Добренчиков, С.В. Шариков, Е.Г. Мансурова, К.И. Киргизов. Семинар активно освещался в СМИ. В рамках мероприятия состоялось посещение Дербентской центральной республиканской больницы и Музея медицины РД.



Н.В. Жуков и А.В. Нечеснюк на семинаре
N.V. Zhukov and A.V. Nechesnyuk at the seminar



Отзыв о семинаре ведущего научного сотрудника отдела кооперативных исследований в гематологии/онкологии подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Н.В. Жукова:

«В рамках семинара «Дальние регионы» в РД был организован и визит сотрудников ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в Республиканский онкологический клинический диспансер, занимающийся лечением «взрослых» пациентов. Визит включал в себя лекцию о современных направлениях развития он-

кологии, представленную д.м.н. Н.В. Жуковым, и доклад заведующего отделением лучевой терапии к.м.н. А.В. Нечеснюка, посвященный современным подходам и достижениям радиотерапии. Приятно отметить, что обе лекции собрали полный зал. В последующем были проведены консультации ряда сложных пациентов и ознакомительная экскурсия по диспансеру. Очевидно, что онкологические службы небольших по численности населения субъектов России часто испытывают дефицит внимания со стороны головных профильных учреждений, который отчасти удалось компенсировать за счет нашей программы. Благодаря этому вся информация, привезенная в рамках программы «Дальние регионы» в Дагестан, была воспринята с благодарностью. И, безусловно, в ответ сотрудники ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получили огромную порцию позитивных эмоций и истинного кавказского гостеприимства».



Отзыв о семинаре главного детского специалиста гематолога-онколога Министерства здравоохранения РД, заведующей отделением детской гематологии-онкологии к.м.н. И.М. Юнусовой:

«14–15 апреля 2017 г. в Махачкале состоялся образовательный проект для педиатров, гематологов-онкологов, хирургов по программе «Дальние регионы». Ведущие сотрудники ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева делились своим опытом и знаниями, а также проводили консультации сложных пациентов. Семинар проходил на нескольких площадках: в ДРКБ им. Н.А. Кураева, Республиканском онкологическом клиническом дис-

пансере, Республиканском патологоанатомическом бюро и Министерстве здравоохранения РД.

Для нас особенно ценной была возможность живого общения врачей с ведущими специалистами федерального центра и страны. Задачи по улучшению качества специализированной службы, ранней диагностике онкологических заболеваний у детей, вопросы паллиативной терапии и обезболивания у пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями и многие другие успешно решаются в республике благодаря помощи руководства и специалистов ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Особенно хочется поблагодарить генерального директора Центра, президента НОДГО академика РАН А.Г. Румянцева, который, несмотря на свою занятость, посчитал своим долгом посетить отдаленный регион страны и делает это уже не в первый раз. Выражаем свою признательность всем специалистам, посетившим нашу республику, за плодотворный труд и желаем дальнейшего процветания и профессиональных побед!».

Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Северо-Западного федерального округа в Санкт-Петербурге

14–15 июня 2017 г. в Санкт-Петербурге на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Северо-Западного федерального округа (СЗФО). Семинар был организован совместными усилиями Правительства Санкт-Петербурга, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В мероприятии приняли участие более 90 специалистов из Санкт-Петербурга, Ленинградской области и регионов СЗФО.

Население СЗФО на сегодняшний день насчитывает около 14 млн человек, из них около 17 % составляют дети до 18 лет, помощь которым при необходимости оказывается в региональных центрах детской гематологии-онкологии и иммунологии. При этом высокотехнологичные методы терапии реализуются в ряде федеральных учреждений Санкт-Петербурга. Главные специалисты: главный внештатный детский специалист-онколог Ленинградской области С.А. Сафонова, главный внештатный детский гематолог Ленинградской области И.В. Маркова, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохране-

нию Правительства г. Санкт-Петербурга профессор Ю.А. Пунанов, главный внештатный детский специалист-



*К. Родригез-Галиндо (США) и А.Г. Румянцев у входа в НИИ ДОГиТ, названный в память о Р.М. Горбачевой
C. Rodriguez-Galindo (USA) and A.G. Romyantsev at the entrance to the Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, named in memory of R.M. Gorbacheva*



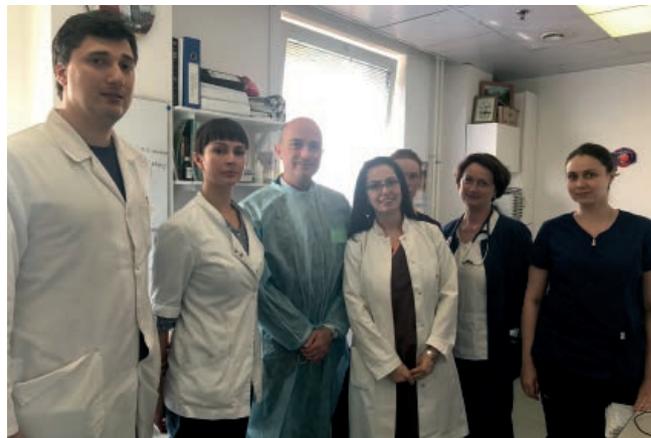
К. Родригез-Галиндо (США) и директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Б.В. Афанасьев
C. Rodriguez-Galindo (USA) and B.V. Afanasiev, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation

гематолог Э.Г. Бойченко. В СЗФО налажена система логистики пациентов совместно с федеральными центрами, о чем в своем докладе рассказал директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Б.В. Афанасьев.

Особенностью семинара в Санкт-Петербурге стало то, что он был проведен с участием вице-президента Госпиталя Святого Иуды К. Родригеза-Галиндо (США). Профессор Родригез-Галиндо принял самое активное участие в семинаре – прочитал лекцию по новым направлениям в детской онкологии, провел консультации пациентов отделения по лечению солидных опухолей. В ходе мероприятия состоялась встреча с руководством НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, где обсуждались возможные совместные проекты в рамках тандемного договора с Госпиталем Святого Иуды.

На открытии семинара состоялось вручение почетных грамот ведущим специалистам в области детской гематологии-онкологии СЗФО не только из Санкт-Петербурга, но и из Республики Коми, Псковской, Вологодской и Мурманской областей. В рамках мероприятия состоялись лекции лидеров детской гематологии-онкологии России – А.Г. Румянцева, Б.В. Афанасьева, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, М.Б. Белогуровой, А.Д. Кулагина, Е.В. Семеновой, Э.Г. Бойченко, Г.Г. Солоповой, И.В. Марковой, О.В. Голошапова, А.Г. Волковой, А.В. Пшонкина, А.В. Козлова, И.В. Казанцева, М.А. Кучера. Стоит отметить круглый стол по нутритивной поддержке, который оказался очень продуктивным. Из списка выступающих видно, что в семинаре для специалистов СЗФО большая часть выступлений была сделана докладчиками принимающей стороны.

Рабочая программа семинара включала не только лекционную и консультативную части, но и организационную. А.Г. Румянцев и С.Р. Варфоломеева от



В рамках семинара К. Родригез-Галиндо посетил отделения НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и проконсультировал пациентов
Within the framework of the workshop C. Rodriguez-Galindo visited the departments of the Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation and consulting several patients

лица НОДГО встретились с руководством Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и обсудили проект по развитию детской гематологии-онкологии на территории СЗФО с центром в Санкт-Петербурге. Сегодня данной проблеме в Комитете уделяется большое внимание.



Участники семинара признали программу крайне интересной и насыщенной (фото предоставлено ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)
Participants recognized the program of the workshop as extremely interesting and rich (Photo provided by the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University)

Таким образом, семинар стал одним из важных событий в детской гематологии-онкологии и иммунологии СЗФО и России в целом. Во время семинара были намечены дальнейшие пути развития сотрудничества, в частности запланированы международные и внутрисанктские совместные проекты.

Благодарим локальный организационный комитет в Санкт-Петербурге и компании-партнеры, оказавшие помощь в организации семинара, – Амджен, Кедрон, Шайер, Фармимэкс, Нутриция, Санофи.



Отзыв о семинаре в Санкт-Петербурге заведующей отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», заведующей кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России д.м.н., профессора М.Б. Белогуровой:

«14–15 июня 2017 г. в Петербурге на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой состоялся очередной семинар по программе «Дальние регионы» (хотя Санкт-Петербург сложно назвать «дальним» регионом). Слушателями семинара стали детские онкологи и гематологи Санкт-Петербурга и СЗФО, а также педиатры и студенты СПбГПМУ.

Профессиональные встречи с коллегами из ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева во главе с академиком А.Г. Румянцевым всегда радостное событие, поскольку это означает получение новых интересных знаний, обмен опытом и просто дружеское общение. А в этом семинаре также принял участие давний друг и коллега из Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США) — Карлос Родригез-Галиндо. Доктор Родригез-Галиндо прочитал потрясающую лекцию о новой парадигме лечебного подхода к злокачественным опухолям, о необходимости индивидуализации лечения в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухолей. Мировому сообществу детских онкологов предстоит огромная работа в этом направлении, что должно радикально изменить существующие стандарты диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей, результатом чего должна стать окончательная победа над раком.

По насыщенности, разнообразию обсуждавшихся вопросов и уровню докладчиков семинар вполне соответствовал научному мини-симпозиуму. Обсуждались вопросы ранней диагностики злокачественных опухолей у детей (С.Р. Варфоломеева), ситуация в детской онкологии и гематологии СЗФО (Б.В. Афанасьев), различные теоретические и практические аспекты диагностики и лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (А.И. Карачунский, Э.Г. Бойченко, Е.В. Семенова), современные подходы в лечении опухоли Вильмса (М.Б. Белогурова). Кроме того, коллегами были представлены блестящие лекции по вопросам сопроводительного лечения: инфекционный контроль в клинике детской онкологии (Г.Г. Солопова), анемические синдромы у детей (Н.С. Сметанина), проблемы антибиотикорезистентности (О.В. Голошапов), бронхоскопия в диагностике инфекционных осложнений (А.Г. Волкова), нутритивная поддержка онкологических больных (М.А. Кучер), лечение болевого синдрома (А.В. Пшонкин). Вопросы высокодозной химиотерапии и реабилитации после ее проведения осветили доктора И.В. Казанцев и А.Г. Волкова. Важные вопросы гематологии и иммунологии были освещены в лекциях А.Ю. Щербины («Дефекты иммунной системы у детей»), И.В. Марковой («Гемофилия»), А.Д. Кулагина («Пароксизмальная ночная гемоглобинурия»).

Лекцию А.Г. Румянцева «Клеточная регуляция развития ребенка» аудитория слушала, затаив дыхание. Как всегда, содержание сообщения выходило далеко за рамки узкоспециальных вопросов детской гематологии и онкологии и обогатило слушателей новейшими научными данными.

Безусловно, семинар оказался в высшей степени полезным для профессионалов в различных областях детской онкологии и гематологии, а также для докторов первичного звена, от которых зависит скорость направления ребенка в специализированное учреждение, а это, в свою очередь, напрямую влияет на результаты лечения детей со злокачественными опухолями.

НОДГО выступило организатором семинара для специалистов Московской области

В ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) состоялся семинар для врачей-педиатров Московской области «Гематология и онкология в педиатрической практике».

Открыли семинар А.Г. Румянцев, И.Г. Солдатова и Ф.Н. Палеев. С лекциями на семинаре выступили А.Г. Румянцев, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина, Н.В. Мякова, С.Р. Варфоломеева, Н.С. Грачёв, А.В. Пшонкин и К.И. Киргизов.

Семинар был организован Министерством здравоохранения Московской области, Национальным обществом детских гематологов и онкологов, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и главным детским специалистом-онкологом Московской области С.Р. Варфоломеевой.

На семинаре присутствовали 80 специалистов из Московской области. Как сказала заместитель министра здравоохранения Московской области И.Г. Солдатова, А.Г. Румянцев и его команда — уни-

кальный коллектив педиатров, который является лидером в России и тесно сотрудничает с Московской областью. Семинар стал частью образовательной программы в Московской области.



Семинар открыли А.Г. Румянцев, И.Г. Солдатова и Ф.Н. Палеев
The seminar was opened by A.G. Rumyantsev, I.G. Soldatova and F.N. Paleev

XIV Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» 12–13 октября 2017 г. (Минск, Беларусь)

12–13 октября 2017 г. в Минске состоится XIV Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», посвященная 20-летию Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Конференция посвящена применению современных технологий в лечении детей с онкогематологическими заболеваниями, гемопатиями, первичными иммунодефицитами.

Организаторы конференции: Министерство здравоохранения Республики Беларусь и Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Программа конференции охватывает следующий спектр вопросов:

- эпидемиология злокачественных новообразований и первичных иммунодефицитов у детей и подростков. Современные подходы к классификации и организации регистрации и мониторинга злокачественных новообразований у детей;
- цитопении и иммунодефицитные состояния у детей: этиопатогенез, диагностика, лечение;

- лейкозы и МДС у детей и подростков: молекулярные механизмы, стратификация и лечение различных групп риска;
- минимальная резидуальная болезнь при злокачественных новообразованиях: методы определения, их корреляция, клиническое значение;
- лимфомы у детей и подростков: современные подходы к морфологической и молекулярно-генетической диагностике и лечению;
- опухоли костей и мягких тканей у детей и подростков: современные подходы к морфологической и молекулярно-генетической диагностике, стратификации и лечению;
- опухоли ЦНС у детей и подростков: современные подходы к диагностике и лечению;
- нейробластома: современные подходы к морфологической и молекулярно-генетической диагностике и лечению;
- ТГСК при врожденных, наследственных и приобретенных анемиях, иммунодефицитных состояниях, а также при злокачественных новообразованиях у детей;
- современные направления и препараты сопроводительной терапии.

Регистрация и дополнительная информация на сайте www.oncology.by.

ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!



Начиная с этого номера, мы будем знакомить вас с новыми назначениями в нашем сообществе, так как очень важно знать коллег, работающих в нашей сплоченной специальности.



**Заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России
Екатерина Андреевна Пристанкова (с января 2017 г.)**

Екатерина Андреевна в 2005 г. с отличием окончила Волгоградский государственный медицинский университет. После завершения обучения начала свою трудовую деятельность врачом-педиатром нефрологического отделения, врачом анестезиологом-реаниматологом отделения анестезиологии-реанимации ГУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница».

С 2011 г. работала врачом в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (РДКБ). С января 2017 г. была назначена на должность заведующей отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ.

Является соавтором и автором статей, опубликованных в российских научных журналах, постерных докладов и тезисов на российских и международных конференциях. В сферу научных интересов Екатерины Андреевны входит оптимизация диагностики и терапии до и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, подбор оптимального донора при незлокачественных гематологических заболеваниях. Врач высшей квалификационной категории. Сейчас работает над написанием диссертации на соискание звания кандидата медицинских наук. За свой труд была отмечена почетными грамотами. Замужем, двое детей.



**Заведующая отделением онкогематологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан
Ильсия Вагизовна Осипова (с февраля 2017 г.)**

Ильсия Вагизовна в 1995 г. с отличием окончила Казанский государственный медицинский университет. С 1996 г. после завершения интернатуры работала врачом в отделении онкогематологии на базе Детского медицинского центра Минздрава Республики Татарстан (в последующем переименованного в Детскую республиканскую клиническую больницу). С декабря 2003 г. Ильсия Вагизовна — врач-гематолог МУГБ «Мать и дитя» (г. Нижневартовск, ХМАО), а с января 2004 по апрель 2005 г. — исполняла обязанности заведующей отделением; с июля — заведующая отделением гематологии Окружной детской больницы (г. Нижневартовск, ХМАО).

В мае 2005 г. вернулась в Казань в отделение онкогематологии Детской республиканской клинической больницы, где работает и сейчас. С февраля 2017 г. вступила в должность заведующей отделением.

Ильсия Вагизовна — врач высшей квалификационной категории, проходила обучение в ведущих научных центрах России и стажировку в клинике Университета Гамбург-Эппендорф (Гамбург, Германия). Является соавтором более 30 печатных работ, выступает на российских конференциях. За свой труд была отмечена почетными грамотами. Замужем, трое детей.

ОТ РЕДАКЦИИ



В июне 2017 г. в Санкт-Петербурге состоялась торжественная конференция, посвященная празднованию 50-летия открытия первого в городе и регионе отделения детской гематологии. В честь данного события представляем вам статью **Элеоноры Михайловны Петровой**, которая была первой заведующей гематологическим отделением и отделением химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 г. Санкт-Петербурга (в период с 1967 по 2002 г.).

Юбилей детской гематологии в Санкт-Петербурге

В 2017 г. коллективы гематологических отделений ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга отмечают 50-летний юбилей организации детской гематологической службы в городе.

Необходимость в создании единой службы в то время была очевидна. Сложные больные лечились в различных стационарах города, не было единой тактики ведения пациентов, последующего диспансерного наблюдения и консультативных приемов.

Инициатором создания детского гематологического центра выступил профессор, академик, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Педиатрического института А.Ф. Тур, автор учебника «Гематология детского возраста». Именно в его клиниках лечились наиболее сложные гематологические больные, но это была лишь небольшая часть детей, нуждающихся в квалифицированной помощи.

В нашем городе в то время исторически сложилось полное разграничение детской гематологии с лейкозами и онкологии. В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова к тому времени уже функционировало детское отделение. Гематологический центр решено было создать при Институте гематологии и трансфузиологии.

Тогда было принято правильное решение территориально расположить центр в детской городской больнице, что обеспечивало возможность квалифицированного соматического и хирургического сопровождения больных.

Руководителем Центра был назначен научный сотрудник Института гематологии профессор Н.А. Алексеев. Морфологии обучала наших врачей также сотрудница Института, прекрасный доктор Д.Г. Паписова.

Особые сложности возникли с подбором врачебного персонала. Готовых детских гематологов в городе не было. Пригласили молодых врачей из объединенной с больницей детской поликлиники. Все врачи и врачи-лаборанты прошли первичную специализацию в Институте. И далее постигали специальность уже в процессе работы.

Детский гематологический центр включал отделение на 40 коек, специализированную гематологическую лабораторию и диспансер с амбулаторным обслуживанием больных, включая консультативные приемы и наблюдение детей после выписки из стационара.

И сразу же весь поток городских, областных и наиболее сложных детей из северо-западных регионов был перенаправлен к нам.

Первые 25 лет мы были единственным учреждением в городе, где гематологические больные получали лечение. И это при наличии 3 врачей и заведующей отделением!

Сейчас даже трудно представить, как мы справлялись с такой нагрузкой.

Практически в отделении работали 2 врача и 1 врач на приеме.

Амбулаторно, кроме основного приема, проводились реиндукции, в том числе люмбальные пункции. В этих условиях клинические ординаторы получали хорошую практику. В те времена не было компьютеров, справки писали от руки в 3 экземплярах, знания черпали в библиотеках, выписывали все возможные журналы по специальности.

Контингент больных:

- анемии железodefицитные у детей раннего

и старшего возраста, гемолитические, гипопластические, симптоматические;

- геморрагические заболевания;
- тромбоцитопенические пурпур;
- геморрагический васкулит, гемофилии, другие коагулопатии, тромбоцитопатии;
- лейкозы;
- другие редкие гематологические и пограничные заболевания.

Особое внимание уделяли больным лейкозами. Пятьдесят лет назад диагностировали просто острый лейкоз. Потом морфологически стали выделять острый лимфобластный (ОЛЛ) и миелобластный, позже Т- и В-лимфобластный лейкозы. В дальнейшем была внедрена расширенная иммунологическая, цитогенетическая и молекулярно-биологическая верификация диагноза.

Лечение гематологических больных всегда затратное мероприятие.

Цитостатические препараты и препараты крови мы получали в основном из Института гематологии. И это участие Института в лечении наших больных трудно переоценить. В Институте же проводились и наиболее сложные диагностические исследования.

Оценивая лечение больных лейкозом в тот период, хочу отметить, что все базовые препараты, которыми мы пользовались тогда, составляют основной набор и сегодня – винкристин, рубомицин, аспарагиназа, цитозар, меркаптопурин, метотрексат. А новые препараты сегодня используются у отдельных, особо сложных, рефрактерных больных. Уже тогда мы работали по программам, установленным для лечения лейкоза, это называлось – ударная терапия, например ВАМП, ЦПР. Мы проводили профилактику нейролейкоза, в том числе с эндолюмбальным введением триплетов, длительную поддерживающую терапию, включая реиндукции каждые 1,5 мес. И тем не менее процент рецидивов был высоким, частые нейролейкемии, каких

современные врачи, конечно, не видели, инфильтрация яичек. По-видимому, недостаточно интенсивной была начальная терапия.

Особые проблемы были с проведением сопроводительной терапии – небольшой набор антибиотиков, отсутствие противогрибковых, противовирусных препаратов, колониестимулирующих факторов, иммуноглобулинов. Не было разового инструментария, систем для переливания крови, катетеров. Каждое внутривенное введение препаратов требовало венепункции, иногда и по несколько раз в день. Первое время системы собирали из резиновых и стеклянных трубочек. И, как результат, высокая инфицированность больных вирусами гепатитов, инфекционные осложнения.

Мы работали в тесном контакте с хирургами больницы. Лечили хирургические осложнения, гемартрозы, проводили спленэктомии. Коллеги-хирурги занимались лечением портальной гипертензии. По их просьбе принимали диагностических больных с так называемыми гепатоспленомегалиями. Диагностированные портальные гипертензии передавали хирургам для оперативного лечения.

Большую помощь в лечении больных гемофилией оказывала открытая в тот период городская гематологическая бригада, которая выезжала по вызову к таким пациентам на дом и в стационары. Проводились экспресс-диагностика и срочные переливания, в том числе и в ночное время.

Это способствовало снижению инвалидизации больных.

В 1977 г. мы переехали с Васильевского острова во вновь построенное здание ДГБ № 1 и вместе с больницей в этом году отмечаем 40-летний юбилей.

Сегодня наша больница – это передовое лечебно-диагностическое учреждение в городе, где представлены педиатрические и хирургические отделения всех профилей со всесторонними диагностическими и лечебными возможностями.



Отделение гематологии тогда...
Department of hematology then...



... и сейчас
... and now

В работе детской гематологии четко определяются 2 периода — это первые 25 лет и вторые, начиная с 1991–1992-го годов.

Сейчас трудно вспоминать, как это было. Удручающие результаты, особенно в лечении лейкоза. Длительность ремиссии 2–3 года, редко 5 и единицы выздоравливающих детей.

В конце 1980-х годов в зарубежных клиниках уже появились обнадеживающие результаты лечения детского лейкоза, но тогда мы могли об этом только мечтать.

И вот совершенно неожиданно, в период начинающейся перестройки, когда можно было потерять и то, что было, пришла реальная помощь из Германии, из города-побратима Гамбурга.

В больницу приезжали детские гематологи из Германии, знакомились с нашими возможностями и результатами лечения.

Внедрение новых методов интенсивной терапии требовало большой подготовительной работы. Это и создание нормальных условий для длительного пребывания тяжелых больных, и обучение персонала работе в новых условиях. В целях оптимизации лечебного процесса всех групп гематологических больных в 1991 г. отделение гематологии было реорганизовано с выделением отделения химиотерапии лейкозов и общей гематологии. Это значительно улучшило условия пребывания онкологических больных.

Врачи отделения прошли стажировку в детской гематологической клинике Гамбургского университета.

Для нас был разработан специальный протокол РЕСО, который можно было внедрить в наших условиях на период освоения высокодозной терапии. Но самое главное, что немецкая сторона обеспечила лечебный процесс поставкой практически всех необходимых медикаментов. Помощь шла из клиники, немецкого посольства в Москве, от частных благотворительных организаций Германии.

И именно в это тяжелое для страны время мы почувствовали первое удовлетворение в работе — дети стали выздоравливать.

С тех пор многое изменилось, бытовые условия в отделении соответствуют всем санитарно-гигиеническим нормам, налажено адекватное обеспечение лекарствами. Внедрены самые современные методы обследования. Освоены новые протоколы лечения лейкоза и других онкогематологических заболеваний.

По показаниям проводится поиск и трансплантация костного мозга. Улучшение работы станций переливания крови и полный переход на разовый инструментарий позволили полностью исключить инфицированность детей вирусами гепатита.

Сегодня выздоравливают более 80 % детей с острым лейкозом. Достигнуты значительные результаты в лечении других онкогематологических заболеваний.

Сейчас трудно подсчитать скольким детям мы спасли жизнь.

В рамках отделения функционирует дневной стационар, где проводится амбулаторный, завершающий этап лечения и наблюдение за реконвалесцентами до 18 лет. Налажено санаторно-курортное лечение гематологических больных в санатории «Солнечное».

Молодые врачи и родители больных детей даже не представляют, что когда-то было иначе.

В отделе постоянно ведется большая научная работа.

На нашей базе на ранних этапах сотрудниками Института гематологии и врачами больницы защищены 9 кандидатских и 1 докторская диссертации.

В последующем, уже в новом статусе отделения, после внедрения новых методов лечения, защищены 4 кандидатские и 2 докторские диссертации. Все работы имели большое научно-практическое значение, отражая многолетний опыт работы клиники по основным направлениям онкогематологии.

С 2008 г. отделение работает в рамках мультицентрового кооперативного исследования по лечению ОЛЛ «Москва–Берлин». В докторской диссертации Эльмиры Госмановны Бойченко подведены итоги работы клиники Санкт-Петербурга по протоколам РЕСО-COALL, проведено сравнение с результатами терапии ОЛЛ в клиниках Москвы по протоколам BFM и MB-2002, и на основании этого анализа принято осознанное решение о присоединении к кооперативному исследованию ОЛЛ «Москва–Берлин». Алексей Сергеевич Колбин на нашей базе защитил кандидатскую и докторскую диссертации по грибковым осложнениям при лейкозах у детей. Маргарита Семеновна Лившиц в кандидатской диссертации проанализировала влияние тяжелых инфекционных осложнений на выживаемость, длительность ремиссий и качество жизни больных лейкозом детей. Кандидатская диссертация Надежды Александровны Потихоновой посвящена проблеме гистиоцитозов у детей.

На базе наших отделений изучали и изучают гематологию многие поколения студентов Педиатрического медицинского университета, интерны, клинические ординаторы.

Сейчас мы в городе не одиноки. Двадцать пять лет назад открылось онкогематологическое отделение в ГКБ № 31, затем — НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. В 2003 г. в Городском детском диагностическом центре № 1 появился гематологический кабинет.

Совсем недавно открылось детское отделение онкогематологии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Впереди ждет большая работа.

Мы начинали в трудное время, но уже при нас, буквально на середине пути совершилась эта революция в лечении лейкоза у детей.

Желаю всем коллегам-гематологам новых юбилейных дат и дальнейших успехов в их нелегком труде.

- ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»
- НКО «Ассоциация специалистов по развитию непрерывного медицинского образования и научных исследований в области медицины и биотехнологий»
- Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии
- ОО «Московское Общество Гемафереза»

16-18
ноября
2017
Москва

III МОСКОВСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

25 Конференция Московского общества гемафереза

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- 1) Обеспечение качества трансфузиологической помощи;
- 2) Эффективное управление донорским контингентом;
- 3) Безопасность гемотрансфузий и гемонадзор (Haemovigilance);
- 4) Оптимизация взаимодействия производителей и потребителей компонентов донорской крови и связанных с этим услуг;
- 5) Эффективность организации трансфузиологической помощи в клиниках;
- 6) Менеджмент крови пациента на догоспитальном, госпитальном и постгоспитальном этапах. Практическая реализация стратегии менеджмента крови пациента;
- 7) Альтернативы донорским трансфузиям, кровесбережение и аутодонорство;
- 8) Посттрансфузионные реакции и осложнения;
- 9) Эфферентные и экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, цитаферез, гемосорбция, иммуносорбция, ультрафиолетовое облучение крови, фотоферез, лазерное облучение крови и т.д.);
- 10) Лабораторная диагностика, сопровождающая трансфузиологическую помощь и возможности ее применения для медицинских организаций;
- 11) Клеточные технологии в медицине;
- 12) Трансфузионная терапия приобретенных нарушений свертывания крови.

По вопросам участия обращайтесь:

Марина Меркулова
Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 190
e-mail: transfusiology.moscow@gmail.com

www.transfusiology.moscow

KEDRION

БИОФАРМА

Keep Life Flowing

И.Г.Вена

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ
РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ВСЕМ НУЖНЫ



www.kedrion.com

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

www.medipal-onko.ru

*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: Лиофилизат 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
полксамер 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.