

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

2018

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Том 5
№

2

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Сопроводительное
лечение в детской
гематологии-онкологии

Аспекты организации
морфологического регистра

Наблюдение детей,
перенесших
онкологическое заболевание

Новости нашего сообщества

IX Межрегиональное совещание НОДГО

«Перспективы детской гематологии-онкологии:
мультидисциплинарный подход – 2018»
26–28 апреля 2018 г.
г. Санкт-Петербург



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

- РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Ключевые направления:

- Кардиология
- Онкология и онкогематология
- Диабет и эндокринология
- Офтальмология
- Нефрология
- Неврология и психиатрия



www.irwin2.ru



+7 (495) 800-77-87

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 генерального директора — директор Института управления и трансляционной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины, заведующий научно-методическим отделом трансляционной медицины 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 ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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. Клоковкин**
E-mail: vak@nodgo.org
Заведующая редакцией **Т.В. Клоковкина**
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, 2018

Статьи направлять по адресу:
117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: 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.
2018. Том 5. № 2. 1—84.
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

2 ТОМ 5
'18

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 детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 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., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и 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 отделом социально-психологической реабилитации и разработки коррекционных образовательных программ 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

Вилхис 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 Понтер, 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 Чiba, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

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

The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology is member of Scientific Electronic Library and Russian Science Citation Index (RSCI) since 2014, have Impact-Factor.

Journal is registered in Cross Ref from 2015, all manuscripts will be indexed with the help of digital DOI identification.

Electronic version of Journal is represented in the leading Russian and World e-libraries including EBSCO since 2015.

Journal includes to the list of leading peer-reviewed scientific journals, which publish the main scientific results of dissertations on competition the degree of doctor and candidate of Sciences since 2017.



quarterly
scientific-and-practical
peer-reviewed journal

**The Russian
Journal**

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

Associated member of the Russian National Medical House and Russian Union of Pediatricians

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy General Director — Director of the Institute of Management and Translational Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine, Head of the Research Department of Translational Medicine at 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)

FOUNDED IN 2014

Publisher:

JSC "Graphica",
5 Novoselskaya Str., Moscow, Russia, 127055
<http://journal.nodgo.org/jour>

Project Head V.A. Klyukovkin

E-mail: vak@nodgo.org

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: tvk@nodgo.org

Corrector V.D. Morozova

Journal subscription

E-mail: podpiska@nodgo.org

Journal registered in the Federal Service for
Supervision in the Sphere of Communication,
Information Technology and Mass
Communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФЦ 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2018

Manuscripts should be presented to:

1 Samoy Mashela Str., Moscow, Russia,
117997, with remark "For NODGO"
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, [nodgo.pf](mailto:info@nodgo.org)
E-mail: info@nodgo.org

In case of or partial reprint, reference to the
"Russian Journal of Pediatric Hematology
and Oncology" is mandatory.

Editorial board are not responsible
for the contents of published
promotional material.

The articles present a point of view
of the authors and may not coincide
the opinion of the publisher.

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

The Russian Journal of Pediatric
Hematology and Oncology
2018. Vol. 5. № 2. 1—84.

Subscription index in the "Russian Press"
catalogue — 93505

Printed in JSC "Graphica"
Circulation: 3,000 copies

2 Vol. 5
'18

EDITORIAL BOARD

- Ataullakhanov Fazoil I.**, 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 Hematology, 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 Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), 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, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & 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 Socio-Psychological Rehabilitation and Development of Correctional Educational Programs 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)



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



В 2 раза меньшая нагрузка объемом по сравнению с 5%-ми внутривенными иммуноглобулинами за счет высокой концентрации препарата ¹



Оптимальные характеристики препарата для более безопасной терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями ^{1,2}



Значительное снижение частоты возникновения инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами ³



Быстрое повышение и длительное сохранение в пределах нормы уровня тромбоцитов у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой ⁴



Выраженный и длительный клинический эффект при терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии ⁵

Краткая инструкция по препарату Гамунакс®-С

(Иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически)

Лекарственная форма и состав: раствор для инфузий, 10%. В 1 мл содержится: иммуноглобулин человека нормальный (100 мг), глицин (15 мг), вода для инъекций (до 1 мл). **Показания к применению:** Первичный гуморальный иммунодефицит (врожденная агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, иммунодефицит с гиперпродукцией Ig M, связанный с X-хромосомой, синдром Вискотта - Олдрича, тяжелые комбинированные иммунодефициты); Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, хронический лимфопейкоз, множественная миелома, врожденный СПИД у детей с рецидивирующими инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной ТГСК, синдром Гийена-Барре, синдром Кавасаки. **Противопоказания:** Анафилактические или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулина человека. Больные с тяжелым селективным дефицитом IgA (сывороточный IgA < 0,05 г/л) при наличии антител к иммуноглобулину A, могут получать Гамунакс®-С с исключительными мерами предосторожности. **Меры предосторожности:** Имеются данные о том, что внутривенное введение иммуноглобулина человека может привести к дисфункции почек, острой почечной недостаточности, осмотическому нефрозу и смерти. У пациентов, предрасположенных к острой почечной недостаточности внутривенные иммуноглобулины должны применяться в минимальных дозах и с минимальной скоростью введения. **Побочное действие:** При введении препарата Гамунакс®-С могут развиваться те же реакции, что и после внутримышечного или внутривенного введения других препаратов иммуноглобулина человека: рвота, тошнота, крапивница, беспокойство, приливы, одышка, боли в животе, миалгии, артралгия, головокружение, обморок, озноб, лихорадка, головная боль. **Форма выпуска:** во флаконах по 25 мл, 50 мл и 100 мл. **Условия хранения/транспортировки:** При температуре 2–8°C. Не замораживать. Срок годности – 36 мес. Возможно хранение препарата при температуре до 25°C в течение 6 мес. в любое время на протяжении срока годности.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата.

Претензии направлять по адресу: АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина д. 19, корпус 1.
Тел.: +7-495-956-79-37, факс: +7-495-956-79-38. E-mail: info@rpharm.ru, safety@rpharm.ru

Литература: 1. Gelfand E. W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome. International Immunopharmacology. 2006; 6(4):592 – 599; 2. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. International Immunopharmacology 2006; 6 (4): 523-7; 3. Roifman C.M., Schroeder H., Berger M., et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-C, 10% replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. International Immunopharmacology 2003;3:1325-1333; 4. Bussell J.B., Eldor A., Kelton J.G., et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb. Haemost. 2004;91:771-778; 5. Hughes R.A.C., Donofrio P., Bril V., et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized Placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 136–44.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

GRIFOLS

**АО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина д.19, корпус 1.
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38**

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.

ОТ РЕДАКЦИИ

Б.В. Афанасьев удостоен премии ЕВМТ	10
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, К.М. Голубева, Ю.Е. Червонок, Н.Н. Дохина, А.С. Егоров, М.Б. Белогурова Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности	11
А.В. Тюшевская, Г.Н. Гаспарян, М.А. Ковальчук Повышение эффективности индивидуальной гигиены полости рта у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями	19
Л.Л. Панкратьева, В.Е. Мухин, О.И. Милева, А.Г. Румянцев, Н.Н. Володин Дискуссионные вопросы и новые стратегии применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологической практике	25

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

К.И. Киргизов Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	32
---	----

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

Д.М. Коновалов, Л.В. Сидоренко Вопросы морфологической диагностики злокачественных новообразований у детей, подростков и молодых взрослых. Опыт работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.	40
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.В. Мезенцева Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами	45
Л.Л. Казакова Билатеральная нефробластома у детей. Описание клинического случая	50

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

О.В. Пименова Ответы на вопросы читателей	56
--	----

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

По материалам статьи «Ионизирующее излучение при компьютерной томографии против анестезии для проведения магнитно-резонансной томографии у младенцев и детей: обеспечение безопасности пациента» 58

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.Б. Сагоян, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.А. Большаков,

Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева

Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой 60

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции 66

Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы желудочно-кишечного тракта). 67

НАША ИСТОРИЯ

Э.Г. Бойченко, М.Б. Белогурова, Е.В. Семенова, Н.Е. Соколова, С.А. Кулева, Ю.В. Диникина,

К.И. Пшеничная, Т.А. Андреева, Д.О. Никитин, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Детской гематологической службе Санкт-Петербурга 50 лет: этапы большого пути 72

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

15 февраля – Международный день детей, больных раком 79

Д.Ю. Качанов – победитель премии «Лучший лектор» от Первого медицинского канала 79

Научно-организационный образовательный выезд в Псков 80

Открытие нового детского онкологического отделения в Санкт-Петербурге 80

Конгресс ЕВМТ – 2018 80

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Ставропольского края 81

Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Уральского федерального округа в Екатеринбурге 82

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Липецкой области 83

FROM EDITION

B.V. Afanasyev honored with EBMT award	10
--	----

ORIGINAL STUDIES

<i>Yu.V. Dinikina, A.Yu. Smirnova, K.M. Golubeva, Yu.E. Chervonok, N.N. Dokhina, A.S. Egorov, M.B. Belogurova</i> Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity	11
<i>A.V. Tyushevskaya, G.N. Gasparyan, M.A. Kovalchuk</i> Increase the effectiveness of oral hygiene in children with oncological and hematological diseases	19
<i>L.L. Pankratieva, V.E. Mukhin, O.I. Mileva, A.G. Rumyantsev, N.N. Volodin</i> Discussion issues and new strategies of intravenous immunoglobulins treatment in neonatal practice	25

LITERATURE REVIEWS

<i>K.I. Kirgizov</i> Therapy with intravenous immunoglobulins in pediatric hematology-oncology and transplantation of hematopoietic stem cells	32
--	----

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>D.M. Konovalov, L.V. Sidorenko</i> Questions of the morphological diagnosis of the malignant neoplasms among children, adolescents and young adults. Experience of the Pathologoanatomic Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia	40
---	----

CLINICAL CASES

<i>A.V. Mezentseva</i> Clinical case of spontaneous remission of acute myeloblastic leukemia in a patient with reactivation of cytomegalovirus infection and subsequent repeated rejections of a hemopoietic graft caused by cytotoxic lymphocytose	45
<i>L.L. Kazakova</i> Bilateral nephroblastoma in children. Description of the clinical case.	50

PAGE OF THE NURSE

<i>O.V. Pimenova</i> Answers to readers' questions.	56
---	----

DISCUSSION CLUB

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

On the article “Ionizing radiation from computed tomography versus anesthesia for magnetic resonance imaging in infants and children: patient safety considerations” 58

CASE STUDY

*G.B. Sagoyan, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.A. Bolshakov,
G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva*

The case of development of bone toxicity, simulating a relapse of the underlying disease, in a child with neuroblastoma on the background of therapy with 13-cis-Retinoic acid 60

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition 66

Late effects of antitumor treatment from gastrointestinal tract
(delayed influence of antitumor treatment on gastrointestinal tract organs) 67

OUR HISTORY

*E.G. Boychenko, M.B. Belogurova, E.V. Semenova, N.E. Sokolova, S.A. Kuleva, Yu.V. Dinikina,
K.I. Pshenichnaya, T.A. Andreeva, D.O. Nikitin, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev*

The Children’s Hematology Service of St. Petersburg is 50 years old: Stages a long way 72

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

February 15 – the International Childhood Cancer Day 79

D.Yu. Kachanov is the winner of the “Best Lecturer” award from the First Medical Channel 79

Scientific and organizational educational visit to Pskov 80

A new children’s oncology department opening in St. Petersburg 80

Congress EBMT – 2018 80

Educational seminar on the program “Remote regions”
for specialists of the Stavropol Territory 81

Regional seminar on the program “Remote regions”
for specialists of Ural Federal District in Yekaterinburg 82

Educational seminar on the program “Remote regions”
for specialists of Lipetsk region 83

Б.В. Афанасьев удостоен премии EBMT

Второй в году номер «Российского журнала детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) традиционно выходит к Межрегиональному совещанию НОДГО, которое в этом году состоится в Санкт-Петербурге. Председателем локального организационного комитета Совещания является директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой профессор Борис Владимирович Афанасьев. О научном пути Бориса Владимировича мы рассказывали в РЖДГиО № 4 за 2017 г. в связи с его юбилеем.

Но в этом номере мы бы хотели отметить очередное выдающееся достижение Б.В. Афанасьева. На 44-м Конгрессе Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), который состоялся 18–21 марта 2018 г. в Португалии (Лиссабон), Борису Владимировичу была вручена «Премия за выдающиеся клинические достижения» за неоценимый вклад в развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в нашей стране.

Премия Б.В. Афанасьеву вручили президент EBMT М. Моти и президент Конгресса М. Абекасис.

Данная премия является знаковой и отмечает не только выдающийся вклад Бориса Владимировича Афанасьева в развитие ТГСК, но и его несомненный организаторский талант и труд коллектива НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.



Слева направо: президент EBMT профессор М. Моти, профессор Б.В. Афанасьев, президент Конгресса профессор М. Абекасис

From left to right: EBMT President Professor M. Moti, Professor B.V. Afanasyev, President of the Congress Professor M. Abekasis



Б.В. Афанасьев с сотрудниками НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой после вручения премии EBMT

B.V. Afanasyev with employees of the Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation after the EBMT award ceremony

Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности

Ю.В. Диникина^{1,2}, А.Ю. Смирнова¹, К.М. Голубева^{1,2}, Ю.Е. Червонок¹,
Н.Н. Дохина¹, А.С. Егоров¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikina.yulia@mail.ru

Введение. Метотрексат (MTX) является одним из самых широко используемых противоопухолевых препаратов, доказавших свою эффективность в отношении большого спектра онкологических заболеваний у детей. Применение высоких доз MTX ($> 1 \text{ г/м}^2$) в монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами на сегодняшний день является стандартом лечения таких нозологий, как остеосаркома, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), лимфомы, острые лимфобластные лейкозы. Несмотря на разработанные рекомендации по инфузионной терапии, терапевтическому мониторингу, использованию лейковорина, позволяющих снизить ожидаемую токсичность, у ряда больных предотвратить развитие осложнений не всегда представляется возможным. Ретроспективная оценка различных режимов введения высокодозного MTX необходима для разработки новых и максимально эффективных стратегий сопроводительного лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Материалы и методы. За период с октября 2015 г. по февраль 2018 г. проведена оценка когорты пациентов ($n = 26$), получивших терапию высокодозным MTX при следующих нозологиях: остеосаркома – 4, гемобласты – 11, опухоли ЦНС – 11. Средний возраст больных составил 7,3 года; соотношение мальчики:девочки – 2,25:1. Используемые дозы варьировали от 1 до 12 г/м^2 , режимы введения – от 4 до 36 ч; общее количество курсов за период наблюдения – 94; среднее количество курсов на 1 пациента – 3. Во всех случаях проводился мониторинг уровня MTX в сыворотке крови с коррекцией дозы лейковорина согласно международным рекомендациям. Оцениваемыми параметрами токсичности были следующие: аллергические реакции, поражение кожи и слизистых, неврологические нарушения, миелосупрессия, нарастание печеночных трансаминаз, креатинина.

Результаты. Транзиторная токсичность была отмечена у 100 % больных, из них клинически значимая в 62,7 % случаев. Развитие осложнений, которые потребовали использования антибактериальной и гемотрансфузионной терапии, имело место после 36 курсов терапии (38,2 %), из них в 24 случаях (66,6 %) MTX применяли в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Не было зарегистрировано ни одного случая острого повреждения почек, достоверной разницы в уровне креатинина до и после проведения курсов высокодозного MTX не выявлено. Наибольшая частота эпизодов гепатотоксичности отмечена в группе пациентов с диагнозом «остеосаркома». После купирования эпизодов токсичности при применении высокодозного MTX все больные продолжали программную химиотерапию.

Выводы. На фоне адекватной сопроводительной терапии (инфузионная терапия с алкализацией мочи, фармакодинамический мониторинг, коррекция дозы лейковорина) удается достичь удовлетворительной переносимости высоких доз MTX. Сочетание высоких доз MTX с другими противоопухолевыми препаратами приводит к значимому усилению токсичности. Несмотря на отмеченные осложнения терапии, продолжение лечения с использованием прежних доз MTX (не требует редукции) возможно, а снижение темпа выведения MTX не во всех случаях является предиктором эпизодов токсичности.

Ключевые слова: метотрексат, высокодозный метотрексат, дети, онкология, острый лейкоз, опухоли центральной нервной системы, лимфома, лейковорин, токсичность, остеосаркома, мониторинг

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18

Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity

Yu. V. Dinikina^{1,2}, A. Yu. Smirnova¹, K. M. Golubeva^{1,2}, Yu. E. Chervonok¹,
N. N. Dokhina¹, A. S. Egorov¹, M. B. Belogurova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Introduction. Methotrexate (MTX) is one of the most commonly used anti-tumor preparations which confirm its effectiveness against the large spectrum of the oncological diseases in children. Today the use of high doses of the MTX (g/м^2) in the monotherapy or in combination with other chemotherapeutic agent is a standard of treatment of such nosology as osteosarcoma, tumors of the central nervous system (CNS),

lymphomas, acute lymphoblastic leukemia. Despite of the developed recommendations on the fluid therapy, therapeutic monitoring, use of leucovorin which allowed to reduce the expected toxicity among some patients it is not always possible to prevent the development of complications. Ex post evaluation of different doses of schedule of the high-dose MTX is necessary in order to formulate new and effective treatment strategies with respect to the individual specifics of the patients.

Materials and methods. During the period from October 2015 to February 2018, a patient cohort ($n = 26$) who received high-dose MTX therapy with the following nosology: osteosarcoma — 4, hemoblastosis — 11, and CNS — 11 tumors was evaluated. The average age of the patients was 7.3 years old; ratio of boys:girls — 2.25: 1. The used doses were ranged from 1 to 12 g/m², the doses schedules ranged from 4 to 36 hours; the total number of courses during the observation period was 94; the average number of courses per patient was 3. In all cases, the level of MTX in the blood serum was monitored with correction of the dose of leucovorin according to international recommendations. Estimated toxicity parameters were the following: allergic reactions, skin and mucous membrane damage, neurologic disorders, myelosuppression, hepatic transaminase and creatinine growth.

Results. Transitory toxicity was noted for 100 % of patients, of which clinically significant was in 62.7 % of cases. The development of complications that had required the use of antibacterial and blood transfusion therapy occurred after 36 courses of therapy (38.2 %), of which in 24 cases (66.6 %) MTX was performed in combination with other antitumor agents. No cases of acute kidney injury were presented, there was no significant difference in creatinine level before and after high-dose MTX courses. The highest frequency of episodes of hepatotoxicity was noted in the group of patients diagnosed with “osteosarcoma”. After reduction the episodes of toxicity with the use of high-dose MTX, all patients continued programmed chemotherapy.

Conclusions. Against the background of an adequate accompanying therapy (infusion therapy with alkalization of urine, pharmacodynamic monitoring, correction of the leucovorin dose), it is possible to achieve satisfactory tolerability of high doses of MTX. The combination of high doses of MTX with other antitumor drugs leads to a significant increase in the toxicity. Despite of the noted complications of therapy, continuation of treatment with the use of previous doses of MTX (does not require reduction) is possible, and a decrease in the rate of MTX removal is not always a predictor of episodes of the toxicity.

Key words: methotrexate, high-dose methotrexate, children, oncology, acute leukemia, central nervous system tumors, lymphoma, leucovorin, toxicity, osteosarcoma, monitoring

Введение

Метотрексат (MTX) является цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Механизм действия связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Блокирование метотрексатом синтеза тетрагидрофолата приводит к нарушению биосинтеза ДНК, в результате подавляются пролиферативные процессы в клетке [1]. Метотрексат входит в список жизненноважных препаратов Всемирной организации здравоохранения и является неотъемлемой частью терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), остеосаркомы, опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и ряда других онкологических и аутоиммунных заболеваний [1, 2]. Используемые дозы MTX при лечении онкологических заболеваний варьируют от низких — при внутримышечном, интратекальном, пероральном использовании, до внутривенной терапии высокими дозами (от 1 до 12 г/м² у детей). Назначение MTX в высокодозном режиме имеет ряд преимуществ — преодоление механизма опухолевой резистентности и способность прохождения через гематоэнцефалический барьер, что играет определяющую роль в лечении опухолей ЦНС и ОЛЛ у детей [3–5].

Достижение высоких концентраций MTX в плазме крови ведет к значимому увеличению токсичности,

основным фактором риска которой является удлинение темпов элиминации, что, в свою очередь, приводит к повреждению почек, поражению слизистых оболочек, нейро- и гематологической токсичности, повышению уровня трансаминаз, гастроинтестинальным нарушениям [5–7]. В литературе описаны случаи тяжелой токсичности, частота которой может достигать 10 %, с уровнем смертности, достигающим до 6 % [8]. Причинно-следственные связи в случаях задержки элиминации MTX отмечены с такими факторами, как возраст, пол, количество курсов предшествующей химиотерапии (ХТ) [1, 7, 9, 10], внесосудистое скопление жидкости (плеврит, асцит, гидроцефалия) [11], дегидратация (вследствие патологических потерь жидкости — рвота, диарея, полиурия и др.) [1, 9–12], предшествующее нарушение функции печени [10, 13], снижение уровня pH мочи в период инфузии MTX (< 5,5) [14], нефропатия [15–17], фармакогенетические факторы (например, гипергомоцистеинемия с относительным или абсолютным дефицитом фолатов; полиморфизм гена *SLCOB1*, кодирующего белок-переносчик органических анионов, осуществляющий трансмембранный транспорт многих медикаментов, в том числе MTX); комбинированное применение с препаратами, конкурирующими за тубулярную секрецию почек (салицилаты, пенициллины, ингибиторы протонной помпы, амфотерицин, контрастные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, сульфизоксазолы и др.) [1, 14–19]. Пациенты с анамнезом тяжелых токсиче-

ских осложнений имеют больший риск развития повреждения почек в случае повторных курсов, тем не менее после восстановления последующая терапия высокодозным МТХ может проводиться без ограничений [8].

Возможность увеличения терапевтического индекса МТХ появилась с момента введения в клиническую практику препаратов-антидотов (лейковорин, глюкокарпидаза) и разработки протоколов сопроводительной терапии. Лейковорин представляет собой Di-5 формилтетрагидрофолиевую кислоту — стабильную форму восстановленного фолата (кальция фолилат), который позволяет восстановить нарушенный биосинтез РНК, ДНК, белков после введения МТХ, предотвращая таким образом повреждение клеток [5]. Не все случаи экстремально высоких уровней МТХ в сыворотке крови удается купировать высокими дозами лейковорина, зачастую требуется использование экстракорпоральных методов элиминации МТХ (перитонеальный диализ, гемодиализ, плазмаферез), что в ряде случаев сопровождается другими осложнениями, в том числе развитием синдрома «рикошета» после прекращения терапии [6, 14]. Еще одним препаратом (не зарегистрирован в РФ), предназначенным для устранения побочных эффектов МТХ, является энзим глюкокарпидаза/вораксаза (рекомбинантная форма карбоксипептидазы бактерий), способствующий быстрому гидролизу внеклеточного МТХ до нетоксичных метаболитов (–95 % за 15 мин), при этом оказывается влияние только на внеклеточную часть МТХ [1]. Во многих протоколах противоопухолевой терапии предусмотрены повторные курсы высокодозного МТХ, а удлинение интервалов между курсами может ухудшать прогноз по основному заболеванию, в связи с чем ряд зарубежных авторов рекомендуют использование глюкокарпидазы у детей с онкологическими заболеваниями [6, 8, 14, 20]. Большое значение в профилактике токсичности играет сопроводительное лечение, основами которого являются особенности элиминации МТХ [1, 8, 12, 14]: более 90 % МТХ элиминируется почками; МТХ и его метаболиты плохо растворимы в условиях кислой pH, что приводит к формированию преципитатов в почечных канальцах. Стандартом сопроводительной терапии на сегодняшний день являются: большой объем инфузионной терапии до 3000–5000 мл/м² со строгим учетом жидкостного баланса, алкализацией мочи с достижением уровня pH > 7,0; мониторинг уровня МТХ в плазме в декретированные часы после введения препарата в зависимости от режима терапии; коррекция дозы лейковорина в соответствии с полученным результатом. Другие методы сопроводительной терапии обсуждаются согласно индивидуальным особенностям пациента и имеющимся факторам риска, например: редукция дозы МТХ, укорочение интервалов между

измерением уровня МТХ в сыворотке крови, минимизация использования потенциальных нефротоксинов и т. д. Введение лейковорина в слишком ранние сроки от момента начала инфузии МТХ нежелательно в связи с вероятностью снижения эффективности противоопухолевой терапии [1]. Оценка функции почек должна проводиться до, во время и после каждого курса высокодозного МТХ с определением следующих параметров: креатинин сыворотки крови, pH мочи, мочевины. Показатели клиренса креатинина и уровня креатинина сыворотки крови до начала терапии МТХ могут использоваться для прогнозирования задержки элиминации МТХ и развития нефротоксичности [21]. Определение уровня МТХ в плазме проводится в соответствии с режимом терапии и рекомендовано к продолжению до достижения значений 0,05–0,2 моль/л [1, 14]. Мониторинг уровня МТХ плазмы является относительным индикатором нефротоксичности и может служить предиктором других проявлений токсичности [1]. По данным разных исследований, у 11 % пациентов имеют место различные проявления нейротоксичности — головные боли, нарушения сознания, судороги с/без радиологических признаков лейкоэнцефалопатии [1], при этом такие факторы, как использование интратекальной терапии, краниальное облучение, применение других нейротоксичных препаратов или инфильтрация злокачественными клетками, могут повышать риск развития нейротоксических проявлений, а также смешивать этиологию их развития. Как правило, симптомы появляются в течение первых 24 ч, разрешаются спонтанно и редко имеют отдаленные последствия [22]. Повышение уровня МТХ в плазме к моменту начала терапии лейковорином на 42 ч и наличие полиморфизма генов (например, *TRIO*, *PRKG1*, *ANK1*, *COL4A2*, *NTN1*, *ASTN2*) являются предикторами риска ЦНС-токсичности [22]. Потенциальным механизмом развития нейротоксичности служит накопление аденозина после МТХ-индуцированного снижения синтеза пуринов в связи с чем, по данным ряда исследователей, назначение часовой инфузии аминофиллина в дозе 2,5 мг/кг способствует разрешению вышеуказанных симптомов. Всем пациентам в случае сохранения проявлений нейротоксичности более 24 ч рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1].

Целью исследования было проведение ретроспективной оценки различных проявлений токсичности после терапии высокодозным МТХ в зависимости от дозы и режима введения у когорты пациентов с онкологическими заболеваниями, определение факторов риска задержки элиминации МТХ и возможности проведения повторных курсов терапии после перенесенной токсичности с учетом индивидуальных особенностей больных.

Материалы и методы

В исследуемую когорту больных вошли 26 пациентов, получавших противоопухолевую терапию с курсами высокодозного МТХ ($> 1 \text{ г/м}^2$) в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период с октября 2015 г. по февраль 2018 г. Все данные были получены из медицинских записей и включали следующую информацию: диагноз, возраст, доза МТХ, режим введения, количество курсов, лабораторные индикаторы токсичности МТХ (креатинин сыворотки, трансаминазы, концентрация МТХ плазмы, длительность элиминации МТХ, гематологические показатели крови), клинические проявления.

Токсичность МТХ оценивалась со стороны кожи/слизистых, нервной, гастроинтестинальной, гепатобилиарной, иммунной (аллергические реакции) систем пациентов с использованием критериев СТСАЕ версии 4,0. Острое повреждение почек расценивалось как повышение уровня креатинина более чем в 1,5 раза от инициального значения до начала терапии МТХ.

Распределение больных на группы проводилось в соответствии с основным диагнозом, доза и длительность инфузии МТХ определялась в зависимости от протокола лечения.

Сопроводительное лечение назначалось в соответствии с международными стандартами — гидратация в объеме $3000\text{--}5000 \text{ мл/м}^2$ с алкализацией мочи иницировалась за 12 ч до начала инфузии МТХ и прекращалась после достижения его полной элиминации. Время полной элиминации МТХ — период от начала инфузии до момента достижения концентрации в плазме $< 0,2 \text{ моль/л}$ в соответствии с используемыми протоколами лечения.

Определение концентрации МТХ в плазме проводилось в локальной лаборатории в течение 1 ч от момента забора образца методом иммунохемилюминисценции в декретированные часы согласно протоколу лечения. Коррекция дозы лейковорина проводилась в соответствии с уровнем МТХ сыворотки крови.

Степень задержки элиминации МТХ была разделена на 3 группы: легкую, не требовавшую повышения доз лейковорина, купируемую только коррекцией инфузионной терапии; умеренную — терапия включала в себя коррекцию инфузионной терапии, доза лейковорина до 30 мг/м^2 , время выведения МТХ не превышало 72 ч; тяжелую — время элиминации $> 72 \text{ ч}$, необходимость введения высоких доз лейковорина ($> 30 \text{ мг/м}^2$).

Статистическая оценка данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism 7, при сравнительном анализе использовались значения $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Общее число пролеченных пациентов с включением курсов высокодозного МТХ за указанный период составило 26, из них 18 мальчиков и 8 девочек. Медиана возраста составила 7,3 года (от 7 месяцев до 17 лет). Распределение больных по группам в зависимости от основного диагноза было следующим: остеосаркома — 4 случая, опухоли ЦНС — 11, гемобластозы (ОЛЛ, рецидив ОЛЛ, лимфомы) — 11. Суммарное количество циклов высокодозного МТХ за оцениваемый период — 94, из них 33 курса — 12 г/м^2 за 4 ч; 50 курсов — 5 г/м^2 за 24 ч; 4 курса — 3 г/м^2 за 3 ч; 7 курсов — 1 г/м^2 за 36 ч. Монотерапия высокодозным МТХ проводилась в 35 % случаев, в 65 % схема терапии предполагала комбинацию высокодозного МТХ с другими противоопухолевыми препаратами, из них с винкристином — в 37 (39 %) случаях; полихимиотерапия (ПХТ) при гемобластозах (винкристин, циклофосфан, аспарагиназа) — 26 %, что затрудняло оценку вклада МТХ в токсичность проводимой терапии. Двадцать два пациента получили 1–4 курса высокодозного МТХ; 2 больных — 4–8; 2 ребенка — 8–12; среднее количество курсов на 1 пациента составило 3. Среднее время выведения МТХ — 66 ч. Задержка элиминации МТХ была отмечена в 43 (45,7 %) случаях, из них легкой/умеренной степени — в 34 (79 %), тяжелой степени ($> 72 \text{ ч}$) — в 9 (21 %) наблюдениях. Среди пациентов с задержкой элиминации МТХ тяжелой степени медиана составила 96 ч, максимальное время — 234 ч. При определении частоты задержки в зависимости от диагноза с определением доли случаев от общего числа курсов в каждой группе мы получили следующее распределение: в группе опухолей ЦНС — 32 (86 %) случая, остеогенных сарком — 5 (33 %), гемобластозов — 6 (54,5 %). Стандартной сопроводительной терапии (увеличение скорости инфузионной терапии до 5000 мл/м^2 , алкализация мочи, увеличение дозы лейковорина) для достижения полной элиминации МТХ было достаточно.

Проявления токсичности после курсов высокодозного МТХ имели место в 100 % случаев, при этом III–IV степени — в 59 наблюдениях, что составило 62,7 %. Из них в группе гемобластозов (5 г/м^2 за 24 ч, 3 г/м^2 за 3 ч, 1 г/м^2 за 36 ч) — 24 (100 %) случая, в группе опухолей ЦНС (5 г/м^2 за 24 ч) — 17 (45,9 %), остеосарком (12 г/м^2 за 4 ч) — 18 (54,5 %). Распределение учтенных случаев токсичности III–IV степени отражено в табл. 1.

При оценке миелосупрессии пациенты с гемобластозами были исключены ввиду особенностей основного диагноза и проведения ПХТ (все пациенты указанной группы требовали проведения гемотрансфузионной и противомикробной терапии). Из 12 эпизодов гематологической токсичности III–IV степени в 7 случаях имела место анемия, в 4 — тромбоцитопения, в 9 — нейтропения, при этом у 5 пациентов

Таблица 1. Распределение всех случаев токсичности III–IV степени в зависимости от исследуемой группы

Проявление токсичности III–IV степени	Опухоли ЦНС, MTX 5 г/м ² за 24 ч, n = 37	Остеосаркомы, MTX 12 г/м ² за 4 ч, n = 33	Гемобластозы, ПХТ с включением высокодозного MTX, n = 24	Общее число случаев (доля от общего числа курсов ХТ)
Миелосупрессия	12	0	24	36 (38,2 %)
Токсический гепатит	7	17	1	25 (26,59 %)
Стоматит	2	1	7	10 (10,6 %)
Дерматит	1	0	0	1 (1,06 %)

Table 1. Distribution of all cases of toxicity of III–IV degree depending on the focus group

Manifestation of toxicity of III–IV degree	Tumors CNS, MTX 5 g/m ² for 24 hours, n = 37	Osteosarcomas, MTX 12 g/m ² for 4 hours, n = 33	Hemoblastosis, PCT with the inclusion of the high-dose MTX, n = 24	The total number of cases, per cent of the total number of courses of CT
Myelosuppression	12	0	24	36 (38.2 %)
Toxic hepatitis	7	17	1	25 (26.59 %)
Stomatitis	2	1	7	10 (10.6 %)
Dermatitis	1	0	0	1 (1.06 %)

отмечено сочетание вариантов миелотоксичности. В 5 случаях требовалось проведение заместительной гемотранфузионной терапии, а в связи с развитием фебрильной нейтропении – и противомикробной терапии.

Из табл. 1 видно, что в группе пациентов с остеосаркомой отмечено наибольшее число случаев токсического гепатита, средние значения уровней трансаминаз составили: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $414,5 \pm 71,67$ МЕ/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – $221,8 \pm 36,77$ МЕ/л; максимально высокие значения в данной группе составили: АЛТ – 2077 Ед/л, АСТ – 1072 Ед/л. У всех больных отсутствовала клиническая симптоматика, имели место только лабораторные изменения.

Из всех случаев мукозита ($n = 10$) наибольшие частота и тяжесть течения отмечены в группе гемобластозов, что, вероятнее всего, обусловлено использованием комбинированной ПХТ и длительными эпизодами миелосупрессии. Состояние пациентов требовало назначения парентерального питания, внутривенных нестероидных противовоспалительных препаратов в целях обезболивания до момента регенерации слизистой.

У 1 больной (девочка в возрасте 7 месяцев) после повторного курса MTX в дозе 5 г/м² за 24 ч на фоне значимой задержки элиминации MTX (до 90 ч) с расчетом дозы лейковорина по уровню MTX в сыворотке крови имело место развитие токсического поражения кожи перианальной, ягодичной областей, промежности тяжелой степени, течение которого ос-

ложнилось развитием вторичной бактериальной инфекции на фоне постцитостатической нейтропении (*Pseudomonas aeruginosa*) (рисунок). Купирование осложнений терапии (до момента полной регенерации пораженных тканей) проводилось в течение 4 нед с использованием массивной противомикробной терапии. При последующих 4 курсах высокодозного MTX отмечалась задержка элиминации легкой степени без проявлений токсичности.



Случай тяжелого токсического поражения кожи после терапии высокодозным MTX в дозе 5 г/м² за 24 ч у пациентки в возрасте 7 месяцев с задержкой элиминации MTX до 90 ч

The case of severe toxic skin damage after treatment of high-dose MTX at a dose of 5 g/m² for 24 hours in a patient at the age of 7 months with a delay in elimination of MTX to 90 h

Случаев клинически значимой нефротоксичности зарегистрировано не было. Для каждой из исследуемых групп определены средние значения уровня креатинина до и после курса терапии с высокодозным MTX и выполнено сравнение показателей в целях выявления достоверной разницы, результаты отражены в табл. 2.

Таблица 2. Средние значения уровня креатинина в исследуемых группах до и после терапии высокодозным МТХ

Уровень креатинина, ммоль/л	Опухоли ЦНС, MTX 5 г/м ² за 24 ч, n = 37	Остеосаркомы, MTX 12 г/м ² за 4 ч, n = 33	Гемобластозы, ПХТ с включением высокодозного МТХ, n = 24
Инициальный	44,64 ± 2,056	46,91 ± 1,65	47,67 ± 1,82
После завершения терапии	46,44 ± 3,022	47,61 ± 1,86	55,83 ± 3,61

Table 2. Mean values of the level of creatinine in the study groups before and after therapy with high-dose MTX

Creatinine levels, mmol/l	Tumors of the CNS, MTX 5 g/m ² for 24 hours, n = 37	Osteoblastic sarcoma, MTX 12 g/m ² for 4 hours, n = 33	Hemoblastosis, PCT with the inclusion of high-dose MTX, n = 24
Initial	44.64 ± 2.056	46.91 ± 1.65	47.67 ± 1.82
Upon completion of therapy	46.44 ± 3.022	47.61 ± 1.86	55.83 ± 3.61

Ни в одной группе достоверной разницы ($p < 0,01$) между значениями креатинина до начала и после завершения высокодозного МТХ выявлено не было.

Из проявлений токсичности I–II степени внимания заслуживает развитие аллергической реакции в виде крапивницы на фоне введения МТХ в дозе 12 г/м², симптомы были купированы введением антигистаминных препаратов, прекращения терапии не потребовалось.

Отдельно оценены проявления нейротоксичности и гастроинтестинальные осложнения (тошнота, рвота, жидкий стул), проявление которых не превышало I–II степени. Нейротоксичность в виде кратковременных судорог отмечена в 4 (6,7 %) случаях, при этом все они зарегистрированы в группе опухолей ЦНС. Во всех наблюдениях на фоне терапии высокодозным МТХ выполнялось интратекальное введение МТХ, что не исключает сочетания факторов в развитии данного вида токсичности. Признаков токсического поражения ЦНС при использовании визуализирующих методов исследования (МРТ) диагностировано не было. Гастроинтестинальные проявления были отмечены в 38 (64,4 %) случаях, из них 24 – в группе гемобластозов. Симптомы адекватно купировались назначением антагонистов рецепторов 5-НТ₃ в комбинации с блокаторами дофаминовых рецепторов, производился контроль объема инфузии в целях профилактики развития дегидратации.

Выполнена оценка каждого из известных факторов риска для задержки элиминации МТХ, а также развития токсичности. Подробные значения приведены в табл. 3.

При попытке оценить вклад каждого из известных факторов риска задержки элиминации МТХ и клинически значимой токсичности достоверных значений не получено; статистический анализ был затруднен ввиду неоднородности и малочисленности исследуемой группы.

Из табл. 3 видно, что дети в возрасте до года в 100 % случаев задерживали выведение МТХ (от 24 до 168 ч), при этом только в 37,5 % наблюдений имела место токсичность III–IV степени. Наличие ВПШ (все пациенты с опухолями ЦНС) у нашей когорты пациентов определено как фактор риска задержки элиминации МТХ – 82,3 % случаев. Предшествующая терапия нефротоксичными препаратами (цисплатин, аминокликозиды, бисептол) имела место у всех больных, в связи с чем произвести сравнительный анализ было невозможно. При использовании МТХ в режиме 5 г/м² за 24 ч ($n = 37$) констатирована задержка выведения в 32 (86,4 %) случаях, а клинически значимая токсичность отмечена только у 12 (32,4 %) пациентов. Несмотря на небольшую долю больных с нарушениями выведения МТХ (20,8 %) в когорте получавших ПХТ, все из них в 100 % случаев имели токсичность III–IV степени, что в первую очередь обусловлено основным диагнозом (гемобластозы) и особенностями восстановления гемопоэза. Наименее токсичным режимом введения МТХ по результатам проведенной оценки является 4-часовая инфузия 12 г/м²; задержка элиминации МТХ отмечалась у 15,1 % пациентов, при этом, несмотря на общее число случаев зарегистрированной токсичности III–IV степени ($n = 18$), миелосупрессии тяжелой степени не отмечено ни в одном наблюдении.

Выводы

В соответствии с полученными данными переносимость терапии высокодозным МТХ можно признать удовлетворительной на фоне стандартных схем сопроводительного лечения. Частота случаев тяжелой токсичности (62,7 %) несколько превышает данные зарубежной литературы, что может быть обусловлено неоднородностью выборки и большим числом курсов ПХТ. Наименее токсичным режимом является 4-ча-

Таблица 3. Оценка значимости известных факторов риска в токсичности терапии высокодозным МТХ

Оцениваемый фактор	Задержка элиминации МТХ, <i>n</i> = 43	Токсичность III–IV степени, <i>n</i> = 59
Возраст до 1 года, <i>n</i> = 8	8 (100 %)	3 (37,5 %)
Мужской пол, <i>n</i> = 66	16 (24,2 %)	27 (40,9 %)
Наличие вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ), <i>n</i> = 17	14 (82,3 %)	2 (11,7 %)
Предшествующая ХТ нефротоксичными препаратами, <i>n</i> = 94	43 (45,7 %)	59 (62,7 %)
Доза 5 г/м ² за 24 ч (+ винкристин), <i>n</i> = 37	32 (86,4 %)	12 (32,4 %)
Доза 12 г/м ² за 4 ч, <i>n</i> = 33	5 (15,1 %)	18 (54,5 %), ни одного случая миелотоксичности
ПХТ, <i>n</i> = 24	5 (20,8 %)	24 (100 %)

совая инфузия 12 г/м². При оценке потенциальных факторов риска задержки элиминации МТХ наиболее значимыми в нашей когорте пациентов выделены следующие: возраст до года, наличие ВПШ, инфузия МТХ в дозе 5 г/м² за 24 ч. Не все случаи отсроченного выведения МТХ ассоциированы с развитием клинически значимой токсичности. Острого поражения почек не зарегистрировано ни у одного ребенка, отсутствует достоверная разница между уровнями креатинина до и после инфузии высокодозного МТХ. Наиболее неблагоприятной группой по развитию тяжелой токсичности являются пациенты с гемобластомами, получавшие ПХТ с включением различных режимов терапии МТХ, что в первую очередь объясняется течением основного заболевания, комбинацией противоопухоле-

Table 3. Assessment of the significance of known risk factors in the toxic treatment of high dose of MTX

Measured factor	Delay of elimination of MTX, <i>n</i> = 43	Toxicity III–IV degrees, <i>n</i> = 59
Under one year of age, <i>n</i> = 8	8 (100 %)	3 (37.5 %)
Male, <i>n</i> = 66	16 (24.2 %)	27 (40.9 %)
The presence of a ventriculoperitoneal shunt, <i>n</i> = 17	14 (82.3 %)	2 (11.7 %)
Previous HT with nephrotoxic drugs, <i>n</i> = 94	43 (45.7 %)	59 (62.7 %)
The dose 5 g/m ² for 24 hours (+ vincristine), <i>n</i> = 37	32 (86.4 %)	12 (32.4 %)
The dose of 12 g/m ² for 4 hours, <i>n</i> = 33	5 (15.1 %)	18 (54.5 %), no cases of myelotoxicity
PCT, <i>n</i> = 24	5 (20.8 %)	24 (100 %)

вых препаратов, длительностью выхода из цитопении. Случаи развития тяжелой токсичности не являются предикторами последующей неудовлетворительной переносимости и не служат поводом для отмены последующих курсов высокодозного МТХ.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Howard S., McCormick J., Pui C. et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471–82. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
2. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. 512 с. [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya medicina, 2006. 512 p. (In Russ.)].
3. Borsi J.D., Schuler D., Moe P.J. Methotrexate administered by 6-h and 24-h infusion: a pharmacokinetic comparison. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;22(1):33–5. PMID: 3260832.
4. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P. et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983;1(3):208–16. doi: 10.1200/JCO.1983.1.3.208.
5. Millan N., Pastrana A., Gutter R. et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018;65:86–93. doi: 10.1016/j.leukres.2017.12.010.
6. Widemann B., Balis F., Kempf-Bielack B. et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100(10):2222–32. doi: 10.1002/cncr.20255.
7. Zhang W., Zhang Q., Zheng T. et al. Delayed high-dose methotrexate excretion and influencing factors in osteosarcoma patients. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(21):2530–4. doi: 10.4103/0366-6999.192781.
8. Christensen A., Pauley J., Molinelli A. et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer* 2012;118(17):4321–30. doi: 10.1002/cncr.27378.
9. Lau K., Weiss A., Jones D. Polyuria associated with high-dose methotrexate in two patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11(1):31–3. doi: 10.1191/1078155205jp148oa.
10. Wiczer T., Dotson E., Tuten A. et al. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(3):430–6. doi: 10.1177/1078155215594417.
11. Wright K., Panetta J., Onar-Thomas A. et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(1):27–35. doi: 10.1007/s00280-014-2614-6.
12. Perazella M., Moeckel G. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30(6):570–81. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
13. Green M., Chamberlain M. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(4):599–604. doi: 10.1007/s00280-008-0772-0.
14. Widmann B., Adamson P. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694–703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
15. Cassano W. Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11(4):481–2. PMID: 2618985.
16. Furst D., Herman R., Koehnke R. et al. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990;79(9):782–6. PMID: 2273459.
17. Chiusolo P., Giammarco S., Bellesi S. et al. The role of *MTHFR* and *RFC1* polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(3):691–6. doi: 10.1007/s00280-011-1751-4.
18. Trevino L., Shimasaki N., Yang W. et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5972–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
19. Ramsey L., Panetta J., Smith C. et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1*. *Blood* 2013;121(6):898–904. doi: 10.1182/blood-2012-08-452839.
20. Mitrovic D., Touw D., Tissing W. Treatment of high dose methotrexate toxicity with glucarpidase. *J Clin Toxicol* 2016;6:2. doi: 10.4172/2161-0495.1000293.
21. Xu W., Zhang L., Chen X. et al. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):79–86. doi: 10.1007/s00280-013-2319-2.
22. Bhojwani D., Sabin N., Pei D. et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.

Статья поступила в редакцию: 26.02.2018. Принята в печать: 24.03.2018.
Article was received by the editorial staff: 26.02.2018. Accepted for publication: 24.03.2018.

Повышение эффективности индивидуальной гигиены полости рта у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями

А.В. Тюшевская^{1,2}, Г.Н. Гаспарян¹, М.А. Ковальчук²

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Анна Вадимовна Тюшевская a.tyushevskaya@hotmail.com

У детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями на фоне лечения с применением химио- и лучевой терапии часто возникают осложнения, связанные с поражением полости рта (стоматиты, мукозиты и др.). Одним из способов снижения числа подобных осложнений являются индивидуальная гигиена полости рта и оптимальный подбор средств. **Целью данного исследования** стала оптимизация гигиены полости рта на основании изучения индивидуальных особенностей пациентов. В исследование были включены 18 пациентов (9 — с онкогематологическими заболеваниями и 9 больных, ими не страдающих), у которых в 2 этапа были проанализированы основные показатели здоровья полости рта. Было показано, что у пациентов, получавших лечение по поводу онкогематологических заболеваний, отмечается повышенный риск воспалительных изменений с потерей зубов. В статье было показано, что адекватно подобранные средства индивидуальной гигиены полости рта, соблюдение режима ухода за ротовой полостью значительно улучшают состояние слизистой ротовой полости и зубов, способствуют профилактике потери зубов.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, онкология, гематология, мукозит, гигиена полости рта, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-19-24

Increase the effectiveness of oral hygiene in children with oncological and hematological diseases

A.V. Tyushevskaya^{1,2}, G.N. Gasparyan¹, M.A. Kovalchuk²

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

In children with hematological, oncological and immunological diseases often causes complications associated with oral lesions (stomatitis, mucositis, etc.) during treatment with chemo- and radiotherapy. One way to reduce the number of such complications is individual oral hygiene and optimal selection. **Aim of this study** was to optimize oral hygiene based on the study of individual characteristics of patients. 18 Patients included in the study (9 with oncohematological diseases and 9 patients who did not suffer from them), who's the main indicators of oral health were analyze in 2 stages. It was shown that patients who treated for oncohematological diseases, there is an increased risk of inflammatory changes with loss of teeth. The article presents that personal hygiene means of the oral cavity selected adequately, adherence to the oral care regime significantly improves the condition of the oral mucosa and teeth, and promotes the prevention of loss of teeth.

Key words: oral mucosa, oncology, hematology, mucositis, oral hygiene, children

Актуальность

Несмотря на то, что в последние годы в лечении детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями достигнут прогресс на фоне внедрения новых протоколов терапии, актуальной задачей остается профилактика и лечение возникающих осложнений [1]. Одной из значимых проблем в сопроводительном лечении является коррекция осложнений, связанных с полостью рта: ксеростомия, стоматит и мукозит, которые развива-

ются при применении химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии [2]. Кроме того, неудовлетворительная гигиена полости рта в период лечения может привести к развитию кариеса, гингивита, пародонтита, потере зубов, грибковой инфекции и неприятному запаху изо рта (галитоз) [3]. Для врача-стоматолога важным этапом лечения детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями является подбор средств индивидуальной гигиены в целях профилактики указанных выше осложнений.

Выбор средств гигиены полости рта должен осуществляться индивидуально для каждого пациента — использование зубной щетки является наиболее важной мерой. Зубные щетки с мягкой щетиной и очень мягкой щетиной дают возможность минимизировать травму слизистой оболочки полости рта. Имеются работы, показывающие возможность очистки зубов, слизистой оболочки десен и языка при помощи марлевых салфеток в период проведения ХТ и ЛТ. В данном случае ввиду ограниченных мануальных навыков в детском возрасте гигиену полости рта проводят родители.

Показано, что при выборе зубной пасты следует обратить внимание на ее состав. В него должны входить компоненты, увлажняющие слизистую полости рта: ксилит, бетаин, гидроксипропилцеллюлоза, лактат цинка, перметол, 0,12 % раствор хлоргексидина [4]. Следует избегать в составе таких веществ, как поверхностно активные вещества, парабены, лаурилсульфат, искусственные красители и ароматизаторы, которые способствуют снижению саливации полости рта. Однако эти данные требуют систематизации [5].

Целью нашего исследования была оптимизация и улучшение индивидуальной гигиены полости рта детей, проходящих ХТ и ЛТ, для снижения частоты развития поражений полости рта (мукозиты, ксеростомия, гингивиты и др.).

Материалы и методы

В наше исследование были включены 9 детей со средним возрастом 10 (5–18) лет, проходивших лечение в период 2014–2016 гг. в онкогематологическом отделении ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (ныне НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), которые составили основную исследуемую группу (основная группа, таблица), и 9 детей со средним возрастом 5 (2–10) лет, не страдающие гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями, обратившиеся в консультативное отделение Центра (контрольная группа, см. таблицу) в тот же период времени.

Исследование было разделено на 2 этапа. Первый этап: до лечения проводилось определение индекса интенсивности кариеса (КПУ), который отражает степень пораженности зубов одного ребенка, а также индекса гигиены (упрощенный индекс гигиены, ИГ), БАК-посев, проведение профессиональной гигиены полости рта и подбор средств индивидуальной гигиены. Второй этап: в процессе лечения основного заболевания осуществлялся контроль качества гигиены полости рта с учетом средств индивидуальной гигиены. В работе использовались общепринятые методы объективной оценки состояния полости рта. Упрощенный индекс гигиены полости рта (ИГР-У, ОНИ-S) позволяет раздельно оценить количество зуб-

ного налета и зубного камня [6]. Для его определения обследуют 6 зубов: у зубов 16, 11, 26, 31 осматривают вестибулярные поверхности, а у зубов 36, 46 — язычные поверхности. Оценка количества зубного налета проводилась с помощью окрашивающего раствора Шиллера–Писарева. Для оценки количества зубного налета использовались следующие критерии:

- 0 — зубной налет не выявлен;
- 1 — мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений (зеленых, коричневых и др.);
- 2 — мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба;
- 3 — мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба.

Определение над- и поддесневого зубного камня проводили с помощью стоматологического зонда. Для оценки зубного камня были использованы следующие критерии:

- 0 — зубной камень не выявлен;
- 1 — наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба;
- 2 — наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба;
- 3 — наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба, или значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба.

КПУ, который является основным индексом, отражающим интенсивность поражения зубов кариесом, складывается из значений, полученных для каждого компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей и суммированием обоих значений, т. е. $КПУ = К + П = У$, где К — количество кариозных зубов, П — количество пломбированных зубов, У — количество удаленных или подлежащих удалению зубов.

Сумма этих показателей дает представление об интенсивности кариозного процесса у конкретного человека.

Выделяют 3 вида индекса КПУ:

- КПУ зубов (КПУз) — число кариозных и пломбированных зубов обследуемого;
- КПУ поверхностей (КПУпов) — число поверхностей зубов, пораженных кариесом;
- КПУпол — абсолютное количество кариозных полостей и пломб в зубах.

В данной статье мы использовали КПУз.

Забор материала для БАК-посева проводился на слизистой оболочке полости рта по переходной складке в проекции зубов 36, 16 в целях определения микрофлоры полости рта.

Всем детям основной группы на 1-м этапе перед проведением ХТ выполнялась оценка уровня гигиены

полости рта с последующим подбором средств индивидуальной гигиены с ксилитом, бетаином, гидроксиэтилцеллюлозой, лактатом цинка, перметолом, 0,12 % раствором хлоргексидина; обучение мануальным навыкам; вовлечение родителей в процесс гигиены полости рта ребенка; профессиональная гигиена полости рта и проведение обучения индивидуальной гигиене. Для индивидуальной гигиены полости рта детям рекомендовались мягкие зубные щетки, соответствующие возрасту пациентов в зависимости от болезненности десен, зубные пасты без содержания лаурилсульфата натрия (sodium lauryl sulfate, SLS), кокосульфата натрия (sodium coco sulphate, SCS), триклозана (Triclosan) и лактата алюминия (aluminium lactate), а также ежедневное использование геля с содержанием кальция, фосфора, магния и ксилита. Чистку зубов необходимо было проводить ежедневно утром после еды и вечером перед сном по 4 мин, использование геля ежедневно в течение 1 мес на ночь.

На 2-м этапе исследования проводилась оценка качества индивидуальной гигиены полости рта — через 2 нед с корректировкой подбора средств индивидуальной гигиены, повторная оценка уровня гигиены полости рта — через 1, 3, 6 мес.

Результаты

При первичном осмотре полости рта детей основной группы стоматит (рис. 1) выявлен в 100 % случаев, гингивит — в 100 % случаев, мукозит (рис. 2) — в 30 % случаев, у детей контрольной группы — гингивит в 30 % случаев. Случаев мукозита и стоматита у детей контрольной группы не отмечено. У детей, получающих специфическую терапию онкогематологического заболевания, наблюдается потеря зубов (рис. 3).

На 1-м этапе всем детям была проведена оценка состояния ротовой полости по ИГ, КПУ и БАК-исследование слюны до проведения профессиональной гигиены полости рта. Результаты проведенного обследования см. в таблице. После окончания 1-го этапа исследования очевидно, что 2 группы детей практически идентичны по микробной флоре полости рта и ИГ. Для оценки эффективности проводимых нами мероприятий было проведено сравнение результатов 2 групп.

Средние значения у основной группы составляют: ИГ — 0,69, КПУз (для постоянных зубов) — 3, кпу (для временных зубов) — 8. Контрольная группа: ИГ — 1, КПУз — 1, кпу — 9. При бактериологическом исследовании флоры полости рта нами выявлено преобладание стрептококков и стафилококков (рис. 4, см. таблицу).



Рис. 1. Стоматит

Fig. 1. Stomatitis



Рис. 2. Мукозит у пациента на фоне ХТ и ЛТ

Fig. 2. Mucositis in patients with chemo- and radiotherapy



Рис. 3. Потеря зубов у пациента на фоне ХТ и ЛТ

Fig. 3. Loss of teeth in patients with chemo- and radiotherapy

Результаты стоматологического и бактериологического обследований пациентов (начало)

Results of dental and bacteriological examinations of patients (beginning)

№	Дата рождения Date of Birth	КПУз и кпу до начала лечения Index of caries intensity for permanent (КПУз) and temporary (кпу) teeth before treatment	ИГ до начала лечения Hygiene index of the patient prior to treatment	Результаты бактериологического исследования Results of bacteriological examination	ИГ Hygiene index				КПУз и кпу через 6 мес Index of caries intensity after 6 months
					через 2 нед in 2 weeks	через 1 мес a month later	через 3 мес in 3 months	через 6 мес in 6 months	
Основная группа Main group									
1	05.05.1996	КПУз – 4	0,6	Staphylococcus hominis Streptococcus mitis	0,3	0,4	0,3	0,3	КПУз – 4
2	30.03.2005	КПУз – 2	0,3	Neisseria macacae Streptococcus parasanguis Streptococcus salivarius Staphylococcus epidermidis ЕДИНИЧНЫЕ КОЛОНИИ	0,2	0,3	0,2	0,3	КПУз – 2
3	28.01.2010	кпу – 10 КПУз – 2	0,8	Rothia mucilaginosa Staphylococcus aureus Candida albicans Streptococcus mitis	0,2	0,4	0,4	0,3	кпу – 10 КПУз – 2
4	01.05.2001	КПУз – 7	1,0	Streptococcus mitis	0,6	0,4	0,3	0,3	КПУз – 7
5	20.08.2011	кпу – 7	0,8	Streptococcus salivarius	0,3	0,2	0,2	0,2	кпу – 7
6	10.07.2011	кпу – 3	0,4	Staphylococcus epidermidis	0,2	0,1	0,2	0,1	кпу – 3
7	08.04.2010	кпу – 10 КПУз – 0	1,0	Staphylococcus hominis Rothia mucilaginosa Streptococcus mitis	0,6	0,5	0,4	0,3	кпу – 10 КПУз – 1
8	28.08.2011	кпу – 12	0,8	Pseudomonas aeruginosa Candida parapsilosis	0,4	0,4	0,5	0,5	кпу – 12
9	12.03.2002	КПУз – 4	0,5	Neisseria macacae Rothia mucilaginosa Neisseria cinerea (единичные колонии) Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Streptococcus sanguis Streptococcus salivarius Streptococcus mitis	0,3	0,3	0,4	0,4	КПУз – 4
Контрольная группа Control group									
1	26.09.2014	кпу – 1	0,6	Streptococcus mutans Candida guilliermondii Actinomyces canis Neisseria macacae	0,7	0,7	0,8	0,8	кпу – 1
2	13.03.2014	кпу – 0	0,3	Neisseria macacae Rothia mucilaginosa Rothia dentocariosa Pseudomonas aeruginosa	0,5	0,5	0,4	0,4	кпу – 2

Результаты стоматологического и бактериологического обследований пациентов (окончание)

Results of dental and bacteriological examinations of patients (end)

№	Дата рождения Date of Birth	КПУз и кпу до начала лечения Index of caries intensity for permanent (КПУз) and temporary (кпу) teeth before treatment	ИГ до начала лечения Hygiene index of the patient prior to treatment	Результаты бактериологического исследования Results of bacteriological examination	ИГ Hygiene index				КПУз и кпу через 6 мес Index of caries intensity after 6 months
					через 2 нед in 2 weeks	через 1 мес a month later	через 3 мес in 3 months	через 6 мес in 6 months	
3	03.09.2012	кпу — 0	0,4	<i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Rothia dentocariosa</i>	0,4	0,4	0,5	0,5	кпу — 1
4	13.11.2011	кпу — 4	0,2	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Actinomyces dentalis</i> <i>Streptococcus gordonii</i> <i>Neisseria sicca</i>	0,4	0,4	0,4	0,4	кпу — 4
5	24.01.2010	кпу — 8 КПУз — 0	0,8	<i>Streptococcus mutans</i>	0,8	0,7	0,8	0,8	кпу — 8 КПУз — 0
6	24.01.2010	кпу — 12 КПУз — 0	1,0	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Actinomyces denticolens</i> <i>Staphylococcus lentus</i> <i>Neisseria mucosa</i>	0,7	0,8	1,0	1,0	КПУз — 1 кпу — 12
7	23.08.2009	кпу — 5	3,0	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	3,0	3,0	3,0	3,0	кпу — 6
8	03.03.2009	кпу — 3	1,0	<i>Candida kefyr</i> <i>Candida albicans</i>	1,1	1,1	1,1	1,1	кпу — 3
9	25.02.2009	кпу — 7 КПУз — 3	2,5	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Streptococcus gallolyticus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2,7	2,7	2,7	2,7	КПУз — 3 кпу — 7

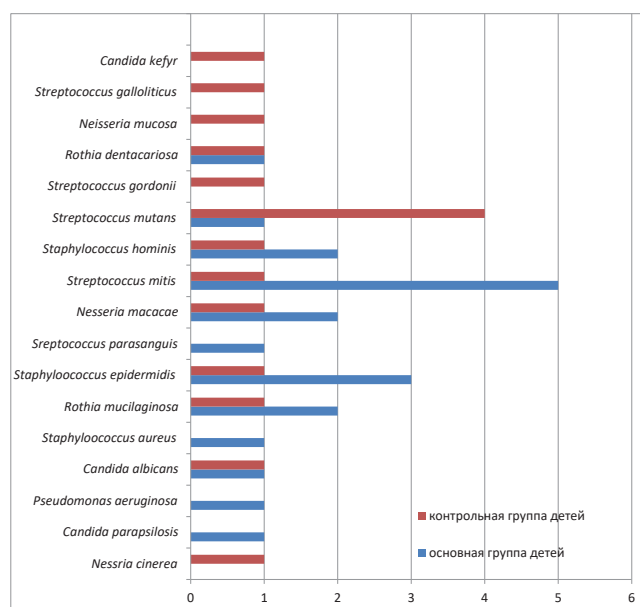


Рис. 4. Бактериальная флора ротовой полости обследованных детей

Fig. 4. Bacterial flora of the oral cavity of the examined children

Через 2 нед мы отметили улучшение ИГ до среднего значения 0,34 в основной группе и 1,1 — в контрольной, при этом у всех детей основной группы был проведен контроль мануальных навыков чистки зубов.

Через 1, 3, 6 мес осмотр основной группы показал стабильное улучшение ИГ, снижение количества воспалительных заболеваний слизистой полости рта, улучшение саливации полости рта со слов родителей.

В контрольной группе наблюдались снижение ИГ, воспаление слизистой оболочки полости рта, кровоточивость зубодесневых сосочков при зондировании во время повторных осмотров через 3 и 6 мес, что показано в таблице.

Обсуждение

Наличие большого количества кислотообразующих бактерий *Streptococcus Mitis* и *Streptococcus Mutans* поддерживается простыми сахарами из продуктов питания, которые являются источником энергии для размножения этих микроорганизмов [7]. В результате меняется pH в ротовой полости с щелочной

на кислую, что благотворно влияет на появление и развитие кариозных бактерий, устойчивых к воздействию низких pH. Именно этот процесс способствует быстрой потере зубов детьми, получающими химиотерапевтическое лечение, что объясняет острую необходимость правильной и регулярной гигиены полости рта.

Полученные нами результаты показали, что адекватно подобранные средства индивидуальной гигиены полости рта, соблюдение режима ухода за ротовой полостью значительно улучшают состояние слизистой ротовой полости и зубов, способствуют профилактике потери зубов, что согласуется с данными ассоциации педиатров Канады [8].

Заключение

Регулярный осмотр стоматолога дает возможность оценить необходимость проведения профессиональной гигиены полости рта в условиях стоматологического кабинета, провести обучение родителей правильному уходу за полостью рта ребенка, подобрать средства индивидуальной гигиены полости рта, наиболее адекватные для ребенка. Все эти мероприятия

способствуют снижению риска развития кариеса и поражения пародонта, что часто сопровождается потерей зубов на фоне продолжающегося химиотерапевтического лечения. Правильный подбор средств индивидуальной гигиены снижает риск образования зубного налета, тем самым способствуя улучшению показателя ИГ. Очень важно вовлечение в процесс лечения родителей, как при подборе средств индивидуальной гигиены, так и для контроля гигиены полости рта ребенком, осознание родителями важности проблемы, связанной с осложнениями в полости рта.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. López Jornet P., Camacho Alonso F., Molina Miñano F. Application of chlorhexidine, fluoride and artificial saliva during radiotherapy: an *in vitro* study of microleakage in Class V restorations. *Aust Dent J* 2013;58(3):339–43. doi: 10.1111/adj.12090.
2. Луцкая И.К., Андреева В.А., Зиновенко О.Г. Стоматологическая профилактика осложнений химиотерапии онкогематологических заболеваний у детей. *Современная онкология* 2015;2(17):61–6. [Lutskaya I.K., Andreyeva V.A., Zinovenko O.G. Dental prevention of complication of chemotherapy hematologic diseases in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2015;2(17):61–6. (In Russ.)].
3. Hernández Fernández A., Oñate Sánchez R.E., Fernández Miñano E. et al. Application of International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and Caries Management by Risk Assessment (CAMBRA) systems in child cancer patients: a clinical case report. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18(3):219–24. doi: 10.1007/s40368-017-0290-z.
4. Greene J.C., Vermillion J.R. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 1964;68:7–13. PMID: 14076341.
5. López Jornet P., Camacho Alonso F., Molina Miñano F. Knowledge and attitude towards risk factors in oral cancer held by dental hygienists in the Autonomous Community of Murcia (Spain): a pilot study. *Oral Oncol* 2007;43(6):602–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.07.004.
6. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология. М.: Практическая медицина, 2016. 304 с. [Kuzmina E.M., Yanushevich O.O. Prophylactic stomatology. M.: *Practicheskaya meditsina*, 2016. 304 p. (In Russ.)].
7. Loesche W.J. Microbiology of Dental Decay and Periodontal Disease. In: Barron's Medical Microbiology (Barron S. et al., eds.), 4th ed., 1996. ISBN 0-9631172-1-1.
8. Rowan-Legg A.; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Oral health care for children – a call for action. *Paediatr Child Health* 2013;18(1):37–50.

Статья поступила в редакцию: 29.01.2018. Принята в печать: 28.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 29.01.2018. Accepted for publication: 28.03.2018.

Дискуссионные вопросы и новые стратегии применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологической практике

Л.Л. Панкратьева^{1,2}, В.Е. Мухин¹, О.И. Милева², А.Г. Румянцев¹, Н.Н. Володин¹

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

²Филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» — «Перинатальный центр»; Россия, 127287, Москва, 4-й Вятский переулок, 39

Контактные данные: Людмила Леонидовна Панкратьева fdoc@yandex.ru

Риск развития генерализованных бактериальных инфекций у глубоко недоношенных детей значительно выше по сравнению с более зрелыми по сроку гестации новорожденными. В неонатологической практике препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) применяются как в качестве стратегии профилактики, так и адъювантной терапии при реализации раннего и позднего неонатального сепсиса. В то же время незрелость иммунной системы у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела является основной причиной, определяющей неэффективность применения препаратов ИГВВ у недоношенных детей. Чрезвычайную актуальность приобретают выявление факторов, ограничивающих терапевтическую эффективность препаратов ИГВВ у недоношенных детей, и определение стратегии оптимизации эффективности ИГВВ у недоношенных новорожденных с внутриутробной и нозокомиальной инфекциями.

Ключевые слова: недоношенность, иммуноглобулины для внутривенного введения, фагоцитоз, неонатальный сепсис, иммуномодулирующая терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-25-31

Discussion issues and new strategies of intravenous immunoglobulins treatment in neonatal practice

L.L. Pankratieva^{1,2}, V.E. Mukhin¹, O.I. Mileva², A.G. Rumyantsev¹, N.N. Volodin¹

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

²City Clinical Hospital № 24 of the Moscow City Health Department — Perinatal Center; 39 4th Vyatsky pereulok, Moscow, 127287, Russia

The risk of developing generalized bacterial infections in deeply premature infants is significantly higher than compared with the more mature newborns in terms of gestational age. In the neonatological practice, immunoglobulin preparations for intravenous administration (IVIg) are used both as a strategy for prevention and adjuvant therapy for the implementation of early and late neonatal sepsis. At the same time, the immaturity of the immune system in children with underweight and extremely low body weight is the main cause determining the ineffectiveness of IVIg medications in premature infants. Extremely actuality is the identification of factors limiting the therapeutic effectiveness of IVIg medications in premature infants, and the definition of a strategy for optimizing the effectiveness of IVIg in preterm infants with intrauterine and nosocomial infections.

Key words: prematurity, immunoglobulins for intravenous administration, phagocytosis, neonatal sepsis, immunomodulatory therapy

Обоснование

История клинических исследований, направленных на установление предполагаемой терапевтической эффективности препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ), насчитывает более 15 лет [1–4]. Мнение, что применение ИГВВ позволяет повысить характерные для недоношенных детей низкие уровни иммуноглобулинов сыворотки крови и оптимизировать функцию иммунной защиты организма являлось определяющим в глобальной стратегии повышения выживаемости и улучше-

ния клинических исходов пациентов с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела. Риск развития тяжелых бактериальных инфекций у глубоко недоношенных детей значительно выше по сравнению с более зрелыми по сроку гестации новорожденными [5], а значит, именно эта группа пациентов может иметь максимальный эффект от проведения превентивных мероприятий и адъювантной терапии при реализации неонатального сепсиса. Снижение частоты развития септических осложнений у детей с ОНМТ и ЭНМТ приобретает особую

важность, учитывая высокую вероятность развития инвалидирующих состояний, ассоциированных с неонатальной инфекцией [6, 7].

В неонатологической практике препараты ИГВВ применяются в качестве адъювантной терапии при реализации раннего и позднего неонатального сепсиса. В первых метаанализах базы данных Cochrane продемонстрировано снижение показателя летальности в группе новорожденных с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией, получивших терапию препаратом ИГВВ (RR 0,55 (95 % ДИ 0,31–0,98)) [8]. Однако детальное изучение исследований, использованных для систематического анализа, показало, что дети с ОНМТ и ЭНМТ составляют наименьшую долю от общего числа клинических наблюдений (дети с гестационным возрастом менее 30 недель – 15 %, менее 28 недель – 7 %). В связи с этим было проведено крупное мультицентровое плацебоконтролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование INIS (International neonatal immunotherapy study), в которое вошли новорожденные дети всех гестационных и постнатальных возрастов с предполагаемой или подтвержденной инфекционной патологией [9–11]. Однако, несмотря на проведенную рандомизацию пациентов по полу, гестационному возрасту и массе тела при рождении, вопрос о клинической эффективности препаратов ИГВВ у недоношенных детей различного гестационного возраста с ранним и поздним неонатальным сепсисом остается открытым.

Отсутствие доказанной эффективности ИГВВ в лечении и профилактике неонатальных инфекций привело к тому, что препараты данной группы стали крайне редко применять в комплексном лечении генерализованных инфекций и сепсиса у недоношенных новорожденных, тем самым полностью исключив единственный биологически целесообразный патогенетический компонент терапии из существующих на сегодняшний день.

Безусловно, причинами низкой эффективности применения препаратов ИГВВ для профилактики и лечения неонатального сепсиса могут быть ограничения в дизайне исследования, неадекватная доза препарата, вариации этиологически значимых агентов, низкие уровни патогенспецифичных антител. Однако, с нашей точки зрения, именно незрелость иммунной системы у детей с ОНМТ и ЭНМТ и является основным фактором, определяющим неэффективность применения препаратов ИГВВ у недоношенных новорожденных.

Иммуноглобулины являются ключевыми молекулами, обеспечивающими защиту организма от микробной инфекции [12]. В то же время состояние иммунокомпетентности организма предполагает согласованную работу огромного числа компонентов иммунной системы, включая иммуноглобулины, си-

стему комплемента и функциональные цитотоксические фагоциты. Результаты ограниченного числа исследований свидетельствуют о том, что большая часть составляющих вышеуказанного комплекса не активна у детей с ОНМТ и ЭНМТ в той же степени, что и у доношенных новорожденных, детей младшего и старшего возраста и взрослых [13–17].

Применение препаратов ИГВВ у новорожденных может способствовать улучшению иммунного ответа путем взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами, обеспечения опсонофагоцитарных реакций, включая активацию комплемента, стимуляцию антителозависимой клеточной цитотоксичности и праймирование респираторного взрыва гранулоцитов [8, 18]. К дополнительным эффектам препаратов ИГВВ можно отнести ограничение синдрома системной воспалительной реакции, развивающегося вследствие тяжелой инфекции [19].

Связывание иммуноглобулинов с поверхностными клеточными рецепторами улучшает элиминацию бактерий функционально активными полиморфоядерными лейкоцитами [20]. Участок антитела Fc взаимодействует с различными Fc-рецепторами и лигандами, которые сообщают ему множество важных функциональных возможностей, так называемые эффекторные функции. В иммуноглобулинах класса G (IgG) Fc-участок включает иммуноглобулиновые домены C γ 2 и C γ 3 и N-концевой шарнир, ведущий в C γ 2. Важное семейство Fc-рецепторов IgG включает гамма-рецепторы Fc (Fc γ Rs). Эти рецепторы осуществляют связь между антителами и клеточными механизмами иммунной системы. Это семейство белков включает Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16) [21]. Fc γ RI- и Fc γ RIII-рецепторы относятся к активирующим рецепторам, а Fc γ RII – к ингибирующим рецепторам [22].

Эти рецепторы экспрессируются в различных иммунных клетках, включающих моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, тромбоциты, В-клетки, большие зернистые лимфоциты, клетки Лангерганса, натуральные киллеры и Т-клетки. Образование комплекса Fc/Fc γ R направляет эти эффекторные клетки к местам связывания антигенов, что обычно приводит к проведению сигнала в клетках и важным последующим иммунным реакциям. Способность опосредовать фаготоксическую эффекторную функцию является потенциальным механизмом, с помощью которого антитела реализуют противoinфекционную защиту [21].

Целью исследования явилось прицельное выявление факторов, ограничивающих профилактическую и терапевтическую эффективность препаратов ИГВВ у недоношенных детей и определение патогенетически обоснованной стратегии оптимизации эффективности ИГВВ у недоношенных новорожденных.

Пациенты и методы**Участники исследования**

Исследование было выполнено в отделе неонатологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на базе филиала ГБУЗ «Городская больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы» — «Перинатальный центр». Роженицам, поступившим с началом родовой деятельности либо после стимуляции, было предложено принять участие в исследовании. В качестве критериев включения были определены следующие: преждевременные роды через естественные родовые пути (гестационный возраст — 25–37 недель), отсутствие системных заболеваний у матери, отсутствие аномалий плода. Критерии включения в контрольную группу: одноплодная доношенная беременность, роды через естественные родовые пути, оценка по шкале Апгар 8 баллов и более на 1-й и 5-й минутах жизни, отсутствие системных заболеваний у матери, которые могли бы однозначно влиять на состояние новорожденного, отсутствие аномалий плода. Объектом исследования являлась пуповинная кровь (ПК), а также периферическая венозная кровь новорожденных, собранная на 14–16-е и 28–30-е сутки жизни.

Взятие образцов

Сразу после родов осуществляли забор ПК в стерильные вакуумные пробирки, содержащие гепарин в качестве антикоагулянта. Минимальный объем ПК для исследования составлял 6 мл. Забор периферической крови для исследования выполнялся у недоношенных новорожденных, находящихся в отделении реанимации 1-го и 2-го этапов выхаживания, из венозного катетера одновременно с образцами для клинических анализов крови. Биоматериал собирали в микропробирки с антикоагулянтом. Объем периферической крови составлял не более 500 мкл. Все исследования выполнялись не позднее 8 ч после взятия биоматериала.

Оценка фагоцитарной активности и кислородного взрыва

Фагоцитарную активность и кислородный взрыв оценивали только в образцах ПК. Количественную оценку фагоцитарной активности гранулоцитов в образцах гепаринизированной крови выполняли методом проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентно меченных *E. coli*. Бактерии, используемые в тесте, были преопсонизированы антителами человеческой плазмы. Таким образом, наличие опсонин в исследуемом образце крови не оказывало решающего влияния на результаты. Результаты представлены как процент фагоцитирующих гранулоцитов (поглощение одной или более флуоресцентно меченных бактерий одной клеткой).

Окислительный взрыв оценивали методом проточной цитометрии с помощью набора FagoFlowEx Kit. Этот тест основан на оценке окислительного взрыва в гранулоцитах после стимуляции *E. coli*. После поглощения бактерии в фагоците активируется NADPH-оксидаза, которая опосредует продукцию активных форм кислорода. Продукты кислорода внутри фагоцита окисляют дигидрорадамин 123 и превращают его во флуоресцентный родамин 123, который детектируется на проточном цитофлуориметре. В качестве положительного контроля использовали форбол-12-миристат-13-ацетат, который инициирует кислородный взрыв без адгезии и поглощения патогена. Результаты оценивали путем расчета индекса стимуляции: отношение средней интенсивности флуоресценции активированных гранулоцитов стимулированных образцов и отрицательных контролей.

Оценка поверхностной экспрессии рецепторов Fcγ

Для определения уровня экспрессии клеточных рецепторов в работе использовали метод многоцветной проточной цитометрии. Оценка экспрессии маркеров проводилась в соответствии с протоколом, разработанным производителем набора антител. В состав набора входили следующие антитела: анти-CD45, меченные PacificBlue; анти-CD14, меченные APC; анти-CD64 (FcγRI), меченные PE; анти-CD16 (FcγRIII), меченные PC7; анти-CD32 (FcγRII), меченные PC5; анти-CD11b (C3b), меченные PE; анти-CD11c (ITGAX), меченные FITC, и соответствующие им изотипические контроли для исключения аутофлуоресценции образцов (IgG₁ или IgG₂). Для сбора данных использовали проточный цитофлуориметр Navios. Анализ данных производили с помощью программного обеспечения Kaluza®.

Культуральные исследования

Нейтрофильные гранулоциты выделяли из образцов ПК методом центрифугирования в двойном градиенте плотности фикола (1,077 и 1,093 г/л). Выделенную фракцию нейтрофильных гранулоцитов переносили в стерильные центрифужные пробирки и трижды отмывали от градиента фосфатным солевым буфером путем центрифугирования. После отмывки клетки ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640, содержащей 10 % инактивированной фетальной телячьей сыворотки, 2mM L-глутамин, 50 Ед/мл пенициллина. Клетки переносили в 96-луночные планшеты, культивировали в присутствии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в CO₂-инкубаторе в течение 24 ч, после чего отмывали от среды и выполняли цитометрический анализ уровня экспрессии клеточных рецепторов.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.6. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Достоверность отличий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Были исследованы 48 образцов ПК, из них 10 получены во время физиологических родов (средний гестационный возраст — 38,4 недели, масса при рождении — 2440–4100 г, средняя масса — 3371 г) и 38 образцов ПК, собранных в результате преждевременных родов. Из них 18 образцов ПК недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ (25–31-я неделя гестации, средний гестационный возраст — 27,5 недели, масса при рождении — 820–1700 г, средняя масса тела — 1095 г) и 20 образцов ПК недоношенных новорожденных с низкой массой тела (НМТ) (32–36-я неделя гестации, средний гестационный возраст — 33,7 недели, масса при рождении — 1470–2440 г, средняя масса тела — 2055 г).

Пациенты в зависимости от клинического состояния были разбиты на подгруппы:

- недоношенные новорожденные с локализованным инфекционным процессом (9 детей с ЭНМТ и ОНМТ и 14 — с НМТ);

- недоношенные новорожденные с генерализованной инфекцией (2 и более очагов инфекции, синдром системного воспалительного ответа, органная недостаточность — 9 детей с ОНМТ и ЭНМТ и 6 — с НМТ)

По результатам иммунофенотипического исследования поверхностных рецепторов нейтрофильных гранулоцитов было выявлено, что экспрессия FcγRI (CD64) значимо повышена у недоношенных детей при рождении по сравнению с доношенными новорожденными. В группе недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ медиана средних значений интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) маркера CD64 составила 7,09 MFI (5,13–11,46). В группе недоношенных новорожденных с НМТ данный показатель составил 6,01 MFI (5,32–9,77). В группе доношенных новорожденных она была равна 4,27 MFI (2,39–5,78). Также продемонстрировано, что к концу первого месяца жизни экспрессия CD64 у недоношенных детей приближается к показателям экспрессии у доношенных детей при отсутствии факта генерализации инфекционного процесса (4,85 MFI (3,24–6,27)) (рис. 1). Было показано, что течение инфекционного процесса у недоношенных детей с генерализацией инфекции сопровождается

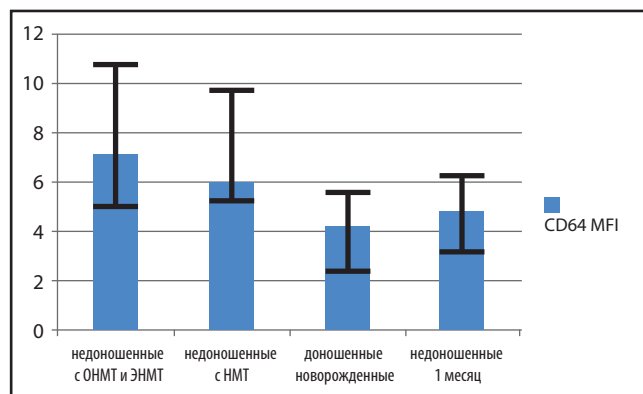


Рис. 1. Экспрессия FcγRI (CD64) у недоношенных детей при рождении и к концу первого месяца жизни в сравнении с доношенными новорожденными

Fig. 1. Expression of FcγRI (CD64) in premature infants at birth and at the end of the first month of life in comparison with full-term newborns

увеличением экспрессии CD64 на поверхности полиморфноядерных нейтрофилов, что позволило предложить CD64-рецептор в качестве дополнительного маркера для диагностики сепсиса. При этом наибольшей диагностической чувствительностью обладает CD64-индекс: отношение величины экспрессии рецептора на поверхности нейтрофилов к аналогичному показателю моноцитов. Проведенный анализ выявил, что CD64-индекс является достоверным ранним маркером сепсиса с высокой чувствительностью (79 %) и специфичностью (87 %), AUC 0,856 при cut-off 0,381 (рис. 2).

Что интересно, в отличие от взрослых увеличение экспрессии данного рецептора на клетках недоношенных детей не обеспечивает лучшую опсонофагоцитарную активность полиморфноядерным лейкоцитам.

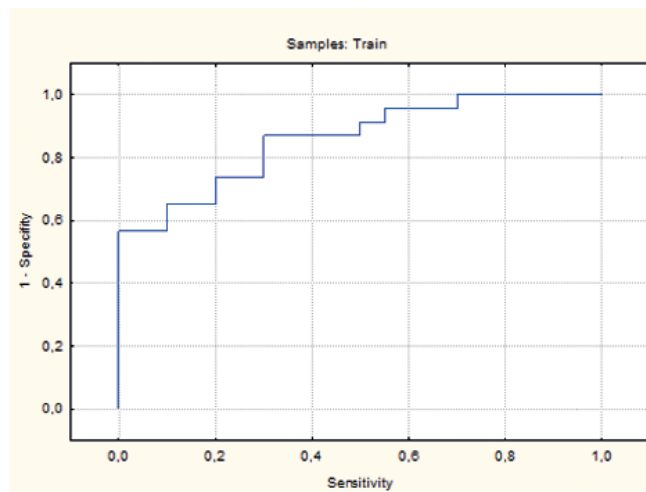


Рис. 2. ROC-кривая для исследуемого лабораторного показателя — CD64-индекса (AUC 0,856; cut-off 0,381)

Fig. 2. ROC-curve for the laboratory rates — CD64-index (AUC 0,856; cut-off 0,381)

Более того, нами продемонстрировано, что данный рецептор экспрессируется постоянно на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов как доношенных, так и недоношенных новорожденных, в то время как его экспрессия на поверхности гранулоцитов у взрослых крайне низкая и увеличивается только при наличии синдрома системной воспалительной реакции [17].

Определение экспрессии $Fc\gamma RII$ (CD32) в исследуемых группах показало, что данный показатель не зависит от гестационного возраста и степени зрелости новорожденного. Для группы недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ экспрессия была на уровне 13,1 MFI (8,12–17,53), в группе недоношенных новорожденных с НМТ – 15,61 MFI (8,0–18,13), а в группе доношенных новорожденных – 11,1 MFI (8,46–15,44). Исключение составили дети с генерализацией инфекционного процесса, сопровождающегося абсолютной нейтропенией: для этих пациентов медиана экспрессии CD32 составила 6,0 MFI (3,71–7,03). Учитывая регуляторную функциональную активность данного рецептора, можно предположить его роль в контроле за апоптозом нейтрофилов при лиганд-рецепторном взаимодействии с молекулой иммуноглобулина. Экспрессия данного рецептора на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов также является отличительной особенностью новорожденных различного гестационного возраста (в норме у взрослых данный рецептор на поверхности нейтрофилов отсутствует) [12].

Анализ экспрессии $Fc\gamma RIII$ (CD16) продемонстрировал снижение экспрессии данного маркера на поверхности гранулоцитов недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными: для недоношенных новорожденных с ОНМТ/ЭНМТ и НМТ этот показатель составил 80,86 MFI (58,7–114,76) и 99,73 MFI (71,32–125,98) соответственно, в то время как у доношенных детей экспрессия данного рецептора находилась на уровне 125,3 MFI (95,45–144,12). Для обеих групп недоношенных новорожденных наблюдалось увеличение экспрессии CD16 к концу первого месяца жизни (118,45 MFI (99,45–132,19)) (рис. 3). Интересен тот факт, что у недоношенных новорожденных функциональная активность именно данного рецептора отвечает за опсонофагоцитарные реакции (а не $Fc\gamma RI$ (CD64), как у взрослых), так как повышение экспрессии $Fc\gamma RIII$ (CD16) на поверхности гранулоцитов приводит к стимуляции фагоцитоза.

Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в образцах ПК показало, что недоношенные новорожденные характеризуются сниженной способностью полиморфноядерных лейкоцитов к фагоцитозу и респираторному взрыву в сравнении с доношенными новорожденными, и чем меньше гестационный возраст ребенка, тем более выражена функциональная недостаточность указанных процессов (рис. 4, 5).

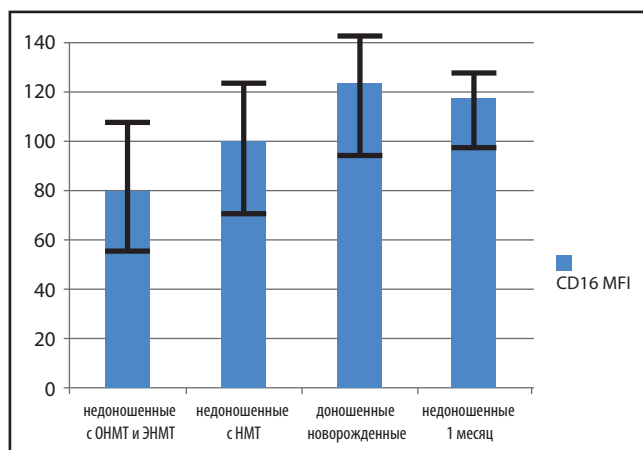


Рис. 3. Экспрессия $Fc\gamma RIII$ (CD16) у недоношенных детей при рождении и к концу первого месяца жизни в сравнении с доношенными новорожденными

Fig. 3. Expression of $Fc\gamma RIII$ (CD16) in premature infants at birth and by the end of the first month of life in comparison with full-term newborns

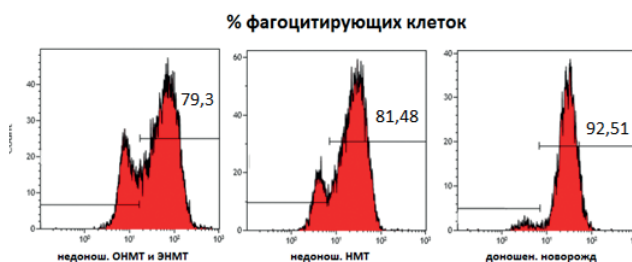


Рис. 4. Доля фагоцитирующих клеток в группах недоношенных и доношенных новорожденных

Fig. 4. The share of phagocytic cells in groups of premature and full-term newborns

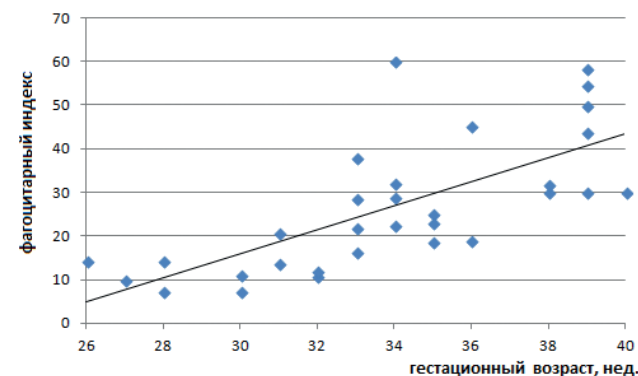


Рис. 5. Корреляционный анализ интенсивности респираторного взрыва полиморфноядерных лейкоцитов гестационного возраста новорожденных ($R_s = 0,67$; $p = 0,0005$)

Fig. 5. Correlation analysis of the respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes of the gestational age of newborns ($R_s = 0,67$; $p = 0,0005$)

Таким образом, оптимизация эффективности препаратов ИГВВ возможна при условии повышения экспрессии $Fc\gamma RIII$ (CD16) на поверхности гранулоцитов

в целях стимуляции опсонофагоцитарных реакций, а также FcγRII (CD32) лиганд-специфичного связывания для предупреждения преждевременного интенсивного апоптоза полиморфноядерных лейкоцитов.

В качестве ко-стимулятора иммуноглобулин-опосредованной опсонизации и фагоцитоза нами предложен Г-КСФ, который в основном продуцируется моноцитами-макрофагами, а также фибробластами, эндотелиальными клетками и клетками стромы костного мозга, влияет на гранулоцитарный росток кроветворения, стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, регулирует образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Г-КСФ также способен усиливать активность нейтрофилов. Как правило, в плазме крови присутствует около 10 пкг/мл эндогенного Г-КСФ, в некоторых случаях (инфекционные процессы, апластическая анемия, нейтропения и др.) его концентрация может быть выше — до 100 пкг/мл. Присутствие в плазме определенного уровня Г-КСФ объясняется его сигнальной функцией для поддержания в циркуляции стационарного уровня нейтрофилов.

Нами была выполнена оценка модулирующего эффекта Г-КСФ на нейтрофильные гранулоциты в условиях *in vitro*. В данной модели продемонстрировано, что культивирование гранулоцитов в присутствии Г-КСФ приводит к 2,4–5-кратному повышению экспрессии рецепторов FcγRIII (CD16) и FcγRII (CD32) на этих клетках. Кроме того, ко-культивированные с Г-КСФ гранулоциты проявляют значительно большую интенсивность кислородного взрыва (рис. 6).

Таким образом, Г-КСФ является крайне важным цитокином для миелопоэза и формирования клеток иммунной системы. Его воздействие на клетки-предшественники заключается не только в запуске механизма образования дифференцированных колоний, но и в активации такой специализированной функции, как фагоцитоз, у клеток с законченной дифференцировкой, в том числе путем повышения экспрессии рецептора FcγRIII (CD16) на гранулоцитах. Что инте-

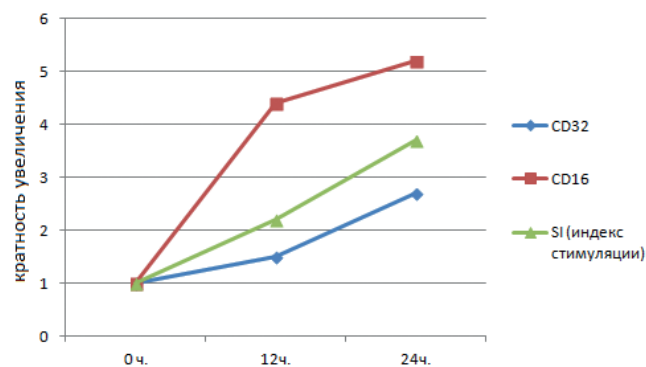


Рис. 6. Повышение экспрессии рецепторов FcγRIII (CD16) и FcγRII (CD32) на гранулоцитах и усиление интенсивности кислородного взрыва после совместного *in vitro* культивирования клеток с Г-КСФ

Fig. 6. Increasing the expression of FcγRIII (CD16) and FcγRII (CD32) receptors on granulocytes and enhancing the intensity of respiratory burst after *in vitro* co-cultivation of cells with G-CSF

ресно, добавление Г-КСФ увеличивает и экспрессию FcγRII (CD32), тем самым препятствуя чрезмерному преждевременному апоптозу гранулоцитов и развитию абсолютной нейтропении. Экспрессия рецепторов к Г-КСФ на нейтрофилах новорожденных детей одинакова с таковой у взрослых. В то же время, продукция Г-КСФ и экспрессия мРНК к Г-КСФ достоверно снижены у новорожденных детей по сравнению со взрослыми [23]. Принимая во внимание все выше сказанное, комбинация ИГВВ с Г-КСФ может обеспечить высокую эффективность первых в терапии тяжелых инфекций у новорожденных различного гестационного возраста.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дегтярева М.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н. и др. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии Пентаглобином. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2008;87(1):32–40. [Degtyareva M.V., Biryukova T.V., Volodin N.N. et al. Clinical and laboratory peculiarities of early neonatal sepsis in children with different gestation age and estimation of efficacy of immunosubstitutive therapy by Pentaglobin. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky* 2008;87(1):32–40. (In Russ.)].
2. Fanaroff A.A., Korones S.B., Wright L.L. et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute Of Child Health And Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994;330(16):1107–13. doi: 10.1056/NEJM199404213301602.
3. Christensen R.D., Hardman T., Thornton J., Hill H.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *J Perinatol* 1989;9(2):126–30. PMID: 2738720.
4. Kempf C., Stucki M., Boschetti N. Pathogen inactivation and removal procedures used in the production of intravenous immunoglobulins. *Biologicals* 2007;35(1):35–42. doi: 10.1016/j.biologicals.2006.01.002.
5. Stoll B.J., Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27(4):293–301. PMID: 14510320.
6. Adams-Chapman I., Stoll B.J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(3):290–7. doi: 10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
7. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N. et al. Improved neurodevelopmental outcome for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007;119(1):37–45. doi: 10.1542/peds.2006-1416
8. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. Issue no. 1. Article no. CD001239.
9. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. Issue no. 7. Article no. CD001239.
10. INIS Study Collaborative Group. The INIS Study. International neonatal immunotherapy study: non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis – an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:52. doi: 10.1186/1471-2393-8-52.
11. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. Issue no. 1. Article no. CD000361.
12. Negi V.S., Elluru S., Sibéril S. et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27(3):233–45. doi: 10.1007/s10875-007-9088-9.
13. Mussi-Pinhata M.M., Rego M.A. Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(1 Suppl):S59–68. PMID: 15809699.
14. Källman J., Schollin J., Schalén C., Erlandsson A., Kihlström E. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(1):F46–50. PMID: 9536841.
15. Wolach B., Dolfin T., Regev R., Gilboa S., Schlesinger M. The development of the complement system after 28 weeks' gestation. *Acta Paediatr* 1997;86(5):523–7. PMID: 9183493.
16. Cates K.L., Goetz C., Rosenberg N. et al. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 1988;23(1):14–22. doi: 10.1203/00006450-198801000-00005.
17. Lewis D., Wilson C. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington, Klein, Wilson and Baker (eds.) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 6th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2006.
18. Baley J.E. Neonatal sepsis: the potential for immunotherapy. *Clin Perinatol* 1988;15(4):755–71. PMID: 3061698.
19. Shaw C.K., Thalpal A., Shaw P., Malla K. Intravenous immunoglobulins and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths? *Int J Clin Pract* 2007;61(3):482–7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01162.x.
20. Maeda M., van Schie R.C., Yüksel B. et al. Differential expression of Fc receptors for IgG by monocytes and granulocytes from neonates and adults. *Clin Exp Immunol* 1996;103(2):343–7. PMID: 8565322.
21. Nagelkerke S., Kuijpers T. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Front Immunol* 2015;5:674. doi: 10.3389/fimmu.2014.00674.
22. Haridan U., Mokhtar U., Machado L. A comparison of assays for accurate copy number measurement of the low-affinity Fc gamma receptor genes FCGR3A and FCGR3B. *PLoS One* 2015;10(1):e0116791. doi: 10.1371/journal.pone.0116791.
23. Calhoun D., Lunøe M., Du Y. et al. Granulocyte colony-stimulating factor serum and urine concentrations in neutropenic neonates before and after intravenous administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Pediatrics* 2000;105(2):392–7. PMID: 10654961.

Статья поступила в редакцию: 15.01.2018. Принята в печать: 10.02.2018.

Article was received by the editorial staff: 15.01.2018. Accepted for publication: 10.02.2018.

Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

К.И. Киргизов^{1,2}

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

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fnkc.ru

В обзоре литературы представлены основные сведения по использованию препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в детской гематологии-онкологии и в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в исторической перспективе и на современном этапе. Показаны основные требования к ВВИГ, которые заключаются в использовании безопасных и качественных растворов с высоким содержанием иммуноглобулинов, которые несут минимальные риски для пациентов. Автор представляет основные показания, которые включают патогенетическую терапию аутоиммунных и вирусных заболеваний (осложнений) и заместительную терапию в целях коррекции вторичного иммунодефицита на фоне химио- и таргетной терапии.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, дети, гематология-онкология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, безопасность, очистка

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-32-39

Therapy with intravenous immunoglobulins in pediatric hematology-oncology and transplantation of hematopoietic stem cells

K.I. Kirgizov^{1,2}

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

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

The review of the literature presents the basic information on the use of intravenous immunoglobulins (IVIg) in pediatric hematology-oncology and in the context of hematopoietic stem cell transplantation in the historical perspective and at the present stage. The main requirements for IVIg are shown, which consist in the use of safe and quality solutions with a high content of immunoglobulins, which bear minimal risks for patients. The author presents the main indications, which include pathogenetic therapy of autoimmune and viral diseases (complications) and substitution therapy for the purpose of correction of secondary immunodeficiency against chemotherapy and targeted therapy.

Key words: intravenous immunoglobulins, children, hematology-oncology, hematopoietic stem cell transplantation, safety, purification

Введение

Сегодня иммунотерапия с применением внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) является рутинной практикой, но для ее повсеместного применения потребовался более чем полувековой путь для постепенного совершенствования препаратов и уточнения показаний и схем применения.

Заместительная терапия иммуноглобулинами — историческая справка

Опыт заместительной и патогенетической терапии с использованием лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и других состояний имеет более чем 100-летнюю историю. Традиционными затруднениями при использовании данного метода являлись выраженные побоч-

ные эффекты и опасность передачи инфекционных агентов. В связи с этим перед учеными встал вопрос о возможности выделения глобулинов из сыворотки с последующей их очисткой. Первые подобные работы относятся к 1940-м годам, когда группа под руководством Е.И. Кohn разработала метод спиртового фракционирования плазмы крови, благодаря которому появилась возможность выделения в чистом виде и большом количестве гамма-глобулинов из нормальной плазмы человека для приготовления лекарственных средств с содержанием высоких концентраций антител (АТ) [1]. Это ознаменовало разработку первого поколения иммуноглобулинов.

Эти достижения сразу же нашли свое активное применение в 1950-х годах для заместительной терапии. Так, в 1952 г. был впервые описан случай агам-

маглобулинемии у ребенка, где в качестве терапии предлагалось использовать выделенные фракционированием по Кону препараты иммуноглобулинов [2].

В работах 1950–1960-х годов использовались препараты внутримышечных иммуноглобулинов, введение которых было болезненным, а возможные аллергические реакции, связанные с наличием в препаратах высокомолекулярных агрегатов (происходила мощная стимуляция комплемента), серьезно ограничивали варианты терапии с использованием высоких доз препаратов — требовалось решение вопроса о налаживании процесса высокой степени очистки препарата. Следующим шагом стала разработка методов очистки плазмы для получения ВВИГ, производство которых началось в 1970-е годы [3]. Эти препараты относятся ко второму поколению иммуноглобулинов.

Третье поколение препаратов появилось в 1980-х годах, характеризовалось высокой степенью очистки и представляло собой 5 % раствор, растворенный в воде с 10 % мальтозой. Данное поколение препаратов имело на 90 % меньший риск активации комплемента, что значительно снижало опасность побочных реакций [4].

История применения ВВИГ в гематологии-онкологии, а также в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) относится к 1970-м и началу 1980-х годов, когда в исследованиях были впервые продемонстрированы преимущества препаратов ВВИГ перед стероидами при иммунной тромбоцитопении (ИТП) [5–6]. К концу 1980-х годов этот метод стал широко распространенным и рекомендовал себя как один из наиболее эффективных и безопасных [7]. Применение ВВИГ при ИТП послужило поводом к более активному применению данной группы препаратов в гематологии-онкологии и при ТГСК — был выпущен ряд работ, демонстрирующих эффективность у пациентов с нейтропениями и другими осложнениями при остром лимфобластном лейкозе и при ТГСК [8–9]. Так, например, было показано, что профилактическое применение ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела пациента значимо снижало риски развития острой реакции «трансплантат против хозяина», интерстициальной пневмонии и других инфекций. Для конца 1980-х годов также характерны первые работы с попытками анализа экономической эффективности проводимой терапии, где впервые говорится о необходимости применения препарата в целях сокращения затрат на лечение инфекционных осложнений [10].

В 1990-х годах основной задачей в контексте использования ВВИГ стало формирование четких показаний для данной группы препаратов и решение вопроса об их применении в качестве 1-й линии терапии при гематологических и онкологических заболеваниях у детей. Одной из первых работ,

описывающих преимущество ВВИГ над стероидами у детей с ИТП, стало рандомизированное исследование, показавшее необходимость использования иммунотерапии как 1-й линии [11]. Все чаще ВВИГ стали применяться для лечения других гематологических заболеваний аутоиммунной природы у детей [12].

Особой проблемой на рубеже 1990–2000-х годов стали вирусные инфекции у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, которые зачастую поддавались лечению только с использованием высоких доз ВВИГ [13, 14]. Активное изучение солидных злокачественных новообразований у детей показало высокую важность своевременной диагностики и лечения паранеопластических синдромов с использованием ВВИГ [15]. Исследования продемонстрировали успех в применении высоких доз (2 г/кг) ВВИГ для успешного ведения пациентов с синдромом опосклонус-миоклонус (ОМС) [16].

Новым вызовом в 2000-х годах стало активное применение моноклональных АТ, самым известным из них является моноклональное анти-CD20-АТ ритуксимаб, при применении которого зачастую требуется заместительная терапия ВВИГ [17]. В этот же период стали активно применяться препараты 4-го поколения. От предыдущих поколений они в первую очередь отличались более высоким содержанием иммуноглобулинов класса G (IgG) (более 95 %) с распределением по подклассам, близким к плазме крови. Кроме того, благодаря системе очистки молекулы иммуноглобулина сохраняют высокую активность Fc-фрагмента. Использование аминокислот в качестве стабилизатора позволило значительно снизить количество агрегатов иммуноглобулина в препарате, тем самым минимизировалась вероятность развития нежелательных явлений при их использовании. Сегодня в России для лечения пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями доступны 10 % ВВИГ последнего поколения, которые успешно применяются для заместительной и патогенетической терапии.

С каждым годом показания для их применения все больше расширяются, в том числе в детской гематологии-онкологии и при ТГСК. В контексте данного обзора речь пойдет о ВВИГ с высоким содержанием неспецифических IgG.

Что такое внутривенные иммуноглобулины?

Известно, что ВВИГ — это препараты, полученные из донорской плазмы, содержащие в основном IgG, предназначенные для внутривенного введения. Необходимо напомнить, что на сегодняшний день известны 5 основных классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, имеющих различное значение для организма. В структуре молекул всех иммуноглобулинов выделяют 2 фрагмента — Fab и Fc, которые определя-

ют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG обладает высокоспецифичной антигенсвязывающей функцией и способствует преципитации молекулярных антигенов, агглютинации клеточных антигенов. Fc-фрагмент играет роль в иммунном ответе, его взаимодействие с Fc-рецепторами лежит в основе активации NK-клеток, выделения медиаторов воспаления, распознавания, захвата и разрушения опсонизированных антигенов. IgG — основной класс иммуноглобулинов (75–80 % всего пула иммуноглобулинов), они являются высокоспецифичными АТ, обладают высоким сродством к антигенам, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма в первую очередь от вирусов, бактерий, их токсинов и энзимов. IgG опсонизируют патогенные микроорганизмы, нейтрализуют антигены и аутоАТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунных клеток. Опосредованно — через воздействие на активность лимфоцитов и моноцитарных клеток — они контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов. Выделяют подклассы IgG — IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄, которые различаются по своим функциональным свойствам. Классическими носителями свойств IgG являются IgG₁, на долю которых приходится более 60 % (60–72 %) всего количества сывороточных иммуноглобулинов. Синтезируются IgG в течение длительного времени — 21 день. В связи с этим использование готовых препаратов ВВИГ является крайне актуальным, в особенности в гематологии-онкологии, где зачастую процессы потерь IgG преобладают над процессом их синтеза.

Особо необходимо отметить роль ВВИГ в купировании аутоиммунных реакций. В настоящее время все большая роль в иммунопатологии аутоиммунных состояний отводится антигенпрезентирующим клеткам (АПК), «представляющих» антиген специфичным CD4⁺-клеткам, которые, в свою очередь, способствуют образованию аутоАТ посредством антигенспецифичных В-клеток. АутоАТ связывают аутоантигены в циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые, в свою очередь, посредством АПК через Fc-рецепторы повторно презентуются и тем самым формируют «порочный круг». В связи с этим имеются 3 пути, которые позволяют ВВИГ купировать аутоиммунные воспалительные реакции [18]:

- молекулы ВВИГ конкурируют с аутоАТ за Fc-рецепторы;
- молекулы ВВИГ, богатые сиаловой кислотой, усиливают экспрессию ингибиторов Fc-рецепторов;
- молекулы ВВИГ насыщают FcRn-рецепторы, что ведет к деградации аутоАТ.

Среди известных на сегодняшний день ВВИГ можно выделить: неспецифические (поливалентные), содержащие большое число разнообразных АТ, и специфические (гипериммунные), содержащие

преимущественно IgG, но имеющие более высокое содержание специфических АТ к определенному возбудителю. Из поливалентных наибольшее распространение получили ВВИГ, содержащие IgG (стандартные).

Как выбрать препарат внутривенного иммуноглобулина?

В современных условиях при выборе ВВИГ следует отдавать предпочтение препаратам 4-го поколения, которые содержат интактные молекулы IgG с сохраненной высокой активностью Fc-фрагмента и физиологическим распределением по подклассам, широким спектром АТ и желательной высокой концентрацией раствора (10 %).

Крайне нежелательно использование свежзамороженной плазмы, что связано с относительно низкой эффективностью (в связи с низким содержанием мономеров IgG) и определенными рисками нежелательных явлений, ассоциированных с нахождением в плазме ЦИК, эндотоксинов и относительно высоким риском контаминации.

В 2007 г. ВВИГ были включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом ВОЗ было особо отмечено, что ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Кроме различий в составе действующего и вспомогательных веществ, ВВИГ отличаются технологией производства и очистки, наличием агрегатов и димеров IgG, pH, степенью вирусной безопасности и т. д.

ВОЗ и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ, напомним их:

- метод производства содержит стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций в целях обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация АТ должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- АТ к HBsAg не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- ВВИГ должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ должно быть определено;
- содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % от общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть не более 3 % от общего содержания IgG;

Таблица 1. Распределение подклассов IgG в сравнении с плазмой крови человека

Table 1. Distribution of subclasses of IgG in comparison with human plasma

Показатель Parameter	Плазма Plasma	Гамунекс-С® Gamunex-S®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
IgG ₁	60–72 %	62,8 %	60 %	67,8 %
IgG ₂	19–31 %	29,7 %	32 %	28,7 %
IgG ₃	5–8 %	4,8 %	7 %	2,3 %
IgG ₄	1–4 %	2,7 %	4 %	1,2 %

- ВВИГ должен обладать хорошей переносимостью;

- ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ не должны добавляться антимикробные консерванты;

- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;

- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;

- препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;

- антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 гемолитическая единица CH50 на 1 мг иммуноглобулина);

- активатор прекалликреина не более 35 МЕ/мл;

- титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64;

- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;

- pH 4,0–7,4.

Таким образом, выбираемые ВВИГ должны строго соответствовать этим правилам, но многие препараты, которые сегодня доступны на рынке, превосходят эти требования. Выделяют следующие критерии, по которым определяется безопасность и эффективность: содержание IgG в препарате; распределение подклассов; форма выпуска; концентрация ВВИГ; содержание натрия; содержание IgA; стабилизатор/уровень pH; очистка препарата; титры изогемагглютининов.

Содержание IgG в препарате, распределение подклассов

Среди ВВИГ, зарегистрированных в России, наибольшее содержание IgG (более 98 %) имеют такие препараты, как Гамунекс и Привиджен. Следует также отметить, что не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета их терапевтической дозы. Как упоминалось ранее, АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем сохранение физиологическо-

го соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Распределение IgG по подклассам в плазме и в препаратах иммуноглобулина человека 10 % представлено в табл. 1.

Форма выпуска

Предпочтительнее использовать готовый раствор, что связано со значительным снижением рисков, связанных с возможностью контаминации при приготовлении раствора, неправильным приготовлением раствора (неточное дозирование, получение гиперосмолярного раствора).

Концентрация внутривенных иммуноглобулинов

Выбор в пользу более концентрированных препаратов продиктован тем, что использование растворов с высокой концентрацией позволяет снизить объем инфузии и таким образом снизить нагрузку объемом. Применение 10 % ВВИГ позволяет снизить нагрузку объемом в 2 раза по сравнению с 5 % растворами, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных, пожилых и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии. Кроме того, используя более концентрированные растворы иммуноглобулина, существенно экономится время инфузии. Также использование 10 % раствора снимает ограничения по количеству препарата, допустимого для введения за сутки (что часто является значимым ограничением при введении 5 % препаратов).

Содержание натрия

Содержание натрия в препаратах ВВИГ широко варьирует — от следовых до 0,9 %. Введение растворов с высоким содержанием натрия может потребовать коррекции электролитного баланса и повышает риск тромбоэмболических осложнений. Применение ВВИГ с низким содержанием натрия и осмоляльностью, близкой к физиологической, позволяет минимизировать риски развития нежелательных явлений.

Таблица 2. Осмоляльность 10 % растворов ВВИГ

Table 2. Osmolality of 10 % IVIg solutions

Показатель Parameter	Плазма Plasma	Гамунекс-С® Gamunex-C®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
Осмоляльность, мОсмоль/кг Osmolality, mOsmol/kg	275–295	258	≥ 240	320

Таблица 3. Содержание IgA в 10 % растворах ВВИГ

Table 3. IgA content in 10 % IVIg solutions

Показатель Parameter	Гамунекс-С® Gamunex-C®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
IgA	0,046 мг/мл	0,4 мг/мл	0,025 мг/мл

Следует помнить, что использование растворов с высокой осмоляльностью увеличивает риски развития нарушения функции почек, тромботических осложнений, нарушения электролитного баланса. Рекомендуется использование растворов, близких к плазме крови (табл. 2).

Содержание IgA

Наличие в препарате ВВИГ IgA может спровоцировать серьезные анафилактические реакции у пациентов с врожденным дефицитом IgA. Это связано с наличием анти-IgA-АТ в сыворотке крови пациентов [19]. Таким образом, рекомендуется использовать ВВИГ с минимальным содержанием IgA, которые сегодня доступны на рынке и среди 10 % растворов (табл. 3).

Стабилизатор/уровень pH

В качестве стабилизатора в препаратах ВВИГ используются различные вещества (сахароза, мальтоза, глицин, L-пролин и др.). Для многих пациентов желательно воздерживаться от применения препаратов с содержанием сахаров, так как имеются данные, что до 90 % ВВИГ-ассоциированных нарушений функции почек было связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [20]. Необходимо учитывать, что при использовании препаратов, содержащих мальтозу возможно ложноположительное повышение концентрации глюкозы, определяемой с помощью некоторых тест-наборов, в связи с чем возможны неоправданное назначение инсулина с развитием гипогликемии у пациента или маскировка уже существующей гипогликемии. Наиболее безопасными стабилизаторами в настоящее время считаются натуральные аминокислоты: глицин и L-пролин. При низком уровне pH препарата не требуется стабилизация сахарами для поддержания стабильности молекул IgG. Оптимальное же сочетание уровня pH и стабилизато-

ра позволяет минимизировать образование агрегатов и димеров, ухудшающих переносимость терапии.

Очистка препарата

Для длительного и безопасного применения препаратов ВВИГ специалисты должны быть уверены в их высокой степени очистки. Поэтому наряду с тщательным отбором доноров одним из важнейших этапов производства ВВИГ является очистка препаратов от всех потенциально опасных патогенов и примесей. Только препарат, удовлетворяющий всем современным стандартам патогенной безопасности, будет безопасным и эффективным средством в лечении различных групп пациентов. Технологии производства ВВИГ продолжают совершенствоваться, препараты последнего поколения обладают высокой степенью вирусной безопасности благодаря многоступенчатым методам очистки. Современным стандартом очистки 10 % ВВИГ являются 4 этапа инактивации и удаления вирусов, включая нанофильтрацию, а также анионообменную хроматографию, применение которой благодаря бережной очистке от примесей позволяет достичь содержания IgG ≥ 98 % и сохранить оптимальное распределение подклассов IgG, соответствующее нормальному распределению в плазме крови.

Титры изогемагглютининов

Согласно требованиям Европейской фармакопеи, допускается титр анти-А/В-изогемагглютининов менее 1:64. Считается, что содержащиеся во ВВИГ анти-А/В-изогемагглютинины доноров (АТ к антигенам групп крови) могут играть основную роль в развитии нежелательных гемолитических реакций (положительная прямая проба Кумбса, реже — гемолиз). Возникновение гемолитических реакций после применения ВВИГ является редким класс-специфичным нежелательным явлением, большинство зарегистрированных случаев были субкли-

ническими и обратимыми, но встречались и единичные сообщения о тяжелых случаях [21]. Современным способом борьбы с подобными осложнениями является программа анти-А-скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения ~5 % доноров с высокими титрами анти-А-изоагглютининов снизить титр изогемагглютининов в конечном продукте на 1–2 шага.

Каждое из требований, предъявляемых к выбору препарата ВВИГ, исходя из его качественных характеристик, потенциально влияющих на эффективность и безопасность, продиктовано клинической практикой. Во время работы с препаратами ВВИГ в детской гематологии-онкологии были сформулированы требования к оптимальному современному стандартному поливалентному ВВИГ, который должен обладать соответствующими качественными характеристиками и быть максимально физиологичным: должен иметь высокую концентрацию раствора (10 %); наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG; минимальное содержание IgA; низкое содержание натрия; осмоляльность, близкую к физиологической; оптимальный стабилизатор и уровень pH, а также высокий уровень вирусной безопасности. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп пациентов, но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата.

Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов на современном этапе

Основным показанием для ВВИГ в детской гематологии-онкологии является заместительная терапия при снижении сывороточных IgG. С патогенетической точки зрения ВВИГ используются в терапии ИТП, аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), а также при паранеопластических синдромах, ассоциированных с опухолью, и при вирусных инфекциях [22, 23].

ИТП — хорошо изученное показание для ВВИГ в детской гематологии-онкологии. В последние годы ВВИГ стали препаратами 1-й линии терапии острой ИТП [24] и используются в дозе 2 г/кг. В настоящее время у детей введение ВВИГ является стандартным подходом 1-й линии [25]. В этом исследовании положительный результат достигался в 80 % случаев, время ответа составляло от 24 ч до 2–4 дней.

Кроме того, высокая эффективность применения ВВИГ показана и при синдроме Фишера—Эванса и ПККА — при данных состояниях ВВИГ вводят в режиме 2 г/кг. При АИГА ВВИГ являются препаратами 1-й линии с курсовой дозой 2–5 г/кг.

Кроме того, вызывает большой интерес и использование ВВИГ при терапии паранеопластических синдромов, ассоциированных с опухолью. Как правило, эти синдромы фиксируются у пациентов с нейробластомой. Есть отдельные сообщения об использовании ВВИГ при паранеопластических синдромах, таких как паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, дегенерация мозжечка, периферическая нейропатия, ОМС. Поражение ЦНС при паранеопластических синдромах не связано непосредственно с инвазией структур мозга опухолью или метастазами, а обусловлено иммунологическими механизмами, при которых выработка АТ в организме направлена не только на опухолевые клетки, но и на клетки нервной системы, эффективность ВВИГ была показана в рандомизированных исследованиях [26].

Особое место в лечении пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями и после ТГСК занимают заместительная терапия и терапия инфекционных осложнений. ВВИГ в контексте профилактики и лечения инфекционных осложнений способствуют коррекции индуцированного иммунодефицитного состояния, которое может являться как следствием основного заболевания, так и проводимой химиотерапии, лечению таргетными препаратами и длительной иммуносупрессии после ТГСК. В настоящее время подавляющее большинство экспертов говорят о необходимости назначения ВВИГ для профилактики инфекционных эпизодов, связанных с гипогаммаглобулинемией (менее 500 мг/дл) [27]. При септическом шоке показано применение только ВВИГ, содержащих высокие концентрации IgM и IgA. Однако частота применения данной группы препаратов снижается в связи с увеличением спектра применяемых антибактериальных препаратов и высокого риска побочных реакций. Одним из наиболее ярких примеров необходимости заместительной терапии препаратами ВВИГ является применение ритуксимаба [28]. Показано, что данный препарат ведет к быстрому и глубокому снижению концентрации сывороточных иммуноглобулинов. В связи с этим при применении данного препарата пациентам показан контроль уровня IgG и заместительная терапия ВВИГ.

В контексте курации инфекционного статуса в настоящее время наиболее актуальным становится применение ВВИГ именно в профилактике и лечении вирусных инфекций. Зачастую данная группа препаратов является единственно возможной опцией. И если в терапии в контексте лечения цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр препараты ВВИГ используются в сочетании с противовирусными средствами, то при персистенции парвовируса В19 введение ВВИГ в дозе 1–2 г/кг является ключевым фактором лечения [29].

Собственный опыт

Одним из наиболее длительных опытов в применении 10 % ВВИГ обладает ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, где с 2010 г. в отделениях гематологии и трансплантации костного мозга применяется препарат Гамунекс. Показаниями служила заместительная терапия в дозе 0,4–0,5 г/кг и патогенетическое лечение в дозе 1–2 г/кг в целях профилактики и лечения осложнений ТГСК (профилактика инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией < 500 мг/дл, профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции, парвовируса В19, ПККА, синдрома Фишера–Эванса, профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина» в составе комбинированной терапии). До настоящего времени ни у одного пациента не развились тяжелые побочные явления. Редко наблюдались головная боль, головокружение и гиперемия кожных покровов.

В ходе работы нами были выработаны критерии для назначения терапии препаратами ВВИГ:

- рутинное исследование уровня IgG (еженедельно);
- контроль виремии с помощью метода полимеразной цепной реакции (еженедельно для пациентов после ТГСК);
- диагностика инфекционных агентов в различных средах и тканях организма;
- скрининг на ауто/аллоиммунные осложнения терапии при необходимости.

При назначении препаратов ВВИГ следует помнить, что:

- заместительную или иммуномодулирующую терапию препаратами ВВИГ назначают строго при ее необходимости (важно учитывать режим “off-label use”), ее начало не должно откладываться;
- применение ВВИГ должно быть строго регламентировано и документировано;
- пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также после ТГСК желательно проводить терапию поливалентными ВВИГ с низким содержанием IgM и IgA;

- необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения препаратов. При первом введении возможна премедикация, в частности при повышенном риске тромбозов необходима надлежащая гидратация и применение антиагрегантов [20].

Заключение

В современных условиях применение ВВИГ в детской гематологии-онкологии и в контексте ТГСК является рутинным методом патогенетической и сопроводительной (заместительной) терапии. Из года в год происходит расширение перечня показаний к применению ВВИГ, а сами растворы становятся безопаснее благодаря постоянному совершенствованию технологий. Сегодня в нашем арсенале имеются ВВИГ с физиологическими по распределению подклассов, интактными молекулами IgG и хорошим профилем безопасности.

Для достижения успеха в терапии необходим правильный подбор дозы, которая обеспечит должный лечебный эффект. Кроме того, для достижения наилучшего результата рекомендуется учитывать все особенности пациентов при выборе препарата, тем самым сводя к минимуму возможные риски нежелательных явлений, улучшая переносимость и повышая эффективность терапии. Наш опыт применения данной группы препаратов показал, что использование современных физиологических 10 % ВВИГ безопасно и эффективно как в контексте терапии основного заболевания, так и в контексте контроля осложнений.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(5):368–78. PMID: 12165202.
2. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9(6):722–8. PMID: 14929630.
3. Eibl M.M. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):737–64, viii. doi: 10.1016/j.iac.2008.06.004.
4. McCue J.P., Hein R.H., Tenold R. Three generations of immunoglobulin G preparations for clinical use. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 4:S374–81. PMID: 3092303.
5. Fehr J., Hofmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982;306(21):1254–8. doi: 10.1056/NEJM198205273062102.
6. Imbach P., Barandun S., Baumgartner C. et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta* 1981;36(1):81–6. PMID: 6785258.
7. Lusher J.M., Warrier I. Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Am J Med* 1987;83(4A):10–6. PMID: 3118703.
8. Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., al-Fadil M. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):401–2. PMID: 2493376.
9. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705–12. doi: 10.1056/NEJM199009133231103.
10. Yap P.L. The use of intravenous immunoglobulin for the treatment of infection: an overview. *J Infect* 1987;15 Suppl 1:21–8. PMID: 3117897.
11. Blanchette V., Imbach P., Andrew M. et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344(8924):703–7. PMID: 7915773.
12. Charles R.J., Sabo K.M., Kidd P.G., Abkowitz J.L. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996;87(11):4831–8. PMID: 8639856.
13. Kavaliotis J., Loukou I., Trachana M. et al. Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(3):166–9. PMID: 9722899.
14. McNall R.Y., Head D.R., Pui C.H., Raz-zouk B.I. Parvovirus B19 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(5):309–11. PMID: 11464989.
15. Pranzatelli M.R. Paraneoplastic syndromes: an unsolved murder. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7(2):118–30. PMID: 10914413.
16. Mitchell W.G., Davalos-Gonzalez Y., Brumm V.L. et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109(1):86–98. PMID: 11773546.
17. Heath J.A., Broxson E.H. Jr, Dole M.G. et al. Epstein–Barr virus-associated lymphoma in a child undergoing an autologous stem cell rescue. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(2):160–3. PMID: 11998794.
18. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1:2–13. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
19. Burks A., Sampson H., Buckley R. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986;314(9):560–4. doi: 10.1056/NEJM198602273140907.
20. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275–84. doi: 10.1159/000354893.
21. Daw Z., Padmore R., Neurath D. et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48(8):1598–601. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x.
22. Laguna P., Gołbiowska-Staroszczyk S., Trzaska M., Grabarczyk M., Matysiak M. Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(1):153–9. doi: 10.17219/acem/28626.
23. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51(3):303–14. doi: 10.1007/s12016-015-8499-2.
24. Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussell J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110(10):3526–31. doi: 10.1182/blood-2007-01-065763.
25. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). Санкт-Петербург, май 2010 г. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(4):5–14. [Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantsev A.G., Savchenko V.G. Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (summing up the Expert Council meeting). St. Petersburg, May 2010. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2010;9(4):5–14. (In Russ.)].
26. de Alarcon P.A., Matthay K.K., London W.B. et al. Intravenous immunoglobulin with prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus ataxia syndrome associated with neuroblastoma (ANBL00P3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(1):25–34. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30130-X.
27. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(5):770–81. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8450.
28. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106–11. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011.
29. Crabol Y., Terrier B., Rozenberg F. et al.; Groupe d'experts de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;56(7):968–77. doi: 10.1093/cid/cis1046.

Статья поступила в редакцию: 14.02.2018. Принята в печать: 04.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 14.02.2018. Accepted for publication: 04.03.2018.

Вопросы морфологической диагностики злокачественных новообразований у детей, подростков и молодых взрослых. Опыт работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Д.М. Коновалов, Л.В. Сидоренко

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

Контактные данные: Людмила Васильевна Сидоренко ludmila.sidorenko@fccho-moscow.ru

В постановке диагноза, определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения морфологическое исследование опухолевого субстрата играет ведущую роль. Для уточнения особенностей течения различных злокачественных новообразований (ЗНО), выделения более точных клинко-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических диагностических критериев опухолевой патологии применяется широкий спектр дополнительных методов исследования, недоступный для большинства лабораторий патологии в регионах Российской Федерации (РФ). В одной трети случаев при постановке морфологического диагноза в региональных лабораториях имеются ошибки и неточности. В результате выбор ошибочной терапевтической стратегии приводит к снижению показателей общей выживаемости. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО поможет минимизировать ошибки. Кроме того, систематизация морфологических диагнозов в рамках Национального детского популяционного ракового регистра позволит проводить онкоэпидемиологические исследования среди детского населения РФ. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в настоящее время фактически выполняет роль такого центра. За период 2012–2016 гг. проведено 72 361 гистологическое исследование, 103 029 иммуногистохимических исследований, 6507 гистохимических исследований, 618 исследований с применением методов гибридизации *in situ*. Материал для референс-диагностики поступил из 63 субъектов РФ. Повышенная нагрузка на персонал лаборатории патологии обуславливает формирование системы аналогичных центров морфологической диагностики с обоснованием статуса, расширением штатов, правового и финансового обеспечения.

Ключевые слова: морфологическая диагностика, специализированные референс-центры, региональные лаборатории патологии, ошибки при постановке диагноза, национальный детский популяционный раковый регистр

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-40-44

Questions of the morphological diagnosis of the malignant neoplasms among children, adolescents and young adults. Experience of the Pathologoanatomic Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia

D.M. Konovalov, L.V. Sidorenko

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

Morphological study plays a leading role in the diagnosis, the determination of prognosis and the choice of optimal tactics of treatment of malignant neoplasms. But morphological, immunohistochemical and molecular biological diagnostic criteria for tumor pathology is inaccessible to most pathology laboratories in the regions of the Russian Federation. In one third of the cases morphological diagnosis there are errors and inaccuracies. As a result, the choice of the wrong therapeutic strategy leads to a decrease in the overall survival rates. Creation of a system of specialized reference centers for morphological diagnosis of malignant tumors will help to minimize errors. In addition, the systematization of morphological diagnoses within the framework of the national children's population cancer register will allow carrying out oncoepidemiological studies among the children of the Russian Federation. National medical research center of pediatric Hematology, Oncology and immunology named after Dmitry Rogachev is now effectively plays the role of such a centre. During the period 2012–2016 72.361 histological studies, 103.029 immunohistochemical studies, 6507 histochemical studies, 618 studies using *in situ* hybridization methods were conducted. Material for reference diagnostics was received from 63 territories of the Russian Federation. The increased load on the pathology laboratory staff causes the formation of a system of similar centers of morphological diagnostics with justification of the status, expansion of staff, legal and financial support.

Key words: morphological diagnosis, specialized reference centers, regional pathology laboratory, errors in diagnosis, national child population-based cancer registry

Актуальность

За последние десятилетия улучшение показателей выживаемости детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в диапазоне 75–98 % в нашей стране произошло благодаря расширению возможностей диагностики, внедрению программно лечебных и успехам сопроводительной терапии [1]. Несмотря на отсутствие единых стандартов лечения подростков и молодых взрослых, имеются публикации о более высоких показателях общей выживаемости при лечении их по «педиатрическим» технологиям. Отмечено выраженное гистогенетическое сходство большинства ЗНО пациентов этой возрастной категории с детскими опухолями [2]. В постановке диагноза, определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения морфологическое исследование опухолевого субстрата играет ведущую роль. Определение гистогенетической принадлежности опухоли вследствие разнообразия строения новообразований, изменений гисто- и морфогенеза в процессе неопластического роста, зачастую сопряжено со значительными трудностями. В основу Всеобщей номенклатуры опухолей человека (Всемирная организация здравоохранения, 1959 г.) с учетом клинического течения заболевания были положены гистогенетический и локализационный принципы. В настоящее время не существует единой классификации, отражающей все формы новообразований. Несмотря на наличие, казалось бы, принципиально единой основы опухолевого роста, последний настолько разнообразен, что дать общую схему строения опухолей, в которую укладывалось бы все множество различных форм существующих новообразований, практически невозможно. Кроме того, признаки злокачественной опухоли не всегда бывают строго специфичны и могут возникать при регенераторных, воспалительных, диспластических процессах, а также в ходе функциональной перестройки органа или ткани.

Для уточнения особенностей течения различных ЗНО, выделения более точных клинко-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических диагностических критериев опухолевой патологии применяется широкий спектр дополнительных методов исследования. В связи с расширением представлений о биологии новообразований идет активное изучение новых молекулярных маркеров, ассоциированных с особенностями развития различных подвидов опухолей в пределах одной гистогенетической группы. Недавние достижения в технологии секвенирования позволили более точно изучить разнообразные механизмы опухолевого роста, в связи с чем классические классификационные схемы, используемые в патологической анатомии опухолей человека, в определенной мере вступили в противоречие с современными достижениями клинической онкологии.

Следует отметить, что широкое внедрение инновационных технологий морфологической диагностики для большинства патологоанатомических лабораторий регионов Российской Федерации (РФ) ограничено, поскольку качественная диагностика тесно связана с производственными ресурсами и требует значительных экономических затрат [3].

Зачастую диагностические возможности лабораторий не соответствуют решаемым задачам из-за отсутствия ряда «ключевых» реагентов, дефектов технологии, сложных рабочих процессов, различной квалификационной подготовки персонала патологоанатомических отделений, что критически влияет на качество диагностики [4].

В 10–15 % ежегодных консультаций врачей имеют место трудности морфологической диагностики (ошибочность, неточность), что приводит к ошибкам в выборе стратегии лечения [5, 6].

Значимым фактором у детей является специфичность гистологических вариантов опухоли, в связи с чем интерпретация результатов морфологического исследования специалистами патологоанатомических отделений многопрофильных детских больниц или онкологических диспансеров бывает затруднительна.

Трудности морфологической диагностики в регионах являются основанием для обращения в крупные специализированные центры, что значительно увеличивает нагрузку на персонал отделений патологии федерального уровня [7].

Изменение диагноза при референс-пересмотре требует корректировки программы лечения, приводит к удлинению сроков начала адекватной терапии и дополнительным экономическим затратам, снижая эффективность лечения и, в конечном итоге влияя на показатели выживаемости в целом. Следует учитывать первично-генерализованный характер детских опухолей, требующий оперативности при организации биопсии и выполнении прижизненных патологоанатомических исследований. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод: эффективность лечения напрямую зависит от качества прижизненной диагностики биопсийного материала опухоли.

Принимая во внимание необходимость широкого внедрения новых технологий диагностики и лечения ЗНО, неоднозначные возможности территорий в плане оснащения региональных патологоанатомических отделений современным оборудованием и реагентами, различную квалификационную подготовку кадров на местах, назрела необходимость поиска новых организационных форм деятельности, таких как референс-диагностика. Вопрос отечественной практики в плане улучшения морфологической диагностики ЗНО у детей путем формирования системы специализированных референс-центров актуален и для создания

Национального популяционного детского ракового регистра. Достоверная и своевременная информация о заболеваемости, смертности, распространенности опухолевой патологии среди детского населения России в рамках единой базы данных федерального уровня важна для оценки динамики онкоэпидемиологических процессов, состояния онкопедиатрической службы и эффективности ее деятельности. Возможности иммуногистохимических и иммуноцитохимических исследований, молекулярно-биологических методов морфологической диагностики опухолей в определении гистогенеза новообразований могут послужить основой для модификации ряда существующих классификаций, определения маркеров, важных для прогноза и чувствительности к таргетной терапии при лечении ЗНО. Вопрос выносится на всеобщее обсуждение, поскольку требует принятия мер как на федеральном, так и на региональном уровне [8].

Цель исследования — анализ 5-летней работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по прижизненной диагностике ЗНО в целях обоснования необходимости создания системы специализированных референс-центров морфологической диагностики.

Материалы и методы

Источником информации послужили данные журналов регистрации поступления биопсийного (операционного) материала и выдачи результатов прижизненных патологоанатомических исследований (учетная форма 014-2/у). Также были использованы протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала (учетная форма 014-1/у). Проанализированы все случаи амбулаторного обращения (по направлению из регионов) и направления из круглосуточного и дневного стационаров ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Из исследования были исключены случаи морфологического исследования биопсийного материала, не вошедшие в базу данных медицинской информационной системы и случаи патологоанатомических вскрытий. Анализ проведен с использованием документального, аналитического методов, а также методов описательной статистики и экспертных оценок. Статистическая обработка проводилась с применением пакета программных приложений Microsoft Excel XP.

Результаты

Абсолютное число прижизненной биопсии новообразований, зарегистрированных в медицинской документации патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период 2012–2016 гг., составило

15 894 случая. Материал для морфологического исследования при амбулаторном обращении был направлен из 63 субъектов РФ. В выборку вошли протоколы 12 170 случаев морфологических исследований, выполненных сотрудниками отделения с применением гистологических, иммуногистохимических, гистохимических методов исследования. В анализ были включены также случаи с применением методов *in situ* гибридизации с использованием зондов EBER, Каппа и Lambda. Среднегодовое поступление материала для морфологической диагностики в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева от каждого субъекта РФ варьировало от 10 до 50 комплектов парафиновых блоков. При возрастном распределении пациентов от 0 до 18 лет наибольшее число составили подростки от 13 до 18 лет — 20 % ($n = 2444$), наименьшее — больные первого года жизни — 5 % ($n = 645$). В остальных группах пациентов детского возраста распределение было равномерным и варьировало от 13,8 до 15,1 %. В 47,5 % случаев ($n = 3796$) морфологическое исследование проводилось пациентам старше 18 лет. При анализе нозологической структуры поступившего биопсийного материала абсолютное количество случаев, классифицируемых в рубрике новообразования, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, соответствующие профилю учреждения, составило 78 % ($n = 9614$). В остальных случаях были диагностированы доброкачественные новообразования ($n = 2556$).

Более одной трети абсолютного числа всех ЗНО, включенных в исследование, составили лимфомы 33,9 % ($n = 3265$). При исследовании биопсийного (операционного) материала доля опухолей мягких тканей и костей также составила около одной трети случаев — 28,2 % ($n = 2704$). Опухоли головы и шеи занимают 3-е место — 15,0 % ($n = 1444$). Далее распределение биопсийного (операционного) материала по нозологическим формам ЗНО в убывающей последовательности было следующим: опухоли почек и мочевыводящих путей — 8,3 % ($n = 830$), опухоли желудочно-кишечного тракта — 7,8 % ($n = 745$), опухоли надпочечников — 3,4 % ($n = 323$), опухоли печени — 3,1 % ($n = 299$).

Среди доброкачественных новообразований около половины случаев составили новообразования кожи — 47 % ($n = 1202$). Распределение по нозологическим формам доброкачественных новообразований варьировало от 8,0 % (новообразования молочной железы, $n = 280$) до 3,0 % (новообразования костей, $n = 74$).

Проведено 72 361 гистологическое исследование, 103 029 иммуногистохимических исследований, 6507 гистохимических исследований, 618 исследований с применением методов *in situ* гибридизации. Удельный вес исследованного биопсийного (операционного) материала пациентов, госпитализированных в профиль-

ные отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России составил 32,6 % ($n = 3978$). Среднегодовое число биопсийного (операционного) материала, подлежащего первичной диагностике, составило 3315 случаев, референс-диагностике — 1435 случаев. Расхождение диагнозов было зарегистрировано в 17,5 % случаев ($n = 2130$) и отмечалось практически во всех нозологических группах. Наибольшие трудности при референс-пересмотре вызвала диагностика новообразований головного мозга, костей, мягких тканей, неходжкинских лимфом. В 15,6 % наблюдений ($n = 1899$) имело место уточнение диагноза в связи с изменением стадии заболевания (неходжкинские лимфомы, саркома Юинга). Наибольшее число абсолютных случаев первичной диагностики биопсийного материала поступило из Московского региона (среднегодовое, $n = 325$) и Санкт-Петербурга (среднегодовое, $n = 152$).

Обсуждение

С момента открытия и в течение 5 лет ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России фактически выполняло функцию специализированного референс-центра по диагностике ЗНО у детей РФ, обеспечивая качественную морфологическую диагностику в соответствии с современными технологиями. По данным Госкомстата, среднегодовое число случаев впервые установленного диагноза ЗНО у детей от 0 до 18 лет за период 2010–2016 гг. составляет 4173 случая [9]. Это практически эквивалентно среднегодовому числу случаев верификации диагноза ЗНО ($n = 4750$), зарегистрированных в патологоанатомическом отделении нашего Центра.

В 47 % случаев ($n = 5720$) морфологическая диагностика проводилась пациентам старше 18 лет (возрастной диапазон — от 19 до 35 лет). При анализе структуры нозологических форм поступившего биопсийного материала этой возрастной группы выявлена специфика структуры, аналогичная подростковой заболеваемости ЗНО. В целом в возрастной группе от 15 до 30 лет удельный вес неэпителиальных опухолей составил 86,9 % всех случаев ЗНО ($n = 4975$). Доминировали лимфопролиферативные заболевания, опухоли центральной нервной системы, костей, саркомы мягких тканей. Эпителиальные «взрослые» опухоли составили лишь 13 % ($n = 745$).

Выполнение исследований 4–5-й категорий сложности, к которым относится исследование биопсийного материала, полученного от пациентов с иммунопатологическими процессами, опухолями и опухолеподобными заболеваниями, при средних сроках оформления заключения морфологического исследования биопсийного (операционного) материала в соответствии с установленными стандартами 5,8 дня обуславливает высокую нагрузку на персонал

патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [10].

С учетом вышеизложенного назрела необходимость формирования системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО в федеральных округах с определением статуса, штатной структуры, правовой и финансовой поддержки.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках организационно-методического руководства деятельности медицинских организаций по профилям «детская онкология», «гематология» в соответствии с нормативными документами способен взять на себя функцию ведущей организации по созданию современной системы специализированных центров референс-диагностики ЗНО [11]. Централизация морфологических исследований на базе специализированных центров по лечению ЗНО позволит минимизировать ошибки и неточности при постановке диагноза. Кроме того, систематизация морфологических данных в качестве наиболее важной составляющей Национального детского популяционного регистра позволит своевременно проводить расширенный анализ основных медико-статистических характеристик ЗНО и экономических затрат на популяционном уровне.

Выводы

1. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО следует рассматривать как часть региональной политики, проводимой ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по обеспечению доступности квалифицированной медицинской помощи по профилям «детская онкология», «гематология» в регионах в качестве ведущей организации.

2. Ограниченность производственного ресурса морфологических лабораторий лечебно-профилактических учреждений регионов РФ в одной трети случаев приводит к ошибкам и неточностям при постановке диагноза, снижая эффективность лечения и показатели общей выживаемости.

3. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики из числа наиболее соответствующих современным стандартам региональных лабораторий патологии обеспечит высокое качество проводимых диагностических исследований, комплексное мониторинговое и объективизацию результатов диагностики.

4. Увеличение нагрузки при выполнении морфологических исследований на персонал патологоанатомических отделений специализированных центров при выполнении исследований 4–5-й категорий сложности обуславливает необходимость расширения штатного расписания, правовой и финансовой поддержки.

5. Система специализированных референс-центров морфологической диагностики в рамках Национального детского популяционного регистра ЗНО позволит на качественно новом уровне формировать базу данных детей и подростков с опухолевой патологией, проводить популяционные эпидемиологические исследования и принципиально изменить уровень информационной поддержки при принятии решений на федеральном и региональном уровнях.

6. Использование достижений современной молекулярной биологии для систематизации основных нозологических форм в детской онкологии с точки зрения морфологической семиотики новообразований

послужит основой для модификации традиционных классификаций опухолевых заболеваний и определения прогностических маркеров.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2014;5(63):2–9. [Tseitlin G.Ya., Volodin N.N., Roumyantsev A.G. Modern approaches and branches in rehabilitation in paediatric oncology. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation 2014;5(63):2–9. (In Russ.)].
2. Семочкин С.В., Лория С.С., Аршанская А.Г. и др. Десятилетний опыт терапии подростков и лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина по протоколу DAL-HD-90m. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007;6(4):22–8. [Semochkin S.V., Loria S.S., Arshanskaya A.G. et al. Ten years of experience in the therapy of adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma using the DAL-HD-90m protocol. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2007;6(4):22–8. (In Russ.)].
3. Shahsiah R., DeKoning J., Samie S. et al. Validation of a next generation sequencing panel for detection of hotspot cancer mutations in a clinical laboratory. Pathol Res Pract 2017;213(2):98–105. doi: 10.1016/j.prp.2016.11.016.
4. Криволапов Ю.А., Пешков М.В., Леенман Е.Е. и др. Первый опыт проведения внешнего контроля качества иммуногистохимических исследований в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Архив патологии 2011;73(2):25–32. [Krivolapov Yu.A., Peshkov M.V., Leenman Ye.Ye. et al. The first experience of external quality control of immunohistochemical studies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2011;73(2):25–32. (In Russ.)].
5. Юрин А.Г., Ковальский Г.Б. Анализ качества прижизненной диагностики рака почки. Архив патологии 2011;73(2):3–6. [Yurin A.G., Kovalsky G.B. Analysis of the quality of intravital diagnosis of kidney cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2011;73(2):3–6. (In Russ.)].
6. Li X. Pitfalls in the pathological diagnosis of lymphoma. Chin Clin Oncol 2015;4(1):3. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.04.
7. Leefstink A.G., Boucherie R.J., Hans E.W. et al. Predicting turnaround time reductions of the diagnostic track in the histopathology laboratory using mathematical modelling. J Clin Pathol 2016;69(9):793–800. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203349.
8. Crothers B.A., Darragh T.M., Tambouret R.H. et al. Trends in Cervical Cytology Screening and Reporting Practices: Results From the College of American Pathologists 2011 PAP Education Supplemental Questionnaire. Arch Pathol Lab Med 2016;140(1):13–21. doi: 10.5858/arpa.2015-0004-CP.
9. «Здравоохранение в России – 2017». Интернет-портал Росстата (http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf).
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 179н от 24.03.2016 «О правилах проведения патологоанатомических исследований».
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 622 от 11.09.2017 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров».

Статья поступила в редакцию: 25.02.2018. Принята в печать: 26.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 25.02.2018. Accepted for publication: 26.03.2018.

Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами

А.В. Мезенцева

ФГБУ «РДКБ» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Анастасия Владимировна Мезенцева mezentseva_a_v@mail.ru

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из распространенных осложнений среди пациентов, получающих полихимиотерапию. Однако вопрос влияния ЦМВ-инфекции вне контекста аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток остается малоизученным. В статье представлен редкий клинический случай — достижение полной клинико-гематологической ремиссии рефрактерной нейрорлейкемии на фоне ЦМВ-инфекции у пациентки с острым миелобластным лейкозом, с последующими отторжениями гемопоэтических трансплантатов на фоне активизации TcRa/ β -клона лимфоцитов и ЦМВ-виремии.

Ключевые слова: дети, острый миелобластный лейкоз, рефрактерный рецидив, цитомегаловирус, аллогенная трансплантация костного мозга

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-45-49

Clinical case of spontaneous remission of acute myeloblastic leukemia in a patient with reactivation of cytomegalovirus infection and subsequent repeated rejections of a hemopoietic graft caused by cytotoxic lymphocytes

A. V. Mezentseva

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

Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most an issue of common complications among patients receiving polychemotherapy. However, the question of the influence of CMV infection remains under-explored outside the context of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. The article presents a rare clinical case — achievement of complete clinical and hematological remission of refractory neuraleukemia against CMV infection in a patient with acute myeloblastic leukemia, followed by rejection of hematopoietic transplants against the background of activation of the TcRa/ β -clone of lymphocytes and CMV viremia.

Key words: children, acute myeloblastic leukemia, refractory relapse, cytomegalovirus, allogeneic bone marrow transplantation

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) — герпесвирус 5-го типа, которым около 80 % людей в нашей стране инфицируются в детском возрасте. После инфицирования ЦМВ латентно сохраняется в организме в течение жизни, однако на фоне иммунодефицитных состояний, в том числе индуцированных цитотоксическими препаратами, он может повторно реактивироваться.

В среднем, по данным ретроспективных исследований, реактивация ЦМВ была диагностирована у 2,9–16 % онкологических больных, не получавших

трансплантацию, в то время как в посттрансплантационном периоде частота возникновения ЦМВ-виремии составляет примерно 60–70 % [1, 2].

В ряде исследований обнаруживается уменьшение риска рецидива основного заболевания при наличии репликации ЦМВ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). По данным исследования M.L. Green, риск раннего рецидива (до 100-го дня) ниже на 52 %, в то же время риск рецидива до 1 года после алло-ТГСК ниже на 32 % [1].

Отторжение трансплантата после алло-ТГСК может проявляться отсутствием первоначального восстановления донорского гемопоэза либо потерей функции трансплантата после зафиксированного восстановления гемопоэза. Отсутствие восстановления функции трансплантата связано с иммунной реакцией реципиента на донорские гемопоэтические клетки и клинически проявляется наличием лимфоцитов реципиента, преимущественно Т-клеток, при отсутствии донорских клеток в периферической крови и костном мозге (КМ). Триггером в отторжении трансплантата могут выступать вирусные инфекции, такие как ЦМВ, вирус герпеса человека 6-го типа и парвовирус, токсические осложнения кондиционирования и септицемия [3].

Основными факторами риска отторжения трансплантата являются несоответствие донора и реципиента в рамках основного комплекса гистосовместимости (МНС) (0,1 % неприживлений в группе пациентов, получавших HLA-идентичный трансплантат, по сравнению с 5 % при HLA-совместимых, но не идентичных трансплантациях), а также трансплантация от неродственных доноров, при этом худшие результаты получены при несоответствии по HLA I класса [4]. В группу высокого риска входят реципиенты с незначительными гематологическими заболеваниями, предварительно сенсibilизированные массивной трансфузионной терапией. Режим кондиционирования сниженной интенсивности перед трансплантацией сохраняет иммунную систему реципиента, что обуславливает высокий процент аутореконституций гемопоэза в этой группе больных [4, 5].

Реакция отторжения трансплантата обусловлена цитолитической реакцией реципиента против гемопоэтических клеток донора, опосредованной Т-цитотоксическими и/или НК-клетками, сохранившимися после кондиционирования. Также описаны механизмы гуморального отторжения трансплантата, обусловленные антителозависимым механизмом и клеточной опосредованной цитотоксичностью либо комбинированно-опосредованной цитотоксичностью [5].

Клинический случай

Больная Г.А., 1 год, поступила в ФГБУ «РДКБ» Минздрава России с направляющим диагнозом «острый лейкоз» для верификации диагноза и проведения химиотерапии (ХТ).

После обследования ребенку установлен клинический диагноз: острый монобластный лейкоз без созревания M5a-вариант, коэкспрессия CD7 и CD56, экспрессия гена WT-1. Клинических проявлений поражения центральной нервной системы (ЦНС) нет (ЦНС статус I). Начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для группы промежуточного риска согласно стратификации. После 1-й фазы индукционной тера-

пии, включавшей цитозин-арабинозид (Ara-C), даунорубицин и этопозид, развились множественные тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, паротит), в связи с чем проведение 2-й фазы индукции (Ara-C + митоксантрон) не представлялось возможным. На 22-й день протокола проведен блок, включавший Ara-C и митоксантрон. Сохранялась бластемия 4 %, в контрольной миелограмме бласты составляли 10–14 %, а также зафиксирована манифестация нейролейкоза. По данным иммунофенотипирования спинномозговой жидкости в исследуемых цитопрепаратах выявлены бластные клетки M5a с коэкспрессией CD7 и CD56. В целях достижения ремиссии принято решение о проведении ХТ по протоколу ОЛЛ-МБ-2008, стратифицирована на ветвь терапии с введением аспарагиназы и даунорубицина (дексаметазон + винкристин + даунорубицин + аспарагиназа). Достигнута непродолжительная клинико-гематологическая ремиссия. На 36-й день протокола зафиксирован рецидив нейролейкемии, интратекальные введения химиопрепаратов не имели эффекта: отмечалось нарастание количества бластных клеток в ликворе до 198/мкл. Выполнена контрольная магнитно-резонансная томография, по данным которой выявлены атрофические изменения вещества головного мозга и вентрикуломегалия, а также наличие достаточно обширных зон лейкопатии перивентрикулярного белого вещества. На 36-й день протокола зафиксирована реактивация ЦМВ в титре до 3 тыс. копий/мл крови, стойкий фебрилитет. Принимая во внимание течение ЦМВ, прогрессию нейролейкоза, нейротоксичность проводимой ХТ, изменения в головном мозге, вероятнее всего, имели полиэтиологичный характер.

Продолжение терапии признано нецелесообразным, постановка резервуара Оммая для интравентрикулярного введения ХТ представляла большую угрозу жизни, проведение интратекальной терапии не представлялось возможным в связи с крайне высоким риском церебрального кровоизлияния. Состояние пациентки признано некурабельным. Больная выписана для проведения паллиативной терапии по месту жительства.

Через 5 дней по месту жительства без проведения какой-либо терапии девочка перестала лихорадить и самочувствие ее нормализовалось. Через 2 мес после выписки из стационара зафиксирована полная клинико-гематологическая и молекулярная (WT1 – 0,03 %) ремиссия.

Учитывая специфику основного заболевания и выявление неблагоприятного в прогностическом отношении иммунофенотипического маркера (коэкспрессия Т-клеточных антигенов), нейролейкоз, высокий риск быстрой прогрессии заболевания, принято решение о проведении трансплантации КМ (ТКМ) от гаплоидентичного донора – матери.

ТКМ выполнена после миелоаблативного режима кондиционирования в составе: флударабин 90 мг/м²,

бусульфан 16 мг/кг, тиотепа 10 мг/кг. Источником гемопоэтических стволовых клеток был нативный КМ. Количество ядросодержащих клеток, использованных для трансплантации, составило $6,3 \times 10^8$ /кг массы тела, $CD34^+$ -клеток — $7,56 \times 10^6$ /кг, $CD3^+$ -клеток — $0,69 \times 10^6$ /кг. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) выполнялась многокомпонентная разнонаправленная иммуносупрессия (ритуксимаб в составе кондиционирования, циклофосфамид 100 мг/кг в Д+3 и Д+4, ингибиторы кальцинеурина). В ранний посттрансплантационный период из осложнений отмечались: ЦМВ-виремия в титре до 800 копий/мл на Д+3, повторный вирус на Д+33.

Восстановление гемопоэза не было зафиксировано, однако на Д+12 наблюдался подъем лимфоцитов в периферической крови до 0,6 тыс/мкл в течение 3 дней, совпавший с клинической картиной кожной формы РТПХ до I степени. По данным контрольной миелограммы на Д+30 КМ крайне бедный, клеточный состав представлен лимфоцитами реципиента. Таким образом, констатируется первичное отторжение трансплантата. После миелоаблативного кондиционирования с использованием 2 алкилирующих агентов отмечалась трехростковая аплазия кроветворения, которая не могла разрешиться полной ауторекогнитивацией гемопоэза, сохранялся высокий риск рецидива основного заболевания. На Д+68 была проведена повторная алло-ТГСК с $TcRa/\beta/CD19^+$ -деплецией от гаплоидентичного отца. Кондиционирование включало: алкеран 140 мг/м², флударабин 120 мг/м², АТГАМ 50 мг/кг. Количество ядросодержащих клеток, использованных для трансплантации, составило $17,2 \times 10^8$ /кг массы тела, $CD34^+$ -клеток — $22,6 \times 10^6$ /кг, $CD3^+$ -клеток — $41,4 \times 10^6$ /кг, $TcRa/\beta$ — $1,7 \times 10^3$ /кг, $CD20$ — $8,3 \times 10^4$ /кг, $CD56$ — 56×10^6 /кг. Иммуносупрессивные препараты, использованные в качестве профилактики РТПХ, — бортезомиб 1,3 мг/м² (дни -5, -2, +2, +5), ингибитор кальцинеурина.

Ранний посттрансплантационный период протекал на фоне ЦМВ-виремии в титре до 900 копий/мл с Д+4. Повышение лимфоцитов в периферической крови отмечалось с Д+11 до Д+16, максимальный уровень зафиксирован на Д+14 (3,4 тыс/мкл). По данным иммунофенотипирования популяции лимфоцитов выявлено тотальное присутствие $TcRa/\beta$ -клона.

К Д+14 после алло-ТГСК развилась клиника кожной формы острой РТПХ II–III степени тяжести. Инициально назначена терапия в объеме: тоцилизумаб, абатацепт, топические стероиды с полным клиническим ответом на 3-е сутки. Выполнен анализ периферической крови на половой химеризм на Д+21 — во всех ядрах зафиксирован женский кариотип. Констатируется отторжение трансплантата.

После 2 курсов миелоаблативного кондиционирования на Д+148 отсутствовала реконституция гемопоэза, дальнейшее пролонгирование периода цитопении

угрожало тяжелыми геморрагическими и инфекционными осложнениями, в связи с чем была проведена 3-я трансплантация от отца с $TcRa/\beta/CD19^+$ -деплецией ранее криоконсервированного трансплантата.

Проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: алемтузумаб 0,9 мг/кг, торакабдоминальное облучение в дозе 4 Гр, треоосульфат 36 г/м², флударабин 120 мг/м². На фоне кондиционирования развился миоклонический гиперкинез токсического генеза с постепенным развитием генерализованного медикаментозно-резистентного эпилептического статуса, потребовавшего проведения искусственной вентиляции легких, на фоне которого развились септические осложнения с летальным исходом на Д+25. Восстановление донорского гемопоэза не зафиксировано.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для гематологов в связи с тем, что у пациентки с острым лейкозом без проведения трансплантации описан уникальный случай достижения полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии рефрактерной нейрорлейкемии на фоне ЦМВ-инфекции, а сформировавшаяся популяция Т-цитотоксических лейкоцитов сыграла роль в отторжении гемопоэтического трансплантата до восстановления его функции у реципиента. Достижение ремиссии у пациентки с рефрактерным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) без применения химиотерапевтических препаратов можно объяснить формированием Т-цитотоксических лимфоцитов при реактивации ЦМВ. Следует отметить, что у больной после проведенных трансплантаций наблюдались невысокие значения ЦМВ-виремии, что могло стимулировать повышение активности аутологических лимфоцитов и, возможно, повлияло на восстановление донорского гемопоэза.

Механизм, лежащий в основе сопряженности реактивации ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидива, доподлинно неизвестен. Одна из существующих гипотез заключается в том, что усиление активности НК-лимфоцитов происходит на ранних сроках после реактивации ЦМВ-инфекции через активирующий рецептор гликопротеин типа II NKG2C в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих антиген HLA-E [1, 6]. В условиях клеточного стресса при вирусных и бактериальных инфекциях отмечается увеличение популяции интерферон- γ -продуцирующих NKG2C⁺ и NKG2A⁻ НК-клеток в КМ реципиента в течение 2 нед после появления ЦМВ-виремии [6]. НК-клетки являются одними из первых лимфоцитов, которые восстанавливаются после алло-ТГСК, достигая нормального числа популяций за несколько месяцев до восстановления клеток памяти и эффекторных CD8⁺-лимфоцитов. Часть предположений о влиянии ЦМВ-инфекции на риск реци-

дива основывается на данных обнаружения в большом титре генома ЦМВ в миелоблестах при ОМЛ. Возможно, что снижение риска рецидива у пациентов с ЦМВ-инфекцией связано с лизисом инфицированных ОМЛ-бластов иммунокомпетентными клетками донора. Такое предположение подтверждается работами J.M. Fletcher et al., показавшими, что ЦМВ-инфекция изменяет экспрессию антигена LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3), выраженность изменений экспрессии которого коррелирует с активностью лизиса ЦМВ-инфицированных клеток НК-клетками. Возможно также, что ЦМВ-инфекция, протекающая в ОМЛ-миелоблестах, приводит к повышению экспрессии антигенов малой гистосовместимости и/или лейкоз-ассоциированных антигенов, что делает эти клетки более доступными для лизиса донорскими цитотоксическими клетками [2, 7]. Некоторыми исследователями также показана ассоциация ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидивов при других заболеваниях, в том числе при остром лимфобластном лейкозе вне контекста алло-ТГСК [1].

При реактивации ЦМВ в посттрансплантационном периоде показано ускоренное восстановление Т-цитотоксического клеточного иммунитета, у данной группы пациентов отмечалась инверсия CD4:CD8 Т-клеточного соотношения, а также повышенная экспрессия маркера терминальной дифференцировки CD57⁺ на CD8⁺-лимфоцитах. Однако при исследовании всего репертуара Т-лимфоцитов отмечалось снижение Т-клеточного иммунитета в общем, а также замедленная реконституция других ростков лейкопоэза, что и обуславливает иммуносупрессию при реактивации ЦМВ [8, 9].

Существует гипотеза конкуренции за Т-клеточное «пространство», где есть регламентированное количество клонов Т-клеток, которые могут существовать у любого человека. Но на моделях млекопитающих показано, что количество CD8⁺-клеток в организме адаптируется в соответствии с иммунологическим опытом. У пациентов с ЦМВ-реактивацией после трансплантации продемонстрирован значительный рост общего количества CD8⁺- и Т-эффекторных клеток памяти, что свидетельствует о большом потенциале восстановления лимфоцитов [8, 10]. Однако, несмотря на расширение CD8⁺-клеток, отмечается глобальное сокращение как CD4⁺-, так и Т-наивных лимфоцитов [8, 11].

Несколько исследований показали, что Т-лимфоциты являются химио- и радиорезистентной клеточной популяцией, поэтому истощение пула проводят *in vivo* применением селективных препаратов, таких как антитимоцитарный глобулин. Т-клеточно-опосредованная иммунная реакция реципиента против донорских гемопоэтических клеток включается при несоответствии по системе HLA-антигенов. CD4⁺-

и CD8⁺-лимфоциты индуцируют клеточно-опосредованное отторжение гемопоэтического трансплантата, хотя считается, что ведущая роль отведена CD8⁺-клеткам, «пережившим» кондиционирование [4, 5].

Однако ключевую роль в ограничении приживления донорских гемопоэтических стволовых клеток играют НК-клетки. Показано, что НК-клетки также являются радиорезистентной популяцией. Согласно широко признанной теории, в основе НК-клеточного распознавания лежит принцип «утраты своего» (“missing-self”). Представленные на поверхности большинства ядросодержащих клеток молекулы МНС-I распознаются ингибирующими рецепторами НК-клеток, относящихся к семейству иммуноглобулинподобных рецепторов, что в свою очередь приводит к подавлению активации и снижению цитолитической активности НК-клеток. Таким образом, большинство ингибирующих рецепторов НК-клеток взаимодействуют с молекулами HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, при этом способность лизировать клетки в отсутствие МНС-I может реализовываться без предварительной иммунизации [6]. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих, что НК-клетки обладают чертами клеток адаптивного иммунитета: в мышинных моделях обнаружены признаки иммунологической памяти, а именно — наличие патрулирующих клеток памяти в лимфоидных и нелимфоидных органах и более быстрый и интенсивный ответ на повторное появление антигена [6, 7].

Важно упомянуть о процессе «лицензирования» НК-лимфоцитов. Данный феномен заключается в том, что в отсутствие экспрессии на окружающих клетках МНС-I даже при наличии активирующих рецепторов уровень цитолитической активности НК-клеток остается низким. В свою очередь, контакт НК-клетки с мишенью, экспрессирующей МНС-I, приводит к развитию полноценного цитотоксического ответа. Механизмы «обучения» или «лицензирования» НК-клеток остаются неясными [6]. В некоторых исследованиях показано, что «лицензированные» НК-клеточные подмножества способны производить сравнительно большее количество цитокинов, чем «нелицензированные» НК-клетки. Кроме того, исследование на млекопитающих продемонстрировало, что истощение всей популяции НК-клеток реципиента уменьшает вероятность развития реакции «хозяин против трансплантата» [4].

Возможным объяснением феномена отторжения гемопоэтических трансплантатов в данном клиническом случае является активизация химиорезистентных тимических Т-цитотоксических лимфоцитов. Важно отметить, что истощение костномозгового пула было достигнуто после первого кондиционирования, трехростковая аплазия кроветворения сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В обоих слу-

чаях процесс активации аутологических Т-лимфоцитов мимикрировал под острую РТПХ.

Выводы

Частота реактивации и клиническое значение ЦМВ-виремии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями остаются малоизученными. В литературе имеются несколько небольших исследований по этому вопросу, однако они крайне неоднородны и не позволяют должным образом оценить частоту явления сопряженности с достижением ремиссии. В представленном нами клиническом случае показан эксклюзивный феномен достижения спонтанной ремиссии рефрактерного нейрорлейкоза на фоне реактивации ЦМВ-инфекции. Однозначной интерпретации механизмов достижения ремиссии не получено, однако показана роль транзитной активации химиорезистентной популяции аутологических ТсRα/β-клеток в развитии отторжения трансплантатов при полной миелоабляции по другим росткам кроветворения. Ретроспективно оценивая механизмы достижения ремиссии

и исход лечения пациентки, нельзя исключить вопрос о целесообразности тактики динамического наблюдения с мониторингом молекулярного маркера основного заболевания в каждом конкретном случае.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность заведующей отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» Минздрава Е.В. Скоробогатовой и заведующей отделением гематологии и химиотерапии № 1 ФГБУ «РДКБ» Минздрава России Е.А. Пристанской.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

Данная статья стала победителем Конкурса на получение тревел-гранта IX Межрегионального совещания НОДГО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Green M.L., Leisenring W.M., Xie H. et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(7):1316–24. doi: 10.1182/blood-2013-02-487074.
- Ширяев С.Н., Станчева Н.В., Морозова Е.В. и др. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2014;9(2):45–52. [Shiriaev S.N., Stancheva N.V., Morozova E.V. et al. Risk factors of CMV replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):45–52. (In Russ.)].
- Masouridi-Levrat S., Simonetta F., Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:362. doi: 10.3389/fimmu.2016.00362.
- Pierini A., Alvarez M., Negrin R.S. NK Cell and CD4⁺FoxP3⁺ Regulatory T Cell Based Therapies for Hematopoietic Stem Cell Engraftment. *Stem Cells Int* 2016;2016:9025835. doi: 10.1155/2016/9025835.
- Mattsson J., Ringdén O., Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1 Suppl 1):165–70. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025.
- Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология* 2012;4:220–4. [Abakushina E.V., Kuzmina E.G. and Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells. *Immunologiya = Immunology* 2012;4:220–4. (In Russ.)].
- Fletcher J.M., Prentice H.G., Grundy J.E. Natural killer cell lysis of cytomegalovirus (CMV)-infected cells correlates with virally induced changes in cell surface lymphocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) expression and not with the CMV-induced down-regulation of cell surface class I HLA. *J Immunol* 1998;161(5):2365–74. PMID: 9725232.
- Suessmuth Y., Mukherjee R., Watkins B. et al. CMV reactivation drives posttransplant T-cell reconstitution and results in defects in the underlying TCRβ repertoire. *Blood* 2015;125(25):3835–50. doi: 10.1182/blood-2015-03-631853.
- Zhou W., Longmate J., Lacey S.F. et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood* 2009;113(25):6465–76. doi: 10.1182/blood-2009-02-203307.
- Cantoni N., Hirsch H.H., Khanna N. et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1309–14. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020.
- Lewin S.R., Heller G., Zhang L. et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100(6):2235–42. PMID: 12200390.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2018. Принята в печать: 20.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2018. Accepted for publication: 20.03.2018.

Билатеральная нефробластома у детей. Описание клинического случая

Л.Л. Казакова

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

Контактные данные: Лилия Леонидовна Казакова lilkin2013@mail.ru

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований у детей остается одной из главных задач современной педиатрии. Несмотря на успехи, достигнутые при лечении монолатеральной нефробластомы, двустороннее поражение почек опухолью Вильмса вызывает целый ряд трудностей у врачей-детских онкологов на этапе диагностики, в особенности при выборе стратегии и тактики противоопухолевой терапии. В статье представлено описание клинического случая развития билатеральной нефробластомы у ребенка 5 лет.

Ключевые слова: билатеральная нефробластома, двустороннее поражение почек, новообразование почки, опухоль Вильмса, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-50-55

Bilateral nephroblastoma in children. Description of the clinical case

L.L. Kazakova

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

Improving the methods of diagnostic and treating malignant neoplasms in children remain a major challenge of modern pediatrics. Despite of the achievements made in the treatment of the monolateral nephroblastoma, the ambilateral kidney dysfunction by the Wilms tumor induces a number of difficulties among the pediatric oncologist at the diagnostic phase, particularly in the setting of the strategy and tactics used in the antitumor therapy. This article represents clinical case of decreasing Bilateral nephroblastoma in children of 5 years.

Key words: bilateral nephroblastoma, bilateral renal damage, kidney neoplasm, Wilms tumor, children

Введение

Нефробластома (опухоль Вильмса) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки [1].

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластозам, новообразованиям центральной нервной системы и саркомам мягких тканей. Частота ее встречаемости составляет от 0,4 до 1 случая на 100 тыс. детей в год. Чаще всего опухоль Вильмса диагностируется у детей в возрасте 2–5 лет, редко у новорожденных и у детей старшего возраста, как казуистика описана у взрослых. Обычно опухоль Вильмса возникает спорадически, в 2 % наблюдений она имеет семейный характер, в 10 % случаев она развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами. Частота встречаемости заболевания среди девочек и мальчиков одинакова [1].

Крайне редко наблюдается двустороннее поражение почек нефробластомой у детей. Билатеральная нефробластома (БН) регистрируется от 4 до 10 % среди всех нефробластом у детей [2]. В литературе имеется небольшое число работ, посвященных данной проблеме. Анализ имеющихся публикаций демонстрирует отсутствие единого представления о тактике пред- и послеоперационной химиотерапии, объеме и этапах выполнения хирургического вмешательства.

Развитие современной медицинской науки и техники изменило представление о диагностике и лечении многих ЗНО у детей. Однако лечение БН по сей день остается нерешенной проблемой.

Описание клинического случая

Девочка, 5 лет. Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Первая беременность — 2007 г., мальчик, здоров. Данная беременность протекала на фоне вируса простого герпеса на 10-й неделе, варикозной болезни вен нижних конечностей на 30-й неделе, острого гнойного отита на 39-й неделе. Масса тела при рождении — 3940 г, рост — 53 см, оценка по

шкале Ангар — 8/9 баллов. Прививки по национальному календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, ветряная оспа.

Анамнез болезни: в связи с жалобами на выраженный болевой абдоминальный синдром ребенку в 4 года 9 месяцев по месту жительства проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), на котором обнаружено округлое образование с размытыми контурами размерами 76×72 мм, неоднородной структуры с кистоподобными включениями 5–10 мм, повышенной эхогенности в проекции нижнего полюса правой почки.

Дальнейшее обследование в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП подтвердило наличие кистозно-солидного образования правой почки размерами $75 \times 63 \times 67$ мм ($V = 165 \text{ см}^3$), в левой почке выявлено кистозное образование размером до 6 мм.

Учитывая данные анамнеза проведенного обследования, ребенку установлен клиничко-рентгенологический диагноз: новообразование правой почки (опухоль Вильмса?).

Принято решение о начале предоперационной химиотерапии (ХТ) в рамках протокола SIOP-WT-2001.

По месту жительства проведен курс неoadъювантной ХТ по схеме AV по протоколу SIOP-WT-2001 длительностью 4 нед. По его окончании пациентка госпитализирована в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения хирургического этапа лечения.

На момент госпитализации состояние тяжелое по основному заболеванию, стабильное.

При поступлении проведено дополнительное обследование: референс инициального обследования — КТ ОБП, выполненного по месту жительства, по данным которого отмечено наличие в среднем сегменте правой почки объемного кистозно-солидного образования с четким округлым контуром размерами $73 \times 64 \times 69$ мм ($V = 167 \text{ см}^3$). В среднем сегменте левой почки по передней губе определялось подобное образование размерами до 6 мм (киста?) (рис. 1).

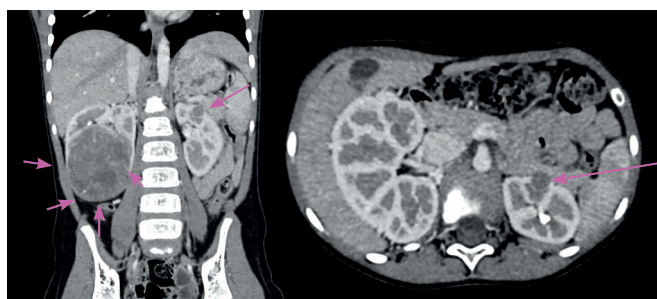


Рис. 1. КТ ОБП (инициально). Объемное образование правой почки размерами $73 \times 64 \times 69$ мм (167 см^3). В среднем сегменте левой почки по передней губе определяется образование размерами до 6 мм (киста?)

Fig. 1. CT scan of the abdominal flank (initial). Volumetric formation the right kidney measuring $73 \times 64 \times 69$ mm (167 см^3). In the middle segment of the left kidney, a lesion of up to 6 mm (cyst?) is defined along the anterior lip

В целях оценки динамики процесса после окончания неoadъювантной ХТ ребенку проведено КТ ОБП, по данным которого констатировано уменьшение образования правой почки на 60 % — $50 \times 56 \times 47$ мм ($V = 66 \text{ см}^3$). Отмечено сохранение в среднем сегменте левой почки по передней губе гиперденсивного очага размером до 6 мм (киста?) (рис. 2).



Рис. 2. КТ ОБП (после 4 нед предоперационной ХТ). Объемное образование правой почки размерами $50 \times 56 \times 47$ мм (66 см^3). Положительная динамика: уменьшение опухоли правой почки на 60 % в сравнении с данными инициальной КТ ОБП. В среднем сегменте левой почки по передней губе определяется гиперденсивный очаг размерами до 6 мм (киста?)

Fig. 2. CT of the abdominal space (after 4 weeks of preoperative chemotherapy). Volumetric formation the right kidney measuring $50 \times 56 \times 47$ mm (66 см^3). Improvement a decrease in the tumor of the right kidney by 60 % in comparison with the data of the initial computed tomography of the abdominal space. In the middle segment of the left kidney, a hyperdense focus of up to 6 mm (cyst?) is defined along the anterior lip

В целях удаления новообразования и его гистологической верификации проведено оперативное вмешательство: лапаротомия, туморнефроуретерэктомия справа. Гистологическая картина соответствовала нефробластоме, диффузной анаплазии, гистологической группе высокого риска, локальной стадии II (опухоль в мягких тканях синуса).

Учитывая стадию и гистологический тип (диффузная анаплазия) заболевания, начата терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для группы высокого риска — полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия (ЛТ). Образование левой почки требовало динамического наблюдения. Проведен курс ЛТ в объеме облучения области ложа опухоли правой почки в суммарной очаговой дозе (СОД) 25,2 Гр.

После 3 курсов ХТ ребенку проведено контрольное обследование — магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП в целях оценки динамики очага левой почки, по данным которого отмечено сохранение единичного контраст-негативного субкапсулярного очага левой почки размерами 5×4 мм (рис. 3).

В связи с сохранением образования левой почки, которое решено было трактовать не как кистозное образование, а как участок нефробластомоза, принято решение о повторной операции.

Выполнено хирургическое вмешательство: релапаротомия, резекция опухолевого очага левой почки. Гистологическая картина соответствовала фокальной ана-

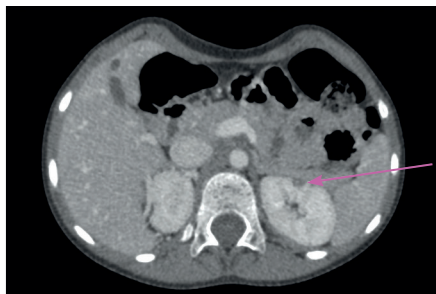


Рис. 3. МРТ ОБП (после 3 курсов адъювантной ПХТ). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Единичный контраст-негативный субкапсулярный очаг по передней губе левой почки размерами 5 × 4 мм

Fig. 3. MRI of the abdominal space (after 3 courses of adjuvant PCT). In the projection of the bed of the removed right kidney pathological formations are not determined. Single contrast-negative subcapsular focus on the anterior lip of the left kidney with dimensions 5 × 4 mm

плазии, гистологической группе промежуточного риска, III стадии (край резекции опухоли).

Учитывая поражение почек нефробластомой с обеих сторон, диагноз изменен: БН (справа — диффузная анаплазия, гистологически группа высокого риска, локальная стадия II (опухоль в мягких тканях синуса), слева — фокальная анаплазия, гистологически группа промежуточного риска, стадия III (край резекции очага опухоли)). V стадия. Неоадъювантная ХТ по схеме AV протокола SIOP-WT-2001. Лапаротомия, опухоле-нефроуретерэктомия справа. ЛТ на правый фланк в СОД 25,2 Гр. Релапаротомия. Резекция опухолевого очага левой почки. Адъювантная ПХТ по протоколу SIOP-WT-2001.

Учитывая размеры очага левой почки (по данным МРТ ОБП — 5 × 4 мм), местную обработку (коагуляция во время операции) ложа удаленной опухоли, возможные неблагоприятные отдаленные последствия ЛТ, от повторного оперативного вмешательства и ЛТ на единственную почку решено отказаться. Продолжена специфическая терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для пациентов группы высокого риска по месту жительства.

После 6 курсов адъювантной ПХТ в целях оценки динамики процесса ребенку по месту жительства выполнено КТ ОБП, на котором обнаружен изоденсивный субкапсулярный очаг в среднем сегменте левой почки в области задней губы размерами 10 × 12 мм с нечетким контуром, накапливающий контраст (рис. 4).

Ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При поступлении проведено обследование в объеме: УЗИ ОБП, рентгенография и КТ ОГК, МРТ ОБП, по данным которых не выявлено патологических изменений, левая почка обычных размеров с ровными контурами, с четкой кортико-медуллярной дифференцировкой, с пострезекционными изменениями в среднем сегменте в области задней губы (рис. 5).

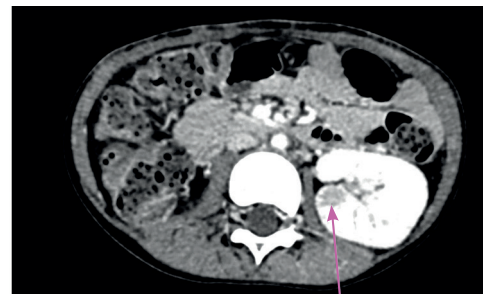


Рис. 4. КТ ОБП (после 6 курсов адъювантной ПХТ). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Изоденсивный субкапсулярный очаг в среднем сегменте левой почки в области задней губы размерами 10 × 12 мм с нечетким контуром, накапливающий контраст, возможно, метастатического характера

Fig. 4. CT of the abdominal space (after 6 courses of adjuvant PCT). In the projection of the bed of the removed right kidney pathological formations are not determined. The isodense subcapsular focus in the middle segment of the left kidney in the region of the posterior lip is 10 × 12 mm in size with an indistinct contour, accumulating contrast, possibly of metastatic nature

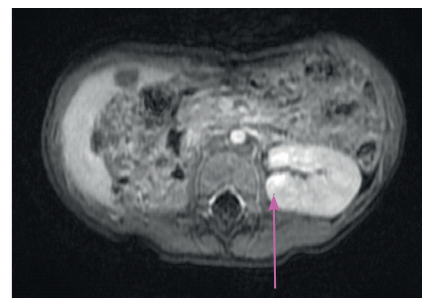


Рис. 5. МРТ ОБП (после 8 курсов адъювантной ПХТ). Дообследование очага левой почки, выявленного на КТ ОБП. В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Пострезекционные изменения — в среднем сегменте левой почки в области задней губы

Fig. 5. MRI of the abdominal space (after 3 courses of adjuvant PCT) follow-up examination hearth of the left kidney, revealed on a computer tomography of the abdominal space. Pathological formations do not occur in the projection of the bed of the removed right kidney. Post-resectional changes — in the middle segment of the left kidney in the region of the posterior lip

Учитывая результаты проведенного обследования, решено воздержаться от повторного оперативного вмешательства. Продолжена специфическая терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для пациентов группы высокого риска по месту жительства.

Для проведения 12-го курса специфической терапии по протоколу SIOP-WT-2001 для больных группы высокого риска и комплексного контрольного обследования после завершения протокольной терапии ребенок госпитализирован в отделение клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

После окончания специфической терапии проведено обследование: УЗИ ОБП, КТ ОГК, МРТ ОБП, сцинтиграфия левой почки, по данным которых в проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются, левая почка с пострезекционными изменениями, функция левой почки сохранена (рис. 6).

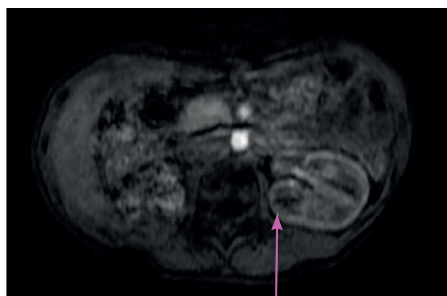


Рис. 6. МРТ ОБП (после окончания специфической терапии). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Левая почка — с пострезекционными изменениями

Fig. 6. MRI of the abdominal space (after the termination of specific therapy). Pathological formations do not occur in the projection of the bed of the removed right kidney. Left kidney — with post-resectional changes

Данных за наличие остаточного образования не выявлено. Констатирован полный ответ на проведенную терапию. На данный момент длительность наблюдения составляет 12 мес.

Обсуждение

Наиболее частый клинический признак опухоли Вильмса — определяемая пальпаторно опухоль в брюшной полости. Однако нефробластома может длительное время протекать бессимптомно. Иногда отмечаются боли в животе. Гематурия может выявляться при микроскопическом исследовании. Гипертензия отмечается приблизительно у 25 % пациентов [3].

В 10 % случаев нефробластома развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами.

Наиболее часто встречающимися пороками развития являются: синдром Беквита—Видемана, синдром Перлмана, синдром Дениса—Драша, WAGR-синдром, синдром Симпсона—Голаби—Бемеля [4, 5].

Одной из морфологических особенностей БН является то, что у одного больного в парных органах могут быть диагностированы различные гистологические варианты опухоли.

Гистологическая характеристика опухоли является, пожалуй, одним из самых главных прогностических факторов при нефробластоме. Выделяют 3 основных типа гистологической картины при нефробластоме: эпителиальный, бластный, стромальный.

Для правильной гистологической верификации опухолевой ткани необходимо оценить только жизнеспособные части опухоли, которые должны составлять более 1/3 всей массы опухоли. По меньшей мере 2/3 массы жизнеспособной опухоли должны соответствовать определенному гистологическому типу (или эпителиальному, или стромальному, или бластемному).

Эпителиальные элементы классифицируются следующим образом:

- каналы — полости, выстланные цилиндрическими эпителиальными клетками, упорядоченно и радиально расположенными вокруг центральной полости; границы клеток острые, они характеризуются базальными, переполненными ядрами;

- розеткообразные структуры — расположенные по кругу опухолевые клетки с удлинёнными яйцевидными ядрами, но без центрального протока;

- папиллярные структуры — продолговатые выросты стромы, покрытые эпителиальными клетками;

- гломерулярные структуры — клубочковидные ткани, состоящие из злокачественных клеток, окруженные хорошо сформированными капсуловидными или довольно плоскими опухолевыми клетками.

Стромальные элементы включают в себя недифференцированные стромальные, миксоидные, фибробластические клетки, гладкие и скелетные мышцы, жировые клетки, хрящевые и остеоидные образования.

Бластемными элементами считаются недифференцированные круглые или удлинённые клетки, которые, как правило, близко расположены друг к другу и не проявляют признаков эпителиальной и/или стромальной дифференциации. Существуют различные модели расположения бластемных клеток, и очень часто можно обнаружить несколько разных моделей в одной и той же опухоли. Они включают в себя диффузные, эмбриональные, узловые и базалоидные модели, однако эта вариативность не имеет никакого прогностического или терапевтического значения.

Следует выделить еще один гистологический тип — смешанный, при котором могут сочетаться 2 или все 3 основных гистологических типа нефробластом, но при этом ни один из жизнеспособных компонентов не является доминирующим.

Также следует выделить регрессивный тип гистологической картины. Данный тип рассматривается как опухоль, у которой изменения, вызванные ХТ, составляют более 2/3 всей массы опухоли.

От 5 до 10 % опухолей Вильмса имеют анаплазию, которая характеризуется наличием нетипичных, полиплоидных, митотических фигур, большого размера ядра и гиперхроматик. Наличие анаплазии считается неблагоприятным фактором в течении нефробластомы. Прогностическое значение анаплазии было впервые выявлено Беквитом и Перлманом, которые провели ретроспективное исследование и показали, что выживаемость выше у пациентов без анаплазии. Эти данные были подтверждены во всех последующих исследованиях Национального общества по изучению нефробластом и Детской онкологической группой. В дальнейшем определение анаплазии было дополнительно уточнено, чтобы указать, является ли анаплазия диффузной или фокальной [6].

Фокальная анаплазия характеризуется наличием четко определенного фокуса в интрааренальной пер-

вичной опухоли, причем признаки анаплазии или ярко выраженной атипии ядер в экстраренальных очагах опухоли отсутствуют.

Анаплазия определяется как диффузная, если присутствует один из следующих признаков:

- анаплазия является нелокализованной и/или выходит за рамки капсулы первоначальной опухоли;
- анапластические клетки присутствуют в интра-ренальных или экстраренальных сосудах, почечной пазухе, экстракапсулярных прорастающих или метастатических очагах;
- анаплазия является фокальной, однако ядерная атипия, по своим признакам похожая на анаплазию (так называемые нестабильные ядерные изменения), присутствует в другом месте опухоли;
- анаплазия, которую трудно четко отграничить от неанапластической опухоли;
- анаплазия, присутствующая в биопсии или другом неполном образце опухоли.

Анаплазия коррелирует с наличием мутации гена *TP53*. В то время как нефробластом без анаплазии практически никогда не содержат мутации этого гена [7, 8].

В соответствии с протоколом SIOP-WT-2001 в лечении моносторонней нефробластомы используется сочетание 3 методов: хирургического, лучевого и химиотерапевтического.

Однако не существует единого представления о лечении БН. Одной из основных причин является небольшое число наблюдений у авторов в связи с редкостью данного заболевания.

Р. Ehrlich et al. представили первое проспективное исследование по лечению БН на большой когорте больных ($n = 208$) [9]. В оценку были включены 189/208 пациентов. Исследователи использовали индукционную ПХТ 3 препаратами (винкристин, дактиномицин, доксорубин) в течение 6 или 12 нед. Четырехлетняя общая выживаемость составила 94,9 %, безрецидивная выживаемость — 82,1 %.

По данным авторов, у 23 пациентов развился рецидив заболевания, у 7 — прогрессия заболевания.

После индукционной ХТ 163 (84,0 %) исследуемых из 189 прошли хирургическое лечение по меньшей мере одной почки. У 39 % всех больных сохранены части обеих почек. Хирургические подходы включали: одностороннюю общую туморнефроуретерэктомию с контралатеральной частичной нефрэктомией (48 %), двустороннюю частичную туморнефроуретерэктомию (35 %), одностороннюю общую туморнефроуретерэктомию (10,5 %), одностороннюю частичную туморнефроуретерэктомию (4 %) и двустороннюю общую туморнефроуретерэктомию (2,5 %).

Этот подход к лечению, включающий стандартизованную предоперационную ХТ 3 препаратами и хирургическую резекцию в течение 12 нед после постановки диагноза, улучшил бессобытийную выживаемость и общую выживаемость у пациентов с билатеральным поражением почек.

Выводы

БН регистрируется от 4 до 10 % среди всех случаев нефробластом у детей. Согласно протоколу SIOP-WT-2001 в лечении нефробластомы используются 3 основных метода лечения: ПХТ, хирургическое вмешательство, ЛТ. Однако до сих пор нет единого алгоритма в выборе предоперационной ХТ, количестве, сроках, объеме хирургического вмешательства при БН. Описанный клинический случай подчеркивает необходимость дальнейших многочисленных исследований для выработки единой стратегии диагностики и лечения данной нозологии.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

Данная статья стала победителем Конкурса на получение тревел-гранта IX Межрегионального совещания НОДГО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Erginel B., Vural S., Akin M. et al. Wilms' tumor: a 24-year retrospective study from a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(5):409–14. doi: 10.3109/08880018.2014.930767.
2. Hoffer F.A. Magnetic resonance imaging of abdominal masses in the pediatric patient. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):212–23. PMID: 16152736.
3. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Детская онкология. Национальное руководство. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. 684 с. [Aliev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova S.A. Pediatric oncology. National guidelines. M.: Publishing group RONTs, *Practicheskaya meditsina*, 2012. 684 p. (In Russ.)].
4. Peres E.M., Savasan S., Cushing B. et al. Chromosome analyses of 16 cases of Wilms tumor: different pattern in unfavorable histology. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(1):66–70. PMID: 14697643.
5. Perotti D., Mondini P., Terenziani M. et al. *WT1* gene analysis in sporadic early-onset and bilateral wilms tumor patients without associated abnormalities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):197–201. PMID: 15838390.
6. Faria P., Beckwith J.B., Mishra K. et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor-new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996;20(8):909–20. PMID: 8712292.
7. Bardeesy N., Falkoff D., Petruzzi M.J. et al. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 1994;7(1):91–7. doi: 10.1038/ng0594-91.
8. Breslow N., Sharples K., Beckwith J.B. et al. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991;68(11):2345–53. PMID: 1657352.
9. Ehrlich P., Chi Y.Y., Chintagumpala M.M. et al. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. *Ann Surg* 2017;266(3):470–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000002356.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2018. Принята в печать: 25.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2018. Accepted for publication: 25.03.2018.

**Уважаемые коллеги!**

В вышедших в 2017 г. выпусках рубрики «Страничка медицинской сестры» мы разобрали типичные ошибки, которые могут возникать в работе медицинской сестры. В редакцию начали поступать вопросы, ответы на которые мы начинаем публиковать с этого номера. В данном выпуске на 2 вопроса специалистов из Курской области отвечает ведущая рубрики – **Ольга Владимировна Пименова**, главная медицинская сестра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ответы на вопросы читателей**О.В. Пименова***ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1**Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова olga.pimenova@fccho-moscow.ru***Answers to readers' questions****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***Вопрос**

Уточните, пожалуйста, список препаратов, ошибочное введение которых наиболее опасно? Какие меры необходимо принять по предупреждению возможных ошибок?

Ответ

Любой лекарственный препарат, введенный не по назначению врача (ошибочно), опасен. 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;
- уточните у врача, если не уверены в записи и (или) разведении лекарственного препарата;
- идентифицируйте пациента;
- при возникновении сомнений в процессе выполнения врачебных назначений, остановитесь. Еще раз внимательно проверьте назначение!
- во время и после введения лекарственного препарата контролируйте самочувствие пациента.

Вопрос

Что такое система «безведерной уборки»? Удобен ли этот подход, и какие преимущества он дает?

Ответ

«Безведерная уборка» или обработка пола методом предварительной подготовки моющих насадок (мопы) — вид профессиональной уборки, применяемый для обработки помещений с большой площадью, с использованием специального уборочного оборудования. Основу системы «безведерной уборки» составляет комплексная тележка, которая предназначена для транспортировки необходимого количества моющих насадок (из расчета 1 насадка на 20 м² обрабатываемой площади). Тележка вмещает несколько контейнеров и поддонов, с помощью которых транспортируются мопы для мытья полов, ванна с дезинфицирующим средством, салфетки для протирки поверхностей, мешок для сбора использованных мопов и салфеток. При этом полы и другие обрабатываемые поверхности остаются практически сухими.



Рис. 1. До введения «безведерной уборки»

Fig. 1. Before the introduction of "no-clean harvesting"

Грязные, использованные моющие элементы складываются в мешок без контакта с чистыми насадками, поверхностями и руками персонала.

В завершении уборки уборочная тележка и инвентарь дезинфицируются, mopы и салфетки проходят обработку в стиральной машине с использованием специального моющего средства.

Регулярный эпидемиологический контроль, проводимый в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, подтверждает эффективность внедренного метода профессиональной системы уборки помещений



Рис. 2. После введения «безведерной уборки»

Fig. 2. After the introduction of "no-clean harvesting"

и его экономичность. Кроме того, применение метода «безведерной уборки» позволяет предотвратить перенос микробной среды из одного помещения в другое, снизить нагрузку на персонал и повысить производительность труда работников, занятых в процессе уборки (Подробнее: <https://www.zdrav.ru/question/3962772345-qqess1-15-m12-metod-bezvedernoy-uborki>).

Пример организации «безведерной уборки» в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в формате «до и после» представлен на рис. 1 и 2.

Статья поступила в редакцию: 15.03.2018. Принята в печать: 26.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 15.03.2018. Accepted for publication: 26.03.2018.

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие коллеги!

В рубрике «Дискуссионный клуб» мы вновь возвращаемся к проблеме радиофобии – боязни отдаленных последствий, таких как повышенный риск развития злокачественных новообразований, лучевой нагрузки при проведении диагностических исследований, например компьютерной томографии.

Этой темы на страницах нашего журнала мы уже касались (№ 1 и № 2 за 2017 г.). Однако данная проблема все еще остается актуальной. Она по-прежнему волнует и врачебную, и родительскую аудиторию.

По материалам статьи «Ионизирующее излучение при компьютерной томографии против анестезии для проведения магнитно-резонансной томографии у младенцев и детей: обеспечение безопасности пациента»*

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

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

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская shamanskaya.tatyana@gmail.com

On the article “Ionizing radiation from computed tomography versus anesthesia for magnetic resonance imaging in infants and children: patient safety considerations”

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

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

Последние достижения в области аппаратов и методик для компьютерной томографии (КТ) позволяют получить изображения хорошего качества за более короткие сроки исследования и с более низким уровнем лучевой нагрузки.

В обзоре, опубликованном M. Callahan et al. в журнале “Pediatric Radiology” в 2018 г., сопоставляются потенциальные риски, которым подвергается пациент при проведении КТ без анестезии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с длительной анестезией.

Достаточно долгое время в медицинской литературе ведутся дискуссии о влиянии ионизирующего излучения на здоровье человека. Особенное внимание уделяется детской популяции. В педиатрической практике остаются достаточно консервативные подходы к выбору метода визуализации при инициальном обследовании, а также при динамическом наблюдении за пациентами с установленным диагнозом,

Достаточно долгое время в медицинской литературе ведутся дискуссии о влиянии ионизирующего излучения на здоровье человека. Особенное внимание уделяется детской популяции. В педиатрической практике остаются достаточно консервативные подходы к выбору метода визуализации при инициальном обследовании, а также при динамическом наблюдении за пациентами с установленным диагнозом,

* Статья опубликована в журнале “Pediatric Radiology”: Callahan M.J., MacDougall R.D., Bixby S.D. et al. Ionizing radiation from computed tomography versus anesthesia for magnetic resonance imaging in infants and children: patient safety considerations. *Pediatr Radiol* 2018;48(1):21–30. doi: 10.1007/s00247-017-4023-6.

требующими регулярного выполнения КТ или МРТ для контроля патологического процесса.

Современные методики КТ включают интерактивные алгоритмы реконструкции изображений, при использовании которых удается снизить лучевую нагрузку в ряде случаев до 50 %. Исследования могут проводиться в более короткие сроки (в течение нескольких минут), и для некоторой категорий больных возможно выполнение исследований без анестезии. В то же время выполнение МРТ занимает более значительное время (15–30–60 мин), что требует проведения длительной анестезии.

При использовании анестезии возможно развитие как ранних нежелательных побочных явлений (нарушение функции дыхания и сердечно-сосудистой деятельности), так и отдаленных последствий в виде нарушения нейрокогнитивных функций. В последнее время также поднимается вопрос о нежелательных последствиях для организма, связанных с введением контрастного препарата при проведении МРТ, обусловленного отложением гадолиния в клетках головного мозга. Однако это сложный и дискуссионный вопрос, требующий дальнейшего наблюдения, сбора информации и анализа.

Мы согласны с авторами цитируемой статьи, что при выборе метода визуализации (КТ или МРТ), осо-

бенно при динамическом наблюдении за пациентами с онкологическим диагнозом (в частности, с нейробластомой (НБ)), необходимо принятие совместного решения с врачами-детскими онкологами, специалистами службы визуализации, родителями больного.

Выбор метода исследования у пациентов с НБ будет зависеть от возраста ребенка, соматического статуса и сопутствующей патологии, локализации опухоли и группы риска.

Так, предпочтение в сторону МРТ отдается при паравертебральной локализации опухоли, при распространении опухоли в спинномозговой канал, для исключения метастатического поражения головного мозга при распространенных стадиях заболевания, подтверждении костномозгового поражения.

У пациентов с НБ группы высокого риска, которым требуется выполнение МРТ с длительным наркозом, при наличии современных аппаратов КТ авторы статьи отдают предпочтение именно КТ.

В любом случае необходимо четкое понимание преимуществ того или иного метода визуализации, при этом нужно учитывать «оптимизацию изображения» и относительный риск нежелательных побочных явлений, которые могут развиваться у маленького пациента.

Статья поступила в редакцию: 20.02.2018. Принята в печать: 22.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 20.02.2018. Accepted for publication: 22.03.2018.

Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой

Г.Б. Сагоян, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Н.А. Большаков,
Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

В статье представлен случай развития поражения костной ткани как проявление токсичности на фоне проведения дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой у пациента с нейробластомой (НБ) группы высокого риска. Данный клинический пример представляет собой интерес как модель дифференциального диагноза метастатического поражения костной ткани у пациентов с диссеминированной НБ и редкого варианта костной токсичности на фоне проведения специфической терапии.

Ключевые слова: нейробластома, дети, 13-цис-Ретиноевая кислота, костные метастазы, скинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-60-65

The case of development of bone toxicity, simulating a relapse of the underlying disease, in a child with neuroblastoma on the background of therapy with 13-cis-Retinoic acid

G.B. Sagoyan, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, N.A. Bolshakov, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar, 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

The article presents a case of development of bone tissue damage as a manifestation of toxicity against the background of differentiation therapy of 13-cis-Retinoic acid in a patient with neuroblastoma (NB) of a high-risk group. This clinical example is of interest as a model of a differential diagnosis of metastatic osseous lesion in patients with disseminated NB and a rare variant of bone toxicity during specific therapy.

Key words: neuroblastoma, children, 13-cis-Retinoic acid, bone metastases, scintigraphy with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. Она характеризуется высоким уровнем спонтанной и индуцированной дифференцировки [1]. Это свойство легло в основу внедрения в терапию индукторов дифференцировки клеток НБ. Одним из таких индукторов, использующихся с 1990-х годов в протоколах терапии для пациентов с НБ, относящихся к группам с неблагоприятным прогнозом, является 13-цис-Ретиноевая кислота (13-цис-РК) [2].

В данной статье представлен клинический случай развития костной токсичности на фоне применения 13-цис-РК у пациента с 4-й стадией НБ и метастатическим поражением костей и костного мозга, что потребовало проведения дифференциального диагноза в целях исключения метастатического рецидива заболевания.

Клинический случай

Мальчик А., в возрасте 4 лет установлен клинический диагноз: нейробластома забрюшинного простран-

ства справа, 4-я стадия (метастатическое поражение костного мозга, костей скелета).

Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (ОБП), по данным которой выявлено объемное образование забрюшинного пространства размерами $8 \times 8 \times 12$ см ($V = 399 \text{ см}^3$) (рис. 1).

Метастатическое поражение костного мозга было подтверждено морфологическим исследованием пунктата из 4 точек. Поражение костей было визуализировано при выполнении скинтиграфии с бисфосфонатами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (накопление радиофармпрепарата (РФП) в подвздошных костях).

Скинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) на момент постановки диагноза не выполнялась по техническим причинам. Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* не выявило амплификации гена MYCN.

С учетом возраста и стадии заболевания пациент был стратифицирован в группу высокого риска и получал терапию в соответствии с протоколом NB-2004.



Рис. 1. МРТ ОБП. На МР-изображении определяется объемное образование забрюшинного пространства размерами $8 \times 8 \times 12$ см ($V = 399$ см³). Контуры образования довольно четкие, бугристые. Образование неоднородное по структуре — с участками гиподенсивной плотности и обызвествлениями, неравномерно накапливает контрастный препарат, преимущественно по периферии. Данное объемное образование охватывает аорту, чревный ствол, оттесняет вправо нижнюю полую вену. В толще объемного образования проходят сосуды правой почечной ножки

Fig. 1. MRI of the abdominal cavity organs. The MR-image shows the volume formation of the retroperitoneum with dimensions $8 \times 8 \times 12$ cm ($V = 399$ cm³). The outlines of formation are clearly outlined, bosselated. The formation is heterogeneous in structure — with areas of hypodense density and calcifications, unevenly accumulates a contrast agent, mainly along the periphery. This voluminous formation covers the aorta, the celiac axis, sidelining the lower vena cava to the right. In the thickness of the volumetric formation pass the vessels of the right renal pedicles

В рамках протокола ребенку проведено 6 курсов индукционной терапии (курсы N5 — винкристин, цисплатин, этопозид; N6 — винкристин, ифосфамид, дакарбазин, доксорубицин). После 2-го курса терапии проведено контрольное обследование, по данным которого отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема первичной опухоли до размеров $6,1 \times 7 \times 8,3$ см ($V = 184,2$ см³) (рис. 2), а также санации костного мозга. После 5-го курса ПХТ проведено хирургическое вмешательство в объеме удаления опухоли забрюшинного пространства, осложнившееся повреждением почечных сосудов и потребовавшее выполнения нефрэктомии справа. Контрольное обследование перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), включающее скинтиграфию с ¹²³I-МИБГ, продемонстрировало достижение очень хорошего частичного ответа в соответствии с международными критериями оценки ответа у пациентов с НБ (рис. 3). В дальнейшем была проведена высокодозная терапия (режим кондиционирования — карбоплатин, этопозид, мелфалан) и ауто-ТГСК, облучение на ложе первичной остаточной опухоли в дозе 21 Гр. В сроки, предусмотренные протоколом, начато проведение дифференци-

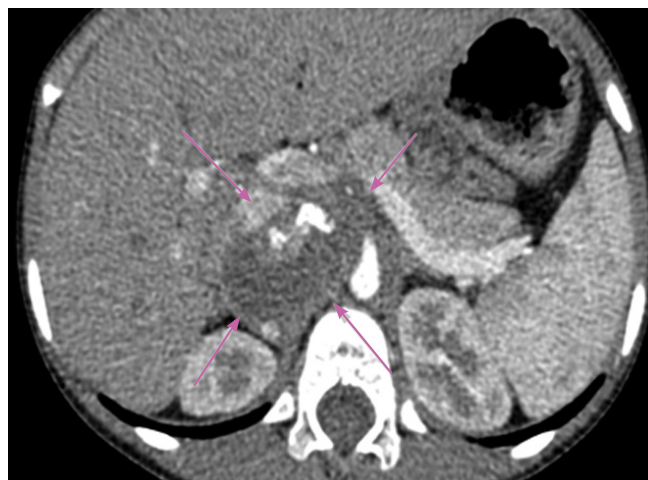


Рис. 2. Компьютерная томография (КТ) ОБП после 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ). На КТ-изображении отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров объемного образования забрюшинного пространства с $8 \times 8 \times 12$ см ($V = 399$ см³) до $6,1 \times 7 \times 8,3$ см ($V = 184,2$ см³)

Fig. 2. CT of the abdominal organs after 2 courses of polychemotherapy. The CT image shows a positive dynamic in the form of a decrease in the size of the volume formation of the retroperitoneal space with $8 \times 8 \times 12$ cm ($V = 399$ cm³) to $6.1 \times 7 \times 8.3$ cm ($V = 184.2$ cm³)

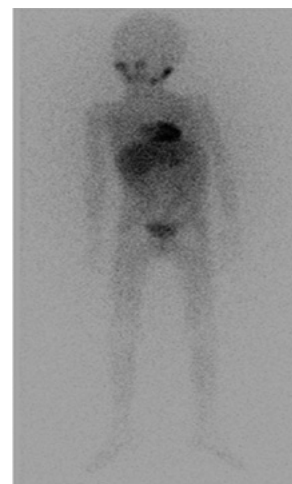


Рис. 3. Скинтиграфия с МИБГ (планарные изображения). На момент исследования аномальных очагов накопления МИБГ в костной системе не выявлено, определяется физиологическое (слюнные железы, миокард, печень) распределение РФП

Fig. 3. Scintigraphy with MIBG (sweep scan). At the time of the research, the abnormal foci of accumulation of MYBG in the bone system were not detected, the physiological (sialaden, myocardium, liver) distribution of the radiopharmaceutical

ровочной терапии 13-цис-РК в дозе 160 мг/м² в течение 14 дней (интервал между курсами — 14 дней).

После 6-го курса терапии 13-цис-РК у ребенка без видимой причины и указаний на травму отмечено появление болезненности в области левой голени. Проведены рентгенография и КТ пораженной области, выявлено

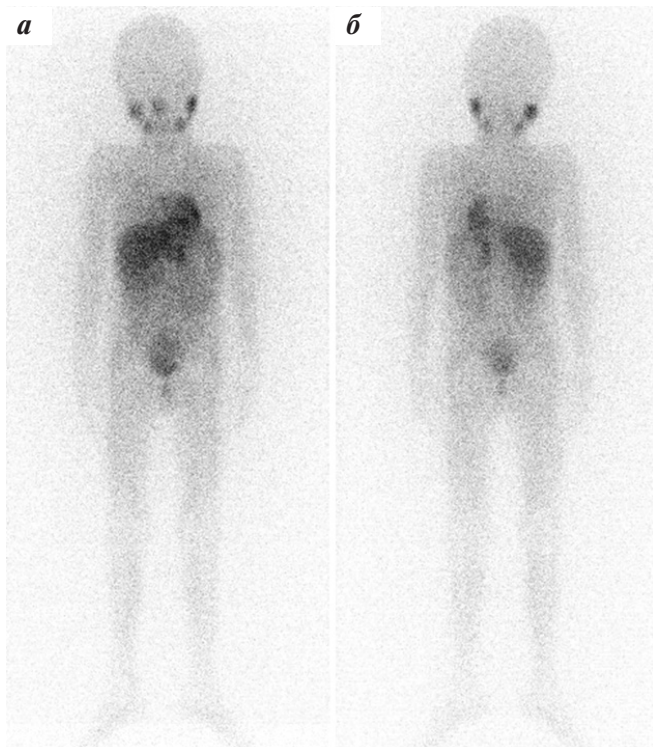


Рис. 4. Сцинтиграфия с МИБГ для исключения метастазов (планарные изображения): а — вид спереди; б — вид сзади. На сцинтиграммах всего тела очагов аномального накопления МИБГ не выявлено

Fig. 4. Scintigraphy with MIBG to exclude metastases (sweep scan): а — front view; б — rear view. Scintigrams of the whole body of foci of abnormal accumulation of MIBG were not detected

неоднозначное образование левой большеберцовой кости, накапливающее контрастный препарат при КТ. По данным сцинтиграфии с бисфосфонатами, мечеными ^{99m}Tc , отмечено накопление РФП в данной зоне. Уровень нейронспецифической енолазы (NSE) оставался в норме.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ребенку проведено комплексное обследование для исключения прогрессирования заболевания: мультиспиральная КТ (МСКТ) органов грудной клетки и ОБП, МРТ голени, сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ (рис. 4).

По результатам проведенного обследования убедительных данных за прогрессирование основного заболевания не получено.

На выполненной МРТ голени в проксимальном эпифизе левой большеберцовой кости определялась зона измененного МР-сигнала, общим размером до 6 см (вертикальный), на фоне которого в верхней трети большеберцовой кости (ближе к метадиафизу) выявлялся участок консолидации размером до 2 см, в области участка консолидации определялась нечеткость кортикального слоя латеральной поверхности большеберцовой кости (рис. 5).

Ребенку выполнена открытая биопсия патологического очага. По результатам гистологического исследования данных за метастатическое поражение в пределах доставленного материала не получено.

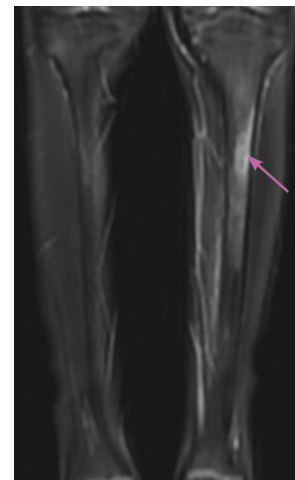


Рис. 5. МРТ голени (вид сзади). В эпифизе левой большеберцовой кости определялся участок измененного МР-сигнала, общим размером до 6 см, на фоне которого в верхней трети большеберцовой кости (ближе к метадиафизу) выявлялся участок консолидации размером до 2 см. В области участка консолидации видна локальная нечеткость кортикального слоя латеральной поверхности большеберцовой кости

Fig. 5. MRI of the shins (rear view). In the epiphysis of the left tibia, the site of the altered MR-signal was determined, with a total size of up to 6 cm, during which in the upper third of the tibia (closer to the meta-diaphysis) reveals a consolidation site up to 2 cm in size. In the region of the consolidation site, a local unclearness of the cortical layer of the lateral surface of the tibia was identified

Таким образом, данный патологический очаг был расценен как токсическое действие 13-цис-РК на костную ткань. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан по месту жительства для продолжения лечения. После предусмотренного протоколом NB-2004 3-месячного перерыва была продолжена терапия 13-цис-РК, суммарно проведено 9 курсов. На фоне продолжения лечения дополнительных проявлений костной токсичности отмечено не было. Контрольное обследование перед снятием с терапии показало полный ответ по основному заболеванию.

В настоящее время длительность наблюдения составила 60 мес. Сохраняется ремиссия по основному заболеванию.

Обсуждение

НБ — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы, на ее долю приходится 7–8 % всех злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–14 лет [1, 3].

Известно, что у пациентов с 4-й стадией заболевания при лечении стандартными дозами химиопрепаратов 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 10 % [4], но если на этапе консолидации применить высокодозную ПХТ с ауто-ТГСК, 5-летняя безрецидивная выживаемость возрастает до 30–40 % [5, 6]. Рецидив основного заболевания раз-

живается в течение первых 5 лет от момента постановки диагноза у 45–60 % больных с 4-й стадией НБ за счет сохраняющейся остаточной популяции опухолевых клеток, рассматривающейся как минимальная остаточная болезнь [7]. В связи с этим постконсолидационная терапия, направленная на элиминацию остаточной популяции опухолевых клеток, представляется чрезвычайно важным компонентом мультимодальной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска [6, 8]. В исследовании CCG-3891 применение 13-цис-РК у больных НБ группы высокого риска после окончания курсов ПХТ и ауто-ТГСК привело к увеличению 3-летней бессобытийной выживаемости (46 % против 29 %; $p = 0,027$) [6].

13-цис-РК воздействует на остаточную популяцию опухолевых клеток и при достижении необходимой концентрации в плазме крови (2 мкмоль и более) приводит к прекращению деления опухолевых клеток. Данная концентрация может быть достигнута при использовании высоких доз препарата 160 мг/м²/сут в 2 приема в течение 14 дней (1 курс) [9].

Учитывая, что до 40 % случаев НБ возникает у детей первого года жизни [3], а также принимая во внимание отсутствие лекарственной формы 13-цис-РК для детей раннего возраста, применение препарата в данной возрастной категории приводит к необходимости извлечения действующего вещества из капсул и потере части активного вещества. Таким образом, должная концентрация препарата в плазме крови может быть не достигнута [10], что требует терапевтического мониторинга уровня 13-цис-РК для коррекции дозы препарата в целях достижения желаемой концентрации.

Отмечено, что одними из основных побочных эффектов высоких доз 13-цис-РК являются гиперкальциемия [8, 11, 12], сухость кожных покровов с элементами шелушения и гиперемии, сухость слизистых оболочек, гипертриглицеридемия [9, 11]. Терапия 13-цис-РК требует проведения динамического мониторинга биохимических показателей крови (кальций, креатинин, триглицериды) в целях раннего выявления лабораторных маркеров токсичности препарата, что чрезвычайно важно для исключения прерывания курса лечения из-за развития выраженных побочных эффектов препарата. Своевременное выявление лабораторных маркеров токсичности может требовать проведения соответствующего лечения, например инфузионной терапии и введения бисфосфонатов при развитии гиперкальциемии.

В литературе описаны и более редкие осложнения в виде поражения костной ткани с формированием остеофитов и локального отека костного мозга [11, 13]. Гиперостозы и энтезопатии являются наиболее распространенными костными поражениями [11, 14].

К другим токсическим проявлениям 13-цис-РК на костную ткань являются боли в костях, суставах,

преждевременное закрытие зон роста, истончение трубчатых костей, приводящее к хрупкости, переломам и замедленной их консолидации [11].

Изменения в костной ткани, возникающие на фоне приема 13-цис-РК, вероятно, связаны с увеличением ее резорбции. Так, было показано, что *in vitro* 13-цис-РК стимулирует остеокластическую резорбцию кости у мышей [15], одновременно стимулируя остеобластную дифференцировку незрелых преадипоцитов [16].

Остеопоротические изменения могут быть выявлены при проведении сцинтиграфии и иногда приняты за метастатическую прогрессию заболевания. Однако подобные изменения, как и в описанном нами случае, должны трактоваться с большой осторожностью и нуждаются в проведении дополнительных обследований. Изменения в костной ткани у пациентов с НБ группы высокого риска на этапе проведения дифференцировочной терапии требуют дифференциальной диагностики между рецидивом НБ и побочными эффектами 13-цис-РК и других видов лечения (таблица).

В представленном нами клиническом примере развитию костной токсичности могло способствовать нарушение фосфорно-кальциевого обмена как проявление нарушения функции единственной почки у пациента после нефрэктомии, что требует совместного ведения данной категории больных специалистами разного профиля, включая нефролога, эндокринолога, ортопеда, и мониторингирования функции внутренних органов в динамике для раннего выявления патологических нарушений.

Выводы

Применение производных витаминов А (ретиноиды) занимает важное место в современных протоколах мультимодальной терапии пациентов с НБ группы высокого риска.

Однако на фоне приема 13-цис-РК в рамках дифференцировочной терапии отмечено развитие острой и хронической токсичности, одним из проявлений которой является повреждение костной ткани, что особенно важно учитывать у пациентов раннего возраста.

Таким образом, с одной стороны, требуется мониторинг изменений со стороны костной системы у больных, получивших терапию ретиноидами (наблюдение ортопеда, эндокринолога), учета развившихся ранее осложнений на фоне проведения комплексной терапии, с другой стороны, необходимо проведение дифференциального диагноза с метастатическим поражением костей скелета у пациентов с НБ группы высокого риска для исключения рецидива заболевания. В этих случаях следует выполнить сцинтиграфию с ¹²³I-МЙБГ, сцинтиграфию с бисфосфонатами, меченными ^{99m}Tc, морфологическое исследование костного мозга, визуализацию (КТ и МРТ) и в ряде случаев биопсию выявленных изменений.

Сравнение клинических, лабораторных, визуализационных изменений при метастатическом поражении костей при НБ и проявлении костной токсичности 13-цис-РК

Comparison of clinical, laboratory, visualization changes in metastatic bone lesions with neuroblastoma and the manifestation of bone toxicity of 13-cis-retinoic acid

Показатель	Рецидив НБ с поражением костей/костного мозга	Костная токсичность 13-цис-РК	Indicant	Exacerbation NB with the bone disorder/bone marrow	Bone toxicity 13-cis-RA
Боли в костях, суставах	Да	Да	Bones and joints pains	Yes	Yes
Кальций	В пределах нормы	+/- гиперкальциемия	Calcium	Within normal limits	+/- hypercalcemia
Лактатдегидрогеназа	Повышенный	В пределах нормы	Lactate dehydrogenesis	Increased	Within normal limits
NSE	Повышенный	В пределах нормы	NSE	Increased	Within normal limits
Метаболиты катехоламинов мочи	Повышены	В пределах нормы	Metabolites of the catecholamine of urine	Increased	Within normal limits
Костный мозг	Поражен, выявлены атипичные клетки	Не поражен	Bone marrow	Affected, atypical cells are revealed	Not affected
МСКТ/МРТ пораженной области	Остеолитические очаги, участки измененного МР-сигнала	Остеолитические очаги, участки измененного МР-сигнала	MSCT/MRT of the affected region	Osteogenic foci, locus of the modified MR-signal	Osteogenic foci, locus of the modified MR-signal
Сцинтиграфия с технецием	Накопление РФП	+/- накопление РФП	Scintigraphy with the technecium	RPh accumulation	+/- RPh accumulation
Сцинтиграфия с МИБГ	Накопление РФП, свидетельствующее о метастатическом процессе в костях	Отсутствие накопления РФП	Scintigraphy with the MIBG	RPh accumulation, evidences the metastatic disease in the bones	Absence of the RPh accumulation
Биопсия образования	Неопластический процесс	Отсутствие данных за неопластический процесс	A biopsy of the mass	Neoplastic process	Absence of data for the neoplastic process

Необходимо внедрение в практику терапевтического мониторинга уровня 13-цис-РК в плазме крови у детей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии для оптимизации терапии путем коррекции дозирования препарата в целях достижения желаемых концентраций и раннего выявления и купирования осложнений на фоне высокого уровня препарата в плазме крови.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду редкости токсического действия 13-цис-РК на костную ткань, что у пациентов с распространенными стадиями НБ требует в пер-

вую очередь исключения прогрессии/рецидива заболевания.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

В 2018 г. планируется проведение I–II фазы открытого рандомизированного исследования по оценке биодоступности и фармакокинетики жидкой формы 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов в возрасте от 0 до 21 года с диагнозом «нейробластома» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03291080). Критерием включения будет являться необходимость проведения пациенту не менее 2 курсов терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. В рамках исследования будет проведен сравнительный анализ биодоступности и фармакокинетики 2 форм для перорального приема 13-цис-Ретиноевой кислоты – капсульной и жидкой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A. et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. (eds.). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD; 1999. Pp. 65–72.
2. Peinemann F., van Dalen E.C., Enk H., Berthold F. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2017;8:CD010685. doi: 10.1002/14651858.CD010685.pub3.
3. Spix C., Pastore G., Sankila R. et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
4. Kushner B.H., LaQuaglia M.P., Bonilla M. A. et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. J Clin Oncol 1994;12(12):2607–13. doi: 10.1200/JCO.1994.12.12.2607
5. Seeger R.C., Reynolds C.P. Neuroblastoma. In: Bone Marrow Transplantation. Edited by S.J. Forman, K.G. Blume, E.D. Thomas. Cambridge, England: Blackwell, 1994. Pp. 814–826.
6. Matthay K.K., Vallabhan I.G., Seeger R.S. et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 1999;341(16):1165–73. doi: 10.1056/NEJM199910143411601.
7. Ikeda H., August C.S., Goldwein J.W. et al. Sites of relapse in patient with neuroblastoma following bone marrow transplantation in relation to preparatory "debulking" treatments. J Pediatr Surg 1992;27(11):1438–41. PMID: 1479507.
8. Villablanca J.G., Khan A.A., Avramis V.I. et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1995;13(4):894–901. doi: 10.1200/JCO.1995.13.4.894.
9. Gota V., Chinnaswamy G., Vora T. et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of 13-cis retinoic acid in Indian high-risk neuroblastoma patients. Cancer Chemother Pharmacol 2016;78(4):763–8. doi: 10.1007/s00280-016-3126-3.
10. Matthay K.K. Targeted isotretinoin in neuroblastoma: kinetics, genetics, or absorption. Clin Cancer Res 2013;19(2):311–3. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3313.
11. Cross S.F., Pozza L.D., Munns C.F. Hypercalcemia and osteoblastic lesions induced by 13-cis-retinoic acid mimicking relapsed neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2009;53(4):666–8. doi: 10.1002/pbc.22052.
12. Marabelle A., Sapin V., Rousseau R. Hypercalcemia and 13-cis-retinoic acid in post-consolidation therapy of neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):280–3. doi: 10.1002/pbc.21768.
13. DiGiovanna J.J. Isotretinoin effects on bone. J Am Acad Dermatol 2001;45(5):S176–82. doi: 10.1067/mjd.2001.113721.
14. Atalay A., Altaykan A., Ergin G., Kutsal Y.G. Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long-term oral Isotretinoin therapy. Rheumatol Int 2004;24(5):197–300. doi: 10.1007/s00296-003-0391-3.
15. van Beek E., Löwik C., Karperien M., Papapoulos S. Independent pathways in the modulation of osteoclastic resorption by intermediates of the mevalonate biosynthetic pathway: The role of the retinoic acid receptor. Bone 2006;38(2):167–71. doi: 10.1016/j.bone.2005.08.011.
16. Suillington J., Choy L., Derynck R. Bone morphogenetic protein and retinoic acid signaling cooperate to induce osteoblast differentiation of preadipocytes. J Cell Biol 2002;159(1):135–46. doi: 10.1083/jcb.200204060.

Статья поступила в редакцию: 10.01.2018. Принята в печать: 18.02.2018.

Article was received by the editorial staff: 10.01.2018. Accepted for publication: 18.02.2018.

ОТ РЕДАКЦИИ



В нашей постоянной рубрике «Те, кто сильнее нас» мы продолжаем публикацию рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований. В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта. Ведущая рубрики по публикации данных рекомендаций – ученый секретарь Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева к.м.н. Гузель Маратовна Муфтахова. Экспертами выступают ведущие специалисты Центра по конкретным направлениям.



Эксперт в области заболеваний желудочно-кишечного тракта **Елена Владимировна Костырко** – врач-гастроэнтеролог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в 2012 г. с отличием окончила ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по специальности «педиатрия». Основным научным направлением работы Елены Владимировны является клинико-патогенетическое обоснование схем лечения аутоиммунного гепатита у детей. Е.В. Костырко является автором 8 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях. Елена Владимировна – член Европейского общества по изучению печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, проходила обучение в рамках сертификационных клинических школ по гепатологии Европейской ассоциации по изучению болезней печени: Москва, 2015 г.; Женева, 2016 г.; Париж, 2016 г.

«Известно, что у детей, столкнувшихся с онкологическим заболеванием и перенесших успешное лечение, в дальнейшем могут возникать связанные с этим патологические состояния, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта. Создание четких и лаконичных рекомендаций позволит родителям обеспечить профилактику развития заболевания, а при появлении первых же симптомов обратиться за необходимой медицинской помощью. По моему мнению, данные рекомендации могут быть полезны родителям пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, а также педиатрам и гастроэнтерологам, которые могут использовать их в процессе работы с такими детьми».

Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы желудочно-кишечного тракта)*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Е.В. Костырко

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова guzel.muftakhova@fnkc.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у пациентов, перенесших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны ЖКТ, их лечение и профилактика. Отдельно проанализирован вопрос органоспецифического поражения печени, включая гепатиты В и С.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, дети, злокачественное новообразование, печень, гепатит

Late effects of antitumor treatment from gastrointestinal tract (delayed influence of antitumor treatment on gastrointestinal tract organs)*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, E.V. Kostyrko

This work is focused on the analysis of problems associated with the state of the gastrointestinal tract (GI tract) in patients who underwent a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of development of pathological changes on the part of the GI tract, their treatment and prevention are described. Separately, the question of organ-specific liver damage, including hepatitis B and C examined.

Key words: gastrointestinal tract, children, malignant neoplasm, liver, hepatitis

Состояние желудочно-кишечного тракта после лечения онкологического заболевания в детстве

Лечение онкологического заболевания в детстве может привести к различным проблемам с кишечником или другими отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Что нужно знать о ЖКТ, чтобы вовремя распознать симптомы заболевания и сохранить нормальную работу пищеварительной системы?

Как работает желудочно-кишечный тракт?

ЖКТ, или пищеварительная система, является системой органов, расщепляющих (переваривающих) съеденную нами пищу. Это позволяет нашему организму использовать еду, чтобы строить и питать клетки организма, обеспечивая их энергией.

Какие проблемы с желудочно-кишечным трактом могут быть после лечения онкологического заболевания в детстве?

Проблемы зависят от вида проводимой терапии. Как правило, проблемы ЖКТ, возникающие после лечения онкологического заболевания в детстве, связаны с хирургическим лечением и лучевой терапией

(ЛТ). Последствия зависят от области оперативного вмешательства, а также дозы и области ЛТ.

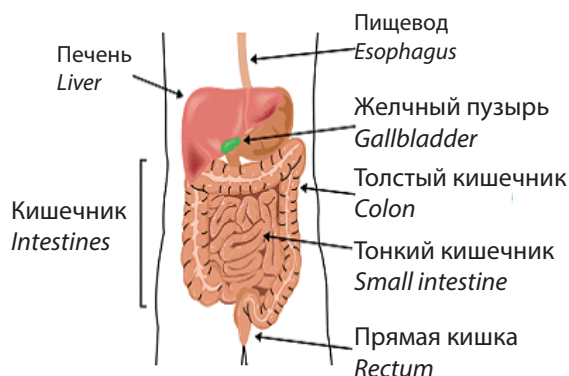
Среди основных проблем можно выделить следующие:

- **кишечная непроходимость** (закупорка кишечника) — высокий риск у пациентов, получавших комбинацию ЛТ и хирургического вмешательства на брюшной полости;
- **стриктура пищевода** (рубцевание и сужение части пищеварительной трубки, которая соединяет ротовую полость с желудком) — обычно возникает в результате проведения ЛТ и может привести к проблемам с глотанием;
- **камни в желчном пузыре** (твердые отложения холестерина или солей кальция, которые образуются в желчном пузыре или желчных протоках) — риск их возникновения выше у пациентов, которые получали ЛТ на область брюшной полости;
- **фиброз печени или цирроз** (замещение печеночных клеток соединительной тканью) — повышенный риск возникновения у пациентов, получавших ЛТ на область брюшной полости, и у людей с хронической инфекцией печени (гепатитами);

* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлялся согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

• **хронический энтероколит** (воспаление кишечника, которое может проявляться хронической диареей и болями в животе) — высокий риск у пациентов после ЛТ на область брюшной полости и малого таза;

• **колоректальный рак** (рак толстой кишки) — высокий риск у больных, которым проводилась ЛТ на область брюшной полости и малого таза.



Какой вид лечения увеличивает риск развития проблем с желудочно-кишечным трактом?

• **Хирургическое вмешательство** в области брюшной полости и малого таза.

• **ЛТ** в дозах 30 Гр (3000 сГр/рад) или выше на:

- область шеи;
- область грудной клетки;
- область брюшной полости;
- область малого таза.

• **Другими факторами риска являются:**

- спайки кишечника в анамнезе;
- кишечная непроходимость в анамнезе;
- хроническая реакция «трансплантат против хозяина» с поражением ЖКТ в анамнезе;
- семейный анамнез колоректального рака или рака пищевода;
- семейный анамнез камней желчного пузыря;
- курение.

Каковы возможные симптомы, свидетельствующие о проблемах с желудочно-кишечным трактом?

- частая отрыжка;
- изжога;
- болезненность или затруднения при глотании;
- периодически возникающая тошнота или рвота;
- боли в животе;
- хроническая диарея;
- хронические запоры;
- черный дегтеобразный стул или кровь в стуле;
- потеря веса;
- изменения аппетита;
- вздутие живота/повышенное газообразование;
- желтуха (пожелтение глаз, кожи).

Если у вашего ребенка есть какие-либо из перечисленных симптомов, то вам необходимо проконсультироваться с лечащим врачом. Остро возникающие симптомы, которые являются серьезными (такие, как внезапное возникновение болей в животе и рвота), могут указывать на urgentное состояние (такое, как кишечная непроходимость), поэтому требуют немедленного медицинского вмешательства.

Какие методы обследования используются для выявления проблем с желудочно-кишечным трактом?

Методы обследования, которые используют для выявления проблем с ЖКТ, включают ежегодные медицинские осмотры высококвалифицированными специалистами. Иногда необходимо проводить анализ крови, кала и анализ на скрытую кровь в стуле (так называемая гваяковая проба кала на скрытую кровь). При подозрении на наличие конкрементов в желчном пузыре необходимо проводить **ультразвуковое исследование**. Кроме того, иногда необходимо выполнять исследования, которые с помощью специальных инструментов показывают внутреннюю часть толстой кишки (**колоноскопия**) или пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (**эзофагогастродуоденоскопия**).

Какие меры профилактики существуют?

Разработка плана здорового питания. Рекомендации по здоровому питанию:

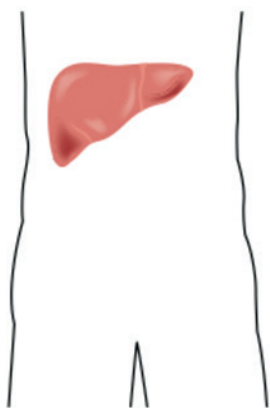
- употребляйте разнообразную пищу из всех пищевых групп;
- употребляйте 5 или более порций фруктов и овощей в день, включая цитрусовые, темно-зеленые и желтые овощи;
- при употреблении 100 % овощных и фруктовых соков ограничьтесь 120 мл в день;
- употребляйте много продуктов с высоким содержанием клетчатки, таких как пшеничный хлеб из цельнозерновой муки, рис, макаронные изделия, злаковые. Избегайте употребления в пищу еды с большим содержанием сахара (конфеты, сладкие напитки);
- покупайте свежие овощи, фрукты, низкокалорийную пищу или продукты из цельнозерновой муки каждый раз, когда посещаете магазин;
- сократите количество жиров в вашем рационе и не употребляйте жареную и повторно термически обработанную пищу;
- ограничьте употребление красного мяса путем замены его на курицу, индейку, рыбу или бобы;
- ограничьте употребление жареной пищи с высоким содержанием жира (жареная картошка, картошка-фри, чипсы, чизбургеры и пицца);
- используйте низкокалорийное молоко и молочные продукты;
- избегайте употребления соленой, копченой, жаренной на углях пищи и маринованных продуктов;
- употребляйте в пищу богатые кальцием продукты (молоко, йогурт и темно-зеленые овощи).

Исключение вредных привычек, которые способствуют развитию рака:

- не курите и не употребляйте табачные изделия;
- по возможности избегайте пассивного курения;
- употребляйте алкоголь в меру. Риск возникновения рака ЖКТ выше у людей, которые злоупотребляют спиртными напитками, особенно в сочетании с курением.

Здоровье печени после лечения онкологического заболевания в детстве

Лечение онкологического заболевания в детстве может привести к повреждению печени. Необходимо знать, как она функционирует, чтобы сохранить ее здоровой насколько это возможно.



Что такое печень?

Печень представляет собой орган треугольной формы, который находится в брюшной полости ниже грудной клетки, с правой стороны тела. У взрослого человека она имеет в среднем размер футбольного мяча и весит около 1,3 кг. Печень отвечает за фильтрацию крови от токсинов, способствует пищеварению и метаболизму, а также производит много необходимых веществ, включая белки свертывания крови.

Какие есть признаки и симптомы повреждения печени?

У многих людей с повреждением печени нет никаких симптомов заболевания. Однако у некоторых они наблюдаются: желтуха (желтые глаза и кожа), темная моча, светлый (светло-бурый) стул, сильный зуд, легкое образование синяков и кровоизлияний, хроническая тошнота и рвота, потеря аппетита и т. д. Иногда печень прогрессивно увеличивается (гепатомегалия), а при разрастании соединительной ткани печень она может стать твердой (фиброз) и зарубцевавшейся (цирроз). В результате в брюшной полости накапливается жидкость (асцит), увеличивается селезенка (спленомегалия) или происходят кровоизлияния в пищевод и желудок. Крайне редко может развиваться рак печени.

Кто находится в группе риска?

В группе риска находятся люди, которые получали высокие дозы ЛТ (30 Гр, или 3000 сГр/рад, или выше) на следующие области:

- всю брюшную полость;
- верхние отделы брюшной полости;
- печень.

Следующие химиотерапевтические препараты также могут вызвать повреждение печени, хотя наиболее вероятно, что это произойдет именно во время лечения. Очень редко они вызывают проблемы с печенью спустя годы после терапии:

- метотрексат;
- меркаптопурин;
- тиогуанин.

Другие факторы риска включают:

- нарушения состояния здоровья с поражением печени, такие как опухоль печени или хирургическое удаление большей части печени;
- фоновые (предшествующие) заболевания печени;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- хронические инфекционные заболевания печени (гепатиты);
- многократные переливания компонентов крови в анамнезе;
- хроническая болезнь «трансплантат против хозяина» (в результате трансплантации чужеродного костного мозга, пуповинной крови, стволовых клеток).

Какие исследования проводят для мониторинга состояния печени?

Для мониторинга состояния печени используют следующие анализы крови:

• **печеночные пробы** — для изучения уровня специальных белков, которые в норме присутствуют внутри клеток печени. Если клетки печени повреждены, то эти белки выходят из них, приводя к высокому уровню в крови печеночных ферментов. Наиболее часто при проведении печеночных проб проверяют уровень:

- аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- аспартатаминотрансферазы (АСТ);

• **функциональные пробы печени**, которые показывают, насколько хорошо работает печень. Обычно они включают:

- билирубин (продукт жизнедеятельности, образующийся при разрушении эритроцитов);
- альбумин (основной белок крови, который вырабатывается печенью);
- протромбиновое время (оценивает время свертывания крови);

• **исследование крови на наличие печеночных инфекций**, которое включает тесты на вирусные гепатиты А, В и С;

• **тест на перегрузку железом** (ферритин), связанный с множественными переливаниями крови.

Какое наблюдение надо проводить за теми, кто находится в группе риска?

Надо проводить **исследование крови для оценки состояния печени** (АЛТ, АСТ и билирубин), **когда излеченные пациенты попадают в группу наблюдения**. Тем, кто перенес трансплантацию костного мозга, пуповинной крови или стволовых клеток, также необходимо проводить исследование крови на перегрузку железом (ферритин). **Во время ежегодных медицинских осмотров печень должна быть пропальпирована лечащим врачом на предмет ее увеличения**. Если выявлены какие-либо проблемы, то необходимо проводить дополнительные исследования и направлять к специалисту. Пациентам, которые находятся в группе риска по развитию гепатитов, могут понадобиться дальнейшие исследования.

Что можно сделать, чтобы сохранить печень здоровой?

- если у вас нет иммунитета к гепатитам А и В, проведите вакцинацию против этих частых вирусных инфекций для защиты вашей печени. Чтобы выяснить, есть ли у вас иммунитет, необходимо провести исследование крови (кровь на антитела к гепатиту А и поверхностные антитела к гепатиту В);

- если вы употребляете алкоголь, то делайте это в меру;
- используйте сбалансированный рацион питания с высоким содержанием клетчатки. Сведите к минимуму употребление жирных, соленых, копченых и консервированных продуктов;

- не превышайте доз рекомендованных вам препаратов;

- избегайте употребления лекарственных препаратов, которые вам не назначил врач;

- не смешивайте алкоголь с лекарствами;

- не используйте нелегальные медицинские препараты;

- проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом перед применением безрецептурных лекарственных препаратов, трав или пищевых добавок, чтобы убедиться, что они не нанесут вреда вашей печени;

- если вы сексуально активны, то используйте контрацептивы (презервативы) во время полового акта, чтобы предотвратить вирусные инфекции, которые могут повредить печень;

- избегайте использования химикатов (растворителей, чистящих аэрозолей, инсектицидов, растворителей для краски и других токсических веществ), которые могут оказывать вредное воздействие на печень. Если вам все-таки пришлось контактировать с этими субстанциями, то используйте маску и перчатки и работайте в хорошо проветриваемом помещении.

Гепатиты после перенесенного онкологического заболевания в детстве

При лечении онкологического заболевания часто требуется переливание компонентов крови.

К сожалению, некоторые из этих жизнеподдерживающих препаратов могут содержать вирусы, которые вызывают гепатиты (инфекционное поражение печени). Существуют 2 основных типа гепатитов, передающихся через компоненты крови (гепатиты В и С). Больные, которые получали компоненты до того, как начали рутинно проверять кровь, могли заразиться этими инфекциями. В США донорскую кровь на наличие гепатита проверяют с 1971 г. Наиболее точный скрининг-тест на гепатит С стали использовать с 1992 г. В России донорскую кровь на наличие гепатита В начали проверять в 1978 г., а на гепатит С — в 1993 г. Излеченные до этого времени пациенты, получавшие компоненты крови, могли заразиться этой вирусной инфекцией.

Гепатитами В и С можно заразиться и другими путями (такими, как совместное использование одной иглы среди наркоманов, набивание татуировок, пирсинг, почечный диализ, трансплантация органов). Эти инфекции могут также передаваться при половом контакте или ребенку от матери во время родов — в этих случаях выше вероятность заражения гепатитом В, чем гепатитом С.

Признаки и симптомы гепатита

У многих людей нет симптомов гепатита при первом инфицировании. У некоторых пациентов появляются такие же симптомы, как при гриппе: усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота или низкая температура. У других возникают симптомы, указывающие на то, что плохо работает печень: желтые глаза и кожа (желтуха), темная моча, светлый (глинистого) цвета стул или сильный зуд. В некоторых случаях люди тяжело болеют, у них развивается печеночная недостаточность. Гепатит может полностью разрешиться и не вызвать никаких проблем со здоровьем. Однако многие люди, которые перенесли гепатит В или С в детстве, становятся хронически инфицированными. Люди с хроническим гепатитом могут не иметь никаких симптомов и чувствовать себя хорошо, но они находятся в группе риска по развитию рубцов печени (фиброз и цирроз) и других осложнений. В редких случаях может развиваться рак печени. Люди с хроническим гепатитом могут передать инфекцию другим людям.

Признаки повреждения печени

У многих людей с хроническим гепатитом нет никаких признаков и симптомов. Хроническая инфекция через длительное время может вызвать прогрессирующее повреждение печени. Его признаки включают: увеличение печени и селезенки, отек или скопление жидкости в брюшной полости, желтые глаза и кожу (желтуха), а также проблемы со свертыванием крови.

Какие исследования проводятся при гепатите?

Необходимо провести исследование крови на вирусный гепатит. Позитивные антитела к гепатиту В и/или С означают, что человек инфицирован вирусным

гепатитом. Более того, можно выполнять исследования для определения активной инфекции.

Кто находится в группе риска по развитию гепатитов В и С?

В настоящее время компоненты крови тщательно проверяются, поэтому исследования носят рекомендательный характер, учитывая, что излечившийся от ЗНО пациент подвергается большему числу медицинских манипуляций и обследований, чем здоровый человек, при проведении которых также возможно инфицирование вирусным гепатитом. Любой человек, который получал следующие компоненты крови или сыворотку крови, находится в группе риска по развитию гепатита В (если трансфузия проводилась до 1979 г.) и гепатита С (если трансфузия проводилась до 1994 г.):

- эритроцитарная масса;
- цельная кровь;
- лейкоциты (гранулоциты);
- тромбоциты;
- свежзамороженная плазма;
- криопреципитат;
- препараты иммуноглобулинов (внутривенный иммуноглобулин, иммуноглобулин серотерапии ветряной оспы);
- клетки костного мозга или стволовые клетки от аллогенного донора (от другого человека).

Другие факторы риска включают:

- переливания факторов свертывания крови (таких, как факторы VIII и IX), проведенные до 1987 г.;
- трансплантация органов (таких, как почки, печень или сердце) до 1993 г.;
- длительный почечный диализ (длящийся как минимум несколько месяцев);
- употребление внутривенных наркотиков;
- пирсинг, татуировки;
- использование одной бритвы, ножниц для ногтей, зубной щетки с людьми, у которых есть вирусный гепатит;
- отсутствие облучения компонентов крови и биологических жидкостей;
- беспорядочная половая жизнь.

Какие меры наблюдения необходимы при таких факторах риска?

Любой человек, который находится в группе риска по развитию гепатита В и/или С, должен сдать кровь для исключения вирусного гепатита.

Если у вас хронический гепатит, то вам также следует:

- проконсультироваться у врача для оценки состояния и возможного лечения;
- сообщить вашему лечащему врачу обо всех лекарствах и добавках, которые вы принимаете;
- не употреблять алкоголь, который может привести к повреждению печени;
- не использовать обезболивающие и жаропонижающие препараты, содержащие ацетаминофен, ко-

торые отпускаются без рецепта (такие, как панadol, эффералган);

- провести анализ крови на устойчивость к гепатитам А и В. Если у вас нет устойчивости, провести иммунизацию против этих распространенных инфекций, чтобы защитить печень;

- обсудить статус вашего инфекционного заболевания печени с лечащим врачом. Если вы беременны, то обсудите это и с акушером-гинекологом.

Как предотвратить распространение хронического гепатита?

Гепатиты В и С не передаются при безопасном контакте, таком как объятия или рукопожатие. Однако, если у вас гепатит В или С, то для предотвращения распространения инфекции вам следует:

- избегать прямого контакта вашей крови и биологических жидкостей с кровью иных лиц;
- обрабатывать поверхности, на которые попала ваша кровь или биологические жидкости, дезинфицирующими растворами;
- закрывать (перевязывать) порезы и другие раны;
- избегать обмена острыми предметами личной гигиены, такими как бритва, зубная щетка, маникюрные ножницы, сережки, в том числе для пирсинга и другими предметами, которые могут порезать и контактировать с кровью другого человека;
- убедиться, что вы используете новую, простерилизованную иглу при пирсинге, инъекциях, нанесении татуировок или акупунктуре. Никогда не используйте иглы после другого человека!
- убедиться, что все ваши близкие, члены семьи и сексуальные партнеры обследовались на наличие у них вирусных гепатитов. Если у них нет иммунитета, то им необходимо провести вакцинацию от гепатита В;
- если вы сексуально активны, то вам следует использовать контрацепцию (презервативы) во время полового акта;
- поговорить с вашим лечащим врачом о необходимости обследования на гепатит С вашего сексуального партнера.

Что еще можно сделать, чтобы сохранить печень здоровой?

- употребляйте много воды;
- ешьте сбалансированную пищу с высоким содержанием клетчатки;
- сократите употребление жирной, соленой, копченой и консервированной еды;
- не смешивайте лекарства и алкоголь;
- будьте осторожны при использовании трав и натуральных добавок, особенно если вы смешиваете их с лекарствами;
- сохраняйте свой вес в пределах нормы. Избегайте переедания и ведите физически активный образ жизни (после консультации с врачом).

Детской гематологической службе Санкт-Петербурга 50 лет: этапы большого пути

Э.Г. Бойченко¹, М.Б. Белогурова², Е.В. Семенова³, Н.Е. Соколова¹, С.А. Кулева⁴, Ю.В. Диникина⁵,
К.И. Пшеничная⁶, Т.А. Андреева⁷, Д.О. Никитин, Л.С. Зубаровская³, Б.В. Афанасьев³

¹СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ⁵ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁶СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург; Россия, 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2; ⁷Городской центр по лечению гемофилии, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6

Контактные данные: Эльмира Госмановна Бойченко boychenko-elmira@yandex.ru

В 2017 г. в Санкт-Петербурге отмечался 50-летний юбилей организации детской гематологической службы. Первое специализированное детское гематологическое отделение в Ленинграде (ныне Санкт-Петербург) было открыто в 1967 г. За прошедшие годы в городе с населением более 5 млн человек сложилась мощная сеть учреждений, позволяющая оказывать высококвалифицированную помощь всем нуждающимся детям с гематологическими заболеваниями: количество подразделений достигло семи, а их лечебная емкость составляет более 180 коек. Статья описывает основные этапы становления гематологической службы в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: дети, гематология, служба, история

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-72-78

The Children's Hematology Service of St. Petersburg is 50 years old: Stages a long way

E.G. Boychenko¹, M.B. Belogurova², E.V. Semenova³, N.E. Sokolova¹, S.A. Kuleva⁴, Yu.V. Dinikina⁵,
K.I. Pshenichnaya⁶, T.A. Andreeva⁷, D.O. Nikitin, L.S. Zubarovskaya³, B.V. Afanasyev³

¹City Children's Hospital № 1; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia; ²Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

⁶Consultation and Diagnosis Center for Children; 36, Bldg. 2 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg, 6192289, Russia;

⁷City Center for the Treatment of Hemophilia, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia

In 2017 the organization of the children's hematology service celebrated the 50th jubilee in St. Petersburg. The first specialized children's hematology department in Leningrad (now St. Petersburg) was opened in 1967. Over the years, a strong network of institutions that allowed to provide highly qualified assistance to all children in need with hematological diseases has been formed in the city with the population greater than 5 million: the number of divisions reached seven and its curative capacity is more than 180 beds. The article describes the main phase of the development of the hematological service in St. Petersburg

Key words: children, hematology, service, history

Исторический экскурс

До создания специализированного детского гематологического отделения дети с заболеваниями крови обследовались и лечились в госпитальной клинике Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ, в настоящее время Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, СПбГПМУ), являвшейся базой кафедры госпитальной педиатрии. Кафедрой возглавлял академик Александр Федорович Тур, явившийся основателем в Ленинграде нового направления — детской гематологии.

В 1967 г. по инициативе академика А.Ф. Тура в Ленинграде был создан Детский гематологический центр, который одновременно являлся детской клиникой НИИ гематологии и переливания крови. Научным руководителем Центра в течение многих лет был профессор Н.А. Алексеев. В 1976 г. Центр был переведен во вновь открывшуюся многопрофильную Детскую городскую больницу № 1. До 1990 г. это была единственная клиника детской гематологии в Санкт-Петербурге.

Центр детской гематологии в 1970–80-е годы являлся мощным подразделением, работающим на основе тесного сотрудничества детских гематологов больницы № 1 под руководством Э.М. Петровой и детского отделения НИИ гематологии и трансфузиологии (руководитель — профессор Н.А. Алексеев). Спецификой Детского гематологического центра являлся тот факт, что он находился в структуре крупнейшего в Санкт-Петербурге многопрофильного детского стационара, что давало ряд преимуществ в плане диагностики и лечения и позволяло оказывать помощь маленьким пациентам с использованием всех возможностей современной педиатрии. Благодаря сотрудничеству с НИИ гематологии и трансфузиологии, клиническое подразделение имело возможность пользоваться самой современной на тот момент времени диагностической базой, которую обеспечивали специалисты-цитоморфологи детского отделения Института (диагностика разных морфологических вариантов лейкозов и миелодиспластического синдрома (МДС) на основе FAB-классификации), коагулологи и сотрудники ряда других институтских лабораторий.

Благодаря использованию ресурсов практического здравоохранения и НИИ гематологии и трансфузиологии, Детский гематологический центр занимался как диагностикой и лечением больных, так и большой научной работой: научные сотрудники детского отделения НИИ совместно с гематологами ДГБ № 1 проводили исследования, результаты которых включены в 2 докторские и 13 кандидатских диссертаций, многочисленные публикации в российских журналах и выступления на российских и международных гематологических конгрессах. На базе Первого

Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова (руководитель — профессор Б.В. Афанасьев) С.А. Тирановой было выполнено исследование, результатом которого в 1982 г. стала первая в СССР и одна из первых в мире публикация, посвященная МДС у детей.

Детский гематологический центр являлся клинической базой 3 педиатрических кафедр СПбГПМУ — факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии и пропедевтики детских болезней. Докторские диссертации руководителей этих кафедр были посвящены вопросам детской гематологии: А.В. Папаян изучал состояние свертывающей системы и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей, В.И. Калинин — гипопластические анемии, И.М. Воронцов — детские лейкозы.

Специалисты Центра уделяли большое внимание образовательной работе и передаче своего опыта и знаний детским гематологам Северо-Западного региона и всей страны. Эта работа включала клиническую ординатуру, курсы обучения и повышения квалификации на рабочем месте и образовательные декадни по детской гематологии.

Со второй половины 1980-х годов в Детском гематологическом центре Санкт-Петербурга началась работа по изучению дифференцированных программ терапии при различных фенотипах острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Тогда же впервые в стране для лечения детей с приобретенной апластической анемией (АА) стали применять протоколы высокодозной терапии антилимфоцитарным иммуноглобулином и большие дозы метилпреднизолона, что позволило получить результаты, сопоставимые с данными европейских клиник. Для больных с врожденной АА Даймонда–Блекфена для подтверждения диагноза проводилось определение уровня аденозин-дезаминазы в эритроцитах и впервые в стране начали применяться высокие дозы метилпреднизолона. В Центре получили лечение более 100 больных с приобретенными и врожденными АА.

Тем не менее до начала 90-х годов XX столетия выживаемость детей с острыми лейкозами (ОЛ) в Российской Федерации (РФ) оставалась низкой и, по данным профессоров И.М. Воронцова и Н.А. Алексеева, не превышала 5–19 %. Это было обусловлено отсутствием протоколов лечения с программным подходом к химиотерапии (ХТ), соответствовавших международным стандартам того времени, и эффективного сопроводительного лечения.

Изменение ситуация совпало с преобразованиями в стране, связанными с периодом перестройки, появившейся возможностью международного обмена и контакта с ведущими клиниками Европы и США, специализирующимися на лечении гемобластозов. В рамках Международного симпозиума “Modern

Trends in Human Leukemia”, проходившего в Вильзее в 1990 г., профессор Борис Владимирович Афанасьев познакомился с ведущими профессорами Гамбургского университета Р. Неттом, К. Винклером, А. Цандером, Г. Янкой-Шауб. В последующем ими был разработан план долгосрочной помощи в подготовке кадров в области трансплантации костного мозга (ТКМ) (профессор А. Цандер), гематологии для взрослых и детей (К. Винклер, Г. Янка-Шауб), современных методов диагностики (Р. Нетт) в рамках сотрудничества городов-побратимов Гамбург–Ленинград. Начиная с 1990 г., в Гамбургском университете прошли стажировку около 100 врачей, обучавшихся по различным направлениям: ХТ злокачественных заболеваний системы крови и солидных опухолей у детей и взрослых, ТКМ, трансфузиология, молекулярная биология, тканевое типирование.

В 1990 г. по инициативе начальника Главного управления здравоохранения Исполкома Ленсовета М.Н. Петрова и профессора Б.В. Афанасьева (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) на базе бывшей больницы им. Я.М. Свердлова, преобразованной в Клинический центр передовых медицинских технологий, создается комплекс подразделений – Центр гематологии (директор – профессор Б.В. Афанасьев), ставший основой для оказания высокотехнологичной медицинской помощи жителям Санкт-Петербурга. Руководителями основных направлений стали ведущие специалисты города в соответствующих областях. В том числе были открыты отделения ТКМ (руководитель – профессор Б.В. Афанасьев) и ХТ для лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (руководитель – профессор Б.А. Колыгин).

Результатом сотрудничества с Гамбургским университетом в области детской онкогематологии стало внедрение программной ХТ и применение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей. Это дало возможность оказывать высококвалифицированную помощь маленьким пациентам на уровне мировых стандартов с применением самых современных методов терапии.

Неоценимую помощь в становлении современной службы детской гематологии оказывали немецкие коллеги: профессора К. Винклер, Г. Янка-Шауб, А. Цандер из Гамбурга, профессора Г. Шеллонг и Т. Бюхнер из Мюнстера, профессор А. Райтер из Гиссена и многие другие. Международное сотрудничество, позволившее радикально изменить ситуацию с детской онкогематологией в Санкт-Петербурге, продолжается и в настоящее время.

Отделение детской онкологии, гематологии и генетических болезней Городской клинической больницы № 31

Отделение детской онкогематологии на 35 коек было открыто в 1990 г. под патронажем мэра Ле-

нинграда А.А. Собчака и бургомистра Гамбурга Г. Фошерау. Возглавила отделение д.м.н., профессор М.Б. Белогузова.

Целью организации нового отделения было внедрение в практику отечественного здравоохранения современных методов диагностики и лечения детей со злокачественными опухолями. Впервые на постсоветском пространстве была осуществлена идея совместной работы врачей-детских онкологов и гематологов, а также организована специализированная реанимационная служба в рамках отделения детской онкологии. Уникальное штатное расписание отделения (врачи-детские онкологи, врачи-анестезиологи-реаниматологи и врач-детский хирург) позволяло проводить все этапы комплексной программной терапии опухолей у детей, соблюдая основные принципы лечения. Детские онкологи и реаниматологи стажировались в университетских клиниках Германии, Великобритании, Австрии и США. Контакты с зарубежными коллегами продолжаются и в настоящее время. Это дает возможность своевременно проконсультировать больного непосредственно у руководителя лечебной программы и избежать возможных ошибок.

В отделении лечатся дети в возрасте до 18 лет со всеми видами злокачественных опухолей: лейкозы, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), лимфомы, нейробластомы, опухоли почек, печени, костей и мягких тканей, ретинобластомы.

Отделение детской онкологии и гематологии в настоящее время стало одним из ведущих центров детской онкологии в РФ, куда за помощью обращаются как больные из Санкт-Петербурга, так и пациенты из других регионов России и ближнего зарубежья. Многие, ставшие в настоящее время рутинным, началось именно здесь: например, диагностическое исследование с метайодбензилгуанидином, применение высокодозного метотрексата (5 и 12 г/м²), удаление метастазов в легких, использование таргетной терапии ритуксимабом, успешное программное лечение детей со злокачественными опухолями ЦНС и др. Терапия большинства пациентов осуществляется в рамках национальных российских протоколов и в составе кооперативных групп (по лечению ОЛЛ, В-клеточных неходжкинских лимфом, эмбриональных опухолей ЦНС).

Отделение является клинической базой кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ и кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, на его базе проходят обучение клинические ординаторы и аспиранты. В числе важных направлений работы отделения – анализ результатов лечения, наблюдение за отдаленными

эффектами противоопухолевого лечения и научная работа (опубликовано более 150 печатных работ, защищены 4 кандидатские и 1 докторская диссертация).

В январе 2018 г. все сотрудники переведены во вновь открытое в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологический) отделение химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей, где продолжается начатое в ГКБ № 31 дело по лечению детей с опухолями.

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

После первых аллогенных ТГСК (алло-ТГСК) детям с ОЛ, выполненных на базе отделения ТКМ в ГКБ № 31, в 1997 г. профессор Б.В. Афанасьев, руководствуясь неоспоримыми преимуществами университетской клиники, возглавил созданный в Первом Санкт-Петербургском медицинском университете (ПСПбГМУ) им. И.П. Павлова Центр гематологии (далее — Клиника ТКМ), в составе которого открылось первое в России университетское отделение ТКМ для детей. С 2000 г. основным направлением деятельности Клиники ТКМ явилась реализация программы по внедрению ТКМ от аллогенного неродственного донора, первая из которых, зарегистрированная в Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), выполнена в 2000 г.

В Санкт-Петербурге с 1990 г. выполнено около 1500 ТГСК у детей. Особый прогресс в дальнейшем развитии ТКМ связан с открытием в 2007 г. на базе ПСПбГМУ Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. В настоящее время в Институте выполняется до 400 ТГСК в год (на 58 койках), из них около 170 — у детей и подростков.

По данным анализа работы Института, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) детей и подростков с ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) групп высокого риска, которым выполнена алло-ТГСК в первой ремиссии, составила 70–80 %. Кроме того, в клинике с успехом проводят ТГСК детям и подросткам с солидными опухолями (нейробластома, саркома Юинга и др.). Так, например, 6-летняя ОВ пациентов с опухолями ЦНС после аутологичных ТГСК достигает 70 %. Особое внимание уделяется лечению детей из группы высокого риска с наиболее неблагоприятным течением ОЛ и с МДС.

Одним из важных направлений работы Института является проведение алло-ТГСК пациентам с синдромами костномозговой недостаточности, а также

наследственными заболеваниями (тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния, болезни накопления, гемоглобинопатии). ОВ этих пациентов, сопровождающаяся коррекцией симптомов заболевания, после алло-ТГСК достигает 82 %.

В связи с тем, что до настоящего времени в РФ имеется отставание от европейских показателей по числу выполняемых алло-ТГСК, в Институте с 2012 г. ведется работа по созданию Национального регистра доноров костного мозга. К настоящему моменту в нем числится более 20 000 потенциальных доноров, а в объединенную базу из различных городов РФ (14 медицинских организаций) включены 77 000 потенциальных доноров. На сегодняшний день 200 российским пациентам выполнена алло-ТГСК от неродственных доноров-россиян. На базе кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на регулярной основе ведется подготовка кадров в области гематологии и ТКМ.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой — крупнейший в Северо-Западном федеральном округе университетский центр, который внес большой вклад в трансплантацию не только в России, но и в Европе. В 2017 г. руководитель Института профессор Б.В. Афанасьев был награжден специальной наградой EBMT за свою активную работу и научный вклад в это направление.

Отделение онкогематологии Детской городской больницы № 1

В начале 1992 г., когда для лечения онкологических пациентов стали активно внедряться международные программы интенсивной ХТ, было принято решение о разделении Детского гематологического центра, размещенного на базе Детской городской больницы № 1, на 2 структуры: отделение ХТ лейкозов и отделение общей гематологии.

Задачей отделения онкогематологии (в настоящее время им заведует д.м.н. Э.Г. Бойченко) явилось улучшение результатов лечения детского лейкоза на основе внедрения программного подхода к терапии пациентов с системными заболеваниями крови с использованием новых методов диагностики и ХТ. Отделение рассчитано на 40 коек, в его составе 6 стерильных боксов для создания условий больным в состоянии глубокой депрессии кроветворения, оно является одним из крупнейших в России для лечения гемобластозов. Врачи отделения проходили стажировку в университетских клиниках детской гематологии и онкологии Германии, Австрии и США. Полученные знания о современных подходах к лечению злокачественных новообразований у детей и навыки работы помогли реорганизовать структуру и значительно улучшить качество лечебно-диагностического

процесса. На сегодняшний день реальная пропорция выздоравливающих от ОЛЛ детей доходит до 87 %.

В отделении получают лечение дети в возрасте от периода новорожденности до 18 лет. Нозологический профиль включает ОЛЛ, ОМЛ, хронический миелоидный лейкоз, рецидивы лейкозов, лимфомы, МДС, АА, гистиоцитарные синдромы. В соответствии с профилем отделения для повседневной работы внедрены и используются программы интенсивной ХТ и иммуносупрессивной терапии. После завершения специфического лечения все дети имеют возможность ранней реабилитации в загородном детском санатории «Солнечное» на берегу Финского залива, принимают участие в программах реабилитации Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и зарубежной реабилитационной программе в Ирландии, а для выявления отдаленных эффектов ХТ созданы специальные программы мониторинга на базе дневного стационара Детской городской больницы № 1 и городского Консультативно-диагностического центра для детей. Начиная с 1992 г., работа проводится в рамках кооперированных российских и международных исследований. Отделение имеет многочисленные контакты внутри РФ и за рубежом. На его базе проходят обучение и усовершенствование клинические ординаторы и врачи-гематологи. Большое значение придается научной работе, анализу результатов лечения, наблюдению за отдаленными эффектами цитостатического лечения: на основе анализа научной информации выполнены 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций. Врачи отделения онкогематологии принимают активное участие в работе научно-практических конференций в России и за рубежом, являются членами НОДГО.

Отделение общей гематологии Детской городской больницы № 1

Отделение общей гематологии было открыто в 1992 г., рассчитано на 40 коек, заведует отделением Н.Е. Соколова. Оно является единственным в Северо-Западном федеральном округе отделением, специализирующимся на лечении детей с различными заболеваниями крови неонкологической природы (за 2017 г. число госпитализаций составило 1000). Анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении, коагулопатии, васкулиты, первичные иммунодефициты, редкие заболевания — вот далеко не полный список патологических состояний, диагностика и лечение которых проводятся в отделении. За счет ротации врачей между отделением и амбулаторным приемом в поликлиническом отделении Детской городской больницы № 1 создана система диспансерного наблюдения, которая повышает качество лечения детей с гематологическими заболеваниями. Расширяя возможности обследования пациентов с гемолитическими анемия-

ми, сотрудники отделения совместно с лабораторией клинической иммунологии и молекулярной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова наладили методику определения уровня экспрессии поверхностных белков мембраны эритроцита (спектрин и анкирин). Совместно с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводится работа по созданию Российского регистра гемолитических анемий. Расширяется сотрудничество с зарубежными коллегами, например, участие в регистре по хроническим тромбоцитопениям (Швейцария). В режиме реального времени проводится обсуждение с коллегами сложных пациентов, что улучшает качество диагностики (в 2014 г. в Бельгии было выполнено обследование и обнаружена редкая мутация в гене *GATA-1*, которая расшифровала причину тромбоцитопении и спленомегалии у одного из больных). В отделении обучаются студенты и ординаторы СПбГПМУ.

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова

Отделение ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей (руководитель — д.м.н., профессор С.А. Кулева) обладает уникальной возможностью использования в своей практической и научной деятельности всех диагностических и терапевтических мощностей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. Экспертным советом Министерства здравоохранения РФ дано разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации оригинального протокола СПбЛХ для лечения лимфомы Ходжкина, разработчиком которого стали сотрудники отделения.

В отделении осуществляется диагностика и лечение первичных и рефрактерных форм солидных опухолей и ОЛ. Располагая соответствующей материально-технической базой, разрабатываются диагностические алгоритмы и лечебные протоколы, включающие высокодозную полихимиотерапию с аллогенной (в том числе гаплоидентичной) ТКМ, проводится широкий спектр фундаментальных и прикладных исследований в области иммунологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии при онкологических заболеваниях у детей; изучаются методы иммунотерапии злокачественных новообразований с использованием аутологичных дендритных клеток, стволовых клеток и Т-лимфоцитов, поддерживается и пополняется криобанк паспортизированных линий клеток человека и животных для использования в области иммунофармакологии и клеточной биотехнологии; разрабатываются технологии получения культур стволовых клеток, клеток-предшественников

и их направленной дифференцировки. Проведение исследований по фармакокинетике и фармакогеномике противоопухолевых препаратов у детей, подростков и молодых взрослых позволит получать препараты таргетного действия, дающие надежду на полное излечение пациентов детского и подросткового возраста даже с далеко зашедшими распространенными стадиями заболевания.

Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Новое отделение для детей было открыто в 2015 г. и рассчитано на 30 коек, включая палаты реанимации и интенсивной терапии (заведующая отделением — к.м.н. Ю.В. Диникина). Оно оказывает высокотехнологичную медицинскую помощь детям с солидными опухолями и гематологическими заболеваниями. Лечение по современным международным программам получают больные лейкозами и лимфомами, также проводится терапия пациентов с анемиями и патологией гемостаза. С 2016 г. в отделении выполняются аутологичные ТКМ при солидных опухолях. Работу отделения курирует д.м.н., профессор М.Б. Белогурова.

Консультативно-диагностический центр для детей

Прогресс детской гематологии как науки и динамика этого направления в Санкт-Петербурге обусловили появление и развитие новых форм работы и организационных структур. Так появилась первая самостоятельная амбулаторная гематологическая служба (заведующая — Т.А. Мельникова) в Консультативно-диагностическом центре для детей (КДЦД; открыт в 1991 г.). Организатором и первой заведующей гематологической службой центра была д.м.н., профессор К.И. Пшеничная, являющаяся в настоящее время его консультантом. В КДЦД была создана служба диагностики системы гемостаза, которая продолжает развиваться в тесном взаимодействии с лабораторией свертывания крови Российского НИИ гематологии и акушерским гематологическим центром. По результатам проведенной работы были выполнены 5 кандидатских и 1 докторская диссертации. Врачи-гематологи КДЦД являются членами единой профессиональной команды с коллегами из гематологического отделения Детской городской больницы № 1, соблюдая полную врачебную и деонтологическую преемственность в диагностике и лечении детей. Ежегодно на приемах врачей-гематологов консультируются 1500–1800 маленьких пациентов с различными видами анемий, тромбоцитопениями, нарушениями системы гемостаза, приобретенными нейтропениями и лимфаденопатиями. В последние

годы все большее внимание стало уделяться детям с проявлениями тромбофилии (появилась возможность выявлять молекулярно-генетические маркеры наследственной тромбофилии). Сотрудничество с ведущими европейскими гематологическими центрами дало возможность врачам-гематологам КДЦД с 1993 г. участвовать в межконтинентальном регистре тромбоцитопенических пурпур (Швейцария), а также проходить зарубежные стажировки (Гамбург, Германия). Кроме гематологов непосредственное участие в работе гематологической службы принимают врачи-консультанты: клинический иммунолог, генетик, онколог и другие специалисты многопрофильного КДЦД, что обеспечивает мультидисциплинарный подход к диагностике гематологических заболеваний.

Городской центр по лечению гемофилии

Городской центр по лечению гемофилии, организованный в 1987 г. (заведующая — к.м.н Т.А. Андреева), осуществляет обследование с последующим установлением диагноза, лечением и диспансерным наблюдением пациентов взрослого и детского возраста с повышенной кровоточивостью. В Центре сформирована структура, обеспечивающая многопрофильность оказываемой медицинской помощи (гематологической, хирургической, ортопедической, стоматологической), ее преемственность (оказание помощи детскому и взрослому населению), а также научную и образовательную деятельность для России и стран СНГ (подготовка профессионалов в области диагностики и оказания медицинской помощи больным гемофилией и другими коагулопатиями).

В Центре отработаны схемы применения препаратов эптакога альфа, активированного и антиингибиторного коагуляционного комплекса Фейба у больных гемофилией с наличием ингибитора и без него, с редкими формами врожденных коагулопатий. Для полной элиминации ингибитора освоена и внедрена в практику терапия индукции иммунной толерантности.

Заключение

За прошедшие полвека в городе на Неве была создана уникальная структура помощи детям с гематологическими заболеваниями.

Детская гематологическая служба Санкт-Петербурга прошла непростой путь. В 60–70-е годы XX века ведущую роль в ее становлении и развитии сыграли Педиатрический институт и НИИ гематологии и переливания крови. Однако ситуация в мире с лечением онкогематологических заболеваний стремительно менялась, а возможностей для подобного развития в РФ на тот момент времени не существовало. Изменения в лучшую сторону были связаны с установлением международных контактов и созданием программы научного сотрудничества городов-побратимов



Гамбург — начало тесной кооперации с Германией. Слева направо: Е. Фролова, И.Л. Чертков, Е. Эльстнер, Х.-Л. Нетт, Р. Нетт, Б.В. Афанасьев, А.Я. Фриденштейн

Hamburg — the beginning of close cooperation with Germany. From left to right: E. Frolova, I.L. Chertkov, E. Elstner, H.-L. Nett, R. Nett, B.V. Afanasyev, A.Ya. Friedensteyn



Визит в Детскую городскую больницу № 1 великого музыканта М.Л. Ростроповича. Слева направо: Э.Г. Бойченко, М.Л. Ростропович, Э.М. Петрова

Visit to the Children's City Hospital № 1 of the great musician M.L. Rostropovich. From left to right: E.G. Boychenko, M.L. Rostropovich, E.M. Petrova

Гамбурга и Ленинграда, во главе которой стоял профессор Б.В. Афанасьев. Знакомство с западными стандартами терапии привело к внедрению программной ХТ, что кардинально изменило результаты лечения детей с гемобластозами. Тем не менее дальнейший прогресс в этой области не представлялся возможным без развития ТГСК.

За короткий период с 1997 г. Клиника ТКМ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова стала лидером в области ТКМ у детей и взрослых не только в России, но и в Европе. Существенно увеличилась доля наиболее сложных вариантов трансплантации от неродственного и гаплоидентичного доноров, что привело показатель трансплантаций от аллогенного донора в РФ к уровню европейских стран. С 2007 г. в Санкт-Петербурге ежегодно проводится Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой, посвященный ТКМ у детей и взрослых, генной и клеточной терапии, являющийся важным научным событием не только в стране, но и за рубежом.

Благодаря внедрению новых терапевтических подходов стало возможным излечивать большинство детей со злокачественными заболеваниями крови.

Многие чрезвычайно важные для детской гематологии-онкологии события, впервые произошедшие в России, связаны именно с Ленинградом — Санкт-Петербургом: в 1982 г. выполнено исследование по МДС у детей, со 2-й половины 1980-х годов для лечения детей с приобретенной АА стали применять протоколы высокодозной терапии антилимфоцитарным иммуноглобулином и метилпреднизолоном; в 1991 и 1992 гг. были выполнены алло-ТГСК детям с ОЛ, а в 1997 г. было открыто первое университетское отделение ТКМ для детей; с 2012 г. проводится активная

работа по созданию Национального регистра доноров костного мозга. Диагностическое исследование с метатодбензилгуанидином при нейробластоме у детей было впервые внедрено в практику в отделении детской онкологии/гематологии Городской клинической больницы № 31. Здесь же впервые в России и СНГ начато ферментозаместительное лечение болезни Гоше у детей.

На сегодняшний день оказание медицинской помощи детям с онкогематологической патологией в Санкт-Петербурге осуществляется на самом высоком уровне: представлен практически весь спектр возможностей лечения, имеется несколько подразделений, которые работают по единым программам диагностики и лечения, что дает возможность практического осуществления преемственности в проведении терапии, в том числе при переводе детей во взрослую сеть по исполнению 18 лет. С первых шагов успеху в развитии детской гематологии способствовало соединение практического и научного направлений работы. Результаты практической работы находят отражение в научных трудах сотрудников клиник: ежегодно происходит защита не менее 3 кандидатских диссертаций. За последние 15 лет защищены 7 докторских диссертаций по материалам работы различных подразделений детской гематологической службы. Проводится постоянная работа по подготовке студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Мощный форпост детской гематологии призван оказывать современную эффективную помощь маленьким пациентам города и страны, делиться опытом и знаниями с их лечащими врачами-гематологами и врачами-детскими онкологами.

Виват, Санкт-Петербург!

Статья поступила в редакцию: 26.02.2018. Принята в печать: 26.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 26.02.2018. Accepted for publication: 26.03.2018.

15 февраля – Международный день детей, больных раком

Ежегодно 15 февраля отмечается Международный день детей, больных раком, в целях поддержки детей, страдающих онкологическими заболеваниями и их семей. Национальное общество детских гематологов и онкологов принимает активное участие в освещении этого дня и пропаганде ранней диагностики рака.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 230 000 детей в возрасте до 18 лет в мире страдают от онкологических заболеваний. Сегодня врачебное сообщество ставит перед собой амбициозную задачу к 2030 г. сократить смертность детей в возрасте до 5 лет от обратимых причин (среди которых на ведущих позициях находятся онкологические и гематологические заболевания) практически до нуля.

В Российской Федерации (РФ) за последние 25 лет удалось добиться серьезного прогресса в лечении детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, что стало результатом развития и становления диагностических методов, патогенетической и сопроводительной терапии, реабилитации и других аспектов медицинской помощи.

Однако этот прогресс был бы невозможен без ранней диагностики детского рака, решающую роль в которой играет знание ранних признаков детских онкологических заболеваний. Именно поэтому каждый год 15 февраля, в Международный день детей, больных раком, мы напоминаем о нашей постоянной кампании «Знаки и симптомы». В этом году партнером кампании стал проект «Добро Mail.Ru», который совместно с НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подготовил ролик, посвященный ранним признакам детского рака. В нем доступным языком рассказывается о первых признаках заболевания, которые дадут повод насторожиться и своевременно обратиться к врачу!

Данный ролик доступен для просмотра по ссылке, а скачать его можно здесь www.nodgo.org/симптомы, и мы призываем вас к его распространению!

А 13 февраля в преддверии Международного дня детей, больных раком, состоялась пресс-конференция, на которой рассматривались вопросы трансляции диагностических и терапевтических подходов в детской гематологии-онкологии в России и странах СНГ, лекарственное обеспечение, внедрение передовых методов и ранняя диагностика.

Участниками пресс-конференции стали директор Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровья Министерства здравоохранения РФ И.В. Коробко, руководитель Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними Ж. Бреда и заместитель генерального директора-директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева С.Р. Варфоломеева.

Кроме того, в рамках пресс-конференции было анонсировано Сопровождение экспертов в области детской онкологии стран Восточной Европы и Центральной Азии под эгидой ВОЗ. Расширение связей и обмен опытом будут служить основной задачей встречи.



Во время пресс-конференции
During the press conference

Д.Ю. Качанов – победитель премии «Лучший лектор» от Первого медицинского канала

30 января состоялось вручение премии «Лучший лектор – 2017», которую организовал партнер нашего общества – Первый медицинский канал. Ее победителем стал заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева д.м.н. Денис Юрьевич Качанов. За Дени-

са Юрьевича проголосовало около 500 постоянных слушателей медицинского канала (рекордный результат). Отметим, что в предыдущие годы победителями становились А.Г. Румянцев, А.И. Карачунский и К.И. Киргизов, а для Д.Ю. Качанова это уже вторая премия «Лучший лектор».

Научно-организационный образовательный выезд в Псков

Наряду с программой «Дальние регионы» в работе НОДГО запланированы выезды научно-организационного характера. В целях реализации этого плана 8 февраля состоялся научно-организационный образовательный выезд представителей НОДГО — С.Р. Варфоломеевой и К.И. Киргизова — в Псковскую область.

В рамках выезда состоялось торжественное подписание соглашения между Комитетом Псковской области по медицине и фармации и НОДГО/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Были проведены

рабочие встречи с первым заместителем губернатора Псковской области В.В. Емельяновой, руководителем Комитета И.И. Потаповым и заместителем руководителя О.В. Котиной.

В рамках научно-образовательной программы состоялось выступление главного внештатного детского специалиста онколога Псковской области С.М. Истомина об организации службы. С.Р. Варфоломеева и К.И. Киргизов представили лекции по актуальным вопросам детской гематологии-онкологии для врачей-педиатров.

Открытие нового детского онкологического отделения в Санкт-Петербурге

9 февраля 2018 г. состоялась церемония открытия отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологическом) — ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» (главный врач — про-

фессор В.М. Моисеенко). Как отмечает руководство системой здравоохранения Санкт-Петербурга, организация детского онкологического отделения под руководством профессора М.Б. Белогуровой на базе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» стала наиболее оптимальным решением. Гостем церемонии открытия был губернатор Санкт-Петербурга Г.С. Полтавченко.

Конгресс EBMT – 2018

18–21 марта 2018 г. в Лиссабоне (Португалия) состоялся Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Традиционно широким было представительство врачей-детских гематологов-онкологов из Российской Федерации (РФ) и стран СНГ. Необходимо отметить, что в 2018 г. приглашенными лекторами EBMT выступили И.С. Моисеев (НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург) и К.И. Киргизов (НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева/РДКБ, Москва). И.С. Моисеев выступил на специальной сессии по поздним осложнениям трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с докладом «Подсчет шизоцитов для диагностики микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией» 19 марта, а К.И. Киргизов — в тот же день на специальной сессии по аутоиммунным заболеваниям представил доклад «Опыт РФ в ТГСК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями». О вручении Б.В. Афанасьеву премии за выдающиеся достижения в области ТГСК читайте в рубрике «От редакции».

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Ставропольского края

24–25 января 2018 г. на базе Ставропольской краевой детской клинической больницы (КДКБ) состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Ставропольского края. В организации Семинара приняли участие Министерство здравоохранения Ставропольского края (заместитель министра, курирующая помощь детям, — Н.А. Козлова), администрация КДКБ (главный врач — И.Н. Анисимов), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В Семинаре участвовали более 80 специалистов из Ставропольского края.

Детское население Ставропольского края составляет 700 тыс. человек и ежегодно фиксируется около 90 новых случаев детских гематологических и онкологических заболеваний. Маленькие пациенты получают лечение на базе КДКБ в отделении детской онкологии и гематологии. Главным внештатным детским специалистом гематологом-онкологом Ставропольского края является А.В. Рогов.

Семинар традиционно стартовал с круглого стола под председательством заместителя министра здраво-

охранения Ставропольского края Н.А. Козловой. Обсуждались вопросы развития высокотехнологичной медицинской помощи детям на базе КДКБ, оптимизация сотрудничества с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева/НОДГО и другими федеральными центрами и другие вопросы. Особо было отмечено, что в рамках Семинара состоится мастер-класс по детской хирургии.

Лекционная программа Семинара включала образовательные доклады от специалистов Ставропольского края (С.В. Минаев, А.В. Рогов) и лекторов из Москвы — лекции прочли С.Р. Варфоломеева, А.И. Карачунский, Н.С. Сметанина, А.Ю. Шербина, Н.В. Мякова, Д.Ю. Качанов, И.В. Киргизов, Н.С. Грачёв, Г.Г. Солопова, П.А. Жарков, К.И. Киргизов, А.В. Пшонкин и Е.Э. Шиллер.

Помимо лекционной программы состоялся мастер-класс по детской хирургии в онкологии, прошли консультации пациентов различного профиля. Итогом Семинара стало развитие сотрудничества сразу по нескольким направлениям и мы надеемся на продолжение активной совместной работы.



Отзыв о Семинаре заведующего кафедрой детской хирургии с дополнительным профессиональным образованием ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России д.м.н., профессора Сергея Викторовича Минаева:

«В Ставрополе состоялся научно-образовательный семинар «Дальние регионы», направленный на повышение качества и доступности оказания медицинской помощи детскому населению региона, а также на дальнейшую консолидацию усилий специалистов в вопросах настороженности, ранней диагностики и реабилитации в детской онкологии. Наряду

с актуальными и крайне востребованными лекциями по различным направлениям гематологии, онкологии и иммунологии, состоялись круглые столы по детской хирургии, онкологии, челюстно-лицевой хирургии и колопроктологии. Проведен обмен мнениями и профессиональными наработками с участием к.м.н. Н.С. Грачёва и профессора И.В. Киргизова, выполнены совместные показательные оперативные вмешательства с применением микрохирургии и современных электрохирургических инструментов и навигационного оборудования.

Два дня работы промчались незаметно. Огромное спасибо от детских врачей всех специальностей Ставропольского края, участвовавших в данном научно-практическом семинаре, высококлассной команде под руководством академика РАН А.Г. Румянцева за прекрасную организацию и проведение мероприятия!».

Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Уральского федерального округа в Екатеринбурге

27–28 февраля 2018 г. на базе Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга (ОДКБ № 1) состоялся окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Уральского федерального округа (УФО). Семинар был организован совместными усилиями Министерства здравоохранения Свердловской области (министр — А.И. Цветков, заместитель министра — Е.А. Чадова), администрацией ОДКБ № 1 (главный врач — О.Ю. Аверьянов, заместитель главного врача по медицинской части — О.В. Кожевникова, заместитель главного врача по онкологии и гематологии — Л.Г. Фечина), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В Семинаре приняли участие более 100 специалистов из Свердловской области и регионов УФО.

Центр детской гематологии и онкологии ОДКБ № 1 является крупнейшей базой данного профиля в УФО и одним из наиболее продвинутых в России. Лечение в ОДКБ № 1 получают пациенты не только из Свердловской области и других регионов УФО, но и всей Российской Федерации (РФ) — из Сибирского, Дальневосточного и Приволжского федеральных округов. Центр детской гематологии и онкологии ОДКБ № 1 является референсным для многих регионов РФ и проводит активную работу по наращиванию числа трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток на своей базе. На настоящий момент население Свердловской области составляет около 4 млн человек, детей из них — 903 тыс. Главным внештатным дет-

ским специалистом гематологом-онкологом Свердловской области является О.Р. Аракаев.

Семинар стартовал с торжественной церемонии подписания договора между Министерством здравоохранения Свердловской области, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО, в которой приняли участие А.И. Цветков, А.Г. Румянцев и С.Р. Варфоломеева. В рамках церемонии открытия состоялось вручение дипломов лидерам детской гематологии-онкологии УФО из Свердловской, Челябинской и Курганской областей. Это стало торжественным и запоминающимся моментом, ведь дипломы были вручены лично главным внештатным детским специалистом гематологом Минздрава России А.Г. Румяцевым. Также в рамках церемонии состоялось выступление Л.Г. Фечиной, которая рассказала об успехах детской гематологии-онкологии Свердловской области и перспективах роста всего УФО.

В первый день состоялись лекции специалистов из Москвы С.Р. Варфоломеевой, Н.В. Мяковой, К.И. Киргизова, Е.Э. Шиллер и специалистов из УФО — главного внештатного детского специалиста алерголога-иммунолога Свердловской области И.А. Тузанкиной, Ф.Г. Периной (Екатеринбург), Е.В. Теплых и Н.В. Зуб из Челябинска, а также Н.А. Комогоровой (Курган).

Во второй день состоялась образовательная программа, аккредитованная в системе НМО. Лекции прочли А.И. Карачунский, Н.С. Сметанина, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачёв, Н.Б. Кузьменко и А.В. Пшонкин. Традиционно обсуждались темы мультидисциплинарной педиатрии.



**Отзыв о Семинаре заведующего
стационаром
кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Алексея Вадимовича Пшонкина:**

«В настоящее время проблемы паллиативной помощи детям с incurable онкологическими заболеваниями обсуждаются среди врачей-детских онкологов и врачей-гематологов все чаще. Связано

это не с низкой эффективностью проводимой терапии злокачественных заболеваний у детей, а скорее с индивидуальными особенностями заболевания у конкретного ребенка, которому применение даже самых современных методов лечения не позволило достичь излечения. Семинары «Дальние регионы» дают возможность обсудить самые острые проблемы (как медицинские, так и юридические), возникающие при ведении неизлечимо больных детей, с врачами-педиатрами, врачами-онкологами и врачами-гематологами.

В Екатеринбурге при участии врачей паллиативной службы, организованной при ОДКБ № 1, были разобраны основные затруднения в ведении хронического болевого синдрома у детей, так как боль явля-

ется одним из самых тягостных симптомов, который сопровождает ребенка в терминальном периоде, обсуждались конкретные случаи. Хочется отметить тот факт, что в Екатеринбурге в рамках выездной службы врачи паллиативной службы обеспечивают ведение более 200 семей с детьми, у которых имеются различные незлокачественные заболевания (в том числе требующие искусственной вентиляции легких на дому, нейродегенеративные и нейромышечные патологии). В регионе налаживается логистика, благодаря чему осуществляется своевременная передача детей с паллиативными состояниями профильным специалистам.

Перспективой развития службы является накопление опыта ведения пациентов с онкологическими заболеваниями. В частности, требуется налаживание связи с амбулаторной сетью для выписки опиоидных анальгетиков. Кроме того, требуется открытие

коек в паллиативном отделении, так как часть детей с онкологическими заболеваниями требует нахождения в стационаре для адекватного ведения тягостных симптомов. Это важно, ведь, по данным участников проекта развития паллиативной помощи детям благотворительного фонда «Подари Жизнь», около 30 % детей с онкологическими заболеваниями уходят из жизни в условиях стационара. Основной причиной госпитализации является сложно контролируемая дыхательная недостаточность. С учетом того факта, что детская паллиативная служба Екатеринбурга имеет в своем штате 2 опытных врачей-реаниматологов, понимающих аспекты работы с инкурабельными пациентами, при наличии своего коечного фонда можно было бы, во-первых, разгрузить Центр детской гематологии-онкологии, а, во-вторых, обеспечить преемственность между врачами-детскими гематологами-онкологами и врачами паллиативной службы».

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Липецкой области

27–28 марта 2018 г. на базе Областной детской больницы (ОДБ) г. Липецка состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Липецкой области. Семинар был организован совместными усилиями администрации Липецкой области (заместитель главы Липецкой области, курирующая медицинскую помощь, — Л.И. Летникова), Управления здравоохранения региона (заместитель начальника управления — Е.А. Тамбовская), администрации ОДБ (главный врач — С.М. Голобурдин, заместитель главного врача по медицинской части — Л.Г. Масленина), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В Семинаре приняли участие более 80 специалистов из Липецкой области.

Численность населения Липецкой области составляет 1 млн 150 тыс. человек, из них дети — 211 тыс. Ежегодно в Липецкой области выявляются 25 детей в возрасте от 0 до 18 лет со злокачественными новообразованиями. Чаще всего они заболевают лейкозами (32 %), на 2-м месте идут опухоли центральной нервной системы (18 %), а на 3-м — лимфомы (14 %). В настоящий момент на диспансерном наблюдении детского онкологического кабинета находятся 215 детей. Главные внештатные детские специалисты Липецкой области: онколог — Д.Н. Погорелов и гематолог — И.В. Корякина. Дети получают лечение в отделении детской онкологии ОДБ, которое возглавляет Д.Н. Погорелов.

Началось мероприятие с круглого стола под председательством Л.И. Летниковой с участием Е.А. Тамбовской, С.А. Иванова, С.М. Голобурдина, Д.Н. Погорелова и делегации НОДГО/НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в составе С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Грачёва, К.И. Киргизова и А.В. Пшонкина. В рамках круглого стола состоялось обсуждение путей развития текущего сотрудничества Липецкой области с Национальным центром по оказанию высокотехнологичной и паллиативной помощи детям, внедрения в области канцер-регистра, образовательных технологий и других вопросов.

В рамках образовательной части первого дня Семинара состоялись лекции С.Р. Варфоломеевой, А.Ю. Вашуры, Н.С. Грачёва, Э.В. Кумировой, А.В. Пшонкина и К.И. Киргизова, которые прошли в зале Управления здравоохранения Липецкой области. В мероприятии, которое было аккредитовано в системе НМО, приняли участие 70 специалистов из региона. Во время Семинара проходило активное общение специалистов, которые обсуждали организацию помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обезболивание детей, нутритивную поддержку и многое другое.

Во второй день состоялись лекции Н.С. Сметанной, А.Ю. Щербины, Н.В. Мяковой, Е.Э. Шиллер и П.А. Жаркова. Традиционно в рамках Семинара состоялись консультации пациентов и обходы в отделении детской онкологии ОДБ, где несколько лет назад было значимо расширено отделение детской онкологии. Сейчас оно развернуто на 25 коек.



**Отзыв о Семинаре заведующего
отделом научных основ
питания, нутритивной
и метаболической терапии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
к.м.н. Андрея Юрьевича Вашуры:**

«Я впервые принял участие в Семинаре «Дальние регионы». Мероприятие состоялось в Липецке при активной поддержке принимающей стороны. Был обнаружен большой интерес докторов по теме нутритивной поддержки детей с гематологическими,

онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями. Помимо лекции по основам нутритивной поддержки мне удалось обсудить аспекты организации службы клинического питания, основные проблемы, задачи и особенности с руководством Липецкой ОДБ. В целом работа в направлении улучшения организации нутритивной поддержки в Липецке проводится в течение последних 3 лет. Существуют вопросы организационного и кадрового характера. Были намечены планы по совместной работе (стажировки, участие в конференциях).

Особо необходимо отметить, что на одном из предприятий города находится производство отечественного питания для детей раннего возраста. На экскурсии по этому заводу я был 3 года назад, тогда это был мой первый визит в Липецк. И я вижу, что за это время город сделал большой шаг вперед».



Вифенд® – наивысший уровень рекомендаций AI (ЕСIL-6)* терапии инвазивного аспергиллёза¹

**Вифенд® суспензия:
удобное и точное дозирование
для детей от 2 лет и взрослых²**



Краткая инструкция по применению препарата ВИФЕНД® (вориконазол)

Лекарственная форма: миксизмат для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство системного применения.

Фармакологические свойства: противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp., а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp., а также *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Показания к применению: инвазивный аспергиллез, кандидемия у пациентов без нейтропении, тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*), кандидоз пищевода, тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.; другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам. Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы. Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов (взрослых и детей старше 12 лет) группы высокого риска.

Список литературы

1. F. Tissot et al. «ESIL-6 Guidelines For The Treatment Of Invasive Candidiasis, Aspergilliosis And Mucormycosis In Leukemia And Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients». *Haematologica*, March 2017; 102(3): 433-444. <http://www.haematologica.org/content/102/3/433> 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вифенд® порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, одобренная МЗ РФ 28.05.2013 г., ЛП-002080-280116. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вифенд® миксизмат для приготовления раствора для инфузий, одобренная МЗ РФ 12.04.2004 г., П N015539/01-141116 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Вифенд® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, одобренная МЗ РФ 12.04.2004 г., П N015540/01-280116

*при старте назначения с в/в формы

PP-VFE-RUS-0008
25.04.2018

Противопоказания: гиперчувствительность к вориконазолу или компоненту препарата. Одновременное применение со следующими препаратами: терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин; сиролimus; рифампицин, карбамазепин, длительно действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренз в дозах 400 мг и выше; ритонавир в высоких дозах; алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), зверобой продырявленный. Противопоказан детям младше 2 лет (3 лет для таблеток).

Меры предосторожности: Повышенная чувствительность к производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, почек. С осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями, одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, у пациентов с электролитными нарушениями. Не следует применять у беременных.

Способ применения и дозы: взрослые: в/в по 6 мг/кг каждые 12 ч первые 24 ч, затем 3-4 мг/кг каждые 12 ч; внутрь при массе тела более 40 кг по 200 мг каждые 12 ч, при массе тела менее 40 кг - 100 мг каждые 12 ч.

Дети (2 до 12 лет), подростки (12 до 14 лет) и массой тела менее 50 кг: в/в по 9 мг/кг каждые 12 ч первые 24 ч, затем 8 мг/кг каждые 12 ч; внутрь 9 мг/кг два раза в сутки (максимальная доза 350 мг два раза в сутки).

Подростки (12 до 14 лет) с массой тела 50 кг или более; от 15 до 18 лет (вне зависимости от массы тела) вориконазол дозируется так же, как для взрослых.

Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются нарушения со стороны органа зрения, отклонение от нормы результатов функциональных проб печени, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки, боль в животе и угнетение дыхания. Нежелательные реакции обычно были легки или умеренно выражены. Нежелательные эффекты у детей в возрасте от 2 до 12 лет аналогичны таковым у взрослых. У детей наблюдалась более высокая частота повышения активности печеночных ферментов. В ходе пострегистрационных исследований выявлено развитие панкреатита у детей на фоне терапии вориконазолом, а также более частое возникновение кожных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: вориконазол ингибирует активность изоферментов цитохрома P450, ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P450 могут повышать или снижать концентрацию вориконазола в плазме крови.

См. полную информацию о препарате в инструкциях по медицинскому применению^{2,4}



ООО «Пфайзер», Россия, 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662 от 20.10.2014

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 ME	500 ME	1000 ME
Вспомогательные Вещества, мг:			
гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 ME эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru