

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ



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

Том 6
Vol. 6
№ 1
2019
Издаётся с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Страничка медицинской сестры
Page of the nurse

Новости нашего сообщества
News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists



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 журнал



Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель 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 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

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

Руководитель проекта В.А. Клюковкин
E-mail: vak@nodgo.org
Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
E-mail: tvk@nodgo.org
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2019

Статьи направлять по адресу:
117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.ru
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.
2019. Том 6. № 1. 1–84.
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 6
№ 1
2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом молекулярной 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 онкологии, 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)

Белогорова 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., заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, и.о. генерального директора 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, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог 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 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» 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)

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУХМАО — 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», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Хенце Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии гостеприимства 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 Sage, почетный президент Онкологического центра префектуры Чика, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Детского 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



Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

NSPHO

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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Cand. of Sci. (Med.), 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 of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., *Cand. of Sci. (Med.), 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 Novolesnaya 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 № ФС 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2019

Manuscripts should be presented to:

1 Samory Mashela Str., Moscow, Russia,
117997, with remark "For NODGO"
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pdf
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
2019. Vol. 6. № 1. 1–84.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

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

Vol. 6
№ 1
2019

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., *Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Scientific 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., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)*

Belogurova Margarita B., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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, Chief Freelance Pediatric Oncologists and Hematologists 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Cand. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)*

Myakova Natalya V., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Medical Officer at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Novichkova Galina A., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, acting General 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., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Hematologist and Oncologist of the 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Tutelyan Alexey V., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Cand. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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)*

Sharapova Gouzel R., *Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)*

Yudina Natalia B., *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)*

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, *Professor, Munster University Clinic (Germany)*

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

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

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

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

25 – 27
апреля 2019

ДЕСЯТЫЙ КОНГРЕСС

**НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ**

**«Актуальные проблемы и перспективы развития
детской гематологии-онкологии
в Российской Федерации»**



Важные даты:



15 февраля –
окончание приема
тезисов



15 марта –
окончание
регистрации



25 апреля –
первый день
Конгресса

Место проведения:

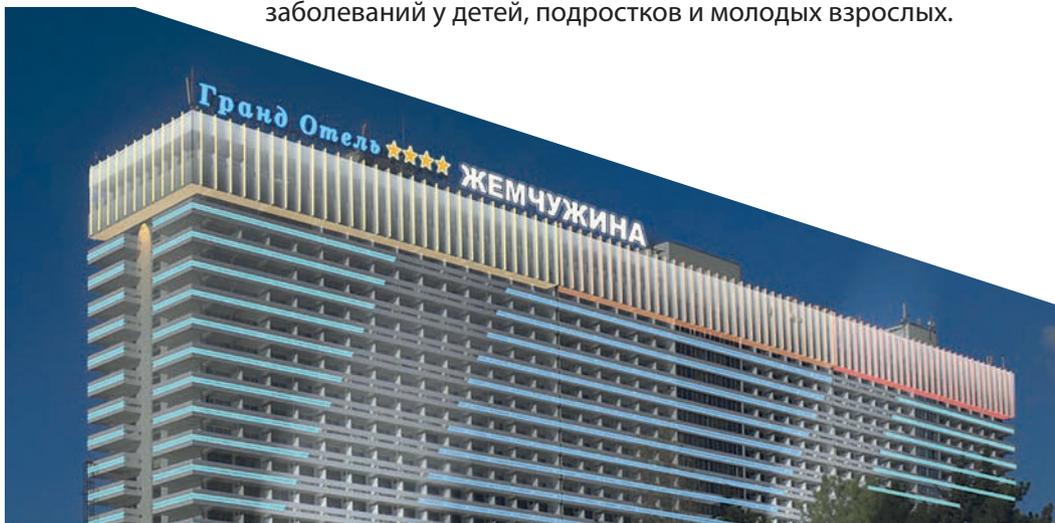
г. СОЧИ, Россия
гранд-отель
"ЖЕМЧУЖИНА"
улица Черноморская, д. 3

сайт:

[www.nodgo.org/
meeting2019](http://www.nodgo.org/meeting2019)
электронный адрес:
meeting2019@nodgo.org

Основные темы X Конгресса НОДГО:

1. Организация системной работы в области детской гематологии-онкологии и иммунологии, включая разработку порядков, стандартов и клинических рекомендаций, равно как и вопросы лекарственного и кадрового обеспечения. Применение информационных и телекоммуникационных технологий в подготовке кадров, создание единого регистра специалистов и плана мероприятий.
2. Эпидемиологические исследования в области детской гематологии, онкологии и иммунологии в субъектах РФ и странах СНГ, а также развитие информационных технологий в данной области (в том числе принципы регистрации и мониторинга пациентов в детской гематологии-онкологии и иммунологии).
3. Современные подходы в диагностике гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
4. Мультидисциплинарные подходы в лечении отдельных форм гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
5. Принципы локального контроля: хирургическая помощь и радиотерапия у детей, подростков и молодых взрослых с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями.
6. Медико-социальная экспертиза, ранняя реабилитация, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии и иммунологии.
7. Поздние эффекты и реабилитация пациентов, перенесших гематологические, онкологические, иммунологические и иные тяжелые заболевания.
8. Фундаментальные основы и инновационные технологии в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.



СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Всемирный день борьбы против рака: дело каждого 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Пролесковская, Е.В. Волочник, В.П. Букат, О.И. Быданов, Н.Е. Конопля
Прогностическое значение наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме.
Результаты Республиканского научно-практического центра детской онкологии,
гематологии и иммунологии Республики Беларусь 11

*С.А. Коган, Я.А. Ердомаева, Т.Г. Серик, Д.В. Бирлюкова,
Г.И. Серик, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев*
Паспортизация службы детской гематологии-онкологии в субъектах
Российской Федерации на основе инфографического картирования 20

*Н.Б. Юдина, М.В. Белянская, М.А. Соловьева, Г.В. Трубникова, Е.А. Рябова,
Ю.С. Овчинникова, Е.А. Орлова, Д.А. Скоробогатова, Н.В. Брежнева, С.А. Рябова,
И.Л. Быкова, Е.В. Саргина, А.А. Штокалов, Т.В. Степанова, И.В. Гребенникова*
Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии
Воронежской областной детской клинической больницы № 1 28

*Е.В. Левченко, Э.Д. Гумбатова, С.А. Кулева, К.Ю. Сенчик,
О.Ю. Мамонтов, П.С. Калинин, Е.М. Сенчуков, Ю.А. Пунанов*
Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения
у детей с распространенными формами солидных опухолей костей 40

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Жуков
Продолжение адъювантной химиотерапии при остеогенной саркоме,
резистентной к неoadъювантному лечению. Осмысленные действия или привычка? 48

Э.Д. Гумбатова
Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс 56

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*А.В. Мезенцева, Е.В. Скоробогатова, А.Е. Буря, К.И. Киргизов,
В.В. Константинова, Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанкова*
Клинический случай излечения генерализованной аденовирусной инфекции
на фоне реакции «трансплантат против хозяина» у ребенка после
трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора 61

СОДЕРЖАНИЕ

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>Е.Ю. Киселёва</i> Вместе 20 лет!	67
--	----

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

<i>Н.П. Лещук, О.В. Пименова, М.С. Шамсутдинова, А.Б. Абросимов, Л.Н. Шелихова</i> Состояние кахексии у иммунокомпрометированных пациентов. Взгляд со стороны медицинской сестры. Обзор собственного опыта	70
--	----

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции	76
Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны нервной системы	77

НАША ИСТОРИЯ

Российскому журналу детской гематологии и онкологии – 5 лет!	81
--	----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

А.Г. Румянцев – победитель премии «Лучший лектор – 2018»	82
Завершился очередной сезон Школы непрерывного медицинского образования на Первом медицинском канале	82
2 февраля 2019 г. была вручена премия «Мы будем жить!»	82
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Иркутске	83

CONTENTS

FROM EDITION

World Cancer Day: the cause of everyone 10

ORIGINAL STUDIES

I.V. Proleskovskaya, E.V. Valochnik, V.P. Bukat, O.I. Bydanov, N.E. Konoplya
Prognostic value of the most frequent cytogenetic rearrangements in neuroblastoma. Results of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Republic of Belarus 11

S.A. Kogan, Ya.A. Erdomaeva, T.G. Serik, D.V. Birlyukova, G.I. Serik, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumyantsev
Certification of the service of pediatric hematology-oncology in the subjects of the Russian Federation on the basis of infographic mapping 20

N.B. Yudina, M.V. Belyanskaya, M.A. Solovyova, G.V. Trubnikova, E.A. Ryabova, Yu.S. Ovchinnikova, E.A. Orlova, D.A. Skorobogatova, N.V. Brezhneva, S.A. Ryabova, I.L. Bykova, E.V. Sargina, A.A. Shtokalov, T.V. Stepanova, I.V. Grebennikova
Experience in the treatment of immune thrombocytopenia in the Department of Oncohematology of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1 28

E.V. Levchenko, E.D. Gumbatova, S.A. Kuleva, K.Yu. Senchik, O.Yu. Mamontov, P.S. Kalinin, E.M. Senchurov, Yu.A. Punanov
Isolated chemoperfusion of the lung and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid bone tumors 40

LITERATURE REVIEWS

N.V. Zhukov
Continuation of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma resistant to neoadjuvant treatment. Meaningful action or habit? 48

E.D. Gumbatova
Metastatic lung disease in children with solid tumors: a historical excursion 56

CLINICAL CASES

A.V. Mezentsseva, E.V. Skorobogatova, A.E. Burya, K.I. Kirgizov, V.V. Konstantinova, E.B. Machneva, E.A. Pristanskova
Clinical case of curing a generalized adenovirus infection on the background of graft versus host reaction in a child after bone marrow transplantation from a haploidentical donor 61

CONTENTS

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>E. Yu. Kiseleva</i> Together 20 years!	67
--	----

PAGE OF THE NURSE

<i>N.P. Leshchuk, O.V. Pimenova, M.S. Shamsutdinova, A.B. Abrosimov, L.N. Shelikhova</i> The state of cachexia in immunocompromised patients. View from the nurse. Review of own experience	70
---	----

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition	76
Late effects of antitumor treatment on the nervous system	77

OUR HISTORY

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology – 5 years!	81
---	----

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

A.G. Rumyantsev – winner of the prize “Best lecturer – 2018”	82
The regular season of the School of Continuing Medical Education on the First Medical Channel is over	82
February 2, 2019 was awarded the prize “We will live!”	82
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Irkutsk	83

Всемирный день борьбы против рака: дело каждого

4 февраля во всем мире проходят акции, посвященные Всемирному дню борьбы с онкологическими заболеваниями. НОДГО как член Международной лиги по борьбе с раком (UICC) принимает участие в мероприятиях, связанных с этим Днем.

В 2019 г. UICC призывает граждан разных стран включиться в борьбу с онкологическими заболеваниями у детей и взрослых. Поставлены конкретные задачи в виде пропаганды здорового образа жизни и подходов к ранней диагностике злокачественных новообразования (ЗНО), борьбы с предрассудками, связанными с онкологическими заболеваниями, и привлечения внимания государства к диагностике и лечению рака как медико-социальной проблеме.

Одним из способов привлечения внимания к борьбе с онкологическими заболеваниями является акция по подсветке известных зданий в крупных городах мира. Так, в прошлом году были подсвечены 4 здания: Эмпайр-стейт-билдинг (Нью-Йорк, США) и Городская телебашня (Торонто, Канада). Впервые в истории участие в акции приняла и Россия.

В этом году акцию поддержал гранд-отель «Жемчужина» (Сочи), где 25–27 апреля 2019 г. пройдет Десятый конгресс НОДГО — здание было подсвечено в цветах Всемирного дня борьбы с раком. Организаторами акции выступили НОДГО, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, администрация города Сочи, руководство гранд-отеля «Жемчужина», она была активно поддержана средствами массовой информации (СМИ).

В рамках акции дали интервью зам. главы г. Сочи М.А. Бралюк, главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава Краснодарского края В.В. Лебедев и ответственный секретарь НОДГО К.И. Киргизов.

Специалисты рассказали о том, что Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями — это международное событие, в котором может принять участие каждый неравнодушный человек. В свою очередь, М.А. Бралюк отметила, что администрация Сочи поддерживает акцию и принимает активное участие в борьбе с раком. В.В. Лебедев рассказал о том, что Сочи является своеобразной Меккой гематологии в Краснодарском крае, где в 1986 г. было открыто одно из первых отделений для детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Сейчас специалисты готовятся к открытию коек для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Все участники акции отметили высокую роль гражданского общества и СМИ в достижении целей Кампании и важности разговора о ЗНО без скорби, но с надеждой.



*Гранд-отель «Жемчужина» в цветах Всемирного дня борьбы с раком
Grand hotel Zhemchuzhina in the colors of World Cancer Day*

До встречи на #НОДГО2019 в «Жемчужине»!

Прогностическое значение наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме. Результаты Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь

И.В. Пролесковская, Е.В. Волочник, В.П. Букат, О.И. Быданов, Н.Е. Конопля

НГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

Цель исследования – оценить частоту встречаемости наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме (НБ) и их корреляцию с клинико-биологическими характеристиками и исходом терапии в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Исследованы 280 пациентов с первично диагностируемой НБ с 10.10.2007 по 01.04.2018. Материалом для исследования послужили первичная опухоль или метастазы опухоли в костный мозг (поражение более 60 %) согласно критериям протокола. Исследование проводилось методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Результаты. Частота встречаемости таких цитогенетических aberrаций, как MYCN-амплификация (20,1 %), делеция/дисбаланс 11q (19,7 %) и aberrации 1p (28 %) в исследуемой популяции соответствует данным литературы. Частота встречаемости gain 17q (34,5 %) была ниже литературных данных. Статистически достоверно подтверждено негативное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) пациентов с НБ наличие таких генетических aberrаций в опухоли, как MYCN-амплификация, делеция/дисбаланс 11q, aberrации 1p. Статистически достоверно подтверждены более высокие показатели бессобытийной выживаемости для больных с околотриплоидным набором хромосом в опухоли по сравнению с околотетраплоидным ($97 \pm 3 \%$ против $63 \pm 5 \%$). Для пациентов, у которых в опухоли отсутствовали структурные aberrации, БСВ составила $75 \pm 4 \%$ против $51 \pm 9 \%$ в группе с aberrациями ($p < 0,0001$).

Ключевые слова: дети, нейробластома, цитогенетические aberrации, FISH, прогноз

Для цитирования: Пролесковская И.В., Волочник Е.В., Букат В.П., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Прогностическое значение наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме. Результаты Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):11–9.

Prognostic value of the most frequent cytogenetic rearrangements in neuroblastoma. Results of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya, E.V. Valochnik, V.P. Bukat, O.I. Bydanov, N.E. Konoplya

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

The purpose of the study is to assess the frequency of occurrence of the most frequent cytogenetic rearrangements in neuroblastoma (NB) and their correlation with clinical and biological characteristics and outcome of therapy in the Republic of Belarus.

Materials and methods. 280 patients with primary diagnosed NB from 10.10.2007 to 01.04.2018 were studied. The material for the study was the primary tumor or tumor metastases in the bone marrow (damage more than 60 %) according to the criteria of the protocol. The study was conducted by the method of fluorescent hybridization *in situ*.

Results. The frequency of occurrence of such cytogenetic aberrations as MYCN amplification (20.1 %), 11q deletion/imbalance (19.7 %) and 1p aberration (28%) in the studied population corresponds to literature data. The frequency of occurrence of gain 17q (34.5 %) was lower than the literature data. The negative effect on event-free survival (EFS) of patients with NB was statistically confirmed and the presence of such genetic aberrations in the tumor, such as MYCN amplification, 11q deletion/imbalance, 1p aberration. Statistically reliably confirmed higher rates of event-free survival for patients with near-triploid set of chromosomes in the tumor, as compared with near-/tetraploid ($97 \pm 3 \%$ versus $63 \pm 5 \%$). For patients who lacked structural aberrations in the tumor, EFS was $75 \pm 4 \%$ versus $51 \pm 9 \%$ in the group with aberrations ($p < 0.0001$).

Key words: children, neuroblastoma, cytogenetic aberrations, FISH, prognosis

For citation: Proleskovskaya I.V., Valochnik E.V., Bukat V.P., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Prognostic value of the most frequent cytogenetic rearrangements in neuroblastoma. Results of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Republic of Belarus. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):11–9.

Информация об авторах

И.В. Пролесковская: к.м.н., доцент, заведующая онкологическим инфекционным (гематологическим) отделением № 2 РНПЦ ДОГИ, e-mail: proleskai@mail.ru
 Е.В. Волочник: научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований РНПЦ ДОГИ, e-mail: valochnikalena@gmail.com
 В.П. Букат: младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований РНПЦ ДОГИ, e-mail: bukat_vera@mail.ru
 О.И. Быданов: ведущий инженер-программист РНПЦ ДОГИ, e-mail: budanov@oncology.by
 Н.Е. Конопля: д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: n.konoplya@mail.ru

Information about the authors

I.V. Proleskovskaya: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Head of Oncological Infectious (Hematology) Department No. 2 Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: proleskai@mail.ru
E.V. Valochnik: Researcher Laboratory of Molecular Genetic Studies Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: valochnikalena@gmail.com
V.P. Bukat: Junior Researcher Laboratory of Molecular Genetic Studies Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: bukat_vera@mail.ru
O.I. Bydanov: Lead Software Engineer Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: budanov@oncology.by
N.E. Konoplya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Clinical Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: n.konoplya@mail.ru

Вклад авторов

И.В. Пролесковская: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, составление резюме
 Е.В. Волочник: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных
 В.П. Букат: сбор и обработка данных
 О.И. Быданов: статистическая обработка данных
 Н.Е. Конопля: анализ и интерпретация данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

I.V. Proleskovskaya: concept development and article design, data collection and processing, provision of research materials, statistical data processing, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, composing a resume
E.V. Valochnik: concept development and article design, data collection and processing, data analysis and interpretation
V.P. Bukat: data collection and processing
O.I. Bydanov: statistical data processing
N.E. Konoplya: data analysis and interpretation, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) — опухоль симпатической нервной системы — является наиболее распространенной солидной опухолью экстракраниальной локализации детского возраста. Клинические проявления варьируют от агрессивного злокачественного роста до спонтанной регрессии. Биологическая активность опухоли в частности зависит от цитогенетических характеристик. Так, пациенты, имеющие опухоль с околотриплоидным кариотипом и только с числовыми хромосомными aberrациями, имеют хороший прогноз, тогда как у больных с околодиплоидным или околотетраплоидным кариотипом и структурными хромосомными aberrациями прогноз значительно хуже [1–3].

Наиболее частыми генетическими перестройками при НБ, по данным литературы, являются: амплификация протоонкогена *MYCN*, делеции/дисбаланс 1p или 11q, увеличение копий генетического материала длинного плеча 17-й хромосомы (gain17q) [4]. Наличие этих цитогенетических перестроек в опухоли ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. Цитогенетические характеристики опухолевых клеток используют для разделения на терапевтические группы риска, от которых зависит интенсивность используемой терапии. Одним из первых цитогенети-

ческих открытий, связанных с негативным прогнозом для больных НБ, было выявление амплификации гена *MYCN*. Эта цитогенетическая характеристика уже более 30 лет используется для стратификации пациентов по группам риска, и до сих пор является обязательным исследованием при постановке диагноза. Она встречается только в 20–23 % опухолей [5, 6].

Делеция короткого плеча хромосомы 1 была впервые идентифицирована в 1980-х годах в клеточных линиях НБ человека [7]. Данная aberrация наблюдалась при первичных НБ с частотой от 30 до 80 %, была отмечена значительная связь между наличием делеции 1p36 и прогрессированием опухоли [7–9]. Ее роль в качестве неблагоприятного прогностического маркера подтверждена в исследовании на большом числе пациентов.

В ряде исследований была рассмотрена гипотеза о том, что при делеции 1p затрагивается по крайней мере один ген, ассоциированный с НБ. Изучение потери гетерозиготности позволило уточнить область размером менее 1 Мб в хромосомном регионе 1p36.2 [8]. Было выделено несколько кандидатов на роль генов, связанных с развитием НБ, таких как *TP73*, *CDC2L1*, *HKR3*, *DAN*, *PAX7*, *ID3*, *E2F*, *TCB3*, *TNFR2*, *DR3*, *UBE4B/UFD2*, *KIF1B*, *DFFA*, *PGD*, *CORT*, *PEX14* и *ICAT*, расположенных в области делеции или

на минимальной от нее удалении. Однако ни один из них не был идентифицирован как ген НБ [10–12]. Роль данных генов также не была подтверждена в случаях семейных НБ [13].

Статус *MYCN*, 11q и ploидность опухоли недавно были включены в Международную классификацию групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group, INRG) после обзора базы данных INRG, которая содержит сведения о 8,8 тыс. пациентов с НБ [14].

За последние 10 лет произошел экспоненциальный рост исследований по изучению генетики НБ. Так, gain17q было обнаружено примерно в 70 % [15], а 12q – в 25 % случаях НБ [16]. Делеции 4p [17], 9p [18], 11q [8, 9, 19, 20] и 14q [21] наблюдались с частотами от 20 до 30 %.

Согласно рекомендациям Европейской группы по изучению НБ (International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group, SIOPEN), выделяют 5 основных генетических подтипов НБ: тип А (только числовые aberrации); тип В (структурные aberrации без числовых aberrаций и без *MYCN*); тип С – только *MYCN*-амплификация без числовых aberrаций; тип D (числовые и структурные aberrации без *MYCN*-амплификации); тип Е (*MYCN*-амплификация, сочетанная с числовыми aberrациями). Прогностическое значение данного подхода было оценено в унивариантном анализе при использовании метода Каплана–Майера для 4-летней безрецидивной выживаемости. Так, для типа А она составила 91 ± 3 %, для остальных подтипов (В, С, D, Е) она была значительно ниже – 45 ± 10 %; 39 ± 10 %; $36,5 \pm 8$ %; 37 ± 14 % соответственно ($p = 0,001$) [22–25].

Целью данного исследования было оценить частоту встречаемости наиболее частых цитогенетических перестроек при НБ и их корреляцию с клинико-биологическими характеристиками и исходом терапии у белорусских пациентов.

Материалы и методы

Исследованы 280 пациентов с первично диагностированной НБ, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь в период с 10.10.2007 по 01.04.2018. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями протокола NB-2004m. Пациенты получали терапию в соответствии с данным протоколом. Распределение по полу составило: мальчики – 149 (53,2 %), девочки – 131 (46,8 %). Возраст больных варьировал от 4 дней до 10,86 года (медиана – 1,76 года). Распределение по стадиям: 1-я – 55 (19,6 %) пациентов, 2-я – 28 (10 %), 3-я стадия – 71 (25,3 %), 4-я стадия – 115 (41,0 %) больных. Диагноз был верифицирован морфологически.

Материалом для цитогенетического исследования послужили опухолевые клетки, выделенные из фрагментов опухоли или костного мозга (при

поражении более 60 %). Полученные изолированные клетки в дальнейшем отмывались минимальной средой RPMI-1640, культивировались в среде RPMI-1640 с 20 % эмбриональной телячьей сывороткой (24 ч) и фиксировались с помощью раствора Карнуа (ледяная уксусная кислота–метанол в соотношении 3:1). Исследования проводились с использованием зондов на определение хромосомных регионов 1p36.2 (mi-del(1p36) или 1p36/1q25 DC), 2p24/*NMYC* (*NMYC* SO или *NMYC*/cen2 DC), 11q22.3 (*ATM*/cen11 DC) и 17q21.2 (cen17/*TOP2A* DC). Гибридизация осуществлялась в соответствии с инструкцией фирмы-производителя зондов. При недостаточном количестве доставленного материала или сомнительном результате исследования проводились на гистологическом материале (мазки-отпечатки, парафиновые срезы).

При исследовании препарата суспензионной культуры анализировались 100–200 интерфазных ядер (в зависимости от клеточности и наличия клеток с aberrантным расположением сигналов). При исследовании парафинового среза – весь материал на стекле, подсчитывали сигналы минимум 200 клеток, проанализированных в разных областях препарата. В препаратах с очаговым расположением клеток с aberrациями считались минимум 50 клеток. Амплификацией считалось более чем 4-кратное увеличение количества сигналов исследуемого гена по отношению к референсной пробе. При увеличении количества сигналов исследуемой пробы по отношению к количеству сигналов контрольной пробы менее чем в 4 раза статус анализируемого гена/хромосомного региона определялся как “gain”. При определении aberrаций, связанных с потерей анализируемого региона, выделяли 2 типа изменений: делеция – представлена только одним сигналом рассматриваемого хромосомного региона/гена (соотношение сигналов контрольного региона к анализируемым сигналам 2:1, 3:1) и дисбаланс – выявлена диспропорция сигналов, при этом количество сигналов исследуемого региона не менее 2 (соотношение 3:2, 4:2, 4:3 и т. д.). Если количество копий исследуемого гена/хромосомного региона соответствовало количеству сигналов контрольного региона, то статус определялся как отрицательный. В случае нахождения метафазных пластинок в препарате данные интерфазного метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) дополнялись метафазным FISH, уточнялось модальное число (весь материал, доставляемый в лабораторию, верифицировался морфологически).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica для Windows XP Professional. Для оценки достоверности различий были использованы χ^2 -тест и тест Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана–Майера, их сравнение – с использованием log-rank test. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Методом FISH оценивались такие наиболее часто встречающиеся цитогенетические изменения при НБ, как: *MYCN*-амплификация, абберации 1p36.2 (делеция и дисбаланс), абберации 11q22.3 (делеция и дисбаланс), увеличение генетического материала 17q (gain17q).

MYCN-амплификация

Наличие аббераций *MYCN* определялось у 274 пациентов, из них *MYCN*-амплификация выявлена у 55 (20,1 %) (рис. 1). Частота встречаемости данной абберации соответствует данным литературы [5, 6].

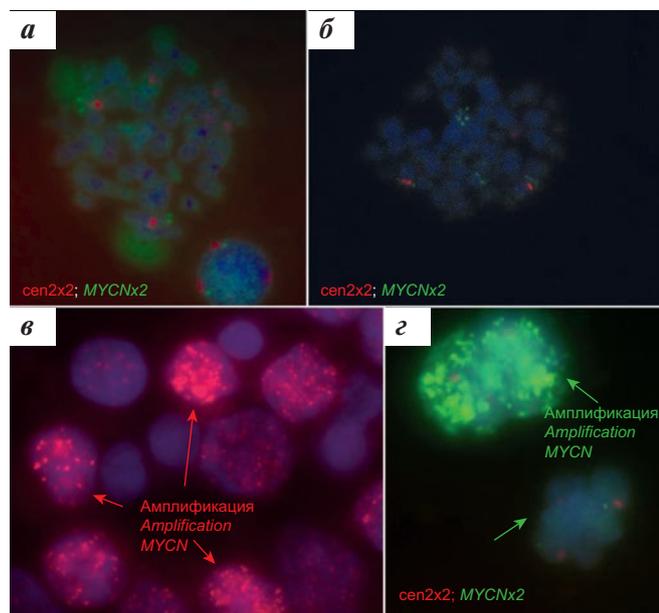


Рис. 1. Исследование статуса *MYCN* методом FISH: а – метафазная пластинка и интерфазные ядра клеток НБ с отсутствием аббераций *MYCN* (красным цветом отмечена проба, специфичная центромере 2; зеленым – проба, специфичная гену *MYCN*); б – метафазная пластинка с gain *MYCN* (на интерфазном методе FISH как: *nuc ish cen2(D2Z1 × 2), 2p24(MYCN × 2)*); в – интерфазные ядра с амплификацией *MYCN* с использованием одноцветного зонда; г – интерфазные ядра с амплификацией *MYCN* с использованием двухцветного зонда (красным цветом отмечена проба, специфичная центромере 2; зеленым – проба, специфичная гену *MYCN*)

Fig. 1. Study of *MYCN* status using the FISH method: а – metaphase plate and interphase nuclei of NB cells with no *MYCN* aberrations (the sample specific for centromere 2 is marked in red; the sample specific for *MYCN* gene is marked in green); б – metaphase plate with gain *MYCN* (on the interphase FISH method as: *nuc ish cen2(D2Z1 × 2), 2p24(MYCN × 2)*); в – interphase nuclei with *MYCN* amplification using a single-color probe; г – interphase nuclei with *MYCN* amplification using a two-color probe (the sample specific to the centromere 2 is marked in red; the sample specific to the *MYCN* gene is marked in green)

В таблице представлена клиническая характеристика исследуемой группы.

Наличие *MYCN*-амплификации достоверно чаще наблюдалось при 4-й стадии заболевания ($p < 0,0001$). Среди пациентов, имевших *MYCN*-амплификацию, достоверно чаще встречались больные старше 1 года на момент постановки диагноза ($p = 0,0017$), что является известным прогностически неблагоприятным фактором при НБ.

Выживаемость оценивалась у протокольных и наблюдаемых пациентов в рамках протокола (данные по каждой абберации см. в таблице). Пациенты, отказавшиеся от проведения протокольного лечения либо уехавшие продолжать терапию за рубежом, исключались из анализа выживаемости. Для оценки влияния генетических аббераций на прогноз заболевания из анализа исключались также смерти пациентов, связанные с терапией.

Так, ОВ больных с *MYCN*-амплификацией ($n = 46$) составила 39 ± 11 % против 82 ± 3 % у пациентов без нее ($n = 194$); $p < 0,0001$. БСВ больных с *MYCN*-амплификацией ($n = 46$) составила 39 ± 8 %, против 79 ± 4 % у пациентов без нее ($n = 194$); $p < 0,0001$. Это согласуется с данными мировой литературы, говорящими о неблагоприятном прогностическом влиянии данного генетического события.

Абберации 1p

Исследование статуса 1p36 проводилось у 247 пациентов, из них в 40 (16,2 %) случаях были выявлены абберации 1p36 (делеции или дисбаланс) (рис. 2). По данным литературы, частота встречаемости данного генетического события выше и оставляет около 20–40 % всех НБ [9–11]. В нашем исследовании при оценке клинической значимости аббераций 1p в анализируемую группу вошли и случаи с делецией, и случаи с дисбалансом 1p/q (далее как абберации 1p или del/imb1p).

Сочетание аббераций 1p с *MYCN*-амплификацией встречалось у 25 (10,1 %) из 247 пациентов. Это является довольно частым описанным феноменом. Так как *MYCN*-амплификация – более мощный прогностически неблагоприятный фактор, то для оценки влияния именно del/imb1p на прогноз заболевания исследовалась группа пациентов только с изменением 1p ($n = 15$) и без нее ($n = 150$) (см. таблицу).

Наличие аббераций 1p достоверно чаще наблюдалось при 4-й стадии заболевания ($p = 0,0009$). Среди пациентов, имевших абберации 1p, достоверно чаще встречались дети старше 1 года на момент постановки диагноза ($p = 0,0190$), что является известным прогностически неблагоприятным фактором.

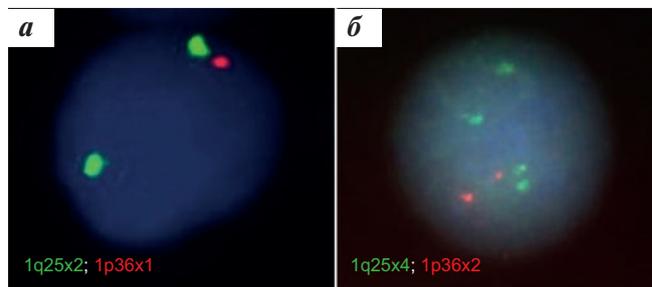


Рис. 2. Клетки НБ с абберациями хромосомного локуса 1p36: а – делеция локуса 1p36 (зеленым цветом отмечена проба, специфичная контрольному; соотношение 2:1); б – дисбаланс 1p/1q; соотношение сигналов контрольного региона к исследуемому – 4:2

Fig. 2. NB cells with aberrations of the chromosomal locus 1p36: а – deletion of the locus 1p36 (a sample specific to the control region 1q25 is marked in green; a sample specific to the region 1p36 is marked in red; ratio 1:2); б – 1p/1q imbalance; the ratio of the signals of the control region to the study – 4:2

Клиническая характеристика и результаты терапии НБ в зависимости от прогностически значимых цитогенетических aberrations
Clinical characteristics and results of NB therapy depending on prognostically significant cytogenetic aberrations

Клинические параметры Clinical parameters	Прогностически значимые aberrations при НБ Prognostic significant aberrations in NB											
	MUCN+	MUCN-	P	есть del/imbIp	нет del/imbIp	P	есть del/imb11q	нет del/imb11q	P	есть gain17q	нет gain17q	P
Стадия Stage												
1-я	n = 55	n = 219		15	150		14	54		23	45	
2-я	3	50		0	38		1	19		6	15	
3-я	4	24		1	18		0	8		3	6	
4-я	9	61		3	42		3	14		8	5	
4s	39	74	< 0,0001	11	46	0,0009	10	13	0,0008	6	19	0,1917
4s	0	10		0	10		0	0		0	0	
Возраст, дни Age, days (медиана (интервал)) (median (interval))	837 (97–2815)	597 (4–4330)		1040 (218–2173)	474 (4–3767)		1186 (97–2173)	422 (4–2627)		493 (34–2029)	731 (4–2627)	
До 1 года Up to 1 year	17	85	0,0017	17	67	0,019	0	26	0,001	11	15	0,2443
Выживаемость у протокольных и наблюдаемых пациентов, n* Survival in protocol and observed	n = 39	n = 146		n = 13	n = 137		n = 13	n = 50		n = 21	n = 42	
Общая выживаемость (OB) Overall survival	39 ± 11 %	83 ± 3 %	0,0001	69 ± 20 %	81 ± 5 %	0,1920	71 ± 17 %	97 ± 3 %	0,0749	100 %	91 ± 6 %	0,5270
Бессобытийная выживаемость (БСВ) Event-free survival	39 ± 8 %	79 ± 4 %	< 0,0001	0 %	78 ± 4 %	0,0104	0	89 ± 6 %	0,0569	89 ± 7 %	43 ± 31 %	0,2910

Примечание. * — протокольные (полностью соответствуют критериям включения в протокол) и наблюдаемые пациенты (зарегистрированные в исследовании, если они имели отклонения в терапии, не предусмотренные исследованием и не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями заболевания; имеется тяжелое сопутствующее заболевание, которое затрудняет лечение по протоколу; отсутствие важных исходных данных, необходимых для точного проведения цитостатического лечения в соответствии с протоколом).

Note. * — protocol (fully meet the criteria for inclusion in the protocol) and the observed patients (registered in the study if they had deviations in therapy, not covered by the study and not due to side effects of treatment and / or complications of the disease; there is a serious concomitant disease that makes it difficult to treat protocol, the absence of important baseline data necessary for the accurate conduct of cytostatic treatment in accordance with the protocol).

Так, ОВ пациентов с абберациями 1p ($n = 13$) составила 69 ± 20 % против 81 ± 5 % у больных без них ($n = 137$); $p = 0,1920$. БСВ пациентов с абберациями 1p ($n = 13$) была 0 % против 78 ± 4 % у больных без них ($n = 137$); $p = 0,0104$.

Абберации 11q

Исследование статуса 11q методом FISH проводилось у 81 пациента, из них в 16 (19,7 %) случаях была выявлена потеря региона 11q22.3 по отношению к центромере 11-й хромосомы (делеция или дисбаланс 11q) (рис. 3). В нашем исследовании оба события вошли в одну группу с наличием аббераций 11q (далее del/imb11q). Полученные результаты соответствуют литературным данным о частоте встречаемости данной абберации (от 20 до 30 %) [22–24]. Сочетание MYCN-амплификации и делеции 11q наблюдалось всего у 2 (2,5 %) пациентов, что также соответствует данным литературы и может быть связано с различными путями развития MYCN-позитивных и 11q-позитивных опухолей.

Так как MYCN-амплификация – более мощный прогностически неблагоприятный фактор, то для оценки влияния именно аббераций 11q на прогноз заболевания исследовалась группа пациентов только с изолированной del/imb11q ($n = 14$) и без нее ($n = 54$) (см. таблицу).

Наличие del/imb11q достоверно чаще наблюдалось при 4-й стадии заболевания ($p = 0,0008$). Среди пациентов, имевших абберации 11q, достоверно чаще встречались дети старше 1 года на момент постановки диагноза – 14 из 14 против 28 из 54 ($p = 0,001$).

Так, ОВ пациентов с del/imb11q ($n = 13$) составила 71 ± 17 % против 97 ± 3 % у больных без нее ($n = 50$); $p = 0,0749$. БСВ пациентов с del/imb11q ($n = 13$) была 0 % против 89 ± 6 % у больных без нее ($n = 50$); $p = 0,0569$. По данным литературы, наличие этой генетической абберации является неблагоприятным

фактором прогноза. По нашим данным, имеется тенденция к неблагоприятному прогнозу, отсутствие достоверности, возможно, связано с малым числом пациентов и небольшим сроком наблюдения.

Gain17q

Определение статуса длинного плеча 17-й хромосомы проведено у 81 пациента, из них у 28 (34,5 %) найден gain17q (рис. 4). По данным литературы, частота встречаемости данного феномена иногда достигает 70 % [4, 19].

Сочетание MYCN-амплификации и gain17q встречалось у 4 (4,9 %) пациентов. Так как MYCN-амплификация – более мощный прогностически неблагоприятный фактор, то для оценки влияния именно gain17q на прогноз заболевания исследовалась группа пациентов только с gain17q ($n = 23$) и без нее ($n = 45$) (см. таблицу).

Наличие gain17q встречалось как при 4-й стадии заболевания, так и при локальных стадиях – 6 из 23 против 19 из 45 по 4-й стадии ($p = 0,1917$). Различий по возрасту между группами найдено не было – возраст до 1 года: 11 из 23 против 15 из 45 ($p = 0,2443$).

Так, ОВ пациентов с gain17q ($n = 21$) составила 100 % против 91 ± 6 % у больных без нее ($n = 42$); $p = 0,5270$. БСВ пациентов с gain17q ($n = 21$) составила 89 ± 7 % против 43 ± 31 % у больных без нее ($n = 42$); $p = 0,5910$. Таким образом, прогностического значения данной перестройки для исследуемой группы нами не выявлено.

Плоидность

Широко известным прогностическим фактором является плоидность опухолевых клеток. Прогностически благоприятным фактором служит наличие триплоидного набора хромосом в опухоли, неблагоприятным – ди-/тетраплоидного [19]. В нашем исследовании методом FISH определялась примерная

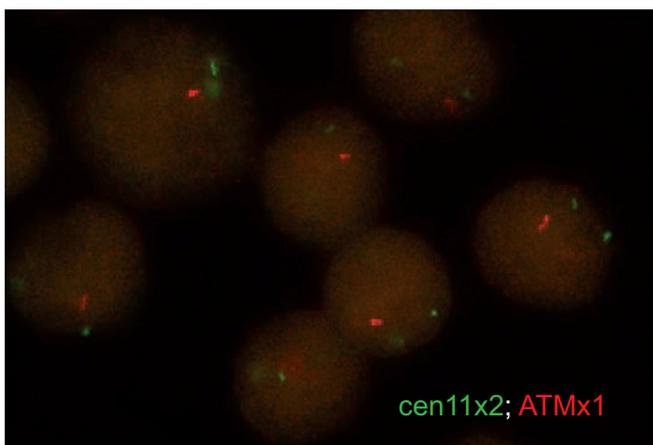


Рис. 3. Клетки НБ с делецией хромосомного региона 11q22.3 (ген ATM). Зеленым цветом отмечена проба, специфичная контрольному региону центромеры 11, красным цветом – проба, специфичная региону 11q22.3; соотношение – 2:1

Fig. 3. NB cells with a deletion of the chromosomal region 11q22.3 (ATM gene). The sample specific to the control region of the centromere 11 is marked in green, the sample specific to the region 11q22.3 is marked in red; ratio – 2:1

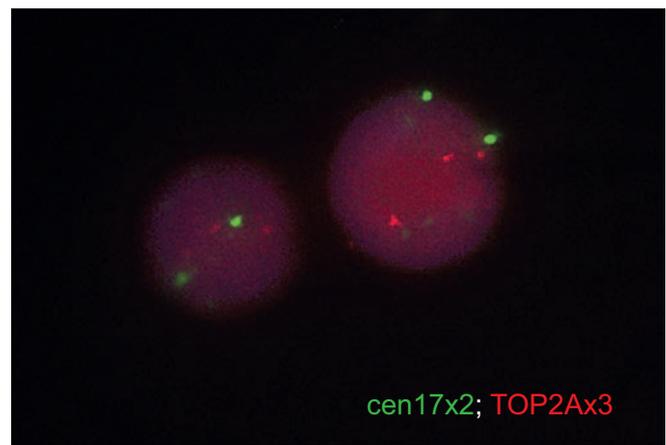


Рис. 4. Клетки НБ с gain17q; зеленым цветом отмечена проба, специфичная контрольному региону центромеры 17, красным цветом – проба, специфичная хромосомному региону 17q21.2 (ген TOP2A); соотношение – 2:3

Fig. 4. NB cells with gain17q; the sample specific to the control region of the centromere 17 is marked in green, the sample specific to the chromosomal region of the region 17q21.2 (TOP2A gene) is marked in red; ratio – 2:3

плоидность клеток (учитывалось количество сигналов используемых зондов), она была выставлена у 176 пациентов, из них околоди-/тетраплоидных было 137 (77,8 %), околотриплоидных – 39 (22,1 %). Чем большее количество проб используется при исследовании – тем более достоверными будут полученные данные. Однако данный метод позволяет определить примерную плоидность далеко не во всех случаях.

Пациенты, относящиеся к группе околотриплоидных, были достоверно младше по возрасту (до 1 года 23 из 39 против 30 из 137; $p < 0,0001$), среди них достоверно реже встречались больные с 4-й стадией болезни (4 из 39 против 73 из 137; $p < 0,0001$). Также среди них не было пациентов с *MYCN*-амплификацией (0 из 39 против 30 из 137; $p = 0,0007$).

Так, ОВ больных с триплоидным набором хромосом ($n = 37$) составила 100 % против 64 ± 5 % у пациентов с дитетроплоидным набором ($n = 119$); $p = 0,0004$. БСВ больных с триплоидным набором хромосом ($n = 37$) составила 97 ± 3 % против 63 ± 5 % у пациентов с дитетроплоидным набором ($n = 119$); $p < 0,0001$.

Прогностическое значение структурных и числовых хромосомных aberrаций

Если разделить наших пациентов по предлагаемому в последнее время критерию группы SIOPEN с наличием структурных aberrаций [23, 25] и без них, используя только метод FISH и определяя упомянутые aberrации, то группа с наличием структурных aberrаций имеет достоверно более низкую БСВ по сравнению с группой больных без них (рис. 5).

Согласно данным, полученным в нашей работе, мы предлагаем следующий алгоритм стратификации пациентов с НБ на основе цитогенетических характеристик опухоли по группам риска (рис. 6).

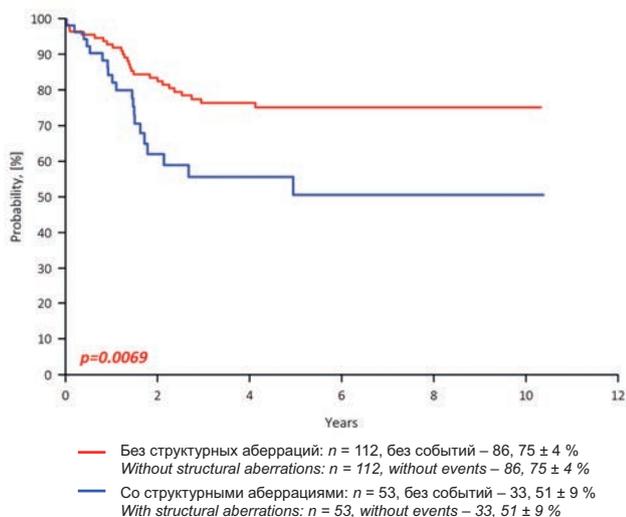


Рис. 5. БСВ пациентов с НБ в зависимости от наличия структурных aberrаций в опухоли

Fig. 5. Event-free survival of patients with NB depending on the presence of structural aberrations in the tumor

Обсуждение

Наши результаты по исследованию такого феномена, как *MYCN*-амплификация, и по частоте встречаемости в популяции, и по прогностическим характеристикам полностью согласуются с данными мировой литературы [5, 6]. Это, вероятно, свидетельствует об адекватном методе детекции данной перестройки и еще раз подтверждает, что метод FISH является мировым стандартом для определения *MYCN*-амплификации.

Низкий процент выявляемости aberrаций 1p за весь период исследования может быть связан с несколькими факторами. Во-первых, это изначальный выбор зонда для проведения анализа. До 2013 г. для детекции данной aberrации применялся трехцветный зонд *mi-del(1p36)*, который позволял определять только делецию 1p36 с использованием имеющихся в Центре двухцветных фильтров. Дисбаланс 1p/q в таком случае не детектировался. С 2013 г. начал использоваться двухцветный зонд 1p36 SO/1q25 SG, позволяющий определить и делецию, и дисбаланс в данных случаях. При подсчете частоты встречаемости *del/imb1p36* с 06.2013 г. по 09.2018 г. частота встречаемости aberrаций 1p составила 28 % (33/118). Во-вторых, возможна недостаточная диагностика методом FISH в связи с тем, что с его помощью исследуется ограниченное количество локусов на хромосоме (обычно это локус 1p36 и контрольный 1q25). При использовании других методов (например, MLPA) исследуется большее число хромосомных регионов (8 генов на коротком плече хромосомы 1 и 4 гена на длинном ее плече), что позволяет выявить изменения в регионах, не захватываемых зондами FISH. Также возможна выдача ложноотрицательных вариантов и в случае диагностики на парафиновых срезах (если aberrантный клон меньше 30 % и клетки с aberrацией располагаются не очагово), мазках-отпечатках (плохо сделаны отпечатки), малом количестве доставленного материала или низкой клеточности образца (недостаточно клеток для выявления субклональных изменений) или при доставке неинформативного опухолевого материала (если забор материала был проведен вслепую, без контроля цитолога, возможна доставка материала с низким содержанием опухолевых клеток или вообще без нейробластов).

Частота встречаемости aberrаций 11q в Республике Беларусь и их сочетание с другими хромосомными aberrациями соответствуют литературным данным [19, 20]. У нас имеется выраженная тенденция к негативному прогностическому влиянию на выживаемость больных, имеющих данную перестройку, отсутствие статистической достоверности, вероятно, связано с небольшим числом пациентов.

Недостаточно высокая частота встречаемости *gain17q* может быть обусловлена высокой вариабельностью aberrаций 17-й хромосомы, вследствие чего недостаточно использования одного зонда (необходимо ставить дополнительные пробы на специфичные локусы короткого плеча 17-й хромосомы, другие регионы длинного плеча (более дистальные)). Также методом FISH невозможно оценить кластерную дупликацию,

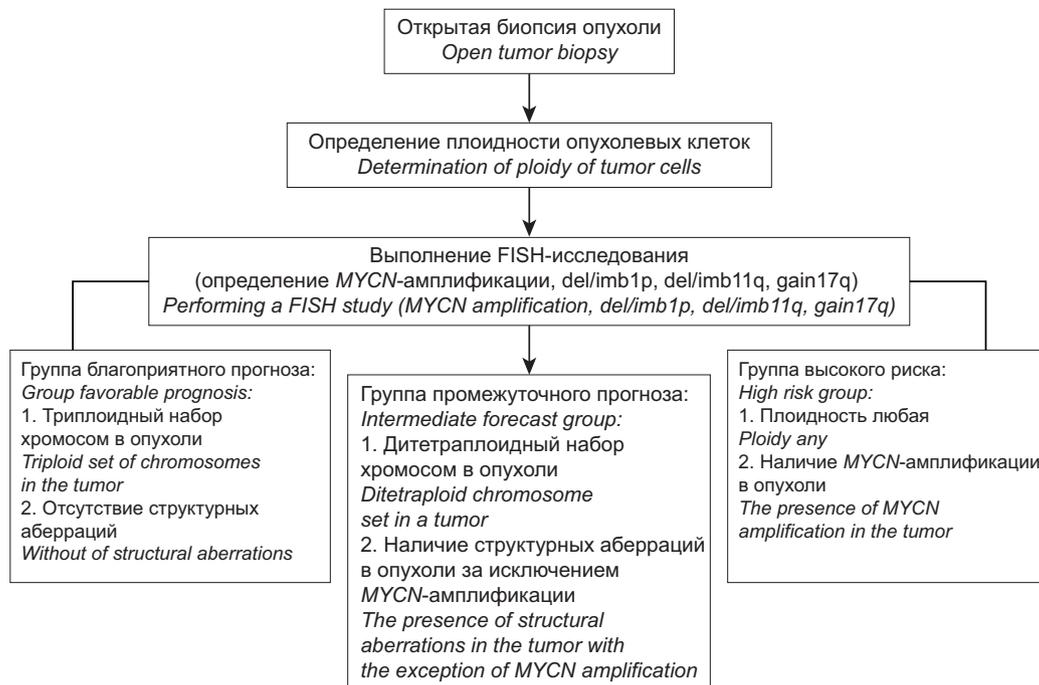


Рис. 6. Алгоритм стратификации пациентов с НБ на основе цитогенетических характеристик опухоли по группам риска
Fig. 6. Algorithm of stratification of patients with NB based on the cytogenetic characteristics of the tumor by risk groups

трипликацию. Учитывая вышеизложенное, оптимальным для определения gain17q будет являться использование молекулярно-генетических методов [25].

По ряду литературных данных, наличие gain17q является неблагоприятным фактором прогноза. Также имеется ряд публикаций, в которых отрицалась независимая прогностическая значимость данной aberrации. По нашим данным, прогностического значения данной aberrации при НБ у детей не выявлено, что может быть связано как с отсутствием независимой прогностической значимости данного фактора для нашей группы пациентов, так и с малым количеством проанализированных образцов или недостаточным сроком наблюдения.

Предложенный нами алгоритм стратификации по группам риска пациентов с НБ на основе цитогенетических характеристик опухоли должен использоваться в комплексе с сочетанием клинических, визуализирующих и морфологических данных для определения терапевтической тактики.

Согласно современным представлениям геномные микрочипы (CGH, SNP) являются хорошими инструментами для анализа хромосомных перестроек в опухолях. В нескольких исследованиях проанализировали хромосомные aberrации в геноме при НБ [26, 27]. В последнее время исследования с использованием массива CGH для анализа около 500 опухолей выявили 2 генетических класса НБ, по-видимому, связанные с различными механизмами нестабильности [28]. В первый класс вошли опухоли только с числовыми изменениями, без структурных. Данные случаи были ассоциированы с отличными результатами лечения даже у пациентов в возрасте старше 18 месяцев или на стадии продвинутого заболевания. Второй класс

включал опухоли со структурными хромосомными изменениями, в которых делеции 1p, 3p, 11q и 1q, 2p, gain17q были определены как статистически значимые прогностические факторы. Авторы предположили, что любое структурное изменение связано с повышенным риском рецидива [25]. Поэтому создание кооперативных групп для изучения как можно большего количества образцов опухоли с использованием современных технологий является перспективным и актуальным на современном этапе изучения НБ.

Заключение

Частота встречаемости таких цитогенетических aberrаций, как MYCN-амплификация (20,1 %), del/imb11q (19,7 %) и del/imb1p (28 %) в исследуемой популяции соответствует данным литературы. Частота встречаемости gain17q (34,5 %) ниже, чем данные, указанные в литературных источниках, что связано с используемым методом детекции данных aberrаций, количеством и размерами исследуемых локусов, малочисленной выборкой и небольшим сроком наблюдения.

Статистически достоверно подтверждено негативное влияние на БСВ пациентов с НБ наличия таких генетических aberrаций в опухоли, как MYCN-амплификация, del/imb11q, del/imb1p, что согласуется с данными литературы. Статистически достоверно подтверждено благоприятное значение для БСВ наличия околотриплоидного набора хромосом в опухоли по сравнению с околоди-/тетраплоидным (97 ± 3 % против 63 ± 5 %), что соответствует данным литературы. А также наличие опухоли без генетических структурных aberrаций в опухоли достоверно ассоциируется с благоприятным прогнозом (БСВ – 75 ± 4 % против 51 ± 9 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spitz R., Betts D.R., Simon T., Boensch M., Oestreich J., Niggli F.K., Ernestus K., Berthold F., Hero B. Favorable outcome of triploid neuroblastomas: a contribution to the special oncogenesis of neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;167:51–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2005.09.001.
- Spitz R., Oberthuer A., Zaparka M., Brors B., Hero B., Ernestus K., Oestreich J., Fischer M., Simon T., Berthold F. Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastomas reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(12):1130–42. doi: 10.1002/gcc.20376.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203–16. doi: 10.1038/nrc1014.
- Schwab M., Westermann F., Hero B., Berthold F. Neuroblastoma: Biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol* 2003;4(8):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(03)01166-5.
- Cohn S.L., Tweddle D.A. *MYCN* amplification remains prognostically strong 20 years after its “clinical debut”. *Eur J Cancer* 2004;40:2639–42. doi: 10.1016/j.ejca.2004.07.025.
- Lau D.T., Flemming C.L., Gherardi S., Perini G., Oberthuer A., Fischer M., Juraeva D., Brors B., Xue C., Norris M.D., Marshall G.M., Haber M., Fletcher J.L., Ashton L.J. *MYCN* amplification confers enhanced folate dependence and methotrexate sensitivity in neuroblastoma. *Oncotarget* 2015;6(17):15510–23. doi: 10.18632/oncotarget.3732.
- Maris J.M., Weiss M.J., Guo C., Gerbing R.B., Stram D.O., White P.S., Hogarty M.D., Sulman E.P., Thompson P.M., Lukens J.N., Matthay K.K., Seeger R.C., Brodeur G.M. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children’s Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1888–99. doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1888.
- Mazzocco K., Defferrari R., Sementa A.R., Garaventa A., Longo L., De Mariano M., Rosaria Esposito M., Negri F., Ircolo D., Viscardi E., Luksch R., D’Angelo P., Prete A., Castellano A., Massirio P., Erminio G., Gigliotti A.R., Tonini G.P., Conte M. Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(10):1725–32. doi: 10.1002/pbc.25552.
- Defferrari R., Mazzocco K., Ambros I.M., Ambros P.F., Bedwell C., Beiske K., Bernard J., Berbegall A.P., Bown N., Combaret V., Couturier J., Erminio G., Gambini C., Garaventa A., Gross N., Haupt R., Kohler J., Jeison M., Lunec J., Marques B., Martinsson T., Noguera R., Parodi S., Schleiermacher G., Tweddle D.A., Valent A., Van Roy N., Vicha A., Villamon E., Tonini G.P. Influence of segmental chromosome abnormalities on survival in children over the age of 12 months with unresectable localised peripheral neuroblastic tumours without *MYCN* amplification. *Br J Cancer* 2015;112(2):290–5. doi: 10.1038/bjc.2014.557.
- Krona C., Ejeskär K., Abel F., Kogner P., Bjelke J., Björk E., Sjöberg R., Martinsson T. Screening for gene mutations in a 500 kb neuroblastoma tumor suppressor candidate region in chromosome 1p: mutation and stage-specific expression in UBE4B/UFD2. *Oncogene* 2003;22:2343–51. doi: 10.1038/sj.onc.1206324.
- Maris J.M., Guo C., Blake D., White P.S., Hogarty M.D., Thompson P.M., Rajalingam V., Gerbing R., Stram D.O., Matthay K.K., Seeger R.C., Brodeur G.M. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:32–6. doi: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<32::AID-MPO1009>3.0.CO;2-O.
- White P.S., Thompson P.M., Seifried B.A., Sulman E.P., Jensen S.J., Guo C., Maris J.M., Hogarty M.D., Allen C., Biegel J.A., Matisse T.C., Gregory S.G., Reynolds C.P., Brodeur G.M. Detailed molecular analysis of 1p36 in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:37–41. doi: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<37::AID-MPO1010>3.0.CO;2-L.
- Maris J.M., Kyemba S.M., Rebbeck T.R., White P.S., Sulman E.P., Jensen S.J., Allen C., Biegel J.A., Yano R.A., Feldman G.L., Brodeur G.M. Familial predisposition to neuroblastoma does not map to chromosome band 1p36. *Cancer Res* 1996;56(15):3421–5. PMID: 8758905.
- Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldum A., Hero B., Iehara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
- Cunsolo C.L., Bicocchi M.P., Petti A.R., Tonini G.P. Numerical and structural aberrations in advanced neuroblastoma tumors by CGH analysis; survival correlates with chromosome 17 status. *Br J Cancer* 2000;83:1295–300. doi: 10.1054/bjoc.2000.1432.
- Bown N. Neuroblastoma tumour genetics: clinical and biological aspects. *J Clin Pathol* 2001;54:897–910. PMID: 11729208.
- Perri P., Longo L., Cusano R., McConville C.M., Rees S.A., Devoto M., Conte M., Ferrara G.B., Seri M., Romeo G., Tonini G.P. Weak linkage at 4p16 to predisposition for human neuroblastoma. *Oncogene* 2002;21:8356–60. doi: 10.1038/sj.onc.1206009.
- Giordani L., Iolascon A., Servedio V., Mazzocco K., Longo L., Tonini G.P. Two regions of deletion in 9p22–p24 in neuroblastoma are frequently observed in favorable tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135(1):42–7. doi: 10.1016/S0165-4608(01)00640-9.
- Mosse Y., Greshock J., King A., Khazi D., Weber B.L., Maris J.M. Identification and high-resolution mapping of a constitutional 11q deletion in an infant with multifocal neuroblastoma. *Lancet Oncol* 2003;4(12):769–71. PMID: 14662434.
- Spitz R., Hero B., Ernestus K., Berthold F. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:52–8. PMID: 12538451.
- Thompson P.M., Seifried B.A., Kyemba S.K., Jensen S.J., Guo C., Maris J.M., Brodeur G.M., Stram D.O., Seeger R.C., Gerbing R., Matthay K.K., Matisse T.C., White P.S. Loss of heterozygosity for chromosome 14q in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:28–31. doi: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<28::AID-MPO1008>3.0.CO;2-O.
- Michels E., Vandesoeppele J., De Preter K., Hoebeek J., Vermeulen J., Schramm A., Molenaar J.J., Menten B., Marques B., Stallings R.L., Combaret V., Devalck C., De Paepe A., Versteeg R., Eggert A., Laureys G., Van Roy N., Speleman F. Array CGH-based classification of neuroblastoma into genomic subgroups. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(12):1098–108. doi: 10.1002/gcc.20496.
- Michels E., Vandesoeppele J., Hoebeek J., Menten B., De Preter K., Laureys G., Van Roy N., Speleman F. Genome-wide measurement of DNA copy number changes in neuroblastoma: dissecting amplicons and mapping losses, gains and breakpoints. *Cytogenet Genome Res* 2006;115(3–4):273–82. doi: 10.1159/000095924.
- Uryu K., Nishimura R., Kataoka K., Sato Y., Nakazawa A., Suzuki H., Yoshida K., Seki M., Hiwatari M., Isobe T., Shiraishi Y., Chiba K., Tanaka H., Miyano S., Koh K., Hanada R., Oka A., Hayashi Y., Ohira M., Kamijo T., Nagase H., Takimoto T., Tajiri T., Nakagawara A., Ogawa S., Takita J. Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget* 2017;8(64):107513–29. doi: 10.18632/oncotarget.22495.
- Schleiermacher G., Mosseri V., London W.B., Maris J.M., Brodeur G.M., Attiyeh E., Haber M., Khan J., Nakagawara A., Speleman F., Noguera R., Tonini G.P., Fischer M., Ambros I., Monclair T., Matthay K.K., Ambros P., Cohn S.L., Pearson A.D.J. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Brit J Cancer* 2012;107:1418–22. doi: 10.1038/bjc.2012.375.
- Chen Q.R., Bilke S., Khan J. High-resolution cDNA microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2005;228:71–81. doi: 10.1016/j.canlet.2004.12.056.
- Chen Q., Bilke S., Wei J.S., Whiteford C.C., Cenacchi N., Krasnoselsky A.L., Greer B.T., Chang-Gue S., Westermann F., Berthold F., Schwab M., Catchpole D., Khan J. cDNA array-CGH profiling identifies genomic alterations specific to stage and *MYCN*-amplification in neuroblastoma. *BMC Genomics* 2004;5:70. doi: 10.1186/1471-2164-5-70.
- Mosse Y.P., Diskin S.J., Wasserman N., Rinaldi K., Attiyeh E.F., Cole K., Jagannathan J., Bhambhani K., Winter C., Maris J.M. Neuroblastomas have distinct genomic DNA profiles that predict clinical phenotype and regional gene expression. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):936–49. doi: 10.1002/gcc.20477.

Паспортизация службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации на основе инфографического картирования

С.А. Коган, Я.А. Ердомаева, Т.Г. Серик, Д.В. Бирлюкова,
Г.И. Серик, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Светлана Алексеевна Коган sakogan@mail.ru

Целью исследования явилось создание паспорта службы детской гематологии-онкологии субъектов Российской Федерации (РФ) с использованием инфографики и цифровизации.

Материалы и методы. В качестве инструмента паспортизации впервые использованы инфографические карты как способ визуального отображения большого объема данных об организации службы детской гематологии-онкологии в каждом субъекте РФ. Они позволили показать специфику медико-организационной структуры профильной службы в субъектах РФ, взаимодействие их с другими субъектами и федеральными центрами. Обработка картографического изображения субъекта РФ производилась в графическом редакторе Adobe Illustrator. Модифицируемый инструмент по созданию инфографических карт создан в программе MS Power Point с сохранением результатов в форматах PDF и PNG.

Результаты. В ходе исследования был подготовлен «Паспорт службы», содержащий инфографические карты 77 субъектов РФ. На картах в графическом виде представлена информация о доступных в субъекте РФ ресурсах: медицинская организация 3-го уровня с коечным составом и возможностью проведения визуализации, ее кадры; число мультицентровых протоколов и клинических рекомендаций, применяемых в субъекте РФ; логистика пациентов с учетом территориальной удаленности от профильных коек, наличие в регионе станции/отделения переливания крови; возможность проведения лучевой терапии в регионе; наличие учреждений, где оказывают паллиативную и реабилитационную помощь; название федеральных и региональных профильных центров, с кем осуществляется взаимодействие, налаженность системы телемедицинского консультирования с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Также была актуализирована база контактов главных внештатных детских специалистов гематологов и онкологов РФ.

Заключение. Таким образом, был выполнен сбор данных для визуального отображения и создания конкретных условий для разработки оптимальных схем маршрутизации пациентов и формирования предложений по оптимизации службы. Полученный «Паспорт службы детской гематологии-онкологии РФ» может быть использован в работе больницы, научных центров и профессиональных сообществ.

Ключевые слова: дети, служба детской гематологии-онкологии, инфографика, визуализация информации, карты, субъекты Российской Федерации

Для цитирования: Коган С.А., Ердомаева Я.А., Серик Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Паспортизация службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации на основе инфографического картирования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):20–7.

Certification of the service of pediatric hematology-oncology in the subjects of the Russian Federation on the basis of infographic mapping

S.A. Kogan, Ya.A. Erdomaeva, T.G. Serik, D.V. Birlyukova, G.I. Serik, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva, A.G. Rumyantsev

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 purpose of the study was to create a certification of the service of pediatric hematology-oncology of the constituent entities of the Russian Federation (RF) using infographics and digitalization.

Materials and methods. For the first time, infographic maps were used as a tool for certification, as a way of visualizing a large amount of data on the organization of pediatric hematology-oncology service in each subject of the RF. They allowed to show the specifics of the medical and organizational structure of the profile service in the subjects of the RF, their interaction with other subjects and federal centers. Processing of the cartographic image of the subject of the RF was carried out in the Adobe Illustrator graphic editor. A modifiable tool for creating infographic maps created in the MS Power Point program, with saving the results in PDF and PNG formats.

Results. In the course of the study, a “Passport of Service” was prepared, containing infographic maps of 77 constituent entities of the RF. The maps in a graphic form provide information on resources available in the subject of the RF: a medical organization of the 3rd level with bed structure and the possibility of visualization, its personnel; the number of multicenter protocols and clinical guidelines used in the subject of the RF; logistics of patients, taking into account the territorial distance from the specialized beds, the presence in the region of the station/department of blood transfusion; the possibility of radiotherapy in the region; the presence of institutions where they provide

palliative and rehabilitation assistance; the name of the federal and regional specialized centers, with whom the interaction is carried out, the well-established telemedicine consultation system with the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The database of contacts of the main freelance children's specialists of hematologists and oncologists of the RF was also updated.

Conclusion. Thus, data were collected for visual display and to create specific conditions for developing optimal patient routing schemes and forming proposals for optimizing the service. The obtained "Passport of the Children's Hematology-Oncology Service of the Russian Federation" can be used in the work of hospitals, scientific centers and professional communities.

Key words: children, pediatric hematology-oncology service, infographics, information visualization, maps, subjects of the Russian Federation

For citation: Kogan S.A., Erdomaeva Ya.A., Serik T.G., Birlyukova D.V., Serik G.I., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. Certification of the service of pediatric hematology-oncology in the subjects of the Russian Federation on the basis of infographic mapping. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(1):20–7.

Информация об авторах

С.А. Коган: к.м.н., врач-методист научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sakogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-2671>
 Я.А. Ердумаева: врач-исследователь научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yana-yangut@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3810-139>
 Т.Г. Серик: ведущий специалист научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: tgserik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0422-6213>
 Д.В. Бирлюкова: к.м.н., врач-методист научно-методического отдела трансляционной медицины Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: birlyukova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0259-8758>
 Г.И. Серик: координатор проектов РОО НОДГО, e-mail: galina.serik.nodgo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1974-7940>
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РОО НОДГО, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Information about the authors

S.A. Kogan: *Cand. of Sci. (Med.), Physician-Methodist of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sakogan@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0531-2671*
 Ya.A. Erdomaeva: *Research Doctor of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana-yangut@ya.ru; https://orcid.org/0000-0002-3810-139*
 T.G. Serik: *Leading Specialist of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tgserik@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0422-6213*
 D.V. Birlyukova: *Cand. of Sci. (Med.), Physician-Methodist of the Scientific and Methodological Department of Translational Medicine, Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: birlyukova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0259-8758*
 G.I. Serik: *Project Manager of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: galina.serik.nodgo@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1974-7940*
 K.I. Kirgizov: *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X*
 S.R. Varfolomeeva: *Dr. of Sci. (Med.), 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, e-mail: clinoncology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6131-178*
 A.G. Rumyantsev: *Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Chief Freelance Pediatric Hematologist and Oncologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-1643-5960*

Вклад авторов

С.А. Коган: анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 Я.А. Ердумаева: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных
 Т.Г. Серик: разработка дизайна статьи, сбор данных, написание текста рукописи
 Д.В. Бирлюкова: анализ научного материала, сбор данных
 Г.И. Серик: разработка дизайна статьи, сбор данных, литературное редактирование
 К.И. Киргизов: анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме
 С.Р. Варфоломеева: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи
 А.Г. Румянцев: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи, составление резюме

Authors' contributions

S.A. Kogan: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume*
 Ya.A. Erdomaeva: *design of the article, review of publications on the topic of the article, data collection*
 T.G. Serik: *design of the article, data collection, writing the text of the manuscript*
 D.V. Birlyukova: *analysis of scientific material, data collection*
 G.I. Serik: *design of the article, data collection, literary editing*
 K.I. Kirgizov: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, composing a resume*

S.R. Varfolomeeva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

A.G. Rummyantsev: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Во всем мире наблюдается повышение уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и к 2020 г. прогнозируется рост числа заболевших до 20 млн человек [1, 2], что обуславливает усиленное внимание государства к оказанию помощи заболевшим, в том числе и среди детского населения [3].

В ближайшие годы вопросы по улучшению помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями будут решаться в контексте Указа Президента Российской Федерации (РФ) от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», где отражены целевые показатели здравоохранения, один из которых – снижение смертности от ЗНО. Для достижения объявленных критериев необходимо разработать комплекс мер по оптимизации деятельности службы детской гематологии-онкологии для обеспечения в равной степени качественной и доступной медицинской помощи детскому населению на всей территории страны.

С этой целью на территории РФ продолжается развитие помощи детскому населению по профилям «детская гематология» и «детская онкология». Это совместная работа ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), которая осуществляется под руководством Минздрава России (рис. 1). Начало проекту было положено в конце 2017 г.

Каждый из субъектов РФ имеет уникальную систему оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, которая сложилась исторически и в настоящее время находится под влиянием множества факторов – от ландшафтных особенностей региона и его площади до учета специфики медико-организационной структуры профильной службы и налаживания сотрудничества с соседними регионами и федеральными центрами.

Это сказывается на неоднородности показателей заболеваемости и общей выживаемости детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в различных регионах РФ [4, 5].

Масштабные исследовательские работы других стран определяют важные составляющие, повышающие шанс детей со ЗНО на выздоровление, а именно:

- лечение согласно мультицентровым протоколам и клиническим рекомендациям ведущих медицинских сообществ;
- доступность медицинских услуг в месте проживания ребенка;
- оптимальная маршрутизация пациентов [6–8].



Рис. 1. Проект «Паспортизация службы детской гематологии-онкологии»

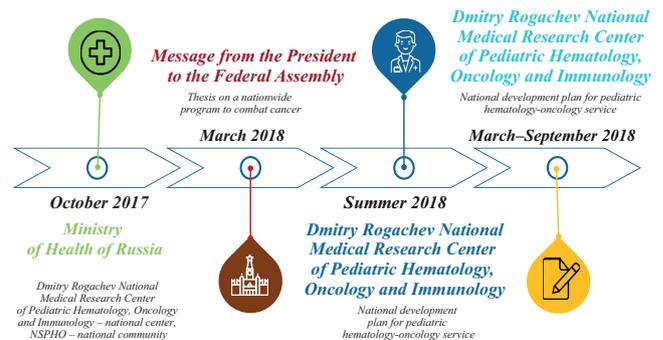


Fig. 1. Project “Certification of the service of pediatric hematology-oncology”

Инфографика как метод визуализации большого массива данных [9] широко применяется специалистами из различных областей. Опыт зарубежных авторов показывает успешное использование инфографики в медицине: просвещение населения [10, 11], обучение врачей-клиницистов [12], популяризация научных трудов [13], информирование специалистов смежных специальностей [14].

По данным Search Engine Journal [15], инфографика имеет ряд преимуществ:

1. Принятие решений. Инфографика ускоряет обработку и понимание сложной информации, что приводит к более быстрому принятию решений.
2. Возможность коммуникации. Инфографика позволяет более эффективно распространять информацию и передавать знания, определяет более глубокое понимание рассматриваемой проблемы.
3. Привлечение внимания. Инфографика помогает уделять внимание содержимому на более длительное время.
4. Выразительность. Инфографика более привлекательна, чем тексты, поскольку сочетает в себе образы, ассоциации, цвета и смысловой контент.

Одним из видов инфографики являются инфографические карты, которые используют для отображения территориальных особенностей и установления

связей между объектами. Именно данный вид инфографики коллектив авторов избрал в качестве инструмента оценки и паспортизации службы детской гематологии-онкологии в субъектах РФ.

Вышеперечисленные положения определили **цель данного исследования** – создание инструмента оценки службы детской гематологии-онкологии в субъектах РФ.

Материалы и методы

Проект по паспортизации профильной службы в субъектах РФ состоял из следующих этапов: подготовительный (обзор литературы, разработка анкеты и прототипа инструмента), анкетирование, анализ и кодирование информации, создание инфографических карт, предоставление результатов работы в Министерство здравоохранения РФ и для профессионального сообщества, а затем применение инфографических карт в работе (рис. 2).

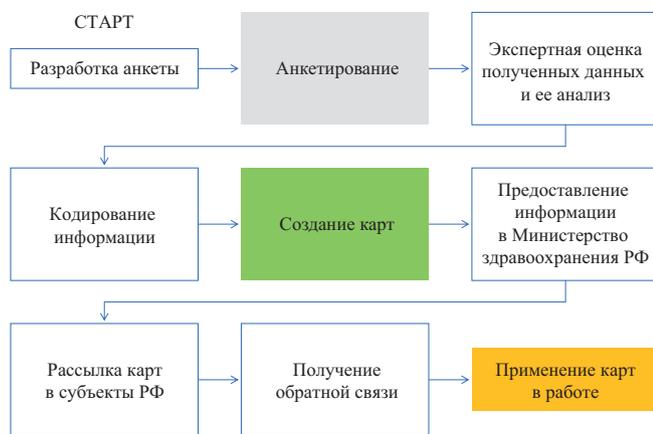


Рис. 2. Этапы проекта «Паспортизация службы детской гематологии-онкологии субъектов РФ»

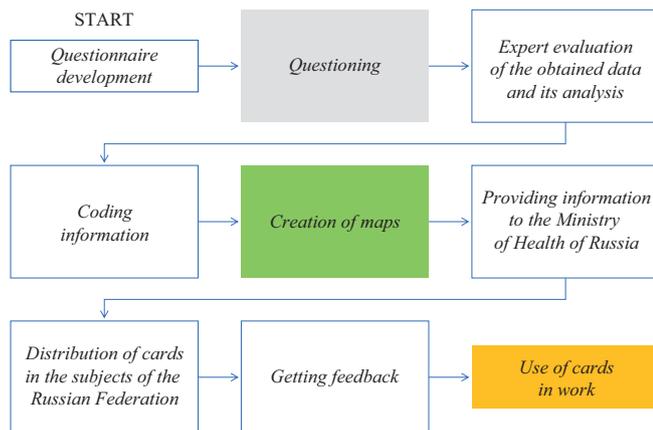


Fig. 2. Stages of the project “Certification of the service of pediatric hematology-oncology in the subjects of the Russian Federation”

Анкета для подготовки карт включала в себя сведения о медицинских организациях (МО), оказывающих медицинскую помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, о территориальной доступности диагностических процедур, об оснащённости службы в регионе, о применяемых методах (протоколах) лечения. Анкеты были разосланы главным внештатным детским специалистами гематологам и онкологам субъектов РФ.

Обработка картографического изображения субъекта РФ производилась в векторном графическом редакторе Adobe Illustrator. При создании карт были применены методики работы с географическими информационными системами (ГИС-технологии). В качестве образца изображения были выбраны картографические данные карт Google, включающие в себя необходимую географическую информацию. Полученное изображение было закреплено в «слое подложки» векторного графического редактора Adobe Illustrator. Для последующих действий создан новый «слой», в котором отображались контуры объекта, а именно субъект РФ, с выделением его границ опорными точками. При замыкании контура выбран цвет заливки объекта, а также цвет и толщина линии границы. В следующем «слое» нанесен административный центр субъекта РФ. Для сохранения полученного изображения первоначальный «слой подложки» выделяется как «невидимый». Далее полученное графическое изображение было сохранено в графическом формате PNG.

На этапе разработки прототипа инструмента было осуществлено кодирование полученной информации (выбор иконок, цвета, размера шрифта, расположение МО и обозначение числа профильных коек). Модифицируемый инструмент по созданию инфографических карт был создан в программе MS Power Point с сохранением результатов в формате PDF или ином (по запросу).

Результаты

Результатом работы стал PDF-документ проекта «Паспорт службы детской гематологии-онкологии субъектов РФ» с инфографическими картами, который позволяет оперативно оценить состояние профильной службы, выявить сильные и слабые стороны и сформировать предложения для оптимизации деятельности. Субъекты РФ, которые не вошли в состав документа на момент его подготовки, не имели профильной службы. На рис. 3 показан пример инфографической карты.

Инфографическая карта имеет заголовок – название субъекта РФ. Центральное положение занимает сама карта региона со следующими обозначениями:

1. Название административного центра.
2. Иконки и названия федеральных и региональных профильных центров (слева на карте).
3. Иконка и название основной МО региона, где развернуты профильные койки (справа на карте).
4. Отметка самой территориально удаленной от профильных коек точки в регионе.
5. Наличие в регионе станции/отделения переливания крови.
6. Число коек по профилям, их расположение и цветовое кодирование.
7. Число мультицентровых протоколов, клинических рекомендаций, применяемых в субъекте РФ.
8. Наличие консультативного приема и его местонахождение (на территории субъекта или за его пределами).

ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ РЕСПУБЛИКИ/ КРАЯ/ОБЛАСТИ

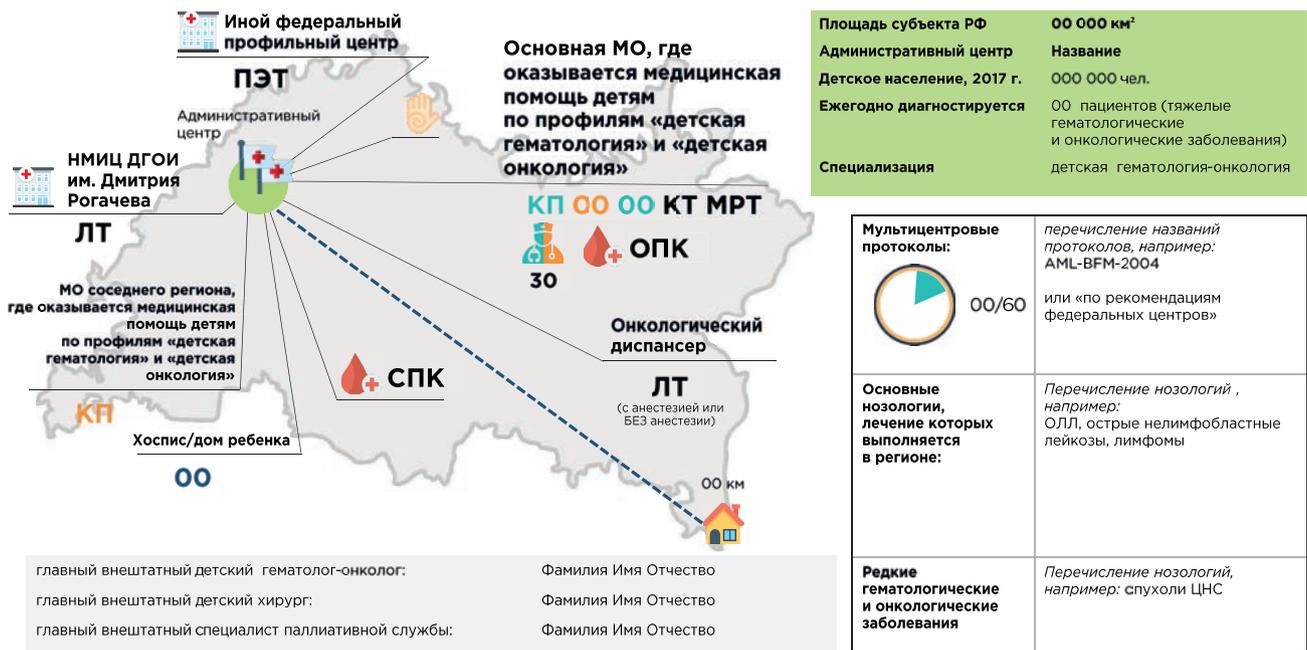


Рис. 3. Пример карты детской гематологии-онкологии службы субъекта РФ: ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЛТ – лучевая терапия; КП – консультативный прием; СПК – станция переливания крови; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОПК – отделение переливания крови; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЦНС – центральная нервная система

PASSPORT OF THE CHILDREN'S HEMATOLOGY-ONCOLOGY SERVICE OF THE REPUBLIC/KRAY/REGION

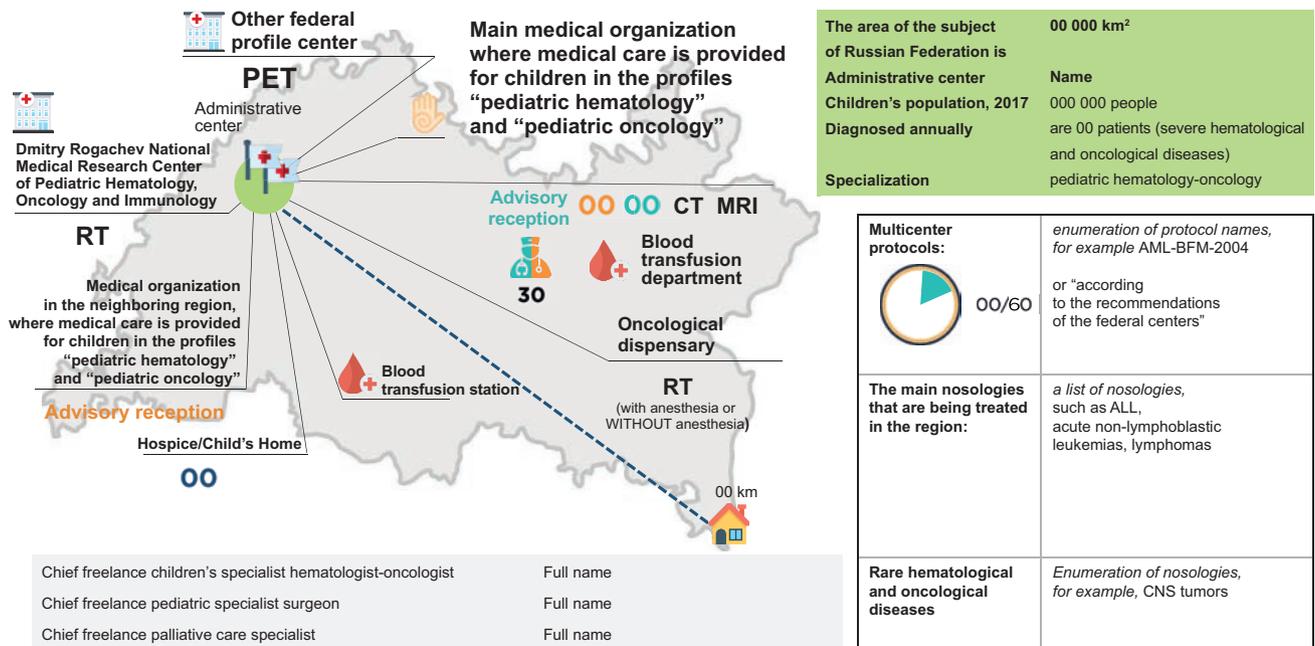


Fig. 3. Example of a card of pediatric hematology-oncology service of the subject of the Russian Federation: PET – positron emission tomography; RT – radiation therapy; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; ALL – acute lymphoblastic leukemia; CNS – central nervous system

9. Проведение ЛТ, где выполняется (в онкологическом диспансере субъекта РФ, в детской клинической больнице или за пределами региона), с анестезиологическим пособием или без него.

10. Возможность визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ), на базе каких учреждений.

11. Возможность проведения телемедицинских консультаций в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

12. Локализация и название учреждений, где оказывают реабилитационную помощь.

Справа от карты представлены: численность детского населения; число детей, ежегодно болеющих тяжелыми гематологическим недугами и ЗНО; специализация профильного центра/отделения; число выполняемых мультицентровых (терапевтических) протоколов; основные нозологии, лечение

которых выполняется в субъекте, и доступность лечения редких форм заболеваний по профилям «детская гематология» и «детская онкология». В левом нижнем углу – ФИО региональных главных внештатных детских специалистов.

Для единого понимания знаков и обозначений, используемых в картах, была создана легенда для декодирования (рис. 4). Иконки для обозначений взяты с бесплатного ресурса flaticon.com.

В ходе исполнения проекта была сформирована персонифицированная база данных контактов руководителей органов исполнительной власти в регионе, ответственных за организацию медицинской помощи детям по профилям «детская гематология» и «детская онкология», обновлены сведения о главных внештатных специалистах (педиатрах, детских гематологах, детских онкологах, детских хирургах, детских аллерголога-иммунологах) с указанием ФИО и контактных данных для дальнейшей совместной работы.



Рис. 4. Легенда для декодирования карты службы детской гематологии-онкологии

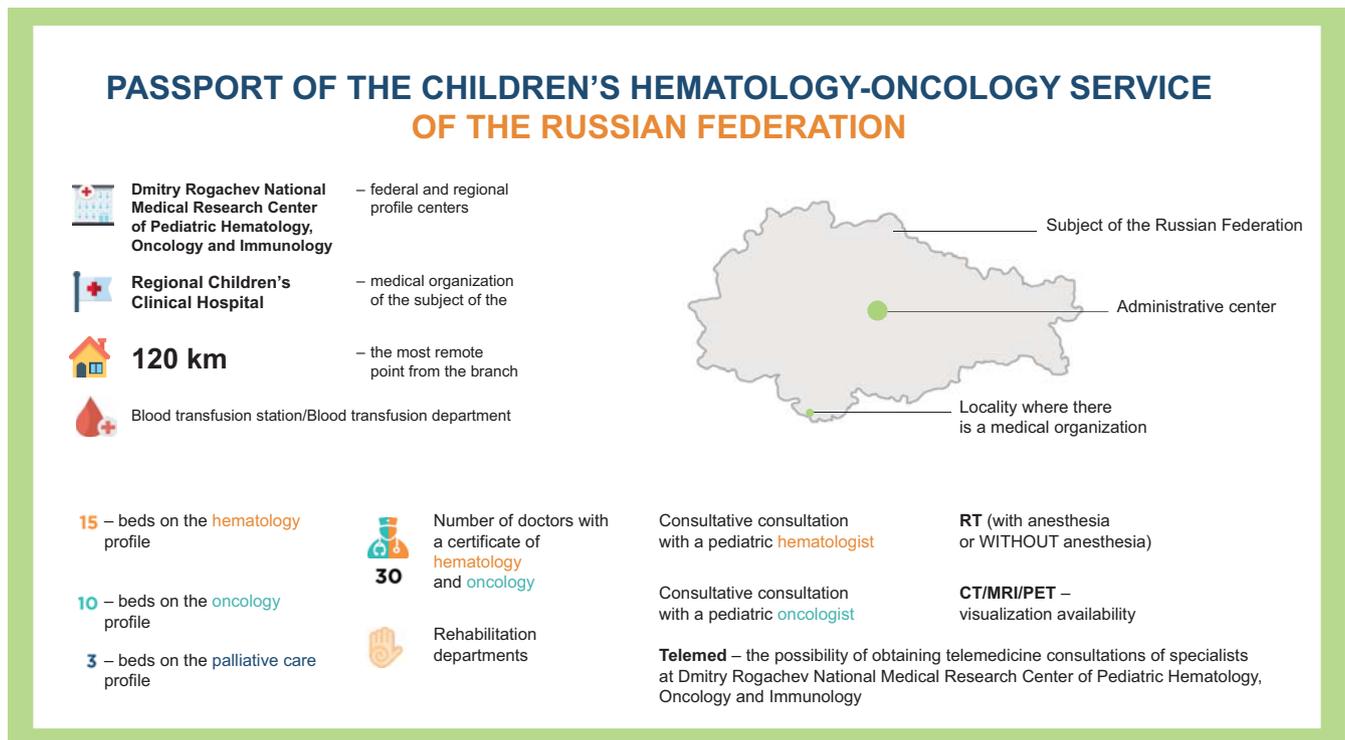


Fig. 4. Legend for decoding the card service of pediatric hematology-oncology

«Паспорт службы» может быть использован широким кругом лиц и организаций для принятия управленческих решений и разработки соответствующих мероприятий по оптимизации деятельности службы детской гематологии-онкологии.

Обсуждение

В рамках данной работы удалось получить, обработать и представить в доступном виде актуальную информацию о состоянии службы детской гематологии-онкологии в 77 субъектах РФ. Создан инструмент оценки службы детской гематологии-онкологии субъектов РФ, каждая из которых имеет свою уникальную систему оказания медицинской помощи в зависимости от административных и кадровых ресурсов региона, материально-технической базы, территориальных особенностей, налаженного сотрудничества с региональными и федеральными профильными центрами.

Актуальные сведения о потенциале службы детской гематологии-онкологии в каждом из субъектов РФ и в целом по стране станут базисом для планирования программ ранней диагностики и скрининга ЗНО у детей [16], обеспечения оптимальной маршрутизации пациентов [7, 8], прогнозирования объема лекарственных средств [17], планирования объема подготовки врачей и медицинских сестер [18], обмена информацией с МО различных уровней, организации объема паллиативной помощи [19].

Как показала практика подготовки «Паспорта службы», при работе с инфографикой важно соблюдать баланс между текстом и визуальными образами, чтобы не было перегруженности текстом или наоборот иконками. Кроме того, важен единый стиль оформления (единая цветовая палитра, размеры иконок и шрифта для всего документа). Обязательным условием является наличие доступной легенды с расшифровкой обозначений. Одним из вопросов, вставших при создании инструмента, стала приоритетность и последовательность информации [20]. В нашем случае основной акцент был сделан на карте, а вся остальная информация была дополнительной.

Представляется целесообразным на ближайшие годы сосредоточить внимание на следующих направлениях работы с «Паспортом службы»:

1. Выявление территориальных особенностей в организации службы детской гематологии-онкологии в каждом из субъектов РФ, определение слабых мест и точек роста.
2. Оптимизация маршрутизации с соседними регионами для обеспечения качественной и своевременной медицинской помощи детям.
3. Определение ключевых центров в крупных городах на базе текущих региональных центров детской гематологии-онкологии для диагностики лечения и реабилитации пациентов.
4. Ранжирование регионов по степени нужды в курации национальным профильным центром.
5. Обеспеченность кадрами согласно потребностям субъекта РФ.
6. Налаживание системы проведения телемедицинских консультаций в МО субъектов РФ.
7. Использование инфографических карт при выездных мероприятиях в конкретном субъекте РФ и подготовке отчетов и публикаций.
8. Продолжение сотрудничества НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО с сетью профильных центров/отделений субъектов РФ.

Заключение

Созданный инструмент оценки состояния службы детской гематологии-онкологии субъектов РФ (в формате инфографических карт) обеспечил комплексный подход в проведении исследования и единый алгоритм сбора информации от главных внештатных детских специалистов гематологов и онкологов, а также выявил потребность в продолжении углубленного анализа службы.

Инфографические карты в полной мере могут использоваться в качестве инструмента для выявления территориальных особенностей в организации профильной службы субъектов РФ, оптимальной маршрутизации пациентов и решения иных организационно-методических задач здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 250 с. [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIIOI named after P.A. Gertsen, 2015. 250 p. (In Russ.)].
2. Rodriguez-Galindo C., Friedrich P., Morrissey L., Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(1):3–15. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe.
3. Послание Президента РФ к Федеральному Собранию 01.03.2018. [Электронный ресурс]: <http://kremlin.ru/events/president/news/56957> (дата обращения 18.01.2019). [Message of the President of the Russian Federation to the Federal Assembly 01.03.2018. [Electronic resource]: <http://kremlin.ru/events/president/news/56957> (appeal date 18.01.2019). (In Russ.)].
4. Румянцев А.Г. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(1):30–6. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36. [Rumyantsev A.G. Acute myeloid leukemia in children. Prospects for the optimization of treatment (review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):30–6. (In Russ.)].
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации. Российский педиатрический журнал 2012;6:4–9. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Ivanova A.A., Terletskaia R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* = Russian Pediatric Journal 2012;6:4–9. (In Russ.)].
6. Sankila R., Martos Jiménez M.C., Miljus D., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E., Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):1972–80. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.013.
7. Murad A.A. Using geographical information systems for defining the accessibility to health care facilities in Jeddah City, Saudi Arabia. *Geospat Health* 2014;8(3):S661–9. doi: 10.4081/gh.2014.295.
8. Mattos A.S., Aguilera J., Salguero E.A., Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. *Colomb Med (Cali)* 2018;49(1):97–101. doi: 10.25100/cm.v49i1.3377.
9. Cook G., Krulwich R. The Best American Infographics 2016 (The Best American Series) Paperback – Mariner Books/ October 4, 2016. 176 p. [Электронный ресурс]: <http://www.houghtonmifflinbooks.com/mariner> (дата обращения 19.01.2019).
10. Arena R., Smirmaul B.P.C. Infographic: The need for a global healthy living medicine strategy. *Br J Sports Med* 2018. doi: 10.1136/bjsports-2018-099696. [Epub ahead of print].
11. Ebrahimabadi M., Rezaei K., Moini A., Fournier A., Abedi A. Infographics or video; which one is more effective in asthmatic patients' health? A randomized clinical trial. *J Asthma* 2018;5:1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.
12. Thoma B., Murray H., Huang S.Y.M., Milne W.K., Martin L.J., Bond C.M., Mohindra R., Chin A., Yeh C.H., Sanderson W.B., Chan T.M. The impact of social media promotion with infographics and podcasts on research dissemination and readership. *CJEM* 2018;20(2):300–6. doi: 10.1017/cem.2017.394.
13. Crick K., Hartling L. Preferences of Knowledge Users for Two Formats of Summarizing Results from Systematic Reviews: Infographics and Critical Appraisals. *PLoS One* 2015;10(10):e0140029. doi: 10.1371/journal.pone.0140029.
14. Scott H., Adams J., Osborne S., Jenkins E., Oliver C.W., Baker G., Mutrie N., Kelly P., Fawcner S. Infographic: Tomorrow's doctors want to learn more about physical activity for health. *Br J Sports Med* 2017;51(8):624–5. doi: 10.1136/bjsports-2016-096806.
15. Brockbank J. 8 Benefits of Using Infographics in Your Content Strategy September 5, 2018. [Электронный ресурс]: <https://www.searchenginejournal.com/infographic-benefits/26778> (дата обращения 20.01.2018).
16. Руководство по ранней диагностике рака [Guide to cancer early diagnosis]. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]: <https://www.who.int/en/> (дата обращения 20.01.2018).
17. Martei Y.M., Chiyapo S., Grover S., Hanna C., Dryden-Peterson S., Pusoentsi M., Shulman L.N., Tapela N. Methodology to Forecast Volume and Cost of Cancer Drugs in Low- and Middle-Income Countries *J Glob Oncol* 2018;(4):1–8. doi: 10.1200/JGO.17.00114.
18. Al Lamki Z. Improving Cancer Care for Children in the Developing World: Challenges and Strategies. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(1):13–23. doi: 10.2174/1573396312666161230145417.
19. Cancer control: diagnosis and treatment. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization, 2008. [Электронный ресурс]: <http://apps.who.int> (дата обращения 20.01.2018).
20. Buljan I., Malički M., Wager E., Puljak L., Hren D., Kellie F., West H., Alfirević Ž., Marušić A. No difference in knowledge obtained from infographic or plain language summary of a Cochrane systematic review: three randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2018;97:86–94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.003.

Статья поступила в редакцию: 30.11.2018. Принята в печать: 16.01.2019.

Article was received by the editorial staff: 30.11.2018. Accepted for publication: 16.01.2019.

Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии Воронежской областной детской клинической больницы № 1

Н.Б. Юдина¹, М.В. Белянская¹, М.А. Соловьева¹, Г.В. Трубникова¹, Е.А. Рябова¹,
Ю.С. Овчинникова¹, Е.А. Орлова¹, Д.А. Скоробогатова¹, Н.В. Брежнева¹, С.А. Рябова¹,
И.Л. Быкова¹, Е.В. Саргина¹, А.А. Штокалов¹, Т.В. Степанова², И.В. Гребенникова²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 1

Контактные данные: Наталья Борисовна Юдина n.yudina@list.ru

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – доброкачественное гематологическое заболевание, характеризующееся изолированным снижением уровня тромбоцитов, имеющее различные варианты течения, требующие как принятия срочного терапевтического решения, так и клинического наблюдения за пациентами. На современном этапе в лечении детей с иммунной тромбоцитопенией, особенно с хронической формой, достигнуты значительные успехи. Терапевтические опции определяются индивидуальным подходом к больному и основываются на опыте врача-гематолога.

Материалы и методы. За период с 01.01.2013 по 31.12.2017 в онкогематологическом отделении химиотерапии БУЗ ВО ВОДКБ № 1 получали лечение 153 ребенка с различными формами ИТП в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет. Диагностика и стадия заболевания проводились на основании современных клинических рекомендаций и классификации ИТП. Проведен анализ выраженности геморрагического синдрома при постановке диагноза ИТП. Принципы терапии пациентов основывались на патогенетических моментах ИТП, стадии заболевания. Больные с впервые выявленной ИТП ($n = 106$; 69,4%), персистирующей формой ($n = 26$; 16,9%) получали различные линии терапии, предусмотренные клиническими рекомендациями, часть пациентов находились только под наблюдением врача-гематолога. Хроническая форма течения заболевания сформировалась у 21 (14%) ребенка из 153, независимо от вида лечения. Дети с хронической формой получали различные линии терапии, в том числе агонисты тромбопоэтина. Решение по ведению таких пациентов основывалось на совместном обсуждении со специалистами крупнейших федеральных центров. Спленэктомия за указанный выше период выполнена 1 ребенку с выраженным и хроническим «влажным» компонентом заболевания.

Обсуждение. Лечение ИТП у детей, несмотря на появление нового класса препаратов с таргетным эффектом, в ряде случаев представляет сложную задачу для врача-гематолога. Принятие конкретного терапевтического решения основывается на выраженности клинических и гематологических данных пациента, поиске возможной причины тромбоцитопенического состояния, а также индивидуальном опыте врача. Предотвращение и профилактика кровотечений у больных с различным течением ИТП, в частности с хронической ИТП, с отсутствием или минимальным проявлением геморрагического синдрома по принципу «0 кровотечений в год» является конечной терапевтической задачей.

Заключение. ИТП у детей, в частности ее хроническая форма, относится к орфанным заболеваниям, поэтому опыт ведения таких больных может быть полезен в определении общей тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: дети, иммунная тромбоцитопения, патогенез иммунной тромбоцитопении, внутривенные иммуноглобулины, лечение иммунной тромбоцитопении, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, спленэктомия

Для цитирования: Юдина Н.Б., Белянская М.В., Соловьева М.А., Трубникова Г.В., Рябова Е.А., Овчинникова Ю.С., Орлова Е.А., Скоробогатова Д.А., Брежнева Н.В., Рябова С.А., Быкова И.Л., Саргина Е.В., Штокалов А.А., Степанова Т.В., Гребенникова И.В. Опыт лечения иммунной тромбоцитопении в отделении онкогематологии Воронежской областной детской клинической больницы № 1. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):28–38.

Experience in the treatment of immune thrombocytopenia in the Department of Oncohematology of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1

N.B. Yudina¹, M.V. Belyanskaya¹, M.A. Solovyova¹, G.V. Trubnikova¹, E.A. Ryabova¹,
Yu.S. Ovchinnikova¹, E.A. Orlova¹, D.A. Skorobogatova¹, N.V. Brezhneva¹, S.A. Ryabova¹,
I.L. Bykova¹, E.V. Sargina¹, A.A. Shtokalov¹, T.V. Stepanova², I.V. Grebennikova²

¹Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is a benign hematological disease characterized by an isolated decrease in platelet count, with different course options requiring both an urgent therapeutic decision and clinical observation of patients. At the present stage in the treatment of children with immune thrombocytopenia, especially with the chronic form, significant success has been achieved. Therapeutic options are determined by an individual approach to the patient and are based on the experience of a hematologist.

Materials and methods. For the period from 01.01.2013 to 12.31.2017, in the Oncohematological Department of Chemotherapy of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, 153 children with various forms of ITP, aged between 1 and 6 months to 17 years, received treatment. Diagnosis and stage of the disease were carried out on the basis of modern clinical guidelines and ITP classification. The analysis of the severity of hemorrhagic syndrome in the diagnosis of ITP was carried out. The principles of patient therapy were based on the pathogenetic aspects of ITP, the stage of the disease. Patients with newly diagnosed ITP ($n = 106$; 69.4 %), persistent form ($n = 26$; 16.9 %) received different lines of therapy, provided for by clinical guidelines, some patients were only under the supervision of a hematologist. The chronic form of the course of the disease was formed in 21 (14 %) children out of 153, regardless of the type of treatment. Children with the chronic form received various lines of therapy, including thrombopoietin agonists. The decision to manage such patients was based on a joint discussion with specialists from the largest federal centers. Splenectomy for the above period was performed for 1 child with a pronounced and chronic "wet" component of the disease.

Discussion. Treatment of ITP in children, despite the emergence of a new class of drugs with a targeted effect, in some cases is a difficult task for a hematologist. The adoption of a specific therapeutic decision is based on the severity of the clinical and hematological data of the patient, the search for a possible cause of the thrombocytopenic condition, as well as the individual experience of the doctor. Prevention and prevention of bleeding in patients with different ITP, in particular with chronic ITP, with the absence or minimal manifestation of hemorrhagic syndrome according to the principle "0 bleeding per year" is the ultimate therapeutic task.

Conclusion. ITP in children, in particular its chronic form, belongs to orphan diseases, therefore, the experience of managing such patients may be useful in determining the overall tactics of treating patients.

Key words: children, immune thrombocytopenia, pathogenesis of immune thrombocytopenia, intravenous immunoglobulins, treatment of immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists, splenectomy

For citation: Yudina N.B., Belyanskaya M.V., Solovyova M.A., Trubnikova G.V., Ryabova E.A., Ovchinnikova Yu.S., Orlova E.A., Skorobogatova D.A., Brezhneva N.V., Ryabova S.A., Bykova I.L., Sargina E.V., Shtokalov A.A., Stepanova T.V., Grebennikova I.V. Experience in the treatment of immune thrombocytopenia in the Department of Oncohematology of the Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):28–38.

Информация об авторах

Н.Б. Юдина: врач-гематолог, заведующая онкогематологическим отделением БУЗ ВО ВОДКБ № 1, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области, e-mail: n.yudina@list.ru

М.В. Белянская: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: mary.belianskaya@mail.ru

М.А. Соловьева: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: soloveva-ma@yandex.ru

Г.В. Трубникова: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: gal.trubnikova@gmail.com

Е.А. Рябова: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: fenichca@yandex.ru

Ю.С. Овчинникова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: yu-ka@yandex.ru

Е.А. Орлова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: eaorlova28@gmail.com

Д.А. Скоробогатова: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: precious.darya@mail.ru

Н.В. Брежнева: врач-гематолог, заведующая дневным гематологическим стационаром БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: nbrezhneva@mail.ru

С.А. Рябова: врач-гематолог дневного гематологического стационара БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: ryabova.svet.36@yandex.ru

И.Л. Быкова: врач-гематолог консультативно-диагностического центра БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: irleon1310@mail.ru

Е.В. Саргина: врач-гематолог, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: labohim@mail.ru

А.А. Штокалов: врач-гематолог отделения онкогематологии БУЗ ВО ВОДКБ № 1, e-mail: shtokalov69@mail.ru

Т.В. Степанова: к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры педиатрии постдипломного образования ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: tstepanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1080-6781>

И.В. Гребеникова: к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры патофизиологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: irina_voronezh@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Information about the authors

N.B. Yudina: Hematologist, Head of the Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region, e-mail: n.yudina@list.ru

M.V. Belyanskaya: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: mary.belianskaya@mail.ru

M.A. Solovyova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: soloveva-ma@yandex.ru

G.V. Trubnikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: gal.trubnikova@gmail.com

E.A. Ryabova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: fenichca@yandex.ru

Yu.S. Ovchinnikova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: yu-ka@yandex.ru

E.A. Orlova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: eaorlova28@gmail.com

D.A. Skorobogatova: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: precious.darya@mail.ru

N.V. Brezhneva: Hematologist, Head of Hematology Hospital Day Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: nbrezhneva@mail.ru

S.A. Ryabova: Hematologist Hematology Hospital Day Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: ryabova.svet.36@yandex.ru

I.L. Bykova: Hematologist at the Consultative and Diagnostic Center Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: irleon1310@mail.ru

E.V. Sargina: Hematologist, Laboratory Assistant Clinical Diagnostic Laboratory Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: labohim@mail.ru

A.A. Shtokalov: Hematologist Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: shtokalov69@mail.ru

T.V. Stepanova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor of the Department of Pediatrics Postgraduate Education Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, e-mail: tstepanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1080-6781>

I.V. Grebennikova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Associate Professor at the Department of Pathophysiology Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina_voronezh@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>

Вклад авторов

Н.Б. Юдина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи статьи, научная редакция статьи, составление резюме статьи

М.В. Белянская: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных

М.А. Соловьева: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных

Г.В. Трубникова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных

Е.А. Рябова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая
 Ю.С. Овчинникова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая, анализ катamnестических данных
 Е.А. Орлова: анализ полученных данных, предоставление клинического случая, подготовка списка литературы
 Д.А. Скоробогатова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
 Н.В. Брежнева: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
 С.А. Рябова: анализ полученных данных, анализ катamnестических данных
 И.Л. Быкова: анализ первичных клинико-гематологических данных пациентов, анализ катamnестических данных
 Е.В. Саргина: цитологическое исследование крови пациентов, цитологическое исследование костного мозга пациентов, анализ полученных данных
 А.А. Штокалов: анализ полученных данных
 Т.В. Степанова: анализ научного материала, анализ полученных и первичных клинико-гематологических данных
 И.В. Гребенникова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных и первичных клинико-гематологических данных

Authors' contributions

N.B. Yudina: design development of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article, composing a resume
M.V. Belyanskaya: analysis of the data obtained, follow-up analysis
M.A. Solovyova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
G.V. Trubnikova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
E.A. Ryabova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case
Yu.S. Ovchinnikova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case, follow-up analysis
E.A. Orlova: analysis of the data obtained, the provision of a clinical case, preparation of a list of references
D.A. Skorobogatova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
N.V. Brezhneva: analysis of the data obtained, follow-up analysis
S.A. Ryabova: analysis of the data obtained, follow-up analysis
I.L. Bykova: analysis of primary clinical and hematological patient data, follow-up analysis
E.V. Sargina: cytological examination of patients' blood, cytological examination of patients' bone marrow, analysis of the data obtained
A.A. Shtokalov: analysis of the data obtained
T.V. Stepanova: analysis of scientific material, analysis of the obtained and primary clinical and hematological data
I.V. Grebennikova: design development of the article, analysis of scientific material, analysis of the obtained and primary clinical and hematological data

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением числа тромбоцитов вследствие антител-опосредованной деструкции тромбоцитов и повреждения мегакариоцитов, как следствие, снижением продукции тромбоцитов и развитием геморрагического синдрома [1]. Диагностический уровень тромбоцитов, свидетельствующий о тромбоцитопении, составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Клинически тяжесть проявлений геморрагического синдрома у детей в основном коррелирует с тяжестью тромбоцитопении. Распространенность ИТП у пациентов детского возраста отличается в различных географических зонах, но в среднем заболеваемость в год составляет 4–9 детей на 100 000 детского населения [3].

Современная классификация ИТП разделяет заболевание на 3 формы в зависимости от течения: впервые выявленная ИТП (длительностью до 3 мес), персистирующая (от 3 до 12 мес), хроническая (свыше 12 мес) [4].

Этиологическими моментами ИТП у детей в качестве триггера могут служить вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус, вирус кори, краснухи, ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека [5–7]. Системные аутоиммунные заболевания — системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром — нередко сочетаются с данным заболеванием, при котором изолированная тром-

боцитопения может быть предиктором развернутой клинической картины в течение нескольких лет [8, 9]. В ряде случаев этиологический момент тромбоцитопении не идентифицирован.

Исторический аспект ИТП как аутоиммунного заболевания интересен с точки зрения создания различных терапевтических подходов и развития новых лечебных опций. Так, в 1915 г. Франк впервые предположил, что патогенез ИТП связан со снижением продукции тромбоцитов мегакариоцитами вследствие токсического фактора, продуцируемого селезенкой. Впоследствии студент мединститута Р. Kaznelson радикально изменил гипотезу Франка. Он предположил, что тромбоцитопения является следствием деструкции тромбоцитов в селезенке, которая играет ключевую роль в патогенезе ИТП. В 1938 г. Троланд и Лее экспериментально ввели субстанцию тромбопоэтина (ТРО), выделенную из удаленной селезенки у пациентов с ИТП, кроликам. Ученые наблюдали быстрый тромбоцитарный ответ на введение субстанции, но кратковременный, по которому они сделали заключение, что ИТП является следствием фундаментальной патологии селезенки. В 1951 г. W.J. Harrington и J.W. Hollingsworth опубликовали дискуссию о патогенезе ИТП в свете конкурирующих механизмов деструкции тромбоцитов против их сниженной продукции. В это же время Evans с коллегами предположили, что тромбопоэтический фактор — это антитромбоцитарное антитело, т. е. иммуноглобулин

класса G (IgG). В 1982 г. van Leeuwen показал, что у пациентов с ИТП вырабатываются антитела против 2 тромбоцитарных гликопротеидов (GP) – GPIIb и GPIIIa. В 1994 г. впервые был выделен и исследован TPO, предположена его ключевая роль в патогенезе хронической ИТП [10–12].

С начала 80-х годов прошлого столетия ряд клинических исследований подтвердили, что тромбоцитопения является не только следствием агрессии антитромбоцитарных антител, но и антител против мегакариоцитов. Гипотеза «неклассического апоптоза» тромбоцитарного ростка, основанная на участии процесса созревания мегакариоцитов и продукции тромбоцитов, получила дальнейшее развитие. Параллельно в патогенезе формирования хронической ИТП изучались иммунологические механизмы, и ряд исследований подтвердил, что кластер популяций T-клеток полностью вовлечен в этот механизм [13–15].

Патогенез ИТП у детей до настоящего времени окончательно не ясен. Современные представления основываются на нескольких событиях, играющих роль в различные периоды заболевания. Первичное событие тромбоцитопении возникает вследствие опсонизации антителами тромбоцитов, что ведет к повышенной экспрессии Fc-рецептора и Fc-опосредованному клиренсу тромбоцитов моноцитарно-макрофагальной системой, представленной макрофагами и дендритными клетками, презентующими в селезенке и печени [16]. Продуцируемые антитела (в основном IgG, но в процесс вовлечены и IgM, IgA), идентифицируемые как GPIIb/IIIa и GPIb/IX, направлены против поверхностного мембранного тромбоцитарного гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa и GPIb/IX [17–19].

Происхождение антитромбоцитарных антител имеет мультифакториальный генез. Вирусные инфекции, в частности, напрямую стимулируют B-лимфоциты вырабатывать антитела против тромбоцитов, так как состав некоторых вирусов идентичен гликопротеину, находящемуся на поверхности тромбоцитов. Выработка антитромбоцитарных антител происходит с помощью T-хелперов, сравнительно недавние исследования показали непосредственно цитотоксическую роль T-клеток у пациентов с ИТП, участвующих в лизисе тромбоцитов и мегакариоцитов – это второй важный компонент патогенеза ИТП [20–22].

Третьим компонентом теории патогенеза ИТП, особенно ее хронической формы, являются события, происходящие на территории костномозгового кроветворения, и с которыми связан современный подход к терапии хронической формы ИТП. Существовавшая около 60 лет теория о гипермегакарицитозе костного мозга и компенсаторной усиленной продукции тромбоцитов в ответ на аутодеструкцию последних в периферической крови в последние годы существенно пересмотрена. Было показано,

что скорость продукции тромбоцитов при ИТП также снижена и не коррелирует с их экстрамедуллярным разрушением. Гетеродимер GPIIb и GPIb/IX-комплекс экспрессируются не только на мембране тромбоцитов, но и на ранних стадиях дифференцировки мегакариоцитов. Антитромбоцитарные антитела ингибируют протромбоцитарную белковую формацию, продуцируемую мегакариоцитами и, соответственно, продукцию тромбоцитов [13, 23]. Последние исследования ультраструктуры мегакариоцитов у пациентов с ИТП свидетельствуют об аномальном апоптозе и снижении уровня TPO – основного гемопоэтического фактора мегакариопоэза, тромбоцитопоэза, играющего роль в поддержании клеточного цикла, регулирующего апоптоз мегакариоцитов и тромбоцитов [24]. Период жизни циркулирующих тромбоцитов завершается десалированием – тромбоциты элиминируются рецепторами Ashwell–Morell, расположенными на мембране гепатоцитов, что непосредственно влияет на продукцию TPO, и непосредственно при ИТП приводит к снижению его продукции. На основании этого патогенетического механизма новое поколение препаратов – агонисты TPO-рецепторов – является основной мишенью научных исследований у детей с хронической ИТП [23–26].

В развитии ИТП генетический аспект играет определенную роль и связан с дефектом генов, отвечающих за продукцию воспалительных цитокинов. Satoh с коллегами показали, что полиморфизм в гене *TNFB* (+252GG) влияет на продукцию T- и B-клетками *TNFB*, влияющего на аутореактивацию T- и B-клеточного ответа на мембране тромбоцитов. Авторы предположили, что этот полиморфизм может играть роль в индивидуальной предрасположенности к заболеваемости ИТП. Недавние молекулярно-генетические исследования показали, что гетерозиготный вариант генотипа *TNFB* ассоциирован с персистирующей формой ИТП. Ген *CNR2* экспрессируется на различных клетках иммунной системы, принимает участие в балансе Th1- и Th2-клеточных механизмов, ингибирует провоспалительную продукцию цитокинов. Вариант гена *CNR2* описан при формировании хронической формы ИТП у детей. Цитогенетические исследования в развитии ИТП, особенно в механизме формирования ее хронической формы, по-видимому, позволят управлять этим процессом и помогут разрабатывать новые таргетные препараты для терапии тяжелых форм заболевания [27–29].

Лечение пациентов с ИТП представляет сложную задачу, несмотря на существующие клинические рекомендации, разнообразие терапевтических опций, решение которых зависит от профессионального мнения врача-гематолога и коллектива отделения гематологии в целом, индивидуальных особенностей пациента, позиции его родителей.

Материалы и методы

За период с 01.01.2013 по 31.12.2017 нами проведен анализ клинических случаев различных форм ИТП у детей, проживающих в Воронеже и Воронежской области, находившихся на лечении и наблюдении в онкогематологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1».

За данный период в отделение были госпитализированы 153 ребенка в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет. Форма ИТП диагностировалась на основании современной классификации заболевания – впервые выявленная, персистирующая и хроническая. Согласно классификации за вышеуказанный период в отделении находились на лечении 106 (69,4 %) детей с впервые выявленной ИТП, 26 (16,9 %) – с персистирующей формой, 21 (13,7 %) ребенок с хронической формой заболевания (рис. 1).



Рис. 1. Соотношение различных форм ИТП

Fig. 1. The ratio of various forms of ITP

Мы проанализировали заболеваемость впервые выявленной формой ИТП в регионе, результаты представлены на рис. 2.



Рис. 2. Заболеваемость впервые выявленной ИТП

Fig. 2. Incidence of newly identified ITP

Таблица 2. Распределение пациентов по полу

Table 2. Distribution of patients by gender

Пол (Gender)	Впервые выявленная ИТП (Newly identified ITP)	%	Затяжная ИТП (Protracted ITP)	%	Хроническая ИТП (Chronic ITP)	%
Девочки (Girls)	41	38,6	8	30,8	12	57,2
Мальчики (Boys)	65	61,4	18	69,2	9	42,8

Согласно графику, изображенному на рисунке, годовичная заболеваемость впервые выявленной ИТП в Воронежском регионе имеет определенные колебания, соответствующие общим статистическим данным, с некоторой тенденцией к увеличению заболеваемости к 2017 г.

В табл. 1 представлено распределение пациентов согласно современной классификации ИТП.

Таблица 1. Число пациентов с различными формами ИТП

Table 1. Number of patients with various forms of ITP

Форма ИТП (ITP form)	Число пациентов (Number of patients)				
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Впервые выявленная (Newly identified)	25	21	14	17	29
Персистирующая (Persistent)	1	9	6	5	5
Хроническая (Chronic)	4	5	3	4	2
% хронической формы (Chronic form %)	15,3	16,6	15	18,1	5,8

Из табл. 1 видно, что переход в хроническую форму за анализируемый период составляет в среднем 14 % ($n = 21$), что подтверждает общие статистические данные [30]. Низкий процент (5,8 %), зарегистрированный в 2017 г., связан с коротким периодом наблюдения пациентов с ИТП.

Нами проведен анализ распределения различных форм ИТП у детей в Воронеже и Воронежской области по полу, данные представлены в табл. 2.

График, представленный на рис. 3, демонстрирует соотношение по полу пациентов с ИТП различных форм, получавших лечение в онкогематологическом отделении.

Согласно представленным данным, можно сделать вывод, что среди впервые выявленных пациентов с ИТП в отделении преобладали мальчики (61,4 %) по сравнению с девочками (38,6 %), как и в случаях персистирующей формы – среди пациентов преобладали мальчики ($n = 18$; 69,2 %). В группе детей со сформированной хронической формой заболевания при распределении по полу отмечалась тенденция к преобладанию девочек – 57,2 %, частота хронических форм у мальчиков, согласно нашему анализу, составила 42,8 %, что подтверждает ранее проведен-

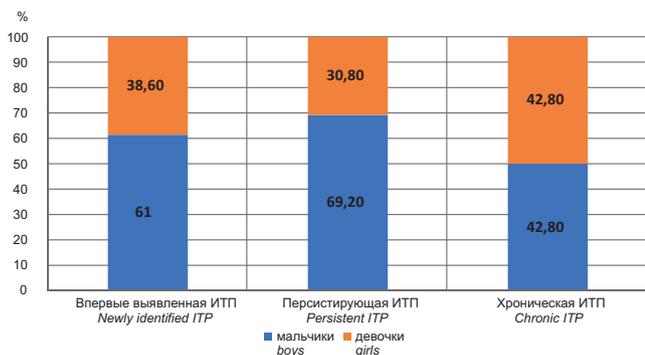


Рис. 3. Распределение различных клинических форм ИТП по полу

Fig. 3. Distribution of various clinical forms of ITP by gender

ные исследования по формированию хронической формы ИТП в зависимости от пола [27].

Анализируя клинические проявления впервые выявленной ИТП, мы разделили пациентов на 3 группы: 1-я – пациенты с минимальным проявлением кожного геморрагического синдрома в виде единичных экхимозов и петехий, без «влажного» компонента; 2-я – больные с выраженным кожным геморрагическим синдромом (с тотальным проявлением петехий, экхимозов на коже и слизистой) без кровотечений; 3-я – пациенты с любым проявлением кожного геморрагического синдрома и кровотечениями любой локализации (чаще носовыми, реже из слизистой полости рта, маточными). Мы не наблюдали детей с кровоизлиянием в центральную нервную систему. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Выраженность геморрагического синдрома при поступлении детей с впервые выявленной ИТП

Table 3. Severity of hemorrhagic syndrome in the admission of children with newly identified ITP

Кожные проявления Skin manifestations	Число пациентов с впервые выявленной ИТП Number of patients with newly identified ITP	%
Минимальные проявления геморрагического синдрома Minimal manifestations of hemorrhagic syndrome	38	35,8
Выраженные проявления геморрагического синдрома Pronounced manifestations of hemorrhagic syndrome	43	40,6
«Влажный» компонент “Wet” component	25	23,6

Из табл. 3 следует, что среди впервые поступивших детей с ИТП преобладали дети без «влажного» компонента, но с выраженным кожным геморрагическим синдромом, примерно одну треть пациентов составляли дети с минимальными геморрагиями (единичные экхимозы и петехии).

Тяжелый геморрагический синдром в виде распространенного кожного компонента и кровотечений наблюдался у 23,4 % (n = 25) впервые поступивших в отделение детей.

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ИТП ставился по принципу диагноза исключения. Учитывая анамнез пациентов, ассоциированный

с проявлениями инфекционного процесса, больным проводилось вирусологическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы герпеса 1, 2, 6-го типов, ЦМВ и ВЭБ. При выявлении данных анамнеза или жалоб, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта, пациентам выполнялась лабораторная верификация хеликобактерной инфекции. Дебют ИТП после вакцинации (интервал 2–3 нед) за анализируемый период наблюдался у 7 (4,5 %) больных.

Исследование костного мозга проводилось пациентам, у которых клинически и по данным ультразвукового исследования отмечалась умеренная спленомегалия, лимфаденопатия, а также тем больным, которым планировалось проведение глюкокортикоидной терапии. Пациентам подросткового возраста выборочно проводилось исследование ANA-профиля, исключался антифосфолипидный синдром. Нами инициально не выполнялось исследование антиромбоцитарных антител из-за отсутствия лабораторного определения, данное исследование проводилось детям с уже поставленным диагнозом ИТП в качестве мониторинга в федеральных центрах в Москве.

При выборе терапевтической тактики у детей с впервые выявленной ИТП нами учитывался возраст пациентов, связь с инфекционным эпизодом, хеликобактерной инфекцией, а также достаточное обеспечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) на момент постановки диагноза ИТП (ВВИГ отечественного производства как терапевтический компонент нами не использовался). Данные по выбору препарата у детей с ИТП различных форм представлены в табл. 4.

Таблица 4. Варианты терапии у детей с различными формами ИТП

Table 4. Therapy options in children with various forms of ITP

Течение ИТП ITP current	Впервые выявленная Newly identified (n = 106)	Персистирующая Persistent (n = 26)	Хроническая Chronic (n = 21)
ВВИГ (0,8–1 г/кг) Intravenous immunoglobulin (0.8–1 g/kg)	63	0	0
Дексаметазон (30–40 мг/м ² , 4 дня), пульс-курс Dexamethasone (30–40 mg/m ² , 4 days), pulse rate	28	7	2
Наблюдение (симптоматическая терапия) Observation (symptomatic therapy)	15	9	6
Интерферон-α Interferon-α	0	2	2
Ритуксимаб Rituximab	0	8	2
Элтромбопаг Eltrombopag		0	4
Ромиплостим Romiplostim		0	4
Спленэктомия Splenectomy			1

В случаях острой ИТП у большинства пациентов терапией выбора являлось введение ВВИГ зарубежного производства ($n = 63$). Мы использовали режим введения в дозе 0,8–1 г/кг в течение 1–2 дней, ответ оценивался на 3–5-й день. При недостаточном гематологическом ответе на 3–5-й день у части пациентов (при уровне тромбоцитов менее $40 \times 10^9/\text{л}$) курс лечения повторяли, суммарно не более 2 курсов. Терапия ВВИГ наиболее предпочтительно применялась у детей младшего возраста (младше 7 лет), а также у пациентов, дебют ИТП у которых был ассоциирован с инфекционным эпизодом, вакцинацией или выраженными очагами хронической инфекции (патология ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта).

У 28 пациентов инициально нами использовались глюкокортикоиды: 4-дневная пульс-терапия дексаметазоном в дозе 20–40 мг/м², курсы повторяли через 28 дней, максимально проводили от 2 до 6 курсов. Данная терапия была более предпочтительна у детей старшего возраста (старше 10 лет), в случаях «идиопатического» возникновения ИТП. Перед началом глюкокортикоидной терапии всем детям проводилось исследование костного мозга, у 2 (7,1 %) пациентов диагноз ИТП был исключен: в первом случае диагностирована приобретенная апластическая анемия, во втором – системная красная волчанка. При использовании высокодозной пульс-терапии нами не отмечено токсических эффектов глюкокортикоидов как в развитии стероидной гипергликемии, так и в учащении инфекционных эпизодов у данных больных.

В случае персистирующей формы ИТП у 8 детей мы использовали терапию ритуксимабом в стандартной дозе 375 мг/м², от 2 до 4 введений, полный гематологический ответ отмечен у 2 больных. У пациентов, ранее ответивших на дексаметазон, но сформировавших персистирующую форму, мы также использовали пульс-курсы, но не более 2. В дальнейшем все эти больные сформировали хроническое течение ИТП.

Безусловно, основную терапевтическую проблему составляли пациенты с хронической формой ИТП, с 2013 по 2017 г. их число составило 21 (13,7 %). Большинство из них консультированы в федеральных центрах – НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

и Российская детская клиническая больница (РДКБ), терапевтическая тактика определялась коллегиально. Из табл. 4 видно, что в случаях хронической ИТП мы не использовали ВВИГ, минимально применяли дексаметазон, ритуксимаб и интерферон- α , часть пациентов находились в группе наблюдения. В 1 случае, полностью рефрактерном ко всем видам терапии, ребенку была проведена спленэктомия.

Агонисты ТРО за указанный период были назначены 8 пациентам: ромиплостим – 4, элтромбопаг – 4 детям. Все больные, получавшие терапию топомиметиками, были консультированы в федеральных центрах, полученные рекомендации позволили обеспечить их препаратами для амбулаторного приема в рамках закона об орфанных заболеваниях (статья 16 ФЗ № 323 от 21.11.2011, постановление Правительства РФ № 890 от 30.07.1994). Результаты терапии представлены в табл. 5.

Представляем 3 клинических случая пациентов с хронической формой ИТП, находившихся на лечении в нашем отделении, требующих различных терапевтических подходов.

Клинический случай № 1

Мальчик К.К., родился 16.08.2009. Впервые поступил в онкогематологическое отделение в сентябре 2012 г. с выраженными проявлениями геморрагического синдрома в виде кожного компонента, обильного рецидивирующего носового кровотечения. Заболевание дебютировало в августе 2012 г., когда впервые были отмечены появление экхимозов, петехий, «влажный» компонент.

Ранний анамнез – без особенностей, мама ребенка страдала лимфомой Ходжкина с неблагоприятным исходом.

При первичном осмотре выражен анемический синдром (постгеморрагическая анемия). Геморрагический синдром представлен множественными экхимозами и петехиями на коже и слизистой рта, умеренным носовым кровотечением. Пальпируется шейная группа лимфоузлов до 1×1 см, эластической консистенции, гепатоспленомегалии нет.

Общий анализ крови (ОАК) от 26.09.2012: гемоглобин – 77 г/л, эритроциты – $3,61 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $34 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $9,6 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядер-

Таблица 5. Результаты терапии

Table 5. Results of therapy

Препарат Drug	Число пациентов Number of patients	Терапия переключения Switching therapy		Эффективность Efficiency
		Ромиплостим–элтромбопаг Romiplostim–eltrombopag	Элтромбопаг–ромиплостим Eltrombopag–romiplostim	
Ромиплостим Romiplostim	4	2		1 – полный ответ 1 – full response 2 – частичный ответ 2 – partial response 1 – отсутствие ответа 1 – lack of response
Элтромбопаг Eltrombopag	4		2	3 – частичный ответ 3 – partial response 1 – отсутствие ответа 1 – lack of response

ные – 1 %, сегментоядерные – 68 %, эозинофилы – 0,5 %, лимфоциты – 23 %, моноциты – 8,0 %, базофилы – 0 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч.

Миелограмма от 26.09.2012: костный мозг умеренно богат клеточными элементами, полиморфный, зрело-клеточный. Отмечается снижение лейко-эритроblastного отношения за счет гипоплазии миелоидного ряда с задержкой созревания. Отмечается большое количество мегакариоцитов разной степени зрелости без отщиповки тромбоцитов.

Вирусологическое исследование (ПЦР) – отрицательный результат, реакция Кумбса – отрицательная.

Поставлен диагноз: **ИТП, впервые выявленная**. Проведен курс высокодозного ВВИГ в течение 2 дней с клинико-гематологическим улучшением: геморрагический синдром купирован, уровень тромбоцитов – $53 \times 10^9/\text{л}$.

В последующем ребенок неоднократно поступал в отделение онкогематологии с жалобами на элементы геморрагической сыпи на кожных покровах, обильные носовые кровотечения. Проводилась терапия пульс-курсами дексаметазона с неполным клинико-гематологическим ответом – купирование кровотечения, краткосрочное повышение уровня тромбоцитов до $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$.

В марте 2013 г. ребенок госпитализирован в Измайловскую детскую городскую клиническую больницу (Москва) с диагнозом: **персистирующая ИТП**. При обследовании от 14.03.2013: уровень антитромбоцитарных антител – 620 % (норма – до 200 %), в иммунологическом обследовании отмечалось снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, повышение Т- и НК-клеток, снижение IgA. Рекомендована терапия 2-й линии, с мая 2013 г. назначен курс даназола в течение 6 мес. На фоне проводимого лечения состояние оставалось тяжелым – геморрагический синдром с периодическим носовым кровотечением, что требовало госпитализации в онкогематологическое отделение.

В ноябре 2014 г. ребенок госпитализирован в отделение дневного гематологического стационара РДКБ (Москва) с диагнозом: **хроническая ИТП**. Согласно рекомендациям, была назначена терапия 3-й линии – агонист рецепторов ТРО ромиплостим в дозе 3 мкг/кг с эскалацией до 7 мкг/кг, лечение проводилось до октября 2016 г. На фоне терапии 3-й линии ответ на лечение не диагностирован, уровень тромбоцитов колебался в пределах $10\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, периодически отмечались необильные носовые кровотечения.

Учитывая полную рефрактерность к проводимой консервативной терапии, наличие периодических кровотечений, коллегиально принято решение о проведении спленэктомии с предварительной отменой ромиплостима.

В феврале 2017 г. ребенок госпитализирован в хирургический стационар, где выполнена спленэктомия, удаление добавочной дольки селезенки, в раннем послеоперационном периоде уровень тромбоцитов впервые за время наблюдения восстановился до нормальных значений, полная клинико-гематологическая ремиссия сохранялась до июня 2017 г.

С конца июня 2017 г. у пациента отмечался рецидив тромбоцитопении с появлением кожного геморрагического синдрома без кровотечений на фоне острой полисегментарной пневмонии, в анализе крови – тромбоцитопения $11 \times 10^9/\text{л}$, после купирования воспалительного процесса отмечался самостоятельный, но кратковременный подъем уровня тромбоцитов до нормальных значений.

С июля 2017 г. отмечалось стойкое снижение уровня тромбоцитов до $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, без кровотечений. Ребенок заочно консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано альтернативное лечение агонистом ТРО элтромбопагом. С ноября 2017 г. начата терапия «переключения» топомиметиков на элтромбопаг в максимальной дозе 75 мг/сут. На данной терапии отмечается умеренное проявление геморрагического синдрома, «влажный» компонент в виде носового кровотечения редкий, необильный, последний эпизод в мае 2018 г. За период с ноября 2017 г. по август 2018 г. – однократная госпитализация в онкогематологическое отделение.

Гематологическая динамика заболевания представлена на рис. 4.

На данный момент ребенок постоянно наблюдается врачом-гематологом. Терапия элтромбопагом в дозе 75 мг/сут продолжена.

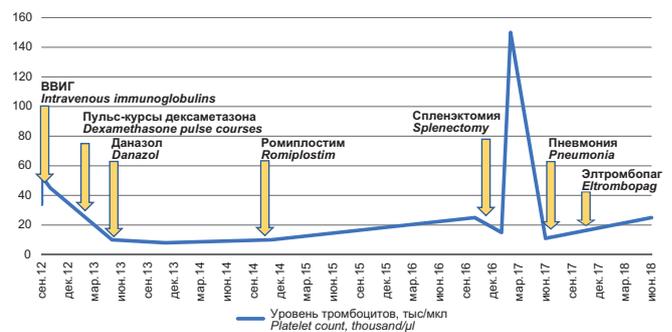


Рис. 4. Уровень тромбоцитов у пациента № 1 в зависимости от проводимой терапии

Fig. 4. Patient platelet count number 1, depending on the therapy

Клинический случай № 2

Мальчик С.К., родился 20.07.2009. Впервые поступил в онкогематологическое отделение в марте 2017 г. Анамнез заболевания свидетельствовал о его спонтанном начале: в течение нескольких дней на фоне относительного благополучия появилась геморрагическая сыпь на коже (экхимозы, петехии), амбулаторно в ОАК выявлено снижение тромбоцитов до $12 \times 10^9/\text{л}$.

Анамнез жизни – без особенностей.

При поступлении геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями, кровотечений нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гепатоспленомегалии нет.

ВОАК: гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты – $5,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1 %, сегментоядерные – 53 %, эозинофилы – 1,5 %, лимфоциты – 34 %, моноциты – 8,0 %, базофилы – 0 %, ретикулоциты – 10 %, СОЭ – 7 мм/ч.

Вирусологическое исследование (антитела к ВЭБ, ЦМВ, группе герпесвирусов, гепатиту С) методом иммуноферментного анализа от 05.04.2017 – отрицательно. Реакция Кумбса – отрицательная.

Клинический диагноз: **ИТП, впервые выявленная.**

Проведен курс ВВИГ в дозе 0,8 г/кг с положительным эффектом: уровень тромбоцитов на 5-й день – 82 тыс/л, выписан на амбулаторный режим.

В мае 2017 г. вновь отмечалось снижение уровня тромбоцитов в ОАК до единичных. Ребенок повторно госпитализирован для лечения и обследования. Проведено исследование костного мозга от 04.05.2017 – мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами, без видимой отшнуровки тромбоцитов. Ребенку проведена комбинированная терапия ВВИГ и пульс-курс дексаметазона 20 мг/м² в течение 4 дней, с гематологическим ответом – уровень тромбоцитов 184 × 10⁹/л, но с кратковременным эффектом, снижение уровня тромбоцитов через 3 нед. В связи с этим пациенту проведено 3 дополнительных пульс-курса дексаметазона в дозе 20 мг/м², в июле 2017 г. диагностирована **персистирующая форма ИТП.**

В августе 2017 г. проведена комбинированная терапия: непрерывный курс преднизолона в дозе 2 мг/кг в течение 3 нед с постепенной отменой и 2 инфузии ритуксимаба 375 мг/м² с недельным перерывом. В результате проведенного лечения уровень тромбоцитов не превышал 40 × 10⁹/л, кожный компонент умеренный, кровотечения нет.

В октябре 2017 г. ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, начата терапия ромиплостимом инициально в дозе 5 мкг/кг подкожно. Терапия агонистом ТРО проводится и на момент написания статьи. Полный гематологический ответ отмечался после 5-го введения препарата.

Динамика уровня тромбоцитов представлена на рис. 5.

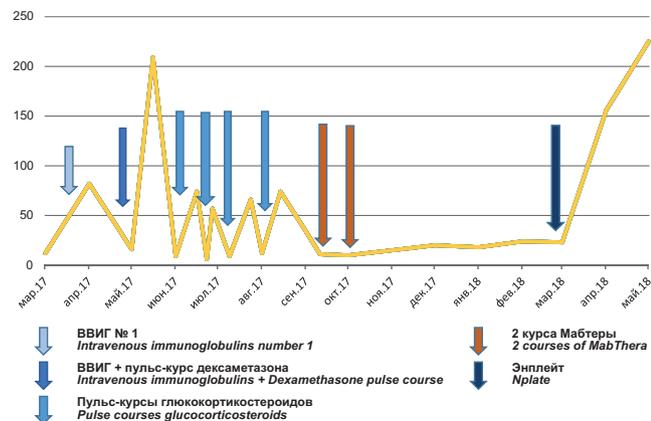


Рис. 5. Динамика уровня тромбоцитов у пациента № 2 на фоне терапии
Fig. 5. Dynamics of the platelet level of patient number 2 during therapy

Клинический случай № 3

Девочка Б.А., родилась 18.01.2001. Впервые поступила в онкогематологическое отделение в мае 2016 г. с выраженным геморрагическим синдромом – петехиальная сыпь на нижних конечностях, маточное крово-

течение. Геморрагический синдром отмечался с апреля 2016 г., с маточным кровотечением госпитализирована в гинекологическое отделение, в связи с выраженной тромбоцитопенией в анализах крови переведена в специализированное отделение БУЗ ВО ВОДКБ № 1.

При поступлении геморрагический синдром выражен в виде кожных проявлений, «влажного» компонента нет. Анемический синдром легкий (постгеморрагический), гепатоспленомегалии нет.

В ОАК: гемоглобин – 127 г/л, эритроциты – 3,85 × 10¹²/л, тромбоциты – 43 × 10⁹/л; лейкоциты – 9,5 × 10⁹/л.

Миелограмма из 2 точек от 03.06.2016: мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами, без признаков отшнуровки тромбоцитов.

Антитела к β-2-гликопротеину суммарные от 06.06.2016 – 63,95 ЕД/мл (при норме менее 20 ЕД/мл). Антинуклеарные антитела от 06.06.2016 – положительные.

Консультирована врачом-кардиоревматологом – данных за системное заболевание соединительной ткани нет.

Клинический диагноз: **ИТП, впервые выявленная.**

Учитывая тяжесть геморрагического синдрома и данные обследования, ребенку начато проведение пульс-курсов дексаметазона 40 мг/м² в течение 4 дней с интервалом в 28 дней.

После 2-го пульс-курса дексаметазона достигнут полный гематологический ответ, сохраняющийся в течение 6 мес терапии дексаметазоном, проведено 6 полных курсов. Осложнений глюкокортикоидной терапии не отмечалось, инфекционные эпизоды не регистрировались.

Клинико-гематологическая ремиссия сохранялась в течение 2 мес, в декабре 2016 г. геморрагический синдром рецидивировал.

Клинический диагноз: **персистирующая ИТП.**

Повторно консультирована врачом-кардиоревматологом в декабре 2016 г.: учитывая анамнез, колебания и повышение антител к β-2-гликопротеину 1, у ребенка имеет место антифосфолипидный синдром как сопутствующий диагноз.

Проведен курс пульс-терапии дексаметазоном № 7 в дозе 40 мг/м², достигнут полный клинико-гематологический ответ (ОАК: тромбоциты – 206 × 10⁹/л), ремиссия сохранялась в течение 3 мес, рецидив геморрагического синдрома (кожного компонента) и снижение уровня тромбоцитов до 11 × 10⁹/л отмечены в апреле 2017 г.

Клинический диагноз: **хроническая ИТП. Антифосфолипидный синдром.**

Учитывая ответ на глюкокортикоидную терапию, сопутствующий диагноз, ребенку проведено 3 курса комбинированной терапии – пульс-курс дексаметазона с ритуксимабом 375 мг/м² с интервалом в 28 дней. Повторно достигнут полный клинико-гематологический эффект, сохраняющийся на момент написания статьи.

Гематологическая динамика уровня тромбоцитов в зависимости от терапии представлена на рис. 6.

Динамика уровня антифосфолипидных антител представлена на рис. 7.



Рис. 6. Динамика количества тромбоцитов на фоне проводимой терапии
Fig. 6. Dynamics of the number of platelets during therapy

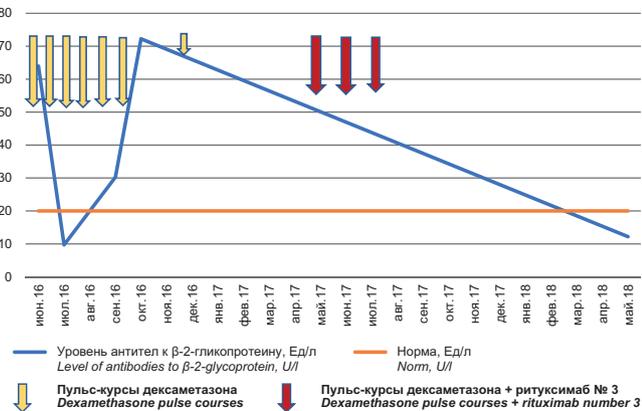


Рис. 7. Динамика уровня антифосфолипидных антител у пациента № 3 в зависимости от терапии
Fig. 7. Dynamics of the level antiphospholipid antibodies of patient number 3, depending on therapy

Обсуждение

Представленные нами клинические случаи демонстрируют различное клиническое течение ИТП и разный ответ на терапию. В 2 наблюдениях пациентам были назначены агонисты ТРО, но в 1-м случае это была хроническая ИТП «со стажем», а во 2-м — уже персистирующая ИТП с быстрым получением гематологического ответа. Третий клинический случай подтверждает положение, что диагноз ИТП — диагноз исключения.

Выводы

Дальнейшее изучение патогенеза ИТП, особенно генетических и иммунологических аспектов, влечет за собой коррекцию классификации форм заболевания, новой методологии ведения пациентов. Учитывая накопленный клинический опыт в детской гематологии, необходима разработка новых терапевтических подходов, касающихся назначения агонистов ТРО, в зависимости от формы течения ИТП, оптимизация комбинированных методов лечения, а также разработка возможных новых таргетных препаратов.

Опыт каждой гематологической клиники чрезвычайно важен, так как позволяет участвовать в оптимизации терапевтических подходов в лечении ИТП, особенно ее хронической формы, в разработке методов медико-социальной реабилитации пациентов с различными формами ИТП. Создание общего регистра пациентов с ИТП, особенно с ее хронической формой, по нашему мнению, может помочь в решении многих задач в лечении таких больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 245–262. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. et al. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. Pp. 245–262. (In Russ.).]
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., Neas B.R., Segal J.B., George J.N. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–80. doi: 10.1002/ajh.21616.
4. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–96. PMID: 12588344. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
5. Yenicesu I., Yetgin S., Ozyurek E., Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(6):433–7. doi:10.1080/08880010290097233.
6. Smalisz-Skrzypczyk K., Romiszewski M., Matysiak M., Demkow U., Pawelec K. The influence of primary cytomegalovirus or Epstein-Barr virus infection on the course of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:83–8. doi:10.1007/5584_2015_162.
7. Kossiva L., Kyriakou D., Mitsioni A., Garoufi A. Acute renal failure in a child with thrombocytopenic purpura caused by acute Epstein-Barr virus infection after treatment with anti-D immunoglobulin. *Pediatr Emerg Care* 2013;29(6):748–50. doi:10.1097/PEC.0b013e318294f3a5.
8. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2013;7:87–95. doi:10.2174/1874312901307010087.
9. Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010;49(12):2243–54. doi:10.1093/rheumatology/keq269.
10. Bartley T.D., Bogenberger J., Hunt P., Li Y.-S., Lu H.S., Martin F., Chang M.-S., Samal B., Nichol J.L., Swift S., Johnson M.J., Hsu R.-Y., Parker V.P., Suggs S., Skrine J.D., Merewether L.A., Clogston C., Hsu E., Hokom M.M., Hornkohl A., Choi E., Pangelinan M., Sun Y., Mar V., McNinch J., Simonet L., Jacobsen F., Xie C., Shutter J., Chute H., Basu R., Selander L., Trollinger D., Sieu L., Padilla D., Trail G., Elliott G., Izumi R., Covey T., Crouse J., Garcia A., Xu W., Del Castillo J., Biron J., Cole S., Hu M.C.-T., Pacifici R., Ponting I., Saris C., Wen D., Yung Y.P., Lin H., Rosselman R.A. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77(7):1117–24. doi:10.1016/0092-8674(94)90450-2.
11. Kuter D.J., Beeler D.L., Rosenberg R.D. The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994;91(23):11104–8. doi:10.1073/pnas.91.23.11104.
12. Lok S., Kaushansky K., Holly R.D., Kuijper J.L., Lofton-Day C.E., Oort P.J., Grant F.J., Heipel M.D., Burkhead S.K., Kramer J.M., Bell L.A., Sprecher C.A., Blumberg H., Johnson R., Prunkard D., Ching A.F.T., Mathewes S.L., Bailey M.C., Forstrom J.W., Buddle

- M.M., Osborn S.G., Evans S.J., Sheppard P.O., Presnell S.R., O'Hara P.J., Hagen F.S., Roth G.J., Foster D.C. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production *in vivo*. *Nature* 1994;369(6481):565–8. doi:10.1038/369565a0.
13. McMillan R., Luiken G.A., Levy R., Yelenosky R., Longmire R.L. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978;239(23):2460–2. doi:10.1001/jama.1978.03280500056020.
 14. Rabellino E.M., Levene R.B., Leung L.L., Nachman R.L. Human megakaryocytes II. Expression of platelet proteins in early marrow megakaryocytes. *J Exp Med* 1981;154:88–100. doi:10.1084/jem.154.1.88.
 15. Vinci G., Tabilio A., Deschamps J.F., Van Haekel D., Henri A., Guichard J., Tetteroo P., Lansdorp P.M., Hercend T., Vainchenker W., Breton-Gorius J. Immunological study of *in vitro* maturation of human megakaryocytes. *Br J Haematol* 1984;56(4):589–605. doi:10.1111/j.1365-2141.1984.tb02184.x.
 16. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:306–12. doi:10.1182/asheducation-2012.1.306.
 17. He R., Reid D.M., Jones C.E., Shulman N.R. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83(4):1024–32. PMID: 8111044.
 18. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist* 2009;14:12–21. doi:10.1634/theoncologist.2008-0132.
 19. Tomiyama Y., Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* 2005;81(2):100–5. doi:10.1532/IJH97.04193.
 20. Nugent D., McMillan R., Nichol J.L., Slichter S.J. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146:585–96. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x.
 21. Ikeda Y., Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):239–44. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03440.x.
 22. Dmytrijuk A., Robie-Suh K., Rieves D., Pazdur R. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(13):1171–7. PMID: 20043468.
 23. Yadav D.K., Tripathi A.K., Kumar A., Agarwal J., Prasad K.N., Gupta D., Singh A.K. Association of TNF- α -308G>A and TNF- β +252A>G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: a North Indian study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(7):791–6. doi:10.1097/MBC.0000000000000492.
 24. Jamali F., Lemery S., Ayalew K., Robotom S., Robie-Suh K., Rieves D., Razdur R. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(8):704–9. PMID: 19711585.
 25. Sarpatwari A., Bussel J.B., Ahmed M., Erqou S., Semple J.W., Newland A.C., Bennett D., Pharoah P., Provan D. Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis demonstrates a significant association of tumour necrosis factor-alpha (TNFA) with primary immune thrombocytopenia among Caucasian adults. *Hematology* 2011;16(4):243–8. doi:10.1179/102453311X13025568941808.
 26. Makhlof M.M., Abd Elhamid S.M. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Lab Med* 2014;45(3):211–9. doi:10.1309/LMB0QC5T1RXTRZQ.
 27. Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. doi:10.1186/s13045-014-0072-6.
 28. Cooper N., Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133(4):364–74. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x.
 29. Zhang F., Chu X., Wang L., Zhu Y., Li L., Ma D., Peng J., Hou M. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76(5):427–31. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00622.x.
 30. Kühne T., Imbach P., Bolton-Maggs P.H., Berchtold W., Blanchette V., Buchanan G.R.; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358(9299):2122–5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07219-1.

Статья поступила в редакцию: 29.10.2018. Принята в печать: 20.01.2019.
Article was received by the editorial staff: 29.10.2018. Accepted for publication: 20.01.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей

Е.В. Левченко¹, Э.Д. Гумбатова¹, С.А. Кулева¹, К.Ю. Сенчик¹,
О.Ю. Мамонтов¹, П.С. Калинин¹, Е.М. Сенчуров¹, Ю.А. Пунанов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Эльвира Джангировна Гумбатова gumbatovaelvira@gmail.com

Введение. Терапия метастатического поражения злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной детской онкологии. Наличие отдаленных метастазов рассматривается как основной признак генерализации опухолевого процесса. В целях улучшения результатов лечения таких пациентов нами было предложено дополнить циторедуктивную операцию интраоперационной изолированной химиоперфузией легкого и/или плевры цитостатиком.

Цель исследования — определение эффективности метастазэктомии, комбинированной с изолированной химиоперфузией легкого/плевры (ИХПЛ/ИХПП) в условиях гипероксии у детей.

Материалы и методы. За 10 лет исследования (2008–2018 гг.) на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было произведено 45 ИХПЛ и ИХПП у 30 больных с внутрилегочными и интраплевральными метастазами различных злокачественных опухолей костей. Метод ИХПЛ представляет собой хирургическую процедуру, в процессе которой происходит временное выключение легкого из кровообращения и его перфузия модифицированным физиологическим раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата (мелфалан или цисплатин), что позволяет осуществить доставку высоких доз цитостатика, избегая при этом системного воздействия препарата. В случаях выявления метастатического поражения париетальной плевры после метастазэктомии выполняли ИХПП, заключающуюся в дренировании плевральной полости и интраоперационном проведении после ушивания операционной раны гипертермической (42 °С) химиоперфузии плевральной полости раствором цисплатина в течение 2 ч.

Результаты. У детей со злокачественными опухолями костей было выполнено 37 изолированных химиоперфузий с цисплатином и 8 — с мелфаланом. У 27 пациентов проведено 36 ИХПЛ, у 7 больных — 9 ИХПП. Девяти (20 %) пациентам выполнена билатеральная перфузия с интервалом от 1,5 до 31 мес.

Летальных исходов во время операций и в послеоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила 270 ± 90 (120–520) мин. Количество удаленных очагов — от 1 до 56 (среднее значение — 9). Средняя кровопотеря составила 300 ± 200 (150–1000) мл. Средний период наблюдения составил 45 мес; медиана общей выживаемости — 38 мес; 3-летняя общая выживаемость — $65,5 \pm 9,4$ %. Выживаемость без прогрессирования — $40,5 \pm 10,5$ % ($n = 30$).

Выводы. ИХПЛ/ИХПП с цитостатиками — это метод комплексной терапии, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанной возможности других вариантов лечения.

Ключевые слова: химиоперфузия, остеогенная саркома, саркома Юинга, метастатическое поражение легких, комплексная терапия, распространенные формы, изолированная локальная химиоперфузия, цисплатин, мелфалан

Для цитирования: Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Калинин П.С., Сенчуров Е.М., Пунанов Ю.А. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):40–7.

Isolated chemoperfusion of the lung and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid bone tumors

E. V. Levchenko¹, E. D. Gumbatova¹, S. A. Kuleva¹, K. Yu. Senchik¹,
O. Yu. Mamontov¹, P. S. Kalinin¹, E. M. Senchurov¹, Yu. A. Punanov²

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. Therapy of malignant tumors is one of the most important problems of modern pediatric oncology. The presence of distant metastases is considered as the main sign of generalization of the tumor process. In order to improve the results of treatment of these patients, we proposed to supplement cytoreductive surgery with intraoperative isolated chemoperfusion of the lung and/or pleura with cytostatic.

The purpose of the study is to determine the effectiveness of metastasectomy combined with isolated lung/pleura chemoperfusion (ILCP/PCP) under conditions of hyperoxia in children.

Materials and methods. For 10 years of research (2008–2018) on the basis of the N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology produced 45 ILCP and PCP in 30 patients with intrapulmonary and intrapleural metastases of various malignant bone tumors.

The ILCP method is a surgical procedure, during which the lung is temporarily switched off from the circulation and perfused with modified saline containing high concentrations of an antitumor drug (melphalan or cisplatin), which allows delivery of high doses of cytostatics while avoiding systemic exposure to the drug. In cases of detection of metastatic lesions of the parietal pleura after metastasectomy, PCP was performed, consisting in drainage of the pleural cavity and intraoperatively conducting, after suturing the surgical wound, hyperthermic (42°C) chemoperfusion of the pleural cavity with a cisplatin solution for 2 hours.

Results. In children with malignant bone tumors, 37 isolated chemoperfusions with cisplatin and 8 with melphalan were performed. In 27 patients, 36 ILCP were performed, in 7 patients – 9 PCP. Nine (20 %) patients underwent bilateral perfusion with an interval from 1.5 to 31 months. There were no lethal outcomes during operations and in the postoperative period. The average duration of surgical interventions was 270 ± 90 (120–520) minutes. The number of remote foci – from 1 to 56 (average value – 9). The average blood loss was 300 ± 200 (150–1000) ml. The mean follow-up was 45 months; median overall survival – 38 months; 3-year overall survival – 65.5 ± 9.4 %. Survival without progression – 40.5 ± 10.5 % ($n = 30$).

Conclusions. ILCP/PCP with cytostatics is a method of complex therapy that can improve the quality and increase the life expectancy of patients, especially with the exhausted possibility of other treatment options.

Key words: chemoperfusion, osteogenic sarcoma, Ewing's sarcoma, metastatic lung disease, complex therapy, common forms, isolated local chemoperfusion, cisplatin, melphalan

For citation: Levchenko E.V., Gumbatova E.D., Kuleva S.A., Senchik K.Yu., Mamontov O.Yu., Kalinin P.S., Senchurov E.M., Punanov Yu.A. Isolated chemoperfusion of the lung and pleura as a method of treatment in children with common forms of solid bone tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(1):40–7.

Информация об авторах

Е.В. Левченко: д.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: levchev@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-код: 2743-8968

Э.Д. Гумбатова: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

К.Ю. Сенчик: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: k-yurivich@bk.ru

О.Ю. Мамонтов: к.м.н., врач-онколог хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: mamontoleg@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9051-2637>

П.С. Калинин: к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: 1_11_1988@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7636-7998>

Е.М. Сенчуров: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Ю.А. Пунанов: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Information about the authors

E.V. Levchenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Thoracic Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: levchev@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-код: 2743-8968

E.D. Gumbatova: Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

K.Yu. Senchik: Dr. of Sci. (Med.) Leading Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k-yurivich@bk.ru

O.Yu. Mamontov: Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of Surgical Thoracic Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mamontoleg@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9051-2637>

P.S. Kalinin: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of Department of Diagnostic Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 1_11_1988@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7636-7998>

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

Yu.A. Punanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: punanovy55@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Вклад авторов

Е.В. Левченко: внедрение метода, проведение оперативного этапа лечения, разработка дизайна исследования, ведение больных, написание текста статьи, научная редакция статьи

Э.Д. Гумбатова: ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор литературных публикаций, написание текста статьи

С.А. Кулева: разработка дизайна исследования, ведение больных, анализ полученных данных, написание текста статьи, научная редакция статьи

К.Ю. Сенчик: выполнение процедуры изолированной химиоперфузии

О.Ю. Мамонтов: написание текста статьи

П.С. Калинин: координация радиологического обследования пациентов, проведение лучевой диагностики

Е.М. Сенчуров: ведение больных, участие в оперативном этапе лечения

Ю.А. Пунанов: ведение больных

Authors' contributions

E.V. Levchenko: implementation of the method, carrying out the operational stage of treatment, research design development, patients' management, writing the text of the article, scientific edition of the article

E.D. Gumbatova: patients' management, analysis of scientific material, analysis of the data, a review of literary publications, writing the text of the article

S.A. Kuleva: research design development, patients' management, analysis of the data, writing the text of the article, scientific edition of the article

K.Yu. Senchik: performing an isolated chemoperfusion procedure

O. Yu. Mamontov: writing the text of the article

P.S. Kalinin: coordination of radiological examination of patients, use of radiologic procedures in diagnosis

E.M. Senchurov: patients' management, participation in the operational stage of treatment

Yu.A. Pumanov: patients' management

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Метастатическое поражение легких встречается при большинстве злокачественных опухолей костей. Злокачественные новообразования (ЗНО) костей представляют собой достаточно разнородную группу нозологических форм, отличающихся клиническими проявлениями, способностями к метастазированию, рецидивированию, чувствительностью к химиотерапии и лучевым методам воздействия. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев злокачественных опухолей костей, что составляет 1 % всех малигнизированных новообразований. В 50 % наблюдений первичные злокачественные опухоли костей представлены остеогенными саркомами [1], на 2-м месте саркомы Юинга. Остальные гистологические формы встречаются реже. Гораздо чаще костные саркомы выявляются у детей и подростков во втором десятилетии жизни, когда их частота составляет 3 на 100 000 населения [1]. Остеогенная саркома представлена в 35–50 % случаев всех злокачественных опухолей костей у детей и подростков [2]. Частота встречаемости – 4 случая на 1 000 000 за год. При первичном обследовании у 20 % пациентов диагностируется распространенная форма заболевания, а еще у 22 % происходит прогрессирование на разных этапах лечения [3]. Появление метастазов в легких является результатом генерализации опухолевого процесса [3, 4]. За последние 30 лет достигнут значительный прогресс в терапии ЗНО костей у детей. Однако большая часть наблюдений касается пациентов с локализованными формами заболеваний. Общая выживаемость (ОВ) в этих случаях достигает 75–90 % [5]. К сожалению, около 10–40 % детей со злокачественными опухолями имеют метастазы уже при первичной диагностике. ОВ при IV стадии варьирует от 17 до 70 % в зависимости от гистологической верификации первичной опухоли [6–9]. Результаты многочисленных проведенных исследований показали, что наиболее благоприятными прогностическими факторами для распространенной формы остеогенной саркомы являются появление метастатических образований не во время неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии, а после завершения лечения; более длительный безрецидивный интервал между лечением и прогрессированием; отсутствие экстраторакальных метастазов;

выраженный патоморфоз опухоли по операционному материалу и возможность удаления всех метастатических образований хирургическим путем [10]. Внелегочные метастазы и местный рецидив рассматриваются многими авторами как неблагоприятные прогностические факторы [3, 11–14].

Отличительной особенностью саркомы Юинга, которая составляет 10–15 % наблюдений, является ее химио- и радиочувствительность. Имеющиеся публикации содержат противоречивые мнения о применении хирургического лечения метастатических образований в легких у детей [3, 15, 16]. Однако в 2011 г. P.A. Letourneau et al. доказали, что у детей с саркомой Юинга и метастатическими образованиями в легких хирургический подход лечения увеличивает 5-летнюю выживаемость до 80 % [17]. Отсутствие единого мнения и убедительные данные эффективности метастазэктомии обуславливают поиск и разработку новых альтернативных, в том числе комбинированных, подходов к терапии данной категории больных. Перспективным у этих детей в дополнение к циторедуктивной операции может стать проведение интраоперационной изолированной химиоперфузии легкого и/или плевры (ИХПЛ/ИХПП) цитостатиком. Смысл ИХПЛ заключается во временном выключении легкого из кровообращения и перфузии его модифицированным физиологическим раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата, что позволяет осуществить доставку высоких доз химиопрепарата в легкое, избегая при этом системного воздействия на организм [18–25]. В случаях же выявления метастатического поражения париетальной плевры после метастазэктомии проводили гипертермическую ИХПП в целях антибластики.

Целью настоящего исследования стало определение эффективности метастазэктомии, комбинированной с ИХПЛ/ИХПП, у детей.

Материалы и методы

В период с марта 2008 г. по январь 2018 г. на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова было выполнено 45 ИХПЛ и ИХПП у 30 больных с внутрилегочными и внутриплевральными метастазами различных ЗНО костей. Большую часть группы составили дети



Рис. 1. Патогистологические варианты исследуемой группы больных
Fig. 1. Histopathological variants of the studied group of patients

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы (n = 30)
Table 1. General characteristics of patients of the studied group (n = 30)

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Возраст, годы: Age, years:		
среднее значение average value	12,8	
медиана median	13,5	
Возрастные диапазоны, годы: Age ranges, years:		
0–4	1	3,3
5–9	5	16,7
10–14	10	33,3
15–18	14	46,7
Пол: Gender:		
мальчики boys	18	60
девочки girls	12	40
Стадия (первично): Stage (primary):		
I	0	0
II	14	46,7
III	0	0
IV	16	53,3
Поражение легких: Lung damage:		
синхронно synchronously	16	53,3
метахронно metachronically	14	46,7
Локализация: Localization:		
односторонние one-sided	7	23,3
двусторонние bilateral	23	76,7

с остеогенной саркомой – 20 (67 %), с саркомой Юинга – 8 (27 %), также пролечено по 1 (3 %) ребенку с примитивной нейроэктодермальной опухолью (ПНЭО) и недифференцированной саркомой (рис. 1).

В половине случаев (46,7 %) возраст больных составил 15–18 лет. Средний возраст – 12,8 года, медиана – 13 лет. Мужской пол преобладал: мальчиков – 18 (60 %), девочек – 12 (40 %) (табл. 1).

Синхронное и метахронное поражение легких на момент поступления было приблизительно одинаковым: 53,3 % и 46,7 % соответственно. Превалировало двустороннее поражение легких – 23 (76,7 %) паци-

ента. Дети поступали преимущественно со II (46,7 %) и IV (53,3 %) стадиями заболевания (см. табл. 1). В исследуемой группе, по данным компьютерной томографии (КТ), преобладали больные с метастатическим поражением легких в количестве до 10 очагов, что составило 80 % – 36 операций. Наличие более 10 легочных метастазов подтвердилось во время 13 (28,9 %) оперативных вмешательств. Размеры метастазов не превышали 3 см у большинства пациентов (77,8 %) (табл. 2). Распределение больных по указанным признакам основывалось на собственных данных.

Таблица 2. Общая характеристика метастатических образований в исследуемой группе (n = 45)
Table 2. General characteristics of metastatic lesions in the study group (n = 45)

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	%
Количество метастатически пораженных очагов в легких (по данным КТ): Number of metastatic lesions in the lungs (according to CT):		
до 10 up to 10	36	80
10 и более 10 or more	9	20
Количество метастатически пораженных очагов в легких (интраоперационные): Number of metastatic lesions in the lungs (intraoperative):		
до 10 up to 10	32	71,1
10 и более 10 or more	13	28,9
Размер наибольшего метастаза: Size of the largest metastasis:		
до 3 см up to 3 cm	35	77,8
3 см и более 3 cm and more	10	22,2

Основными критериями для проведения ИХПЛ в сочетании с метастазэктомией были следующие:

- 1) морфологически подтвержденный диагноз метастатического поражения легких интраоперационно путем срочного гистологического и цитологического исследования;
- 2) возможность выполнения радикальной симультанной операции по поводу первичной злокачественной опухоли или ее рецидива;
- 3) локализация метастатических изменений только в легких;
- 4) возможность полного хирургического удаления метастатических очагов из легочной ткани (по данным радиологического обследования – рентгенография или КТ грудной клетки);
- 5) резистентность к системной противоопухолевой терапии или ее неэффективность;
- 6) отсутствие других возможных терапевтических воздействий за исключением хирургического удаления метастатических опухолевых очагов из ткани легкого;
- 7) общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Карновского – 80–100 %;

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперированная онкологическая группа) – 0–1 балл);

8) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные электрокардиограммы в пределах нормы, объем форсированного выдоха за 1 с > 75 % от нормы);

9) адекватная функция печени (аланинами-нотрансфераза ≤ 2,5 нормы; аспаратаминотрансфераза ≤ 2,5 нормы), почек (креатинин < 1,5 верхних границ нормы), костного мозга (гранулоциты > 2 × 10⁹/л, тромбоциты > 150 × 10⁹/л).

Критериями исключения считались следующие:

- 1) тяжелая сопутствующая патология;
- 2) печеночная и почечная недостаточность;
- 3) наличие острого инфекционного заболевания;
- 4) наличие прогрессирования по основному очагу.

очагу.

В процессе госпитализации все дети были полностью обследованы на предмет соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения.

Для проведения ИХПЛ использовались противоопухолевые препараты мелфалан или цисплатин. Выбор цитостатиков, а также их доз был основан на литературных данных, свидетельствующих об эффективности мелфалана и цисплатина при их использовании для ИХПЛ в экспериментальных моделях [22–26]. Исходя из литературных данных, известно, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии легкого у взрослого больного со средним весом 70 кг составляет 60 мг при температуре раствора 37 °С и 45 мг при температуре раствора 42 °С [20]. Для каждого ребенка мелфалан рассчитывался, исходя из пропорции по конкретной массе тела. ИХПЛ с цисплатином проводилась только в условиях нормотермической (37 °С) температуры перфузионного раствора. Доза препарата составляла от 70 до 300 мг. Начиная с 2016 г., она рассчитывалась по КТ-волюметрии легкого из расчета 0,019 мг/см³ для мелфалана и 0,081 мг/см³ легкого для цисплатина с учетом объема его резекции [26].

Выполнение метастазэктомии в 4 (13,3 %) случаях сочеталось с плеврэктомией, в 1 – с лобэктомией, в 1 – с резекцией перикарда и еще в 1 с анатомической резекцией S1–3 слева (табл. 3).

Всем больным после торакотомии выполнялось удаление пальпируемых в паренхиме легкого метастатических очагов. Вторым этапом проводилось срочное гистологическое и цитологическое исследование одного из удаленных образований легкого. Решение о расширении оперативного вмешательства до ИХПЛ/ИХПП принималось только при наличии морфологически подтвержденного злокачественного характера в удаленном операционном материале.

Методика ИХПЛ заключалась в следующем. Первым этапом производилась задняя медиастинотомия, выделение и временное пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов и нижней легочной связки. После выполнения передней медиастино-

Таблица 3. Объем комбинированных резекций у детей с ИХПЛ/ИХПП (n = 45)
Table 3. The volume of combined resections in children with ILCP/PCP (n = 45)

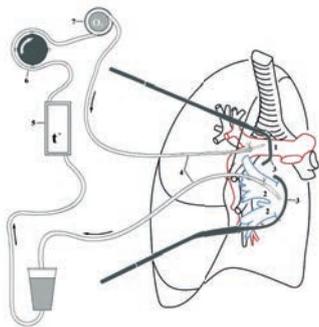
№	Объем резекции <i>Resection volume</i>	Количество оперативных вмешательств <i>Number of operations</i> (n = 45)	
		абс. число <i>abs.</i>	относительное значение, % <i>relative value</i>
1	Резекция перикарда <i>Pericardial resection</i>	1	2,2
2	Плеврэктомия <i>Pleurectomy</i>	4	8,9
3	Лобэктомия <i>Lobectomy</i>	1	2,2
4	Анатомическая резекция S1–2–3 слева <i>Anatomical resection S1–2–3 on the left</i>	1	2,2
5	<i>Всего</i> <i>Total</i>	7	15,6

томии и продольной перикардотомии проводилось выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен. Внутривенно системно вводился гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела больного. Выполнялось пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов и установка канюль в просвет сосудов. Использовались педиатрические артериальные перфузионные канюли – прямая 6 French (FR) для артерии и изогнутая 8 FR для венозного русла. Далее проводилась изолированная перфузия легкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 мин при температуре перфузата 37 °С.

Температура перфузионного раствора контролировалась при помощи электронных термометров (Citizen, Япония), установленных в специальные порты в поливинилхлоридных магистралях на уровне входа и выхода из оксигенатора. В качестве перфузионной среды был использован физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. В оксигенатор осуществлялась подача кислорода FiO₂ (фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси) 100 % с объемной скоростью 180–220 мл/мин. Также для создания гипероксии в перфузируемом легком проводилась высокочастотная вентиляция легкого увлажненной кислородной смесью FiO₂ 40 %, Реер +5 см H₂O с частотой от 50 до 100 вдохов в мин. Объемная скорость ИХПЛ составляла 180–220 мл/мин, так, чтобы давление в легочной артерии не превышало 30 мм рт. ст. Давление контролировалось при помощи манометра, подключенного к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузия завершалась «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2000 мл 0,9 % раствора NaCl на 70 кг веса пациента, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина в целях нейтрализации последнего.

Схема изолированной химиоперфузии представлена на рис. 2.



Основные обозначения:

Reference designation:

1. Ствол правой легочной артерии
Trunk of the right pulmonary artery
2. Стволы легочных вен
Trunks of the pulmonary veins
3. Зажимы для пережатия легочных стволов
Clamps for clamping pulmonary trunks
4. Поливинилхлоридные магистрали
Polyvinyl chloride lines
5. Теплообменник
Heat exchanger
6. Центрифужный насос
Centrifugal pump
7. Оксигенатор
Oxygenator

Рис. 2. Схема выполнения химиоперфузии

Fig. 2. Scheme of chemoperfusion

Непосредственные результаты

У детей со злокачественными опухолями костей было выполнено 37 изолированных химиоперфузий с цисплатином и 8 – с мелфаланом. У 27 пациентов осуществлено 36 ИХПЛ, у 7 больных – 9 ИХПП. Девяти (20 %) пациентам выполнена билатеральная перфузия с интервалом от 1,5 до 31 мес. Летальных исходов во время операций и в постоперационном периоде не было. Средняя длительность хирургических вмешательств составила 270 ± 90 (120–520) мин. Количество удаленных очагов – от 1 до 56 (среднее значение – 9). Средняя кровопотеря – 300 ± 200 (150–1000) мл.

Частота возникновения осложнений представлена в табл. 4.

Каких-либо субъективных (анорексия) и гематологических осложнений, связанных с системным действием введенных цитостатиков, у пациентов не наблюдалось.

В 8 (17,7 %) случаях в послеоперационном периоде после ИХПЛ/ИХПП возник постперфузионный интерстициальный отек легкого. У части пациентов ($n = 7$) в раннем послеоперационном периоде после

Таблица 4. Осложнения, связанные с ИХПЛ/ИХПП ($n = 45$)

Table 4. Complications associated with ILCP/PCP ($n = 45$)

Осложнения Complications	Цисплатин Cisplatin ($n = 37$)		Мелфалан Melphalan ($n = 7$)		Цисплатин + мелфалан Cisplatin + melphalan ($n = 45$)	
	абс. число abs.	%	абс. число abs.	%	абс. число abs.	%
Отек легкого (без дыхательной недостаточности, выявлен рентгенологически) Pulmonary edema (without respiratory failure, radiographically)	1	2,7	0	0	1	2,2
Дыхательная недостаточность I степени Respiratory failure I degree	1	2,7	0	0	1	2,2
Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure II degree	3	8,1	1	14,3	4	8,9
Дыхательная недостаточность III степени Respiratory failure III degree	2	5,4	0	0	2	4,4
Пневмония Pneumonia	6	16,2	0	0	6	13,3
Пневмоторакс Pneumothorax	3	8,1	3	42,9	6	13,3
Гидроторакс Hydrothorax	3	8,1	1	3	4	8,9

ИХПЛ/ИХПП с препаратом платины диагностирована пневмония. Были зарегистрированы по 3 случая пневмоторакса после использования цисплатина и мелфалана (8,1 % и 42,9 % соответственно). Гидроторакс был выявлен в 3 (8,1 %) наблюдениях после цисплатина и в 1 (3 %) – после мелфалана.

Отдаленные результаты

Средний период наблюдения за больными составил 45 мес. Медиана ОВ – 38 мес. Трехлетняя ОВ – $65,5 \pm 9,4$ %.

Анализируя полученные показатели выживаемости больных после ИХПЛ, выявлено, что средний период до прогрессирования составил 24 мес (от 1,3 до 51 мес). Медиана до прогрессирования – 21 мес. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в нашей когорте была равна $40,5 \pm 10,5$ % (рис. 3).

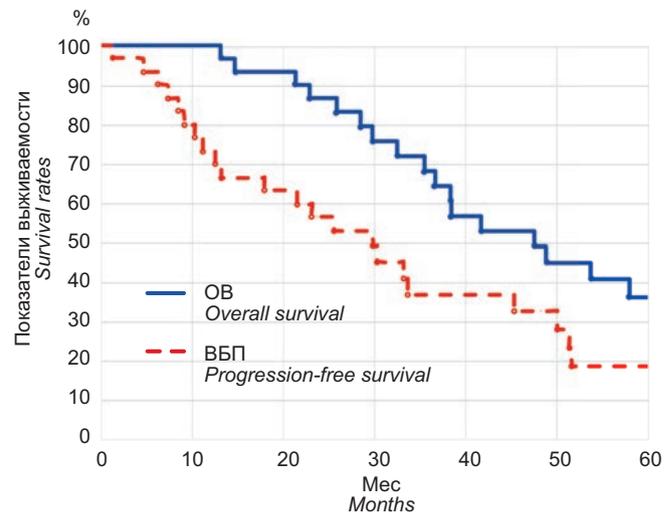


Рис. 3. Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением легких

Fig. 3. Survival rates of patients with metastatic lung disease

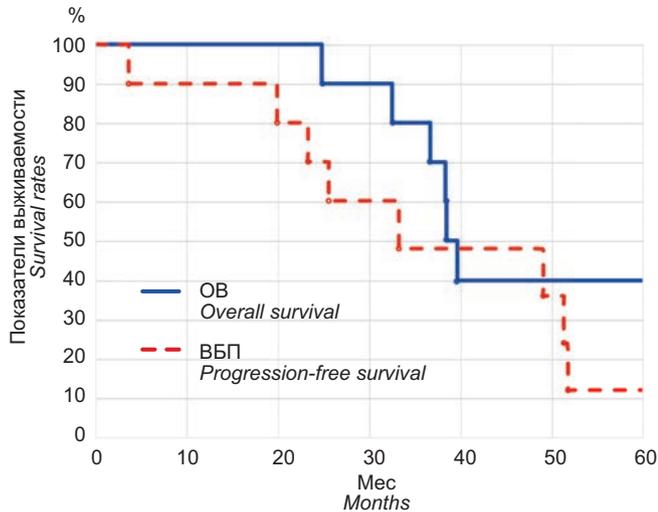


Рис. 4. Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением плевры

Fig. 4. Survival rates of patients with metastatic lesions of the pleura

У детей с вторичным поражением плевры ОВ и ВБП при методике комбинации локального лечения составили $70 \pm 14,5\%$ и $48 \pm 16,4\%$ соответственно (рис. 4).

Средний период до прогрессирования (по легким) был 23 ± 14 мес, медиана – 21 мес. Трехлетняя ОВ пациентов, которым проводилась химиоперфузия легких, составила $64,4 \pm 9,1\%$.

Выводы

ИХПЛ/ИХПП с мелфаланом или цисплатином – относительно безопасная процедура, хорошо переносимая и воспроизводимая в высокоспециализированных стационарах. ИХПЛ/ИХПП с цитостатиком является локальным методом лечения и может рассматриваться как возможный компонент комплексной терапии пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанной возможности других методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., Махсон А.Н., Тепляков В.В. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркома, саркома Юинга). Злокачественные опухоли 2016;2(4):186–99. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-203-215. [Fedenko A.A., Bohyan A.Yu., Gorbunova V.A., Makhson A.N., Teplyakov V.V. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcoma, Ewing's sarcoma). Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2016;2(4):186–99. (In Russ.).]
- Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Хестанов Д.Б., Нисиченко Д.В., Рыков М.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с остеосаркомой. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Российское общество детских онкологов, 2015. [Электронный ресурс]: <http://www.pediatriconcology.ru/upload/iblock/ee6/osteosarkoma.pdf> (дата обращения 19.08.18). [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with osteosarcoma. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Society of Pediatric Oncologists, 2015. [Electronic resource]: <http://www.pediatriconcology.ru/upload/iblock/ee6/osteosarkoma.pdf> (appeal date 19.08.18). (In Russ.).]
- Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D., Ferguson W.S., Gebhardt M.C., Goorin A.M., Harris M., Kleinerman E., Link M.P., Nadel H., Nieder M., Siegal G.P., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26:633–8. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.
- Temeck B.K., Wexler L.H., Steinberg S.M., McClure L.L., Horowitz M., Pass H.I. Metastectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. Ann Thorac Surg 1995;59(6):1385–9; discussion 1390. PMID: 7771815.
- Kayton M.L. Pulmonary metastectomy in pediatric patients. Thorac Surg Clin 2006;16:167–83. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.01.001.
- Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schafer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. Semin Pediatr Surg 2012;21(1):79–87. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.008.
- Chou A.J., Kleinerman E.S., Krailo M.D., Chen Z., Betcher D.L., Healey J.H., Conrad E.U. 3rd, Nieder M.L., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Meyers P.A.; Children's Oncology Group. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2009;115:5339–48. doi: 10.1002/cncr.24566.
- Buddingh E.P., Anninga J.K., Versteegh M.I., Taminiau A.H., Egeler R.M., van Rijswijk C.S., Hogendoorn P.C., Lankester A.C., Gelderblom H. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2010;54(22):216–21. doi: 10.1002/pbc.22293.
- Gelderblom H., Jinks R.C., Sydes M., Bramwell V.H., van Glabbeke M., Grimer R.J., Hogendoorn P.C., McTiernan A., Lewis I.J., Nooij M.A., Taminiau A.H., Whelan J. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. Eur J Cancer 2011;47:895–902. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.036.
- Briccoli A., Rocca M., Salone M., Guzzardella G.A., Balladelli A., Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. Surg Oncol 2010;19:193–9. doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.002.
- Slade A.D., Warneke C.L., Hughes D.P., Lally K.P., Hayes-Jordan A.A., Austin M.T. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. J Pediatr Surg 2015;50:157–60; discussion 160. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.038.
- Leary S.E., Wozniak A.W., Billups C.A., Wu J., McPherson V., Neel M.D., Rao B.N., Daw N.C. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: The St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer 2013;119:2645–53. doi: 10.1002/cncr.28111.
- Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox C.S., Hayes-Jordan A., Benjamin R.S., Raymond A.K., Andrassy R.J., Lally K.P. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. J Pediatr Surg 2006;41:194–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.089.
- McCarville M.B., Kaste S.C., Cain A.M., Goloubeva O., Rao B.N., Pratt C.B. Prognostic factors and imaging patterns of recurrent pulmonary nodules after thoracotomy in children with osteosarcoma. Cancer 2001;91:1170–6. PMID: 11267963.
- Heij H.A., Vos A., Kraker J., Voute P.A. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. Surgery 1994;115:687–93. PMID: 8197559.

16. Paulussen M., Ahrens S., Craft A.W., Dunst J., Frohlich B., Jabar S., Rube C., Winkelmann W., Wissing S., Zoubek A., Jurgens H. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3044–52. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3044.
17. Letourneau P.A., Shackett B., Xiao L., Trent J., Lally K., Hayes-Jordan A. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg* 2011;46:332–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.013.
18. Hendriks J.M.H., Van Schil P., Van Oosterom A., Kuppen P.J.K., van Marck E., Eyskens E. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur Surg Res* 1999;31:267–71. doi: 10.1159/000008702.
19. Schröder C., Fisher S., Pieck A., Muller A., Jaehde U., Kirchner H., Haverich A., Macchiarini P. Technique and results of hyperthermic isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:41–6. doi: 10.1016/S1010-7940(02)00216-6.
20. Van Schil P.E. Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta Clin Belg* 2002;57(6):333–9. doi: 10.1179/acb.2002.062.
21. Nawata S., Abecasis N., Ross H.M., Abolhoda A., Cheng H., Sachar K.S., Burt M.E. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1542–7; discussion 1547–8. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70013-2.
22. Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol* 1998;7(1):59–63. doi: 10.1016/S0960-7404(98)00028-0.
23. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Перфузия изолированного легкого цитостатиками. Первый опыт. *Вопросы онкологии* 2011;57(4):533. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M. Perfusion of an isolated lung with cytostatics. First experience. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(4):533. (In Russ.).]
24. Тимофеева Е.С., Левченко Е.В., Моисеенко В.М. Изолированная перфузия легкого цитостатиками. *Вопросы онкологии* 2011;57(2):147–54. [Timofeeva E.S., Levchenko E.V., Moiseenko V.M. Isolated lung perfusion with cytostatic drugs. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(2):147–54. (In Russ.).]
25. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М., Горохов Л.В. Изолированная химиоперфузия легкого цитостатиками. Опыт применения. Актуальные вопросы клинической онкологии. Сборник научных трудов, посвященный 65-летию Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» и 20-летию Санкт-Петербургской общественной организации «Ассоциация помощи онкологическим больным «Антирак» 2011:162–3. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M., Gorokhov L.V. Isolated lung perfusion with cytostatic drugs. Clinical experience. Topical issues of clinical oncology. Collection of scientific works dedicated to the 65th anniversary of St. Petersburg State Public Health Institution “City Clinical Oncology Center” and 20th anniversary of the public organization “Oncology Care Association” 2011:162–3. (In Russ.).]
26. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин, Мамонтов О.Ю., Мищенко А.В., Шевкунов Л.Н., Ульянченко Я.А., Левченко Н.Е., Гумбатова Э.Д., Дубинина Т.В. Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ-волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией. *Вопросы онкологии* 2018;64(3):319–23. [Levchenko E.V., Kalinin P.S., Senchik K.Yu., Chzhan Ven, Van Tin, Mamontov O.Yu., Mishchenko A.V., Shevkunov L.N., Ulyanchenko Ya.A., Levchenko N.E., Gumbatova E.D., Dubinina T.V. Substantiation of the model for calculating an individual dose of cytostatics using CT volumetry for isolated lung chemoperfusion with metastasectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2018;64(3):319–23. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 08.10.2018. Принята в печать: 11.01.2019.

Article was received by the editorial staff: 08.10.2018. Accepted for publication: 11.01.2019.

Продолжение адъювантной химиотерапии при остеогенной саркоме, резистентной к неoadъювантному лечению. Осмысленные действия или привычка?

Н.В. Жуков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Химиотерапия (ХТ) значимо увеличила шанс на излечение больных с резектабельной остеогенной саркомой и сейчас является неотъемлемой частью их лечения. При этом стандартный подход, предусматривающий введение всем пациентам одних и тех же цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, метотрексат) и перед, и после операции, остается неизменным на протяжении последних десятилетий. К сожалению, результаты его использования у больных с плохим ответом (патоморфозом) опухоли на предоперационную ХТ малоудовлетворительны, а недавно завершившиеся исследования не показали их улучшения за счет интенсификации послеоперационной ХТ. В результате стандартом лечения этих больных остается продолжение после операции ХТ, оказавшейся неэффективной на дооперационном этапе. Статья посвящена критическому анализу целесообразности подобной практики и оценке возможных позитивных и негативных последствий отказа от послеоперационной ХТ у больных с плохим патоморфозом опухоли.

Ключевые слова: остеогенная саркома, лечебный патоморфоз, неoadъювантная терапия, адъювантная терапия, выживаемость, клинические исследования

Для цитирования: Жуков Н.В. Продолжение адъювантной химиотерапии при остеогенной саркоме, резистентной к неoadъювантному лечению. Осмысленные действия или привычка? Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):48–55.

Continuation of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma resistant to neoadjuvant treatment. Meaningful action or habit?

N. V. Zhukov

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

Chemotherapy (CT) has significantly increased the chance of cure for patients with resectable osteogenic sarcoma and is now an integral part of their treatment. At the same time, the standard approach is represented by administration of the same CT (doxorubicin, cisplatin, methotrexate) to all patients both before and after the surgery has remained unchanged over the past decades. Unfortunately, the results of its application in patients with a poor pathologic response of a tumor to preoperative CT are not satisfactory, and recently published studies have not shown their improvement due to the intensification of postoperative CT. As a result, the standard of treatment for these patients remains a continuation after surgery the same CT, which has proved ineffective at the preoperative stage. The article is devoted to a critical analysis of the feasibility of such practices and an assessment of the possible positive and negative consequences of the rejection of postoperative CT in patients with poor pathologic response.

Key words: osteogenic sarcoma, medical pathomorphosis, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, survival, clinical studies

For citation: Zhukov N.V. Continuation of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma resistant to neoadjuvant treatment. Meaningful action or habit? Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):48–55.

Информация об авторах

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, Researcher ID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Information about the authors

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, Researcher ID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

Вклад авторов

Н.В. Жуков: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Authors' contributions

N.V. Zhukov: design of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Адьювантная терапия, предполагающая введение противоопухолевых препаратов системного действия после полного удаления видимых проявлений опухоли, проведенного с потенциально куративной (излечивающей) целью, широко используется в онкологии. Основой для ее применения является то, что у ряда больных, не имеющих на момент первичного диагноза определяемых отдаленных метастазов (формально – локализованное заболевание), на самом деле уже имеется системный опухолевый процесс, представленный микроскопическими отсевами первичной опухоли – микрометастазами.

Эти отсевы находятся за пределами удаляемых хирургами тканей и без дополнительного системного лечения в последующем реализуются в растущие метастатические очаги. К сожалению, за редким исключением (герминогенные опухоли, опухоли трофобласта, саркома Юинга, нейробластома и некоторые другие новообразования детского возраста) на этапе макроскопически определяемых метастазов полное излечение большинства солидных опухолей становится невозможным (или шанс на излечение многократно снижается), и эти больные рано или поздно погибают от прогрессирования несмотря на применение наиболее современных и эффективных режимов лекарственного лечения. Именно эти неудачи – появление метастазов у многих больных с исходно локализованной опухолью и отсутствие излечивающего потенциала системной терапии при лечении распространенной (метастатической) болезни – навели исследователей на мысль о целесообразности использования системного лечения на более ранних этапах, когда после удаления макроскопических очагов болезнь в организме пациента представлена лишь микрометастазами (минимальный объем опухоли). Этот подход и получил название «адьювантная» (от англ. *adjuvant*, дополнение), т. е. дополнительная к радикальному хирургическому лечению, терапия.

Эффективность такого подхода была доказана большими рандомизированными исследованиями – при многих опухолях проведение системной противоопухолевой терапии сразу после достижения полной хирургической ремиссии приводило к улучшению выживаемости по сравнению с аналогичным лечением, проводимым уже по факту возникновения метастазов [1]. Более того, часто речь идет не просто об улучшении результатов (продление жизни или отсрочка рецидива), а о качественно ином эффекте: адьювантная терапия увеличивает число полностью излеченных больных (т. е. обладает куративным эффектом), в то время как использование таких же

(и даже более интенсивных) режимов при наличии метастатической болезни к излечению не приводит (паллиативная терапия) (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальные различия адьювантной (на этапе микрометастазов) и лечебной (по факту реализации макрометастазов) терапии

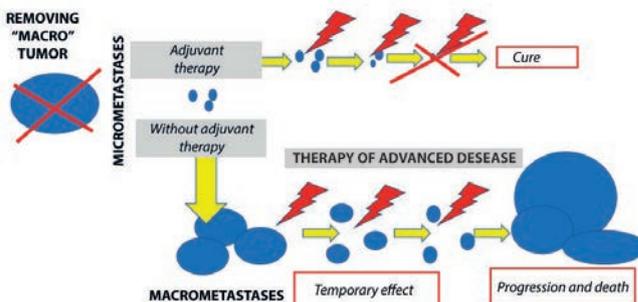


Fig. 1. Fundamental differences between adjuvant (at the stage of micrometastases) and curative (upon the implementation of macrometastases) therapy

Точные механизмы, обуславливающие феномен качественно разного эффекта одинаковых режимов химиотерапии (ХТ) на этапе микро- и макроскопической болезни, остаются лишь предположительными (другая «кинетика» опухолевого роста, клональная эволюция опухоли, иммунные механизмы и т. д.) [1], однако имеющихся «практических» доказательств излечивающего потенциала адьювантного подхода оказалось достаточно для его широко внедрения в клиническую практику. И это произошло несмотря на очевидные недостатки адьювантного метода, являющегося наиболее «слепым» из всех методов лечения в онкологии.

По определению адьювантная терапия проводится у пациентов, не имеющих видимых проявлений опухоли, и мы не можем оценить ее эффективность (чувствительна опухоль к проводимому лечению или нет) в процессе лечения. Более того, начиная адьювантную терапию, мы даже не знаем, а остались ли в организме пациента опухолевые клетки (есть ли точка приложения для системной терапии) или он и так уже излечен хирургически (соответственно, системная

терапия проводится впустую, добавляя только токсичность и расходы для бюджета здравоохранения). Единственное, на что мы можем ориентироваться, это на оцениваемую спустя годы после окончания лечения выживаемость больных, но, к сожалению, даже «ретроспективно» этот показатель дает нам представление лишь о «групповом», но не индивидуальном выигрыше от проведения адъювантной терапии. При этом необходимо понимать, что чем меньше «зазор» между кривыми выживаемости, тем большее число больных было пролечено впустую и получило от адъювантной терапии только дополнительную токсичность (рис. 2).

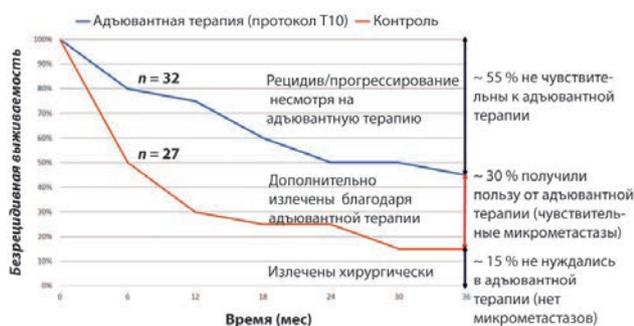


Рис. 2. Результаты одного из ключевых рандомизированных исследований, послуживших поводом для адаптации адъювантной терапии в качестве стандарта лечения остеогенной саркомы (репродукция графика выживаемости с комментариями)

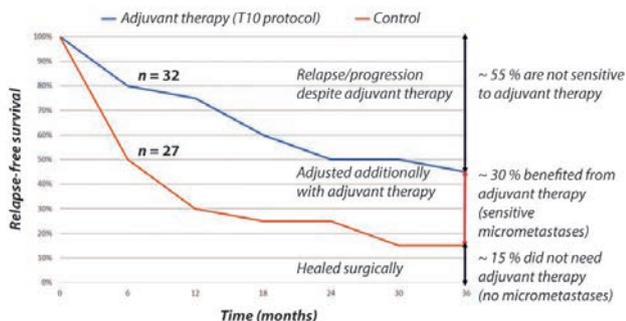


Fig. 2. The results of one of the key randomized studies that served as a pretext for the adaptation of adjuvant therapy as a standard for the treatment of osteogenic sarcoma (reproduction of the survival schedule with comments)

К сожалению, при большинстве наиболее частых «взрослых» опухолей (рак молочной железы, кишки, легкого, желудка и т. д.) в абсолютных цифрах выигрыш от адъювантной терапии невелик — чаще всего в адъювантных исследованиях речь идет максимум о 5–10 % увеличении 5-летней выживаемости, хотя и этого оказалось вполне достаточно для того, чтобы адъювантный подход был признан стандартом лечения при данных заболеваниях [1].

На этом фоне остеогенная саркома выглядит безусловным лидером в отношении магнитуды выигрыша от использования адъювантной терапии, которая, согласно ранее проведенным исследованиям, позволила увеличить долю излеченных больных в несколько раз. В эпоху чисто хирургического лечения 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с локализованной (не имеющей определяемых отдаленных метастазов) остеогенной саркомой не превышала 20 % [2], в то время как добавление различных вариантов адъювантной терапии в рамках ранних нерандомизированных исследований позволило добиться 40–80 % выживаемости [3–7]. В последующем данные об эффективности адъювантной терапии были подтверждены в 2 рандомизированных исследованиях [8, 9]. Несмотря на очень скромный размер этих исследований (суммарно менее 100 больных, подвергнутых рандомизации) и весьма короткий период наблюдения за пациентами (медиана около 2 лет), магнитуда выигрыша оказалась столь велика (различия в безрецидивной выживаемости между группами составили 30–40 %), что необходимость проведения полного цикла агрессивной ХТ у всех больных с потенциально резектабельной остеогенной саркомой в настоящее время является аксиомой, не подлежащей сомнению. Высокая статистическая значимость выигрыша в выживаемости сохранилась и при длительном (> 6 [10] и > 25 лет [11]) наблюдении за пациентами, хотя его магнитуда в большем по объему исследовании с большим периодом наблюдения (25 лет) значительно снизилась. При медиане наблюдения 2 года на момент первоначальной публикации сообщалось о 55 % выживаемости без прогрессирования в группе, получившей адъювантную терапию, против 20 % в группе хирургического лечения [8], в то время как при увеличении времени наблюдения к 5 годам кривые выживаемости вышли на «плато» на цифрах 28 % и 15 % соответственно [11]. Цифры ОВ на 2 года составляли 80 % и 48 % соответственно [8], а при увеличении времени наблюдения — 38 % и 15 % соответственно [11].

Более того, при остеогенной саркоме нашло применение «усложненное» использование адъювантного метода, когда часть лекарственного лечения проводится до удаления опухолевых очагов (неоадъювантная терапия). Как было показано в рамках рандомизированного исследования, отсрочка удаления опухоли на период проведения неоадъювантной терапии не приводит к ухудшению результатов лечения (за счет гипотетически возможной диссеминации резистентных клонов), но при этом и не улучшает их за счет более раннего (по сравнению с адъювантной терапией) использования системного лечения [12]. Таким образом, необходимо понимать, что эффективность в отношении основной задачи — контроль и уничтожение микрометастазов в целях увеличения шанса на излечение — не меняется в зависимости от времени применения лекарственного лечения по отношению к операции (до или после нее). Однако неоадъювантный компонент решает некоторые дополнительные задачи, чем и обусловлено его использование при остеогенной саркоме.

Прежде всего, это сугубо «организационная» цель — проведение неоадъювантной терапии дает время для изготовления эндопротеза (при необходимости). Также теоретически можно предположить, что неоадъювантная терапия может снизить риск локальных рецидивов после сохраненных операций

(за счет контроля внутрикостных микрометастазов), хотя прямых доказательств этому нет, также как и доказательств увеличения числа сохранных операций (по сравнению с исходно планировавшимся объемом операции) за счет достижения противоопухолевого эффекта и сокращения размеров опухоли [12].

Кроме того, предоперационная терапия позволяет хотя бы отчасти уменьшить «слепоту» адъювантного подхода, так как изучение удаленной после неoadъювантного этапа лечения опухоли дает возможность оценить ее химиочувствительность по степени достигнутого лекарственного патоморфоза. Прогностическая значимость лечебного патоморфоза стала понятна уже достаточно давно – в большинстве исследований было убедительно показано, что больные с химиочувствительными опухолями (выраженным лечебным патоморфозом) имеют значимо лучший прогноз, чем пациенты, опухоли которых сохранили большую долю жизнеспособных клеток на фоне предоперационной ХТ (плохой патоморфоз) [12–14].

«Теоретическая подоплека» этого феномена выглядит абсолютно очевидной, и он наблюдается при многих видах опухолей, при которых используется неoadъювантный подход. Как было сказано выше, излечивающий эффект (не)адъювантной терапии реализуется через уничтожение микрометастазов, по сути, являющихся отсевами первичной опухоли и во многом схожих с ней. Очевидно, что у пациентов с химиочувствительной первичной опухолью с большей степенью вероятности имеются химиочувствительные микрометастазы, которые могут быть полностью уничтожены ХТ. У больных же с химиорезистентной первичной опухолью шанс на эрадикацию микрометастазов будет значимо меньше (если будет вообще), так как опухолевые отсева с большой степенью вероятности «унаследовали» химиорезистентность первичной опухоли.

Однако главные надежды в отношении использования неoadъювантного подхода были связаны не с этим. Основной вопрос, который занимал исследователей в последние годы, – можем ли мы, основываясь на знании прогностического влияния лечебного патоморфоза, изменить судьбу тех, у кого опухоль оказалась малочувствительной к стандартному режиму ХТ, за счет интенсификации лечения на адъювантном (послеоперационном) этапе.

Ответу на этот вопрос было частично посвящено самое большое из когда-либо проведенных рандомизированных проспективных исследований в области лечения остеогенной саркомы – EURAMOS, в рамках которого больные с неудовлетворительным лечебным патоморфозом на фоне стандартной неoadъювантной терапии (цисплатин, доксорубицин, высокие дозы метотрексата) рандомизировано распределялись на продолжение стандартной терапии с включением тех же цитостатиков в тех же дозах (контрольная группа) и «усиленную» терапию, в которой к стандартному набору препаратов были добавлены ифосфамид и этопозид (экспериментальная группа) (рис. 3) [15].



Рис. 3. Схема протокола EURAMOS: А – доксорубицин 37,5 мг/м²/сут, дни 1, 2; Р – цисплатин 60 мг/м²/сут, дни 1, 2; М – метотрексат 12 г/м²/сут, день 1; I – ифосфамид 2,8 г/м²/сут, дни 1–5; Е – этопозид 100 мг/м²/сут, дни 1–5; Ifn – интерферон-α 0,5–1 мг/кг ежедневно

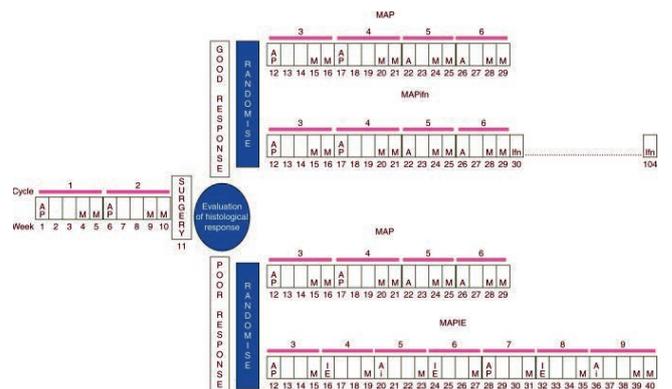


Fig. 3. Scheme of the EURAMOS protocol: A – doxorubicin 37.5 mg/m²/day, days 1, 2; P – cisplatin 60 mg/m²/day, days 1, 2; M – methotrexate 12 g/m²/day, day 1; I – ifosfamide 2.8 g/m²/day, days 1–5; E – etoposide 100 mg/m²/day, days 1–5; Ifn – interferon-α 0.5–1 mg/kg weekly

Выбор ифосфамида и этопозида в качестве дополнительных препаратов для экспериментальной группы был обоснован данными исследований об их активности как в первой, так и в последующих линиях лечения остеогенной саркомы [16–19]. Рандомизации были подвергнуты 618 радикально оперированных больных с плохим лечебным патоморфозом первичной опухоли после завершения неoadъювантного этапа.

К сожалению, при медиане наблюдения за пациентами более 5 лет, исследование оказалось «отрицательным» – интенсификация терапии привела лишь к увеличению токсичности, но не к улучшению результатов лечения. Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 55 % в контрольной и 53 % в экспериментальной группе (отношение рисков (ОР) – 0,98 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,23; $p = 0,86$)). Трехлетняя ОВ составила 72 % и 77 % соответственно (ОР – 0,97 (95 % ДИ 0,73–1,29; $p = 0,86$)) [20]. И хотя данные по ОВ пока являются незрелыми, а анализ БСВ был проведен после меньшего, чем планировалось, числа неблагоприятных событий, вид кривых выживаемости и достаточно большой для остеогенной саркомы период наблюдения оставляют мало надежд на то, что окончательный анализ изменит результаты. Кроме того, отсутствие выигрыша от интенсификации ХТ за счет включения дополнительных цитостатиков подтверждается и дру-

гими ранее проведенными исследованиями меньшего объема [21–23]. Необходимо отметить, что в рамках этого же протокола EURAMOS не привели к успеху и попытки улучшить выживаемость больных с хорошим лечебным патоморфозом за счет добавления к адьювантной терапии пегелированного интерферона- α [24]. Трехлетняя БСВ пациентов с хорошим патоморфозом опухоли была ожидаемо лучше, чем у больных с плохим патоморфозом, но не различалась у пациентов, получавших и не получавших интерферон, составив 77 % и 74 % соответственно (ОР – 0,83 (95 % ДИ 0,61–1,12; $p = 0,214$)). Таким образом, на основании исследования EURAMOS был сделан вывод о том, что на настоящий момент стандартный режим терапии, включающий доксорубин, цисплатин и высокие дозы метотрексата, разбитый на до- и послеоперационный этапы, остается «золотым стандартом» лечения больных с операбельной остеогенной саркомой высокой степени злокачественности вне зависимости от степени лечебного патоморфоза, достигнутой на фоне неадьювантного этапа лечения. Дополнительно это означает, что на настоящий момент степень лечебного патоморфоза несет лишь прогностическую информацию, т. е. свидетельствует о лучшем или худшем, но неизменном прогнозе (прогноз не может быть изменен за счет дифференцированного на основании оценки патоморфоза лечения). Так значит ли это, что мы должны, не обращая внимания на степень патоморфоза, продолжать лечить больных с остеогенной саркомой согласно единому «золотому стандарту», неизменно сохраняющемуся уже на протяжении почти 30 лет? С формальной точки зрения – да, так как у нас нет доказательств того, что какой-либо вариант лечения дает лучшие результаты.

Однако с нашей точки зрения этот вывод кажется полностью обоснованным и логичным лишь для больных с хорошим лечебным патоморфозом. У таких пациентов имеется опухоль, чувствительная к ХТ, проводившейся перед операцией. И с большой степенью вероятности к ней чувствительны и ее микрометастазы (если они еще остались у больного после хирургического и неадьювантного этапов лечения). В связи с этим в свете отсутствия более эффективного типа терапии (если не принимать во внимание данные о возможной эффективности при остеогенной саркоме мурамил трипептида [22]) логично использовать после операции тот же режим ХТ, на котором уже был получен эффект, в надежде на то, что больший объем эффективной ХТ повысит шанс на излечение тех пациентов, микрометастазы которых не были полностью уничтожены неадьювантной ХТ.

Но выглядит ли столь же логично продолжение после операции той же самой ХТ у больных, первичная опухоль которых показала свою резистентность к неадьювантному компоненту лечения с использованием этих же цитостатиков? Ведь, как показало исследование EURAMOS [20], эта резистентность не может быть преодолена даже за счет интенсификации терапии и введения дополнительных препаратов

с альтернативным механизмом действия. Какова же вероятность того, что эта резистентность (на уровне микрометастазов) будет преодолена за счет продолжения того же самого лечения? Этот вопрос не является чисто теоретическим. Несмотря на то, что мы признали невозможность улучшить результаты терапии за счет ее интенсификации у больных с химиорезистентной опухолью, возможно, мы можем хотя бы спасти этих пациентов от дополнительной токсичности, отказавшись от продолжения ХТ на послеоперационном этапе? Другими словами – если мы не можем повысить эффективность лечения за счет его эскалации, то, возможно, мы сможем снизить ее токсичность за счет деэскалации, разумеется, если она не приведет к снижению эффективности.

Безусловно, однозначным ответом на этот вопрос может быть лишь проведение клинического исследования, сравнивающего отдаленные результаты лечения больных с плохим опухолевым патоморфозом, получивших и не получивших стандартное послеоперационное лечение. К сожалению, шанс на его проведение не очень велик, так как обычно врачи-онкологи достаточно редко идут на деэскалацию терапии, даже если она сопровождается серьезной, но не смертельной токсичностью. Однако существуют ли у нас достаточные основания для того, чтобы начать обсуждать подобную возможность?

С одной стороны, метастазы появляются далеко не у всех больных с плохим патоморфозом первичной опухоли, а это значит, что стандартный подход приводит к излечению их части. Вопрос лишь в том, за счет какого компонента терапии? Вполне очевидно, что вне зависимости и при плохом патоморфозе первичной опухоли часть пациентов просто не имеют микрометастазов исходно и будут излечены хирургически, как это происходило до внедрения ХТ в алгоритм терапии остеогенной саркомы. Однако теоретически нельзя исключить и ситуацию, когда микроскопические отсеы могут иметь большую чувствительность к ХТ, чем первичная опухоль, и тогда химиотерапевтический компонент (в том числе и послеоперационный) будет иметь смысл даже при химиорезистентной первичной опухоли (рис. 4). Однако есть ли такие пациенты (с химиорезистентной первичной опухолью и химиочувствительными микрометастазами) на самом деле?

Интересно отметить, что эпизодически этот вопрос уже поднимался в ранних исследованиях. Так, например, несмотря на то, что в одном из них было показано, что использование «полноценной» для того времени адьювантной терапии у больных, получивших перед операцией только короткую индукцию в виде интраартериального введения 90 мг/м² доксорубина и облучение первичной опухоли, значимо улучшает прогноз [8], в другом исследовании, частично включившем пациентов из первого, было показано, что это касается лишь больных с хорошим лечебным патоморфозом. Выживаемость пациентов с плохим патоморфозом опухоли (вне зависимости

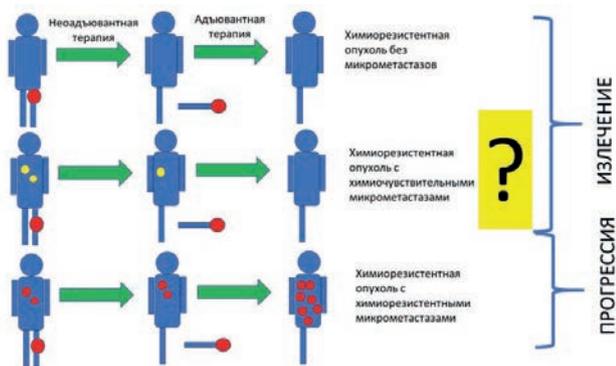


Рис. 4. Возможные варианты развития болезни при резистентности первичной опухоли к неoadъювантной терапии (плохой патоморфоз)

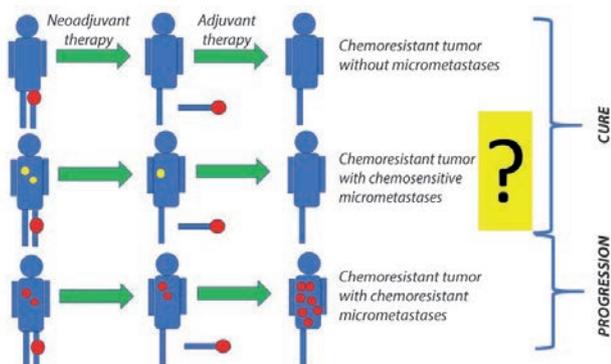


Fig. 4. Possible options for the development of the disease with primary tumor resistance to neoadjuvant therapy (poor pathologic response)

от того, получили ли они адъювантную терапию или нет) была неотличима от выживаемости больных, не получивших адъювантную терапию [25]. О возможно небольшом вкладе дополнительного адъювантного компонента после проведения интенсивной неoadъювантной терапии (с использованием режима из рандомизированного исследования MIOS [9]) заставляет задуматься и другое ретроспективное исследование, в котором отказ от адъювантного этапа не привел к ухудшению результатов [26]. Ведь, по сути, мы не располагаем полноценными исследованиями, оценивающими оптимальную длительность (количество циклов) ХТ при остеогенной саркоме – суммарный объем лекарственной терапии (с включением адъювантного и неoadъювантного компонентов) был выбран эмпирически. Формализованных доказательств того, что 6 циклов лечения лучше, чем 4, а 4 – лучше, чем 2, у нас нет. Но если для больных с хорошим патоморфозом и прекрасными результатами лечения отказ от продолжения эффективной терапии представляется необоснованно рискованным, то для пациентов с плохим патоморфозом существуют, как нам кажется, весьма логичные аргументы в пользу пересмотра сложившейся практики.

Но есть и аргументы против. Основным из них, который можно привести в пользу проведения полного цикла лечения даже у больных с плохим лечебным патоморфозом, служит тот, что их выживаемость все же выглядит значительно лучше, чем выживаемость пациентов, получавших чисто хирургическое лечение в 1960–1970-х годах, что потенциально можно расценить

как имеющийся излечивающий эффект ХТ, наблюдающийся даже в этой группе больных.

Так, например, в исследовании COSS 5-летняя ОВ пациентов с плохим патоморфозом составила 55,5 %, БСВ – 38,6 %, что в 2–3 раза лучше, чем 15–20 % выживаемость в источниках из эпохи хирургии, на которые мы привыкли ссылаться [2, 8, 9]. Если брать исследование EURAMOS, то результаты в группе больных с плохим патоморфозом опухоли выглядят еще лучше: 3-летняя БСВ – более 50 %, ОВ – более 70 % [20]. Однако на примере этих исследований видно и то, что их хорошие результаты во многом обусловлены жесткой селекцией пациентов, не применявшейся и недоступной (в силу диагностических возможностей) в эпоху хирургии. Так, авторы публикации по результатам EURAMOS признали, что не ожидали подобных результатов в группе с плохим патоморфозом и им даже пришлось проводить анализ при меньшем, чем изначально планировалось, числе неблагоприятных событий. Однако, если посмотреть на дизайн, то причина становится очевидной. Мало того, что в исследование изначально включались только больные с потенциально резектабельной в объеме R0 болезнью, чем скорее всего и обусловлен малый процент пациентов с исходно метастатической болезнью (всего 16 %) и опухолями аксиального скелета (только 5 %) [15]. Вдобавок рандомизация происходила уже после проведения неoadъювантного этапа, и в исследование не включались больные, у которых отмечалась прогрессия опухоли или в итоге опухоль оказалась нерезектабельной в объеме R0. Таких пациентов в группе с плохим лечебным патоморфозом ($n = 1060$) оказалось 132 (т. е. более 10 % всех больных с плохим лечебным патоморфозом), по отношению же к пациентам с плохим патоморфозом, подвергнутым рандомизации ($n = 618$), доля исключенных по причине прогрессирования вообще составила 21 %. Может быть именно поэтому в группе с плохим лечебным патоморфозом доля больных с наличием метастазов оказалась меньше, чем до начала терапии (~ 10 % с метастазами среди рандомизированных пациентов против 16 % исходно). При этом, если посмотреть на БСВ больных с метастазами, все же вошедших в основное исследование (рандомизированных), то в группе с плохим лечебным патоморфозом она ничем не отличалась от выживаемости пациентов в ранних хирургических исследованиях, составив около 20 % [20]. При этом нельзя сбрасывать со счетов и то, что за годы, прошедшие с момента проведения ранних хирургических исследований, изменился и «портрет» больного с остеогенной саркомой. Если в ранних исследованиях отсутствие метастазов подтверждалось лишь рентгенографически (и большинство мелких очагов оставались нераспознанными), то современная компьютерная томография позволяет определять очаги размером даже в 1–2 мм, переводя пациента в метастатическую группу и инициируя хирургическое удаление очагов,

что, безусловно, имеет дополнительный лечебный эффект. Возможность улучшения результатов эффективности чисто хирургического лечения, обусловленного внедрением более точных методик стадирования, и соответственно удаления выявленных метастазов у большей доли больных, была показана ранее [27]. Возможно, в настоящее время, когда обнаруживаются и подвергаются удалению даже миллиметровые очаги в легких, вклад хирургического компонента лечения оказался бы значимо больше и вопрос о том, вносит ли ХТ вклад в излечение больных с химиорезистентной остеосаркомой (плохой лечебный патоморфоз), остается открытым. В любом случае при современных диагностических и хирургических возможностях шанс на излечение при полном хирургическом удалении метастатических очагов имеют даже пациенты с рецидивами заболевания, где роль ХТ еще более сомнительна, чем при лечении больных с плохим патоморфозом.

Повторимся, однозначный ответ на поставленный вопрос могут дать лишь рандомизированные исследования, но логика лечения других заболеваний, исполь-

зующих аблативное куративное лечение, подсказывает бесперспективность продолжения после него терапии, к которой опухоль была ранее резистентна, в надежде на дополнительный эффект. Так, вряд ли кто-то одобрит проведение нескольких «консолидирующих» циклов COPDAC пациенту с лимфомой Ходжкина после лучевой терапии на зоны остаточной болезни, оставшейся после ранее проведенной ХТ по этой же схеме. Нелогичным будет выглядеть и проведение дополнительных курсов PEI для «консолидации» хирургической ремиссии, достигнутой у больного с сохраняющейся жизнеспособной опухолью после окончания аналогичной ХТ, или «профилактического» использования инициальной терапии у пациента с первично-резистентным острым миелобластным лейкозом, находящегося в полной ремиссии после аллогенной трансплантации. И это, как нам кажется, является основанием для инициации клинического исследования по сравнению стандартного подхода и подхода, предусматривающего отказ от послеоперационной терапии, у больных с плохим лечебным патоморфозом остеогенной саркомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
- Friedman M.A., Carter S.K. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;4(5): 482–510. PMID: 4566220.
- Sutow W.W., Sullivan M.P., Fernbach D.J., Cangir A., George S.L. Adjuvant chemotherapy in primary osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975;36(5):1598–602. PMID: 1059501.
- Sutow W.W., Gehan E.A., Dyment P.G., Vietti T., Miale T. Multidrug adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: Interim report of the Southwest Oncology Group studies. *Cancer Treat Rep* 1978;62(2): 265–70. PMID: 273477.
- Cortez E.P., Holland J., Glidewell O. Adjuvant therapy of operable primary osteosarcoma-cancer and Leukemia Group B experience. *Recent Results Cancer Res* 1979;68:16–24. PMID: 288106.
- Jaffe N., Frei E. 3rd, Traggis D., Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment of osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974;291(19):994–7. PMID: 4606174. doi: 10.1056/NEJM197411072911902.
- Rosen G., Marcove R.C., Huvos A.G., Caparros B.I., Lane J.M., Nirenberg A., Cacavio A., Groshen S. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:55–67. PMID: 6604058.
- Eilber F., Giuliano A., Eckardt J., Patterson K., Moseley S., Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5(1):21–6. PMID: 3543236. doi: 10.1200/JCO.1987.5.1.21.
- Link M.P., Goorin A.M., Miser A.W., Green A.A., Pratt C.B., Belasco J.B., Pritchard J., Malpas J.S., Baker A.R., Kirkpatrick J.A., Ayala A., Shuster J.J., Abelson H.T., Simone J.V., Vietti T. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–6. PMID: 3520317. doi: 10.1056/NEJM198606193142502.
- Link M.P., Goorin A.M., Horowitz M., Meyer W.H., Belasco J., Baker A., Ayala A., Shuster J. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):8–14. PMID: 1884563.
- Bernthal N.M., Federman N., Eilber F.R., Nelson S.D., Eckardt J.J., Eilber F.C., Tap W.D. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(23):5888–93. doi: 10.1002/ncr.27651.
- Goorin A.M., Schwartzentruber D.J., Devidas M., Gebhardt M.C., Ayala A.G., Harris M.B., Helman L.J., Grier H.E., Link M.P.; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–80. PMID: 12697883. doi: 10.1200/JCO.2003.08.165.
- Bacci G., Mercuri M., Longhi A., Ferrari S., Bertoni F., Versari M., Picci P. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2079–85. PMID: 16115755. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G.U., Flege S., Helmke K., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Werner M., Winkelmann W., Zoubek A., Jürgens H., Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776–90. PMID: 11821461. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.776.
- Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M., Krailo M., Anninga J., Butterfass-Bahloul T., Böbling T., Calaminus G., Capra M., Deffenbaugh C., Dhooge C., Eriksson M., Flanagan A.M., Gelderblom H., Goorin A., Gorlick R., Gosheger G., Grimer R.J., Hall K.S., Helmke K., Hogendoorn P.C., Jundt G., Kager L., Kuehne T., Lau C.C., Letson G.D., Meyer J., Meyers P.A., Morris C., Mottl H., Nadel H., Nagarajan R., Randall R.L., Schomberg P., Schwarz R., Teot L.A., Sydes M.R., Bernstein M.; EURAMOS collaborators. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015;26(2):407–14. doi: 10.1093/annonc/mdu526.
- Kung F.H., Pratt C.B., Vega R.A., Jaffe N., Strother D., Schwenn M., Nitschke R., Homans A.C., Holbrook C.T., Golembe B. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group phase II study. *Cancer* 1993;71(5):1898–903. PMID: 8448755.

17. Gasparini M. High-dose ifosfamide alone and in combination for solid malignancies in childhood. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18 Suppl 2:S18. PMID: 3102090.
18. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G.P., Gebhardt M.C., Schwartz C.L., Link M., Grier H.E. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):426–33. PMID: 11786570. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.426.
19. Ferrari S., Mercuri M., Picci P., Bertoni F., Brach del Prever A., Tienghi A., Mancini A., Longhi A., Rimondini S., Donati D., Manfrini M., Ruggieri P., Biagini R., Bacci G. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori* 1999;85(6):458–64. PMID: 10774566.
20. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., Hook J.M., Arndt C., van den Berg H., Brennan B., Brichard B., Brown K.L.B., Butterfass-Bahloul T., Calaminus G., Daldrup-Link H.E., Eriksson M., Gebhardt M.C., Gelderblom H., Gerss J., Goldsby R., Goorin A., Gorlick R., Grier H.E., Hale J.P., Hall K.S., Harges J., Hawkins D.S., Helmke K., Hogendoorn P.C.W., Isakoff M.S., Janeway K.A., Jürgens H., Kager L., Kühne T., Lau C.C., Leavey P.J., Lessnick S.L., Mascarenhas L., Meyers P.A., Mottl H., Nathrath M., Papai Z., Randall R.L., Reichardt P., Renard M., Safwat A.A., Schwartz C.L., Stevens M.C.G., Strauss S.J., Teot L., Werner M., Sydes M.R., Whelan J.S. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1396–408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.
21. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Capanna R., Fagioli F., Comandone A., Bertulli R., Bisogno G., Palmerini E., Alberghini M., Parafioriti A., Linari A., Picci P., Bacci G. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2112–8. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4420.
22. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D., Ferguson W.S., Gebhardt M.C., Goorin A.M., Harris M., Kleinerman E., Link M.P., Nadel H., Nieder M., Siegal G.P., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(4):633–8. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.
23. Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J., Sydes M.R., Grimer R., Hogendoorn P.C., Memon M.A., Weeden S., Uscinska B.M., van Glabbeke M., Kirkpatrick A., Hauben E.L., Craft A.W., Taminiau A.H.; MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):112–28. PMID: 17227995. doi: 10.1093/jnci/djk015.
24. Bielack S.S., Smeland S., Whelan J.S., Marina N., Jovic G., Hook J.M., Krailo M.D., Gebhardt M., Papai Z., Meyer J., Nadel H., Randall R.L., Deffenbaugh C., Nagarajan R., Brennan B., Letson G.D., Teot L.A., Goorin A., Baumhoer D., Kager L., Lau C.C., Sundby Hall K., Gelderblom H., Meyers P., Gorlick R., Windhager R., Helmke K., Eriksson M., Hoogerbrugge P.M., Schomberg P., Tunn P.U., Kühne T., Jürgens H., van den Berg H., Böhling T., Picton S., Renard M., Reichardt P., Gerss J., Butterfass-Bahloul T., Morris C., Hogendoorn P.C., Seddon B., Calaminus G., Michelagnoli M., Dhooge C., Sydes M.R., Bernstein M.; EURAMOS-1 investigators. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2279–87. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0734.
25. Ward W.G., Mikaelian K., Dorey F., Mirra J.M., Sassoon A., Holmes E.C., Eilber F.R., Eckardt J.J. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1849–58. PMID: 8083708. doi: 10.1200/JCO.1994.12.9.1849.
26. Berend K.R., Pietrobon R., Moore J.O., Dibernardo L., Harellson J.M., Scully S.P. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *J Surg Oncol* 2001;78(3):162–70.
27. Taylor W.F., Ivins J.C., Pritchard D.J., Dahlin D.C., Gilchrist G.S., Edmonson J.H. Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7-year update. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):91–104. PMID: 3856091.

Статья поступила в редакцию: 22.08.2018. Принята в печать: 01.10.2018.
Article was received by the editorial staff: 22.08.2018. Accepted for publication: 01.10.2018.

Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс

Э.Д. Гумбатова

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

Контактные данные: Эльвира Джангировна Гумбатова gumbatovaelvira@gmail.com

В обзорной статье представлены сведения о метастазах солидных опухолей в легкие: от патогенеза и первого опыта метастазэктомии до комбинированной локальной методики терапевтического воздействия. Согласно литературным данным, метастазэктомия легкого является частью стандартного лечения для взрослых, но сведения об оперативном лечении метастатических образований у детей остаются малоизученными. Как правило, метастатическое поражение сопровождается прогрессированием опухолевого процесса. Начиная с 1960-х годов, ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики.

Ключевые слова: метастазэктомия, торакотомия, химиоперфузия

Для цитирования: Гумбатова Э.Д. Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):56–60.

Metastatic lung disease in children with solid tumors: a historical excursion

E.D. Gumbatova

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

The review article provides information about metastases of solid tumors in the lungs: from pathogenesis and the first experience of metastasectomy to a combined local method of therapeutic treatment. According to the literature, lung metastasectomy is part of the standard treatment for adults, but information about the surgical treatment of metastatic lesions in children remains poorly understood. As a rule, metastatic lesion accompanies the progression of the tumor process. Since the 1960s, methods of isolated lung perfusion have been developed, the results of which are reflected in a few articles, but most of the studies are aimed at exploring the possibilities of use and at the direct results of the implementation of this technique.

Key words: metastasectomy, thoracotomy, chemoperfusion

For citation: Gumbatova E.D. Metastatic lung disease in children with solid tumors: a historical excursion. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):56–60.

Информация об авторах

Э.Д. Гумбатова: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

Information about the authors

E.D. Gumbatova: Pediatric Oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

Вклад авторов

Э.Д. Гумбатова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Authors' contributions

E.D. Gumbatova: article design development, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparation of the list of references, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Метастатическое поражение легких у детей с онкологическими заболеваниями до сих пор остается проблемой для клиницистов. Наличие отдаленных метастазов рассматривается как основной признак генерализации опухолевого процесса. «Золотым стандартом» лечения метастатического поражения при опухолях детского возраста является хирургическое удаление.

Литературных источников о метастазэктомии у детей с солидными опухолями очень мало. Наиболее часто гематогенной диссеминации подвергаются легкие. Всего несколько десятилетий назад выживаемость ребенка с онкологическими заболеваниями была крайне низкой, особенно при наличии метастатических поражений. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей у детей, при этом общая выживаемость на сегодня составляет 75–90 % у пациентов с неметастатическими формами. К сожалению, 10–30 % детей с солидными опухолями имеют диссеминированные заболевания, при этом 15–20 % – это отдаленные метастазы [1]. Лечение в таких ситуациях должно начинаться с системной полихимиотерапии (ПХТ), а хирургическая резекция является 2-м этапом. В связи с тем, что ряд опухолей оказываются нечувствительными к ПХТ, локальный контроль в виде хирургического лечения является основным видом противоопухолевого наблюдения.

Согласно литературным данным, метастазэктомия легкого является частью стандартного лечения для взрослых, но сведения об оперативном лечении метастатических образований у детей остаются малоизученными. Отмечено увеличение показателей выживаемости пациентов после метастазэктомии легких [2].

В настоящее время общепризнано, что дети легче переносят инвазивные вмешательства, в том числе и торакотомию, по сравнению с взрослыми. В 2006 г. M.R. Kayton в своей статье описывал клиновую резекцию как вариант идеального подхода при легочной метастазэктомии [3]. Показания к метастазэктомии у детей сильно различаются и иногда диаметрально противоположны в зависимости от типа первичной опухоли. Определяющей характеристикой новообразований являются злокачественный потенциал и возможность диссеминации. Как правило, метастатическое поражение сопровождается прогрессирующим опухолевым процессом. Метастатический каскад состоит из нескольких независимых, но последовательных этапов: формирование метастатического опухолевого субклона, инвазия в просвет сосуда, циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке), оседание на новом месте с формированием вторичных опухолей. Из-за присущей им биологической гетерогенности солидные опухоли могут прогрессировать через этот каскад [4]. В 1889 г. английский хирург С. Пейджит в журнале “Lancet” опубликовал гипотезу «семена и почва», согласно которой определенные опухолевые

клетки или «семена» имеют сродство к микросреде некоторых органов или «почве» [5]. В последние десятилетия научные исследования сначала сосредоточились на четком определении атрибутов «семян», и только в течение последних 15 лет ученые начали распутывать сложные взаимодействия между первичными опухолевыми клетками и «почвой» целевого органа. R.N. Kaplan et al. в 2005 г. показали, что предметастатическая ниша в органе-мишени предварительно заполнена рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов 1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1). Рекрутирование VEGFR1 гемопоэтических клеток-предшественников важно для инициации метастазирования опухоли [6].

В течение последних нескольких лет были описаны мембранные везикулы размерами 30–100 нм, называемые экзосомами, которые содержат белки, липиды, рибонуклеиновые кислоты и дезоксирибонуклеиновые кислоты; была продемонстрирована их способность взаимодействовать с предметастатической нишей и готовить ее к имплантации метастаза. В серии работ А. Hoshino экзосомы были вовлечены в следующие метастатические процессы: 1) латеральный перенос информации между раковыми клетками и органами-мишенями; 2) локализация и взаимодействие с предметастатической нишей; 3) взаимодействие с различными органами-мишенями в зависимости от их поверхностных интегрин; 4) возвращение к конкретным типам клеток в каждом органе-мишени в соответствии с их поверхностными интегрин; 5) активация провоспалительных генов в клетках-мишенях; 6) перенаправление метастазов в альтернативные органы с использованием различных органотропных экзосом; 7) ингибирование метастазирования путем блокирования интегральных поверхностей мишени [7]. Изучение метастатического каскада, несомненно, приведет к разработке новых методов лечения и профилактических подходов в будущем [8–10].

Метастазэктомия легких при солидных опухолях у детей впервые была выполнена в 50-х годах прошлого столетия, а первые литературные сведения об этой манипуляции относятся к началу 1960-х годов [11]. В многоцентровом исследовании W.R. Richardson в 1961 г. впервые был обобщен опыт лечения 35 детей, перенесших метастазэктомии, при этом 8 пациентов пережили 5-летний рубеж. J.F. White и W. Krivit в 1962 г. сделали сообщение о 10-летней выживаемости детей с метастатическими легочными формами опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы [12].

К 1967 г. появилось несколько крупных статей, обобщающих опыт 27 метастазэктомий, выполненных в 1952–1967 гг. [13]. Выводы, к которым пришли ученые, были следующими:

1. Множественное поражение легких не должно быть противопоказанием для оперативного вмешательства.
2. Крайне важным для определения стратегии лечения остается гистологический вариант опухоли.

3. Удалению должны подвергаться все образования в легких.

4. Двусторонняя резекция переносима для пациентов детского возраста.

В 1969 г. J.W. Kilman et al. заявили, что клиновидная резекция легкого — более безопасный метод хирургического лечения, чем сегментарная резекция. Из 84 радикальных резекций, проведенных у пациентов, в 40 случаях были выполнены атипичные резекции легкого. Пятилетняя выживаемость при этом составила 36 % [14].

В 1971 г. N. Martini et al. в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна—Кеттеринга сообщили о результатах лечения пациентов с остеогенной саркомой [15]. Без метастазэктомии 3-летняя выживаемость составила 5 % [16]. После метастазэктомии легких 9 (45 %) из 20 больных были живы через 3 года после диагностирования злокачественного процесса. Пациентам было выполнено от 1 до 7 торакотомий. Все эти дети пережили 20-летний рубеж [17].

В 1975 г. на VI съезде Американских детских хирургов в Пуэрто-Рико V.N. Thomas представил результаты лечения 18 детей с различными злокачественными образованиями, у которых была выполнена клиновидная резекция легких по поводу их метастатических поражений. Выживаемость больных составила 39 %, это обусловлено тем, что у половины пациентов выявлены рецидивы опухолевого процесса в краях резекции. Тогда же были сделаны выводы, что большинству больных необходимо расширение объема оперативного вмешательства вплоть до лобэктомии.

Так как число детей с метастатическими формами злокачественных опухолей было небольшим, исследователи начали группировать больных независимо от гистологического варианта. В 1969 г. J. Kilman et al. была собрана когорта пациентов с различными морфологическими заключениями, начиная от опухоли Вильмса и заканчивая рабдомиосаркомой, всего в их исследование вошли около 8 нозологий [14]. В 1975 г. G. Varrows и D. Kmetz также объединили в свои исследования 7 детей с различными гистологическими вариантами злокачественных опухолей, 6 больным была выполнена лобэктомия, рецидивов у них не обнаружено [18].

Годы спустя (1996–2001) W. Torre и N. Rodriguez-Spiteri наблюдали 44 ребенка: 27 мальчиков и 17 девочек. Средний возраст детей составил 16,3 года (от 5 до 20 лет) [19]. При первичной диагностике методом спиральной компьютерной томографии (КТ) у данных пациентов было выявлено метастатическое поражение легких. Предоперационная химиотерапия (ХТ) проведена 32 (72,7 %) больным, у данных пациентов резекция легких выполнялась после плановой ХТ и под пристальным локальным контролем первичного очага. В остальных случаях были выполнены 1 пневмонэктомия, 3 лобэктомии, 2 резекции грудной стенки и 1 операция на позвоночнике. Внутриоперационная лучевая терапия применялась у 2 пациентов. Общий уровень осложнений у данных больных

составил 20,5 % (пневмотораксы, гемитораксы, ателектазы). Ученые добились того, что общая 5-летняя выживаемость составила 53,8 % [18].

В 1994 г. H.A. Heij et al. опубликовали данные своего исследования, которое проходило с 1970 по 1992 г. В него был включен 91 пациент (с остеогенной саркомой — 40, с нефробластомой — 24, с саркомой Юинга — 12, с другими опухолями — 15). Вывод, который был сделан учеными, касался только типа опухоли [20]. Для некоторых новообразований (например, аденокортикальной карциномы) отсутствие существенного ответа на химиолучевую терапию значимо коррелировало с появлением отдаленных метастазов. Для пациентов с остеогенной саркомой была подтверждена несомненная роль хирургического метода удаления всех клинически обнаруживаемых метастазов.

С развитием инструментальной базы в настоящее время возможно выявление даже миллиметровых образований. Мультиспиральная КТ (МСКТ) является самым точным методом идентификации легочных образований, что было доказано еще в 1979 г. в проспективном исследовании A.E. Chang et al., показавших высокую информативность МСКТ по сравнению с рентгенографией [21]. Недостатком этого метода была небольшая специфичность, что ведет к увеличению ложноположительных результатов, следствием чего являются необоснованные хирургические вмешательства. В 1992 г. исследовании N.S. Rosenfield et al. было показано, что злокачественными из 13 идентифицированных образований легких у детей с солидными опухолями оказались менее половины [22]. В 2006 г. опубликованы данные о 42 % ложноотрицательных результатов при КТ-диагностике легочных поражений [23]. Более того, независимые рецензенты, изучающие КТ, только в 57–67 % случаев смогли диагностировать злокачественные поражения легких [23]. При остеогенной саркоме наблюдается обратная картина. Рядом исследований доказано, что дооперационная КТ в 35 % случаев дает ложноотрицательные результаты [24–27]. Дополнительные трудности возникают при попытке локализовать КТ-находки в целях дальнейшей верификации. Для их преодоления используются несколько методов, включая предварительную маркировку проводками, катушками или красителем и локализацию с помощью интраоперационного ультразвука [28–31]. Все эти стратегии имеют свои преимущества и недостатки. Например, красители растекаются по плевре, катушки и провода могут быть неточно размещены, а ультразвук ограничен глубиной поражения и количеством воздуха в легких [32].

Исследование, выполненное в 1979 г. в Национальном институте рака показало, что КТ-сканирование является более чувствительным методом, чем рентгенограмма органов грудной клетки. Однако для детей существуют 2 примечательных исключения: для определения распространенности опухоли Вильмса классически опираются на обычные рентгенограммы

органов грудной клетки [33]; другим исключением является рак щитовидной железы у детей, при котором, несмотря на нормальную рентгенограмму грудной клетки, может возникать поглощение радиоизлучения ^{131}I в микрометастазах легких [34]. Недавно был описан метод торакоскопического ультразвукового исследования локализации легочных поражений [31]. Информативность этой методики для выявления отдельных злокачественных образований еще предстоит доказать.

На сегодняшний день идеальным является наличие единичных или олигометастазов в ткани легкого, однако в этом случае нельзя списывать со счетов субклинические недиагностированные метастазы; и перспективным направлением в таких ситуациях является комбинированный подход, заключающийся в сочетании метастазэктомии с изолированной перфузией органа химиопрепаратами в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении (локальная высокодозная ХТ). Во многих публикациях уже доказана эффективность изолированной регионарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме [35].

Начиная с 60-х годов прошлого века, ведутся разработки методики изолированной перфузии легкого, результаты которых отражены в немногочисленных статьях, однако большинство исследований направлены на изучение возможностей применения и на непосредственные результаты выполнения этой методики [36–40]. Обсуждаются также вопросы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, использующихся при перфузии легкого [41].

Лечение легочных метастазов у детей – нерешенная проблема почти при всех типах эмбриональных опухолей. Наличие пульмональных метастазов уже является неблагоприятным прогностическим фактором [2]. Эффективность местного лечения у детей с рецидивом или гематогенным распространением опухоли трудно оценить из-за небольшого числа маленьких пациентов, зарегистрированных в ходе клинических исследований [2]. Учитывая изложенное, можно прийти к заключению, что целесообразность хирургического лечения изолированного метастатического поражения легких не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шварова А.В. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей высокой степени риска в детской онкологии. *Детская онкология* 2004;1:20–6. [Shvarova A.V. Modern approaches to the treatment of high-risk soft tissue sarcomas in pediatric oncology. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2004;1:20–6. (In Russ.).]
- Ковалев В.И., Ковалев Д.В., Нажимов В.П., Мызин А.В., Желудкова О.Г., Нецветаева Т.Э., Сtrykov В.А., Полушкина О.Б., Архипов А.Н., Богородицкий Ю.С. Анализ результатов хирургического лечения легочных метастазов злокачественных новообразований у детей. *Детская хирургия* 2012;1:19–24. [Kovalev V.I., Kovalev D.V., Nazhimov V.P., Myzin A.V., Zheludkova O.G., Netsvetaeva T.E., Strykov V.A., Polushkina O.B., Arkhipov A.N., Bogoroditskiy Yu.S. Analysis of results of surgical treatment of lung metastases of malignant tumors in children. *Detskaya hirurgiya = Pediatric Surgery* 2012;1:19–24. (In Russ.).]
- Kayton M.L. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *Thorac Surg Clin* 2006;16:167–83. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.01.001.
- Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature reviews. Cancer* 2003;3:453–8. doi: 10.1038/nrc01098.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98–101. PMID: 2673568.
- Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438:820–7. doi: 10.1038/nature04186.
- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic M.M., Molina H., Koshaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Sloplop N., Yryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015;527:329–35. doi: 10.1038/nature15756.
- Challagundla K.B., Wise P.M., Neviani P., Chava H., Murtadha M., Xu T., Kennedy R., Ivan C., Zhang X., Vannini I., Fanini f., Amadori D., Calin G.A., Hadjidaniel M., Shimada H., Jong A., Seeger R.C., Asgharzadeh S., Goldkorn A., Fabbri M. Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015;107. doi: 10.1093/jnci/djv135.
- Jerez S., Araya H., Thaler R., Charlesworth M.C., Lopez-Solis R., Kalergis A.M., Cespedes P.F., Dudakovic A., Stein G.S., van Wijnen A.J., Galindo M. Proteomic Analysis of Exosomes and Exosome-Free Conditioned Media From Human Osteosarcoma Cell Lines Reveals Secretion of Proteins Related to Tumor Progression. *J Cell Biochem Suppl.* 2016;118(2):351–60. doi: 10.1002/jcb.25642.
- Miller I.V., Raposo G., Welsch U., Prazeres da Costa O., Thiel U., Lebar M., Maurer M., Bender H.U., von Luettichau I., Richter G.H., Burdach S., Grunewald T. First identification of Ewing's sarcoma-derived extracellular vesicles and exploration of their biological and potential diagnostic implications. *Biol Cell* 2013;105:289–303. doi: 10.1111/boc.201200086.
- Richardson W.R. Progress in pediatric cancer surgery. *Arch Surg* 1961;82:641–55. PMID: 13741310.
- White J.F., Krivit W. Surgical excision of pulmonary metastases. *Pediatrics* 1962;29:927–32. PMID: 14006534.
- Cliffton E.E., Pool J.L. Treatment of lung metastases in children with combined therapy: surgery and/or irradiation and chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54(3):403–21. PMID: 6037605.
- Kilman J.W., Kronenberg M.W., O'Neill J.A., Klassen K.P. Surgical resection for pulmonary metastases in children. *Arch Surg* 1969;99(2):158–65. PMID: 4307525.
- Martini N., Huvos A.G., Miké V., Marcove R.C., Beattie E.J. Jr. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971;12(3):271–80. PMID: 5286478.
- Marcove R.C., Mike V., Hajek J.V., Levin A.G., Hutter R.V. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one: a review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52(3):411–23. PMID: 5269156.
- Beattie E.J., Harvey J.C., Marcove R., Martini N. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol* 1991;46:154–5. doi: 10.1002/jso.2930460305.
- Barrows G., Kmetz D.R. Treatment of lobar pulmonary metastasis in childhood cancer. *J Ky Med Assoc* 1975;73(3):367–70. PMID: 167083.
- Torre W., Rodriguez-Spiteri N., Sierrasesumaga L. Current role for resection of thoracic metastases in children and young adults – do we need different strategies for this population? *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:90–5. doi: 10.1055/s-2004-817811.

20. Heij H.A., Vos A., Kraker J., Voute P.A. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994;115: 687–93. PMID: 8197559.
21. Chang A.E., Schaner E.G., Conkle D.M., Flye M.W., Doppman J.L., Rosenberg S.A. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer* 1979;43(3):913–6. PMID: 284842.
22. Rosenfield N.S., Keller M.S., Markowitz R.I., Touloukian R., Seashore J. CT differentiation of benign and malignant lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 1992;27:459–61. PMID: 1522456.
23. Heaton T.E., Davidoff A.M. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Semin Pediatr Surg* 2016;25(5):311–7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.001.
24. McCarville M.B., Lederman H.M., Santana V.M., Daw N.C., Shochat S.J., Li C.S., Kaufman R.A. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors. *Radiology* 2006;239:514–20. doi: 10.1148/radiol.2392050631.
25. Kayton M.L., Huvos A.G., Casher J., Abramson S.J., Rosen N.S., Wexler L. H., Meyers P., LaQuaglia M.P. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:200–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.024.
26. Parsons A.M., Dettlerbeck F.C., Parker L.A. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1910–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.065.
27. Fuchs J., Seitz G., Ellerkamp V., Dietz K., Bosk A., Muller I., Warmann S.W., Schafer J.F. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Surg Oncol* 2008;17:323–30. doi: 10.1016/j.suronc.2008.05.004.
28. Waldhausen J.H., Shaw D.W., Hall D.G., Sawin R.S. Needle localization for thoracoscopic resection of small pulmonary nodules in children. *J Pediatr Surg* 1997;32:1624–5. PMID: 9396541.
29. Parida L., Fernandez-Pineda I., Uffman J., Davidoff A.M., Gold R., Rao B.N. Thoracoscopic resection of computed tomography-localized lung nodules in children. *J Pediatr Surg* 2013;48:750–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.051.
30. Partrick D.A., Bensard D.D., Teitelbaum D.H., Geiger J.D., Strouse P., Hamed R.K. Successful thoracoscopic lung biopsy in children utilizing preoperative CT-guided localization. *J Pediatr Surg* 2002;37:970–3. PMID: 12077751.
31. Gow K.W., Saad D.F., Koontz C., Wulkan M.L. Minimally invasive thoracoscopic ultrasound for localization of pulmonary nodules in children. *J Pediatr Surg* 2008;43:2315–22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.031.
32. Gaffke G., Stroszczyński C., Rau B., Liebeskind U., Hünerbein M., Bayraktar S., Schiag P.M., Felix R. CT-guided resection of pulmonary metastases. *Rofo* 2005;177:877–83. doi: 10.1055/s-2005-858188.
33. Green D.M., Finklestein J.Z., Tefft M.E., Norkool P. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;63(3):450–3. PMID: 2536290.
34. Yeh S.D., La Quaglia M.P. ¹³¹I therapy for pediatric thyroid cancer. *Semin Pediatr Surg* 1997;6(3):28–33. PMID: 9263334.
35. Гафтон Г.И., Татьяначева Н.В., Сенчик К.Ю., Егоренков В.В., Гельфонд В.М., Анисимов В.В., Кочнев В.А., Семиглазов В.В., Петров В.Г., Шукин В.В., Гафтон И.Г., Семилетова Ю.В., Малых И.Ю. Непосредственные результаты лечения больных с меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей с применением изолированной регионарной химиоперфузии. *Вопросы онкологии* 2012;2:289–91. [Gafton G.I., Tatiyanicheva N.V., Senchik K.Yu., Egorenkov V.V., Gelfond V.M., Anisimov V.V., Kochnev V.A., Semiglasov V.V., Petrov V.G., Shchukin V.V., Gafton I.G., Semiletova Yu.V., Malykh I.Yu. Immediate results of isolated perfusion in treatment of patients with melanoma of skin and soft tissue sarcoma of limbs. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2012; 2:289–91. (In Russ.)].
36. Новиков А.Н., Гарин Н.Д., Даниель-Бек К.В. О химиотерапии злокачественных опухолей методом перфузии. *Хирургия* 1965;4:3–9. [Novikov A.N., Garin N.D., Daniel-Bec K.V. Chemotherapy of malignant tumors using the perfusion method. *Khirurgiya = Surgery* 1965;4:3–9. (In Russ.)].
37. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Перфузия изолированного легкого цитостатиками. Первый опыт. *Вопросы онкологии* 2011;57(4):533. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M. Perfusion of an isolated lung with cytostatics. First experience. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2011;57(4):533. (In Russ.)].
38. Левченко Е.В., Тимофеева Е.С., Сенчик К.Ю., Моисеенко В.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М., Горюхов Л.В. Изолированная химиоперфузия легкого цитостатиками. Опыт применения. Актуальные вопросы клинической онкологии. Сборник научных трудов, посвященный 65-летию Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» и 20-летию Санкт-Петербургской общественной организации «Ассоциация помощи онкологическим больным «Антирак» 2011:162–3. [Levchenko E.V., Timofeeva E.S., Senchik K.Yu., Moiseenko V.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Dynaevskii I.V., Gelfond V.M., Gorokhov L.V. Isolated lung perfusion with cytostatic drugs. Clinical experience. Topical issues of clinical oncology. Collection of scientific works dedicated to the 65th anniversary of St. Petersburg State Public Health Institution “City Clinical Oncology Center” and 20th anniversary of the public organization “Oncology Care Association” 2011:162–3. (In Russ.)].
39. Putnam J.B. Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14(1):49–56. doi: 10.1053/stcs.2002.32069.
40. Cheng C., Haouala A., Krueger T., Mithieux F., Perentes Y.J., Peters S., Decosterd L.A., Ris H. Drug uptake in a rodent sarcoma model after intravenous injection or isolated lung perfusion of free/liposomal doxorubicin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:635–8. doi: 10.1510/icvts.2008.194720.
41. Hendriks J.M.H., Van Schil P., Van Oosterom A., Kuppen P.J.K., van Marck E., Eyskens E. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur Surg Res* 1999;31:267–71. doi: 10.1159/000008702.

Статья поступила в редакцию: 18.09.2018. Принята в печать: 14.01.2019.
Article was received by the editorial staff: 18.09.2018. Accepted for publication: 14.01.2019.

Клинический случай излечения генерализованной аденовирусной инфекции на фоне реакции «трансплантат против хозяина» у ребенка после трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора

А.В. Мезенцева¹, Е.В. Скоробогатова¹, А.Е. Буря¹, К.И. Киргизов^{1,2},
В.В. Константинова¹, Е.Б. Мачнева¹, Е.А. Пристанскова¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Анастасия Владимировна Мезенцева mezentseva_a_v@mail.ru

Аденовирусная инфекция является одной из причин трансплантационно-ассоциированной смертности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Фульминантная печеночная недостаточность при аденовирусной инфекции представляет диагностическую и терапевтическую проблему в связи с ее агрессивным клиническим течением и крайне неблагоприятным прогнозом, при этом современные методы терапии аденовирусной инфекции основаны на использовании противовирусных препаратов и вирус-специфичных лимфоцитов и ассоциированы с тяжелыми побочными эффектами. В статье представлен редкий клинический случай элиминации диссеминированной аденовирусной инфекции с фульминантно развивающейся печеночной недостаточностью у пациента после аллогенной трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора.

Ключевые слова: дети, аденовирус, фульминантный гепатит, аллогенная трансплантация костного мозга

Для цитирования: Мезенцева А.В., Скоробогатова Е.В., Буря А.Е., Киргизов К.И., Константинова В.В., Мачнева Е.Б., Пристанскова Е.А. Клинический случай излечения генерализованной аденовирусной инфекции на фоне реакции «трансплантат против хозяина» у ребенка после трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):61–6.

Clinical case of curing a generalized adenovirus infection on the background of graft versus host reaction in a child after bone marrow transplantation from a haploidentical donor

A.V. Mezentseva¹, E.V. Skorobogatova¹, A.E. Burya¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, V.V. Konstantinova¹, E.B. Machneva¹, E.A. Pristanskova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Adenovirus infection is one of the causes of transplant-associated mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Fulminant liver failure with adenovirus infection is a diagnostic and therapeutic problem due to its aggressive clinical course and extremely poor prognosis, while modern methods of treating adenovirus infection are based on the use of virostatic drugs and virus-specific lymphocytes and are associated with severe side effects. The article presents a rare clinical case of elimination of disseminated adenoviral infection with fulminantly developing liver failure in a patient after allogeneic bone marrow transplantation from a haploidentical donor.

Key words: children, adenovirus, fulminant hepatitis, allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Mezentseva A.V., Skorobogatova E.V., Burya A.E., Kirgizov K.I., Konstantinova V.V., Machneva E.B., Pristanskova E.A. Clinical case of curing a generalized adenovirus infection on the background of graft versus host reaction in a child after bone marrow transplantation from a haploidentical donor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):61–6.

Информация об авторах

А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lana.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Information about the authors

A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Вклад авторов

А.В. Мезенцева: разработка дизайна статьи, сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.В. Скоробогатова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

А.Е. Буря: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

В.В. Константинова: анализ клинического случая

Е.Б. Мачнева: анализ клинического случая

Е.А. Пристанкова: анализ клинического случая

Authors' contributions

A.V. Mezentseva: article design development, collecting material and analyzing the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

E.V. Skorobogatova: article design development, scientific edition of the article, composing a resume

A.E. Burya: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references

K.I. Kirgizov: article design development, scientific edition of the article, composing a resume

V.V. Konstantinova: case analysis

E.B. Machneva: case analysis

E.A. Pristanskova: case analysis

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение и актуальность

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным куративным методом терапии для многих пациентов с гематологическими, онкологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами и врожденными нарушениями метаболизма. Основной проблемой избирательного обращения к ТГСК, не позволяющей использовать ее в рутинных случаях, является высокая частота осложнений, не ассоциированных с течением основного заболевания, а являющихся следствием самой терапии. К их числу относятся инфекционные осложнения, каждое из которых может быть жизнеугрожающим на определенных этапах ТГСК. При этом надо иметь в виду, что риск развития тех или иных инфекционных осложнений и степень значимости их последствий зависят также от большого количества других факторов, к которым относятся источник стволовых клеток, степень НЛ-совместимости донора и реципиента, тяжесть острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), длительность и интенсивность иммуносупрессивной терапии. Миелоаблативная и иммуноаблативная терапия

в контексте кондиционирования, профилактика и лечение РТПХ приводят к дефициту Т-клеточного иммунитета, медленной иммуnoreконституции, что обуславливает уязвимость реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к вирусным инфекциям при первичном инфицировании или реактивации оппортунистических вирусов [1, 2].

С развитием ранней диагностики, превентивной терапии и созданием новых противовирусных препаратов достигнут значительный прогресс в лечении некоторых вирусных инфекций, опосредованных герпесвирусами 1, 2, 6-го типов, герпесом Zoster, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр. Однако реактивация аденовирусной инфекции (АДВ) по-прежнему связана с высокой заболеваемостью и летальностью пациентов после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК).

Способность к латентному персистированию позволяет АДВ ускользать от взаимодействия с иммунной системой и реактивироваться на фоне иммунокомпрометированного состояния. Патогенетически при развитии АДВ происходит внедрение вируса в эпителиоциты (путем пиноцитоза) верхних дыхательных путей, конъюнктивы, кишечника,

с дальнейшей выработкой многочисленных провоспалительных факторов, нарушающих метаболизм и целостность мембран пораженных эпителиальных клеток, вызывая их гибель. Разрушение естественного защитного барьера приводит к распространению вирусных агентов на соседние клетки и регионарные лимфатические узлы, а затем к виремии и генерализации инфекции (в результате поражения эндотелия сосудов различных органов). АДВ вызывает различные клинические проявления, в зависимости от степени выраженности иммунного ответа варьирующие от скрытой инфекции или стерто протекающего поражения респираторного тракта до некротизирующего бронхоолита, пневмонии, энтероколита, фульминантного гепатита, панкреатита, нефрита, геморрагического цистита, энцефалита или диссеминированного мультифокального поражения органов. В детской практике реципиенты ГСК более восприимчивы к АДВ, чем взрослые [2, 3].

Материалы и методы

В работе представлено описание клинического случая успешной терапии генерализованной АДВ у ребенка, получившего 2 курса иммуносупрессивной терапии по поводу апластической анемии в отделении гематологии и миелоаблативное кондиционирование с последующей гаплогенотипичной трансплантацией нативного костного мозга с посттрансплантационным введением циклофосфида в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Лабораторным критерием течения АДВ считалось выделение ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале или других биологических жидкостях организма.

Клинический случай

Пациент 3 лет, поступил в отделение трансплантации костного мозга для проведения ТГСК с подтвержденным диагнозом: приобретенная идиопатическая апластическая анемия. Болен в течение года, наблюдался в отделении гематологии, где получил 2 курса иммуносупрессивной терапии антиtimoцитарным иммуноглобулином (АТГ), циклоспорином А и глюкокортикоидами в связи с отсутствием родственного совместимого донора. Стойкого гематологического ответа не достигнуто. Проводился поиск неродственного совместимого донора в международном регистре, однако полностью HLA-совместимого донора не найдено. Учитывая группу высокого риска, обусловленную прогрессией жизнеугрожающих инфекций, трансфузионную зависимость, принято решение о ТКМ от гаплогенотипичного донора, по соматическому статусу выбран отец ребенка.

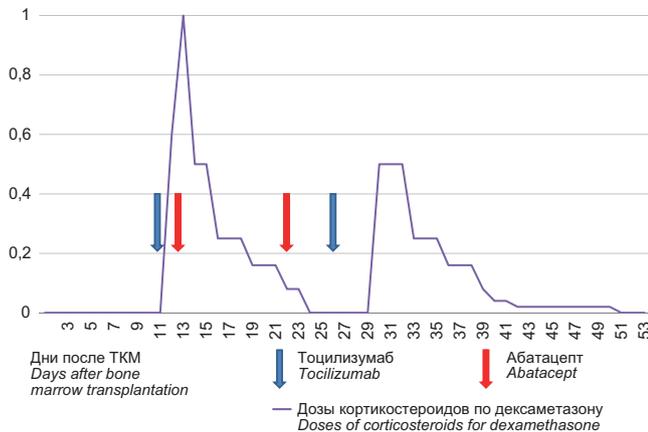
Аллогенная ТКМ проведена после режима кондиционирования в составе: торакоабдоминальное облучение в дозе 2 Гр, флударабин 150 мг/м², циклофосфамид 150 мг/кг, тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200 мг,

тиофосфамид 10 мг/кг. Источником ГСК был нативный костный мозг. Количество ядродержащих клеток, использованных для трансплантации, составило $6,6 \times 10^8$ /кг массы тела, клеток CD34⁺ – $7,2 \times 10^6$ /кг, CD3⁺ – $7,1 \times 10^7$ /кг. В качестве профилактики РТПХ выполнялась многокомпонентная иммуносупрессия: ритуксимаб и АТГ в составе кондиционирования, посттрансплантационный циклофосфамид 100 мг/кг в дни +3 и +4, микофеноловая кислота и такролимус с +5-го дня.

С +9-го дня отмечалось появление лихорадки до фебрильных цифр с постепенным нарастанием кратности подъемов до 5 раз в сутки, без ответа на эскалацию антибактериальной и антимикотической терапии. Из очагов инфекции отмечалось течение энтероколита до II степени неуточненной этиологии. В поисках потенциальных очагов инфекции проведена рентгенограмма органов грудной клетки, по результатам которой выявлены множественные мелкоочаговые тени и деформация легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонента, начальные проявления отека легких. Иницирована терапия глюкокортикоидами с противоотечной целью. С +11-го дня манифестировала макулопапулезная сыпь на туловище, лице, верхних конечностях, появилась пальмарная эритема с быстрой прогрессией в генерализованную эритродерму. Также с +11-го дня отмечалось нарастание диарейного синдрома. Инфекционный скрининг выявил аденовирию в низком титре 250 копий/мл, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр в крови, наличие вируса герпеса 6-го типа в мокроте, АДВ в пробах кала. С +12-го дня в биохимическом анализе крови отмечалось появление лабораторных маркеров цитолиза с фульминантным нарастанием печеночных трансаминаз до 25–65 норм (аланинаминотрансфераза – 1140 МЕ/л и аспаратаминотрансфераза – 2622 МЕ/л), лактатдегидрогеназы – до 4500 Ед/л.

Функция трансплантата зафиксирована на +15-й день. Учитывая появление поражения кожных покровов и маркеров цитолиза гепатоцитов на фоне восстановления лейкопоза, течение энтероколита III степени, исключить течение сверхострой РТПХ не представлялось возможным, в связи с чем проводилась таргетная терапия тоцилизумабом и абатацептом. Следует отметить осторожную тактику терапии кортикоидами: на +12-й день – солумедрол 3 мг/кг, с +13-го дня – дексаметазон 1 мг/кг, с ежедневной редукцией дозы на 50 % до +19-го дня, далее – 0,15 мг/кг. На +31-й день произошла кратковременная эскалация дозы дексаметазона до 1 мг/кг с последующей постепенной отменой препарата к +52-му дню (рисунок).

С иммуномодулирующей и противовирусной целью проводились еженедельные введения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в максимальной дозе (2 г/кг). В качестве противовирусной терапии применялись фоскавир и цидофовир с +11-го дня по альтернирующей схеме. Однако с +22-го дня отмечался повторный вираж лихорадки, рефрактерный к антипиретической и глюкокортикоидной терапии, на фоне увеличения титра АДВ до 3000 копий/мл в крови. Фебрилитет



Влияние селективной иммуносупрессивной терапии на дозы кортикостероидов

Effect of selective immunosuppressive therapy on doses of corticosteroids

купирован введением антицитокинового препарата (тоцилизумаб). Маркеры цитолиза гепатоцитов снизились к +26-му дню. Проявления энтероколита разрешились к +35-му дню. Аденовиремия негативизировалась к +26-му дню, в кале АДВ определялся до +50-го дня, в связи с чем терапия цидофовиром проводилась до +55-го дня, курсы ВВИГ (2 г/кг) повторялись еженедельно в течение 3 нед и каждые 2 нед до +60-го дня.

С +27-го дня субтотально манифестировала макулопапулезная сыпь с элементами буллезного эпидермолиза, сохраняющаяся на фоне комбинированной противовирусной терапии. После конвертации такролимуса на сиролимус отмечалась регрессия сыпи, при добавлении в терапию топических стероидов и абатацепта — разрешение проявлений. На этапе разрешения сыпи в местах локализации буллезных элементов отмечалось появление келоидных рубцов и элементов склеродермии. Наблюдение ребенка в отделении ТКМ продолжалось до +140-го дня после трансплантации, повторной реактивации АДВ не отмечалось, клинических проявлений РТПХ не выявлялось. На момент выписки: функция трансплантата удовлетворительная, химеризм в периферической крови — полный донорский, продолжал иммуносупрессивную терапию циклоспорином А, микофеноловой кислотой. В настоящее время, спустя 1,5 года после ТКМ, пациент находится на амбулаторном наблюдении по месту жительства, признаков инфекционного процесса и РТПХ нет, трансплантат функционирует удовлетворительно.

Обсуждение

АДВ у иммунокомпетентных пациентов обычно протекает в легкой форме и наиболее часто проявляется в виде инфекции верхних дыхательных путей, длится, как правило, менее 2 нед, но после заражения вирус латентно сохраняется в лимфоретикулярной ткани, в том числе в миндалинах и лимфатических узлах ротовой полости и кишечника [4]. У иммунокомпрометированных пациентов АДВ может вызвать тяжелые и затяжные системные заболевания, такие как гепатит, пневмония, колит, геморрагический

цистит и энцефалит. Реактивация АДВ у реципиентов ГСК зафиксирована в 5–29 % случаев при еженедельном исследовании АДВ в крови методом ПЦР в первые 100 дней от трансплантации [4, 5].

В исследовании L. Feghoul et al. частота выявления АДВ в течение первых 6 мес после алло-ТГСК составила 29 %, при этом у 9 из 35 пациентов с лабораторно доказанным АДВ клинические симптомы инфекции отсутствовали. Можно предположить, что около трети пациентов с АДВ в общей когорте посттрансплантационных больных остаются не выявленными в связи с ее бессимптомным течением [2].

К факторам риска развития АДВ относятся: течение средней или тяжелой формы острой РТПХ, длительная терапия кортикостероидами, интенсивная иммуносупрессивная терапия, выделение АДВ из 2 или более исследуемых биологических сред до трансплантации, трансплантация от не полностью совместимого по HLA донора, деплеция трансплантата от Т-клеток или истощение *in vivo* Т-клеточного пула с помощью АТГ, лимфоцитопения и режим кондиционирования с торакоабдоминальным облучением [5]. Наиболее значимым фактором риска реактивации АДВ, по данным большинства исследований, оказалась лимфопения. У всех пациентов с доказанным течением АДВ абсолютное количество лимфоцитов не превышало $0,3 \times 10^9/\text{л}$ [6].

Согласно публикуемой информации, вторым по значимости независимым фактором риска было наличие острой РТПХ III–IV степени. Этот вывод впервые опубликован G.A. Hale et al. и согласуется с исследованиями P. Flomenberg et al., которые обнаружили высокий риск заболеваемости АДВ в группе пациентов с течением РТПХ от средней до тяжелой, поскольку острая РТПХ, а также необходимая терапия вызывают тяжелый иммунодефицит [1, 7, 8]. Было установлено, что использование стволовых клеток от не полностью совместимых по HLA родственных и неродственных HLA-идентичных доноров является еще одним фактором риска развития АДВ в дополнение к острой РТПХ. Таким образом, можно сделать вывод, что в целом пациенты с высоким уровнем иммуносупрессии становятся более восприимчивыми к широкому спектру инфекций, включая АДВ [1, 7, 9].

В исследовании A. Baldwin et al. из 528 пациентов у 100 (17 %) больных выявлена АДВ, в общей сложности это 105 эпизодов, диагностированных в медиане 18 дней после трансплантации (диапазон 2–150 дней). Заболеваемость была выше у детей, чем у взрослых (21 % против 9 %), а также при выборе в качестве источника ГСК неродственных доноров по сравнению с совместимыми родственными (26 % и 9 %) [3].

Наиболее опасна реактивация АДВ в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня), а при отсутствии ответа на лечение в период до 10–14 дней наступает гибель больного. В процессе нарастания клинической симптоматики отмечается присоединение новых зон поражения: паренхимы печени,

желчных протоков, поджелудочной железы, головного мозга, сердца. Диссеминированная инфекция и аденовирусный гепатит являются неблагоприятными прогностическими факторами [8, 10, 11].

Острая печеночная недостаточность аденовирусной этиологии в основном описана у иммунокомпрометированных пациентов и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [10, 11]. Несмотря на свою редкость, аденовирусная печеночная недостаточность представляет диагностическую и терапевтическую проблему в связи с ее агрессивным клиническим течением и крайне плохим прогнозом. В литературе имеются данные о развитии фульминантной печеночной недостаточности после трансплантации печени или почек, а также после химиотерапии вне контекста ТГСК [10].

В литературе описаны 17 клинических случаев развития фульминантного аденовирусного гепатита после алло-ТГСК. Взаимосвязи между основным заболеванием, реактивацией АДВ и развитием гепатита нет. В половине случаев использовалось торакоабдоминальное облучение (8 пациентов), применение TCR $\alpha\beta$ -деплеции трансплантатов – у 5, АТГ – у 1 больного. Течение острой или хронической РТПХ зафиксировано у 6 пациентов и подозревалось у 3. Клиническая картина во всех описанных случаях была схожа: манифестация аденовирусного гепатита начиналась с лихорадки, умеренной гепатомегалии или боли в животе и спине. Лабораторно отмечалось фульминантное повышение печеночных трансаминаз до 205 норм аланинаминотрансферазы, до 269 норм аспаргатаминотрансферазы, до 8 норм щелочной фосфатазы, уровень билирубина мог оставаться нормальным. Диагноз ставился по совокупности клинических симптомов и лабораторных маркеров при положительной ПЦР АДВ в крови. В 3 случаях диагноз подтверждался при некропии печени. Все описанные случаи были сопряжены с летальным исходом [10].

Диагностика АДВ представляет сложную клиническую и лабораторную задачу. Его выделение из возможных инфекционных очагов (моча, стул, мокрота, спинномозговая жидкость) может быть неинформативно. Отрицательная культура АДВ в выделениях и ликворе не исключает наличия вируса из-за ограниченной чувствительности теста. С другой стороны, положительная вирусная культура не дает доказательств инвазионного или диссеминированного заболевания вследствие слушивания эпителиальных клеток, содержащих АДВ [3, 7, 10, 11].

Гистопатологическое исследование кишечника не информативно в связи с тем, что изменения, выявленные при биопсии кишечника у иммунокомпрометированных пациентов, в большинстве случаев не специфичны. В исследовании P. Flomenberg et al. [7] показано, что только 3 из 8 реципиентов ТГСК с положительными аденовирусными культурами в стуле на фоне течения энтероколита имели характерные эпителиальные изменения для вирусного колита по данным гистопатологии [7, 10].

Насчет включения гистопатологии как одного из основных диагностических критериев АДВ в литературе встречаются противоречивые данные. Биопсия печени для диагностики фульминантной печеночной недостаточности может нести большой риск кровотечения. Но лабораторные данные и клинические симптомы на ранней стадии заболевания неспецифичны и недостаточны для ранней диагностики болезни [10]. ПЦР-анализ крови на ДНК АДВ является чувствительным методом при течении аденовирусного гепатита. Кроме того, ПЦР необходима для обнаружения АДВ в биопсийных тканях [10]. Однако при массивном печеночном некрозе у пациентов с фульминантным печеночным аденовирусным гепатитом ДНК АДВ методом ПЦР в биопсийных тканях может быть отрицательной [10, 11].

Лечение АДВ у пациентов после ТГСК является сложной задачей по нескольким причинам. Как обсуждалось выше, диагноз может быть несвоевременно поставлен в связи со смешением клинической картины с РТПХ и/или коморбидных инфекций, а также в настоящее время имеет место ограничение терапевтических возможностей. Противовирусной активностью в отношении АДВ обладают рибавирин и цидофовир, используются ВВИГ, клеточная терапия донорскими лимфоцитами.

Рибавирин является антиметаболитом нуклеозидов и препятствует репликации генома вируса *in vitro*, активен в отношении всех серотипов АДВ. Имеются неофициальные данные об успешном лечении АДВ у пациентов с ослабленным иммунитетом, но крупные исследования эффективности применения препарата не подтвердили [12]. Принимая во внимание немаловажную роль гуморального иммунитета в борьбе с АДВ, ВВИГ использовались в качестве терапии и предотвращения реактивации АДВ. Хотя в литературе встречаются единичные описания успешного излечения тяжелой АДВ при помощи ВВИГ, доказанной эффективности в больших клинических исследованиях терапии установленной виремии или локализованной инфекции нет [5, 12]. Интересно, что в некоторых клинических случаях наличие в сыворотке крови высоких титров АДВ-специфических антител не препятствовало прогрессированию виремии [5].

Цидофовир представляет собой ациклический фосфонатный аналог цитидина, который подавляет синтез вирусной ДНК, ингибируя вирусную ДНК-полимеразу и действуя как альтернативный субстрат в конкуренции с нативным субстратом dCTP. Обладает неспецифической активностью против ДНК вирусов. На основании литературных данных применение цидофовира снизило летальность у пациентов с течением АДВ после алло-ТГСК. Использование препарата ограничено множественными неблагоприятными побочными эффектами терапии, включающими нефротоксичность, токсическую энцефалопатию. Для уменьшения нефротоксичности препарата проводится

инфузионная терапия и применяется пробенецид, который снижает тубулярную секрецию препарата [13].

Примечательно, что в исследовании В. Kampmann et al., в котором пациенты первоначально лечились рибавирином, задержка в назначении терапии цидофовиром была связана со смертельными исходами [14]. Использование количественной ПЦР-диагностики в режиме реального времени или обнаружение вируса в других биологических субстратах организма позволяют значительно эффективнее контролировать реактивацию вируса на ранних сроках и в доклиническую фазу, раннее выявление АДВ-виремии может привести к более быстрому вмешательству и снижению летальности [13, 14].

АДВ является пусковым механизмом системного воспалительного синдрома за счет тканевого поражения и активации цитокинового каскада, а также триггером РТПХ. В связи с этим применение антицитокиновой терапии патогенетически оправданно.

Выводы

Развитие диссеминированной АДВ в ранние сроки после ТГСК до настоящего времени является практически фатальным осложнением. В представленном клиническом случае описано успешное излечение генерализованной АДВ с фульминантным течением гепатита, объяснимое рядом причин.

Пациенту проводился еженедельный мониторинг АДВ в крови, стуле, что привело к раннему назначению комплексной противовирусной терапии, включающей цидофовир, высокие дозы ВВИГ. Показаниями для виростатической терапии у данного пациента являлось выделение АДВ из биологических сред и АДВ-виремия, несмотря на низкий титр вируса в крови.

По нашему мнению, использование препаратов, направленных на селективную терапию РТПХ (тоцилизумаб, ритуксимаб, абатацепт), позволяет уменьшить длительность терапии кортикостероидными препаратами, что приводит к менее выраженному иммунодефициту при сравнительно быстром разрешении симптомов РТПХ без значимых токсических осложнений.

Примечательно, что в случаях проведения трансплантации неманипулированного костного мозга от гаплоидентичного родственного донора с использованием посттрансплантационного циклофосфида отмечается более быстрая иммунореактивация, а также может обсуждаться присутствие вирус-специфичных лимфоцитов к конкретному серовару в трансплантате родственного донора, что в представленном клиническом случае, вероятно, сыграло роль в элиминации АДВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rundel V., Ross S., Trenchel R., Lagemann E., Basu O., Renzing-Kohler K., Schaefer U.W., Roggendorf M., Holler E. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(1):51–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703083.
- Feghoul L., Chevret S., Cuinet A., Dalle J.H., Ouachée M., Yacouben K., Fahd M., Guérin-El Khourouj V., Roupret-Serzec J., Sterkers G., Baruchel A., Simon F., LeGoff J. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):701–9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.011.
- Baldwin A., Kingman H., Darville M. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(12):1333–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1702716.
- Ison M.G., Hayden R.T. Adenovirus. In: *Diagnostic microbiology of the immunocompromised host*. ASM press, 2009. Pp. 129–140.
- Van Tol M.J.D., Kroes A.C.M., Schinkel J., Dinkelaar W., Claess E.C.J., Jol-van der Zidje C.M., Vossen J.M. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(1):39–50. doi: 10.1038/sj.bmt.1705003.
- Wy Ip W., Qasim W. Management of adenovirus in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Hematol* 2013;2013:176418. doi: 10.1155/2013/176418.
- Flomenberg P., Babbitt J., Drobyski W.R., Ash R.C., Carrigan D.R., Sedmak G.V., McAuliffe T., Camitta B., Horowitz M.M., Bunin N. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994;169(4): 775–81. PMID: 8133091.
- Hale G.A., Heslop H.E., Krance R.A., Brenner M.A., Jayawardene D., Srivastava D.K., Patrick C.C. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(3):277–82. doi: 10.1038/sj.bmt.1701563.
- Lion T., Baumgartinger R., Watzinger F., Matthes-Martin S., Suda M., Preuner S., Futterknecht B., Lawitschka A., Peters C., Potschger U., Gadner H. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003;102(3):1114–20. doi: 10.1182/blood-2002-07-2152.
- Nakazawa H., Ito T., Makishima H., Misawa N., Okiyama W., Uehara T., Hidaka E., Kiyosawa K., Ishida F. Adenovirus fulminant hepatic failure: disseminated adenovirus disease after unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Intern Med* 2006;45(16):975–80. PMID: 16974062.
- Kiwan P., Kamel R.R., Kamel R., Hamod D.A. Adenoviral hepatitis in an immunocompetent child: case report. *J Pediatr Neonatal Care* 2017;7(3):00290. doi: 10.15406/jpnc.2017.07.00290.
- Fowler C.J., Dunlap J., Troyer D., Stenzel P., Epner E., Maziarz R. Life-threatening adenovirus infections in the setting of the immunocompromised allogeneic stem cell transplant patients. *Adv Hematol* 2010;2010:601548. doi: 10.1155/2010/601548.
- Neofytos D., Ojha A., Mookerjee B., Wagner J., Filicko J., Ferber A., Dessain S., Grosso D., Brunner J., Flomenberg N., Flomenberg F. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(1):74–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.08.040.
- Kampmann B., Cubitt D., Walls T., Naik P., Depala M., Samarasinghe S., Robson D., Hassan A., Rao K., Gaspar H., Davies G., Jones A., Cale C., Gilmour K., Real M., Foo M., Bennett-Rees N., Hewitt A., Amrolia P., Veys P. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;130(4):595–603. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05649.x.

Вместе 20 лет!

**Е.Ю. Киселёва***Региональная общественная организация «Дети и родители против рака»;
Россия, 190068, Санкт-Петербург, Вознесенский просп., 25**Контактные данные: Екатерина Юрьевна Киселёва childrencancer@mail.ru***Together 20 years!****E. Yu. Kiseleva***Regional Public Organization "Children and Parents Against Cancer"; 25 Voznesensky Prospekt, St. Petersburg, 190068, Russia*

В середине мая 2018 года региональная общественная организация (РОО) «Дети и родители против рака» отметила 20 лет со дня создания. На праздник собрались семьи, в которых дети излечились от рака, и молодежь — те, кто в детстве перенес онкологические заболевания.

Как все начиналось

В 1990-х годах в России произошел прорыв в лечении детского рака. Наши врачи прошли стажировки в ведущих зарубежных клиниках, а детские онкологические отделения начали получать современные лекарства, и процент излеченных детей резко вырос. К концу прошлого века результаты в лечении детского рака в России стали сопоставимы с результатами самых развитых стран мира. Одновременно в детских онкологических отделениях Санкт-Петербурга стали создаваться родительские комитеты и, как следствие, родительские объединения. Родители вместе с врачами стали одной командой — искали средства на покупку современного медицинского оборудования и лекарств. В 1990-е годы в Санкт-Петербурге активность родителей детей-инвалидов привела к созданию городской ассоциации. И вот в 1998 году в детском отделении онкогематологических и редких генетических заболеваний ГКБ № 31 членами родительского комитета была создана РОО «Дети и родители против рака». Роман Яворский, председатель совета организации, решил для себя, почему он готов объединить родителей: «В 1998 году наша семья столкнулась с этим тяжелейшим заболеванием. Младшему брату был поставлен диагноз «рак». К сожалению, брата спасти не смогли. Общаясь с врачами и родителями больных детей, я пришел к выводу, что необходимо что-то делать в нашем городе для таких детей. Мы решили, что нам — близким и родственникам больных детей — необходимо объединиться для решения повседневных проблем: поиск спонсоров для покупки дорогостоящих лекарств, высокотехнологичного медицинского оборудования, для защиты прав наших детей». Новая организация очень быстро стала набирать обороты.

РОО «Дети и родители против рака» — не первая попытка объединения родителей детей с онкологическими заболеваниями

С начала 1990-х годов в нашем городе уже создавались подобные организации. Но ситуация в сфере социальной поддержки семей, имеющих детей с онкологическими заболеваниями, в Санкт-Петербурге решалась несистемно на уровне города, на федеральном уровне. Не было силы, способной выйти за привычные рамки, взглянуть на ситуацию не с точки зрения отдельной семьи, отдельного ребенка, а с разных позиций, начиная от распространения информации о детском раке и заканчивая вопросами реабилитации.

РОО «Дети и родители против рака» была создана в мае 1998 года и стала единственной организацией в нашем городе, которая комплексно подходила к решению проблем лечения, психологической поддержки семей и реабилитации детей с онкологическими заболеваниями.

Члены организации, пройдя через все испытания, поставили перед собой цель сделать все, чтобы их дети смогли вернуться к нормальной жизни, снова войти в волшебную и беззаботную страну под названием «ДЕТСТВО».

Самая главная задача, которая стояла перед организацией, — обеспечение городских стационаров современными эффективными препаратами и оборудованием для лечения детского рака. Полетели письма в разные коммерческие структуры с просьбой о пожертвованиях. Стоит честно признаться, что первые спонсоры помогали из чувства жалости. Когда мы объясняли, для кого собираем помощь, люди закатывали глаза и ужас читался на их лицах. Они просто не знали, что дети тоже болеют раком. И мы поняли, что надо просвещать и информировать не только родителей заболевших детей, но и все общество. Мы стали освещать все наши мероприятия в средствах массовой информации. Телеканалы и печатные издания выпускали сюжеты и статьи о наших детях. Мы старались, чтобы наши врачи давали интервью и рассказывали об успешном лечении детского рака. Постепенно, хоть и очень медленно, но ситуация менялась. Про-

стые жители нашего города стали поддерживать детей уже не просто из чувства жалости, а осознавая, что они дают шанс на жизнь.

Международное сотрудничество

С первых дней создания участники организации стали активно искать контакты зарубежных коллег. Вышли на Международную конфедерацию организаций родителей детей, больных раком (International Confederation of Childhood Cancer Parent Organisations, ICCSPO). И с 1999 года мы стали полноправными членами этого интернационального сообщества. Участие в ежегодных конференциях родительской конфедерации помогло нам понять, что же надо делать для детей, их семей и общества в целом, чтобы изменить негативный контекст детского рака. Наши иностранные коллеги уже имели достаточный опыт, а японская организация родителей была создана еще в 1968 году.

У нас было много международных проектов, но один из них – просто невероятный. В мае 2004 года наша организация принимала участие в реализации российско-корейского проекта «Поверх барьеров. Увидим мир вместе!» по восхождению на высочайшую вершину Европы. Российские и корейские подростки, перенесшие онкологические заболевания, совершили попытку подняться на Эльбрус (5642 м). Правда, только корейский юноша смог дойти до вершины и установить флаг во имя новой жизни. Из-за тяжелых погодных условий подросток из Санкт-Петербурга поднялся только на высоту 5200 м, но для нас и это было огромной победой. Совместный проект дал возможность ребятам, которые излечились от рака, принять вызов: совершить восхождение на Эльбрус и доказать себе и всем окружающим «Я сильный и я могу это сделать!». Этим они также дали надежду и веру в выздоровление другим онкологическим пациентам. Такой проект был реализован впервые в мире. Таким образом, они показали, что, справившись с тяжелейшим заболеванием, способны на подвиги.

Российские коллеги

Сотрудничество с российскими организациями также важно для нас. РОО «Дети и родители против рака» с 2000 года является членом Городской ассоциации общественных организаций родителей детей-инвалидов.

Мы имеем тесные связи с российскими организациями родителей детей, больных раком. Только совместные действия могут изменить ситуацию с лечением детского рака в России в лучшую сторону.

А с Карельским регистром доноров костного мозга мы проводим акции по набору потенциальных доноров. Несколько лет назад представители нашей организации побывали в офисе самого большого в Европе регистра DKMS в Кельне и обсудили возможность совместной работы, но нужен был российский регистр. Мы предложили коллегам из Петрозаводска, с которыми уже были знакомы несколько лет, поучаствовать в совместном проекте, тем самым

положив начало новому направлению в работе нашей организации. И вот, благодаря этому сотрудничеству, уже несколько тысяч россиян пополнили ряды потенциальных доноров костного мозга.

Реабилитация

Родители прекрасно понимали, что после тяжелого лечения детям нужна социально-психологическая реабилитация. Был налажен контакт с международным лагерем «Барретстаун» в Ирландии. И уже в 1999 году первые 5 ребят смогли провести 10-дневную смену на зеленом острове в окружении ровесников из европейских стран. В 2000 году мы смогли отправить уже 10 детей на 2 смены. Эта работа продолжается и сейчас. Ежегодно в «Барретстаун» из Санкт-Петербурга едут 20 детей. Эффект от посещения лагеря можно сравнить с кругами на воде от брошенного камня. Дети приезжают счастливыми, родители это видят, и огромный груз падает с их плеч. Самая распространенная фраза, которую мы слышим после их возвращения: «Большое спасибо, вы вернули нам детей такими, какими они были до болезни». Первое время лагерь полностью оплачивал российским детям поездку, но после кризиса 2008–2009 годов нам пришлось самим искать деньги на оплату билетов до Дублина. Найти спонсоров для реабилитационной программы оказалось нелегко, одно время нам помогал благотворительный фонд, потом мы задействовали внутренние ресурсы. В этом году мы подали заявку на президентский грант и наш проект выиграл. Благодаря финансовой поддержке Фонда президентских грантов 20 детей смогут провести незабываемую неделю в Ирландии летом 2019 года.

Стоит обязательно вспомнить, что в начале 2000-х годов мальчики и девочки могли проходить реабилитацию в санатории «Липки», там была создана сказочная атмосфера. Дети, кто хоть раз там побывал, мечтали туда вернуться.

Взрослые «дети»

Наши дети вырастают, становятся взрослыми самостоятельными людьми, получают высшее образование и реализовывают себя в жизни.

В июне 2015 года мы решили собрать девушек и юношей старше 18 лет из числа тех, кто в детстве перенес лечение от рака, чтобы узнать, чем они живут, какие проблемы и вопросы их беспокоят. Встречу мы назвали «Форум Победителей», и пригласили молодежь не только из Санкт-Петербурга, но и из других регионов России и других стран. Форум был организован РОО «Дети и родители против рака» в рамках «Международной недели молодежи, перенесшей в детстве рак, – 2015». На встречу приехали больше 40 представителей из Санкт-Петербурга, Челябинска, Казани, Ростова-на-Дону, а также юноши и девушки из Сербии и Украины. Были прочитаны лекции на темы, волнующие молодежь: бесплодие, образование и безработица, изолированность в обществе, проведены семинары и тренинги, а в рамках культурной

программы участники Форума смогли познакомиться с нашим прекрасным городом. Важной задачей мероприятия стало информирование общества о жизненных перспективах после перенесенных в детстве тяжелых заболеваний, а также развенчание негативных мифов о лечении рака и его последствиях.

Государство — наш стратегический партнер

Все годы работы мы сотрудничаем с государством в решении проблем, с которыми сталкиваются семьи. Основные наши партнеры — городской парламент, комитеты по здравоохранению, образованию, социальной защите и молодежной политике.

Информация — основа основ. Чем больше родители знают о заболевании своего ребенка и возможностях терапии, тем лучше результат лечения. «Вы не одиноки» — так мы назвали книгу для родителей, которую написали врачи-специалисты совместно с нашей организацией. Первое издание книги было поддержано нашими коллегами из Нидерландов, 2-е смогло появиться благодаря субсидии городских властей, и вот уже в этом году при поддержке Фонда президентских грантов мы смогли переиздать «Вы не одиноки» в 3-й раз. Книги были отправлены в детские онкологические отделения, находящиеся в городе, это 2 городских и 3 федеральных стационара, а также переданы коллегам в регионы.

Семья — самое важное звено нашей организации

Одно из направлений работы мы «подсмотрели» у европейских коллег. Очень эффективны совместные выезды семей на выходные. Родители и дети общаются, обмениваются опытом. К группам присоединяется психолог, который проводит индивидуальные и групповые консультации и тренинги. Эта форма семейной реабилитации оказалась очень востребованной у участников нашей организации. Выезды мы проводим как в соседние европейские страны, так и в соседние с Санкт-Петербургом регионы России.

У таких встреч несколько важных моментов: редкая, а иногда и единственная для семей с много работающими родителями возможность побыть всем вместе, вне домашних, рабочих, школьных проблем; встречи позволяют познакомиться семьям, имеющим общую проблему, увидеть, кто и как эту проблему решает, поделиться своим опытом и воспринять позитивный чужой, обсудить вопросы, которые волнуют всех, вместе искать и находить на них ответы. После таких встреч семьи перестают ощущать себя одиночками в нашем жестоком мире, где отношение к людям, перенесшим тяжелые онкологические заболевания, неоднозначное и настороженное, становятся членами определенного сообщества, в котором всегда можно

найти поддержку и понимание, у них появляется чувство некоторой защищенности, уверенности в том, что в любой момент они эту помощь могут не только получить, но и оказать сами. Необходимо обучать всех членов семьи эффективным способам общения, умению слышать, понимать и уважать друг друга.

Вся наша работа не смогла бы быть успешной без тесного сотрудничества с детскими врачами-онкологами Санкт-Петербурга. И от лица РОО «Дети и родители против рака» хотим поблагодарить всех причастных к выздоровлению наших детей.

Международный День Детского рака

Для привлечения внимания общества к проблемам детской онкологии членами Международной родительской конфедерации в 2001 году было принято решение объявить один из дней в году Международным Днем Детского рака (ICCD). С 2002 года такой день в календаре есть. И вот уже много лет 15 февраля в России, как и во всем мире, отмечается этот День. Одна из задач проведения мероприятий, приуроченных к этому Дню, — поддержка родительских организаций.

В 2006 году мы начали издавать журнал «Вместе!». Он рассказывает о нас, наших детях, коллегах. Детские врачи-онкологи Санкт-Петербурга дают на его страницах советы родителям. Журнал стал важным информационным каналом, который с интересом читают и не вовлеченные в проблемы детской онкологии люди.

Так мы прожили 20 лет. Мы очень надеемся, что ученые все-таки изобретут лекарство от всех видов рака, государство будет оказывать всю необходимую социальную поддержку детям с онкологическими заболеваниями, и когда-нибудь наша работа перестанет быть нужной. А пока мы продолжаем!

В середине мая мы отметили очередной юбилей. К сожалению, многие наши «дети» не смогли приехать на праздник по очень уважительной причине — теперь у них у самих появились дети. Жизнь продолжается несмотря ни на что!





Уважаемые коллеги!

Сегодня в рубрике «Страничка медицинской сестры» мы представляем вашему вниманию статью медицинской сестры отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России **Натали Павловны Лещук**.



На XI Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» эта работа была удостоена специального приза на сестринской секции.

О.В. Пименова,
главная медицинская сестра
НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

<https://doi.org/10.17650/2311-1267-2019-6-1-70-75>



Состояние кахексии у иммунокомпрометированных пациентов. Взгляд со стороны медицинской сестры. Обзор собственного опыта

Н.П. Лещук¹, О.В. Пименова¹, М.С. Шамсутдинова¹, А.Б. Абросимов², Л.Н. Шелихова¹

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

²Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стремилосовское, д. Гришенки

Контактные данные: Наталья Павловна Лещук nata0705nurse@gmail.com

Введение. На сегодняшний день проблема нутритивной недостаточности (НН) у детей, находящихся на терапии кондиционирования и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), остается актуальной. Главной целью для достижения успеха является взаимодействие врачей различных специальностей, медицинских сестер и клинических психологов. В лечебном процессе медицинская сестра занимает одно из ключевых мест, от ее знаний, квалифицированности и умений зависят процесс прохождения нутритивной поддержки и возвращение к нормальному нутритивному статусу.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 иммунокомпрометированных пациентов (пациенты отделения ТГСК, получившие терапию кондиционирования). По нутритивному статусу: у 18 больных отмечено начало НН на день –1 до ТГСК, у 10 пациентов – на +5–7-й дни после ТГСК, у 10 детей сохранялся нормальный нутритивный статус. По частоте развития побочных осложнений химиотерапии (ХТ): тошнота, рвота, мукозит и диарея отмечались преимущественно в возрастной группе до 3 лет; наличие болевого синдрома более ярко выражено у детей от 3 до 10 лет; изменение вкуса принимаемой пищи присутствовало в большей степени в возрастной группе от 10 до 18 лет.

Результаты. Большинство пациентов (75%), получивших терапию кондиционирования и после ТГСК, имели НН. В период со дня +1 по +7-й день после ТГСК была назначена смешанная нутритивная поддержка. При развитии осложнений после ХТ были разработаны рекомендации и меры для уменьшения последствий проведенного лечения.

Выводы. Благодаря проведению скрининга по НН и мультидисциплинарному подходу нутритивная поддержка является необходимым компонентом при проведении различных видов противоопухолевого лечения, что в свою очередь улучшает результаты лечения и качество жизни больных. Со стороны сестринского персонала активно применялись рекомендации по ведению пациентов с НН и непосредственное обучение их законных представителей.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, нутритивный статус, кахексия, роль медицинской сестры, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Лещук Н.П., Пименова О.В., Шамсутдинова М.С., Абросимов А.Б., Шелихова Л.Н. Состояние кахексии у иммунокомпрометированных пациентов. Взгляд со стороны медицинской сестры. Обзор собственного опыта. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):70–5.

The state of cachexia in immunocompromised patients. View from the nurse. Review of own experience

N.P. Leshchuk¹, O.V. Pimenova¹, M.S. Shamsutdinova¹, A.B. Abrosimov², L.N. Shelikhova¹

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

²TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia

Introduction. Today, the problem of nutritional deficiency (ND) in children undergoing conditioning therapy and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains relevant. The main goal for success is the interaction of doctors of various specialties, nurses and clinical psychologists. In the treatment process, a nurse occupies one of the key places; the process of passing nutritional support and returning to normal nutritional status depend on her knowledge, qualifications and skills.

Materials and methods. Thirty-eight immunocompromised patients were included in the study (patients of the HSCT unit who received conditioning therapy). According to nutritional status: in 18 patients, ND was noted on day –1 before HSCT, in 10 patients, ND was noted on + 5–7th days after HSCT, and in 10 children, normal nutritional status remained. In terms of the incidence of adverse complications of chemotherapy (CT): nausea, vomiting, mucositis, and diarrhea were noted mainly in the age group up to 3 years; the presence of pain is more pronounced in children from 3 to 10 years; A change in the taste of the food intake was more present in the age group from 10 to 18 years.

Results. The majority of patients (75 %) who received conditioning therapy and after HSCT had ND. Between the day +1 and + 7th day, mixed nutritional support was assigned after the HSCT. With the development of complications after chemotherapy, recommendations and measures were developed to reduce the effects of the treatment.

Findings. Due to screening for ND and a multidisciplinary approach, nutritional support is a necessary component when conducting various types of antitumor treatment, which in turn improves the results of treatment and the quality of life of patients. On the part of the nursing staff, recommendations on the management of patients with ND and direct training of their legal representatives were actively applied.

Key words: nutritional deficiency, nutritional support, nutritional status, cachexia, the role of a nurse, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Leshchuk N.P., Pimenova O.V., Shamsutdinova M.S., Abrosimov A.B., Shelikhova L.N. The state of cachexia in immunocompromised patients. View from the nurse. Review of own experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):70–5.

Информация об авторах

Н.П. Лещук: медицинская сестра палатная отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nata0705nurse@gmail.com

О.В. Пименова: главная медицинская сестра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: olga.pimenova@fcho-moscow.ru

М.С. Шамсутдинова: врач-диетолог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maryam.nutriciolog@gmail.com

А.Б. Абросимов: врач-гематолог, заведующий отделением лечения и реабилитации пациентов иммуногематологического профиля и реципиентов стволовых клеток ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: medikand@gmail.com

Л.Н. Шелихова: к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: l-nik1976@mail.ru

Information about the authors

N.P. Leshchuk: Nurse Ward Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation № 1 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nata0705nurse@gmail.com

O.V. Pimenova: Chief Medical Nurse Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.pimenova@fcho-moscow.ru

M.S. Shamsutdinova: Nutritionist Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maryam.nutriciolog@gmail.com

A.B. Abrosimov: Hematologist, Head of the Department of Treatment and Rehabilitation of Immuno-Hematological Patients and Stem Cell Recipients TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: medikand@gmail.com

L.N. Shelikhova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation № 1 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: l-nik1976@mail.ru

Вклад авторов

Н.П. Лещук: анализ научного материала, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

О.В. Пименова: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

М.С. Шамсутдинова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных

А.Б. Абросимов: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Л.Н. Шелихова: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

N.P. Leshchuk: analysis of scientific material, collecting material, analysis the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

O.V. Pimenova: research design development, literary editing

M.S. Shamsutdinova: research design development, analysis of scientific material, collecting material

A.B. Abrosimov: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis the data obtained
L.N. Shelikhova: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis the data obtained

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Нарушение (недостаточность) питания — это состояние, обусловленное недостаточным потреблением или поступлением питания, приводящим к возникновению изменений в составе организма (снижение безжировой массы и клеточной массы, которые обуславливают ослабление физических и психических функций и ухудшение клинических исходов заболевания (Европейское общество клинического питания и метаболизма, ESPEN) [1].

Наиболее частыми причинами возникновения нарушения питания (нутритивной недостаточности (НН)) являются нарушения обмена веществ, обусловленные наличием опухоли (инфекции, септические состояния, интоксикации); нарушения пищеварения (ферментивная недостаточность); недостаточный прием пищи (болевого синдром, стоматит, мукозит, тошнота, рвота, изменения вкуса); потеря белка (кровотечения); общее действие лучевой терапии и химиотерапии (ХТ); психологические проблемы (страх, депрессия, потеря интереса, неаппетитная еда, непереносимость больничной еды) (рис. 1).

НН проявляется следующими клиническими признаками, к которым относятся: вялость, гипотрофия мышц, потеря веса, нарушения сна, бледность и сухость кожных покровов, отеки, психологические расстройства, плохое заживление ран и ограниченная подвижность [2].

Для оценки нутритивного статуса применяются скрининги [2, 4]. Их универсальными инструментами являются антропометрические и лабораторные показатели, которые выполняются с первого обращения за специализированной помощью.

Антропометрические показатели включают в себя данные об измерении роста, веса, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки над трицепсом [2].

В лабораторный скрининг входят показатели общеклинического и биохимического анализов крови, исследование электролитного состава крови, общего анализа мочи.

Последовательность клинического алгоритма нутритивной поддержки (НП):

- своевременная диагностика нарушений питания и выявление пациентов, нуждающихся в назначении НП;
- выбор оптимального доступа и метода для введения питательных субстратов [1];
- определение потребностей пациентов в питательных веществах и выбор необходимых питательных смесей [2];
- формирование суточного рациона искусственного лечебного питания пациентов с оформлением соответствующего протокола [4];

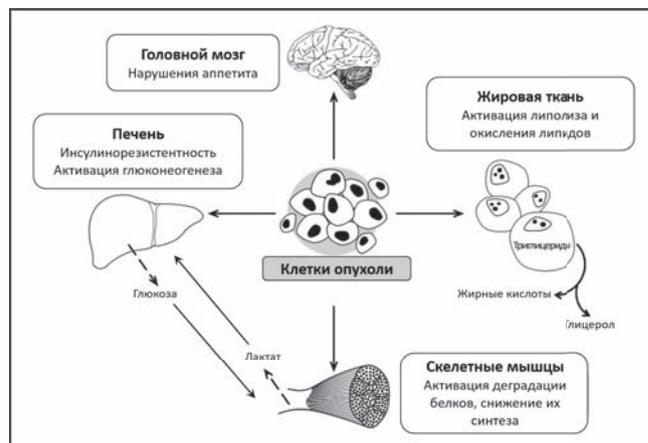


Рис. 1. Потребление опухолью питательных веществ (адаптировано из [3])

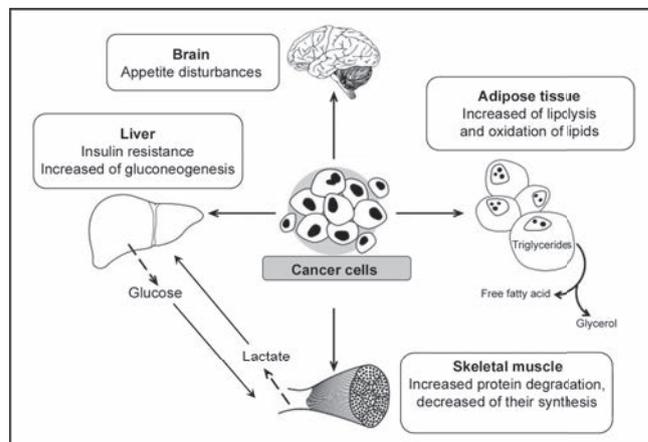


Fig. 1. Tumor consumption of nutrients (adapted from [3])

- назначение и проведение необходимого мониторинга качества и эффективности проводимой НП [5];
- профилактика и лечение возможных осложнений [2, 6].

Целью данной работы стала оценка нутритивного статуса у иммунокомпрометированных пациентов.

Материалы и методы

Исследование, выполненное на базе отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в марте–августе 2017 г., заключалось в проведении:

- 1) скрининга по нутритивному статусу у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты в отделении ТГСК, получившие терапию кондиционирования);
- 2) оценки частоты развития осложнений после химиотерапевтического лечения.

Скрининг по нутритивному статусу у иммунокомпрометированных пациентов (все получали смешанную НП) проводился с использованием врачебных листов назначений, консультаций врачей-специалистов и данных, полученных от группы НП. Контрольными точками скрининга были следующие даты: день -1 до ТГСК, +5-+7-й дни после ТГСК (рис. 2).

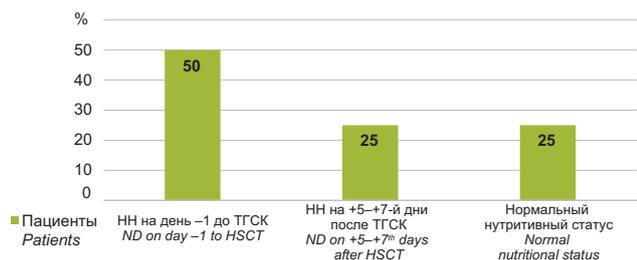


Рис. 2. НН у иммунокомпрометированных пациентов
Fig. 2. ND in immunocompromised patients

Проводилась оценка частоты развития побочных осложнений после химиотерапевтического лечения (тошнота, рвота, боль (любой болевой синдром, потребовавший анальгетической терапии), изменения вкуса, мукозит и диарея). Оценивались 3 возрастные группы пациентов (до 3 лет; от 3 до 10 лет; от 10 до 18 лет) (рис. 3).

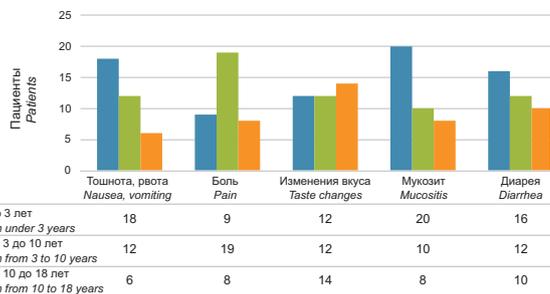


Рис. 3. Побочные осложнения ХТ у иммунокомпрометированных пациентов
Fig. 3. Side effects of chemotherapy in immunocompromised patients

Клинический случай

Пациентка С., 2011 года рождения, поступила в отделение в июле 2016 г. в целях проведения ТГСК. Диагноз: острый миелоидный лейкоз. Миелоинфузия костного мозга от брата в июле 2016 г.

Вес при поступлении – 19 кг; на день +20 после ТГСК – 17,5 кг; на день +90 после ТГСК – 14 кг; на день +120 после ТГСК – 12 кг; +1 год после ТГСК – 19 кг; +2 года после ТГСК – 22 кг (рис. 4).

Проводимое лечение: парентеральное введение питательных смесей, сипинг.

Обсуждение

Питание пациента – неотъемлемый компонент терапии. Формирование лечебных рационов, отвечающих требованиям метаболизма онкологических пациентов, стало обязательным условием эффективного лечения и реабилитации в онкологии. Применение НП как обязательного компонента программ комбинированного и комплексного лечения благоприятно влияет на непосредственные результаты лечения, субъективное восприятие больным своего состояния, улучшает качество жизни.

Виды лечебного питания можно разделить на 3 основные группы [2, 4]:



Рис. 4. Пациентка С.: а – до поступления в отделение ТГСК; б – во время прохождения лечения; в – через 2 года после ТГСК
Fig. 4. Patient S.: а – before admission to the Department of HSCT; б – during the treatment; в – 2 years after HSCT

1. Специализированное питание, включая использование готовых сбалансированных продуктов для перорального приема (сипинг).

2. Энтеральное зондовое питание – введение сбалансированных либо специализированных смесей через зонд или гастростому.

3. Парентеральное питание (частичное или полное).

Лечение НН включает диетотерапию, которая направлена на уменьшение НН, снижение потерь жировой и мышечной ткани и улучшение качества жизни. Происходят увеличение физической активности, уменьшение психической дезадаптации (нарушение процесса приспособления к окружающей среде) [4].

Кроме того, необходимо скомпенсировать потребности пациента в основных питательных веществах путем приема питания или естественным путем, или с помощью зонда. Важным аспектом в лечении НН является назначение антиэметиков [2] в профилактических целях (метоклопрамид, ондансетрон, гранисетрон). Возможно рассмотрение назначения кортикостероидов в целях улучшения аппетита, потребности в пище, общего самочувствия, а также для уменьшения тошноты, степени выраженности астении и болевого синдрома.

Требуется осуществлять лечение психосоциальных последствий НН [7]. Коррекция психологических и социальных последствий кахексии является сложным, но важным аспектом работы как для самого пациента, так и для его семьи, ведь нарастающая кахексия свидетельствует о прогрессировании онкологического заболевания, и беседы, объяснения могут способствовать лучшему пониманию ситуации. Необходимо отговорить семью от насильного кормления пациента, поскольку это причинит только физические страдания и вред. Необходимо помочь семье выразить свою любовь к пациенту иным способом, чем кормить или заставлять его поесть. Помимо медицинских мероприятий, направленных на восстановление обмена и ликвидацию кахексии, большое значение имеет образ жизни [2]: прогулки на свежем воздухе, посильная физическая активность, общение с близкими людьми, занятие любимым делом, хобби.

Роль медицинской сестры при ведении пациентов с НН заключается в следующих аспектах [7]: беседа с родителями и самими пациентами о необходимости приема пищи, выполнении всех назначений врача-диетолога, правильности кормления через гастростому или назогастральный зонд; профилактика тошноты и рвоты; купирование болей и обеспечение достаточного обезболивающего действия (введение по назначению врача анальгетических, спазмолитических и сильнодействующих лекарственных препаратов); профилактика и лечение стоматита, мукозита (ополаскивание, орошение ротовой полости); поощрение (коробка храбрости); контроль приема пищи, введение энтерального и парентерального питания;

наблюдение за динамикой, оценка эффективности проводимого лечения [6].

Разработаны рекомендации при нарушении питания или при НН.

Если снижен аппетит или есть отвращение к пище:

- принимать пищу часто и малыми порциями (каждые 1–2 ч);

- стараться совмещать приемы пищи с периодами наилучшего самочувствия в течение дня;

- избегать резких запахов;

- сокращать количество потребляемой жидкости во время еды, вместо этого пить лучше в промежутках между приемами пищи;

- рекомендуется употреблять ту пищу, которая выглядит привлекательнее и имеет приятный запах.

Отвращение к пище пройдет или уменьшится, если:

- при прохождении курса лучевой терапии и ХТ начать пробовать новые блюда или продукты в те периоды, когда самочувствие пациента лучше;

- перед введением препаратов ХТ завтракать пораньше, за несколько часов до начала процедуры.

К критериям контроля достаточности проводимого лечения относятся:

- результаты исследований (общеклинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование электролитного состава крови) позволяют не только оценить эффективность проводимых мероприятий, но и своевременно обнаружить и устранить возможные осложнения терапии [6];

- ежедневный осмотр, измерение температуры тела, пульса и артериального давления;

- ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, гастроскопия при необходимости;

- консультации врачей-специалистов – гастроэнтеролога, диетолога, невролога, психотерапевта и др. [1];

- данные, полученные от группы НП.

Заключение

НН является одним из характерных проявлений онкологического заболевания. Недостаточность питания у онкологических пациентов ассоциируется с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижением переносимости проводимой терапии, ухудшением качества жизни. НП служит неотъемлемым и обязательным компонентом протоколов ведения больных при проведении различных вариантов противоопухолевого лечения. Своевременная и адекватная НП улучшает непосредственные результаты лечения и качество жизни пациентов, сокращает расходы на лечение и сроки пребывания в стационаре. При планировании нутритивной терапии предпочтение следует отдавать наиболее простому и физиологическому ее варианту – пероральному приему сбалансированных смесей (сипинг). При невозможности перорального приема прибегают к зондовому энтеральному питанию и лишь в последнюю очередь к парентеральному.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr* 2009;28(4):359–64. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.010.
2. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (т. 7). С. 524–532. doi: 10.18027/2224–5057–2017–7–3s2–524–532. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteyev A.Zh. Practical recommendations on nutritive support for cancer patients. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2017 (vol. 7)*. Pp. 524–532. (In Russ.)].
3. Gangadharan A., Choi S.E., Hassan A., Ayoub N.M., Durante G., Balwani S., Kim Y.H., Pecora A., Goy A., Suh K.S. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget* 2017;8(14):24009–30. doi: 10.18632/oncotarget.15103.
4. Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 23. [Saltanov A.I., Selchuk V.Yu., Snegovoy A.V. *Fundamentals of nutritional support in the oncology clinic*. М.: MEDpress-inform, 2009. P. 23. (In Russ.)].
5. Цейтлин Г.Я., Румянцев А.Г., Вашура А.Ю. Нутритивный статус и состояние основного обмена у детей после трансплантации гемопозитических стволовых клеток. *Детская онкология* 2012;3:13–4. [Tseitlin G.Ya., Rumyantsev A.G., Vashura A.Yu. Nutritional status and basal metabolic status in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2012;3:13–4. (In Russ.)].
6. Осипова Н.А., Исаков В.А., Панкратова М.А., Украинцев С.Е. Клинические рекомендации по организации энтерального питания онкологических больных в лечебно-профилактических учреждениях. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Профильные комиссии по онкологии и диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России, 2010. С. 25. [Osipova N.A., Isakov V.A., Pankratova M.A., Ukraintsev S.E. *Clinical recommendations on the organization of enteral nutrition of oncological patients in medical institutions*. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Profile commissions on oncology and dietology of the Expert Council in the field of health care of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2010. P. 25. (In Russ.)].
7. Цейтлин Г.Я., Литвинов Д.В., Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Васильева Е.С., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Организационные и методические проблемы клинического питания в детской онкологии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;1(1):32–6. [Tseitlin G.Ya., Litvinov D.V., Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Vasilyeva Y.S., Sidorenko L.V., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. *Clinical nutrition in pediatric oncology: organizational and methodical problems*. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2014;1(1):32–6. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 23.11.2018. Принята в печать: 11.01.2019.
Article was received by the editorial staff: 23.11.2018. Accepted for publication: 11.01.2019.

РЖДГО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем публикацию в рубрике «Те, кто сильнее нас» рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны нервной системы. Ведущая раздела 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.



Ольга Борисовна Меришавян – врач-невролог консультативно-поликлинического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В 2013 г. с отличием окончила Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия», проходила обучение в ординатуре на кафедре детской неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. Процесс обучения в ординатуре совмещала с работой младшим научным сотрудником в отделе исследования эмбриональных опухолей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Является автором 7 научных публикаций, посвященных изучению особенностей неврологического сопровождения в детской онкологии. С 2015 г. Ольга Борисовна – член Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО); участвовала в Международном конгрессе детских неврологов в Амстердаме (ICNS–2016).

«Известно, что у детей, столкнувшихся с онкологическим заболеванием и перенесших успешное лечение, в дальнейшем могут возникать патологические состояния, в том числе со стороны нервной системы. С другой стороны, неврологическая симптоматика, даже минимальная, в некоторых случаях может служить первым признаком развития онкологического заболевания. Внимательный подход к жалобам ребенка, грамотный диагностический алгоритм, а также динамическое наблюдение повысят шансы как ранней диагностики злокачественных новообразований, так и отдаленных последствий со стороны нервной системы. Создание четких и лаконичных рекомендаций позволит родителям обеспечить профилактику развития заболеваний со стороны нервной системы, а также при первых же симптомах обратиться за необходимой медицинской помощью. Не менее важно сопровождение ребенка врачом-неврологом не только на этапе интенсивной противоопухолевой терапии, но и во время катamnестического наблюдения, а также на этапе проведения реабилитационных мероприятий в период ремиссии. По моему мнению, данные рекомендации могут быть полезны родителям пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, а также врачам-педиатрам и неврологам, которые могут использовать их в процессе работы с такими детьми».

Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны нервной системы*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, О.Б. Меришавян

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

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием нервной системы у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны нервной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы периферической нейропатии, синдрома Рейно, хронической боли.

Ключевые слова: нервная система, дети, злокачественное новообразование, периферическая нейропатия, синдром Рейно, хроническая боль

Late effects of antitumor treatment on the nervous system*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, O.B. Merishavyan

This article is devoted to the analysis of problems related to the state of the nervous system in patients who have survived malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of the development of pathological changes in the nervous system, treatment and prevention are described. Separately analyzed issues of peripheral neuropathy, Raynaud's syndrome, chronic pain.

Key words: nervous system, children, malignant neoplasm, peripheral neuropathy, Raynaud's syndrome, chronic pain

Периферическая нейропатия

Что такое периферическая нейропатия?

Периферическая нейропатия, или повреждение периферических нервов (нервы, которые находятся за пределами головного или спинного мозга), является потенциальным побочным эффектом химиотерапевтических препаратов и может привести к боли в руках и ногах, покалыванию, онемению или слабости. Хотя дискомфорт ощущается в мышцах или суставах, на самом деле повреждаются нервы, которые контролируют мышцы. Нервы состоят из специальных клеток, которые несут сообщения к спинному и головному мозгу и от них. Повреждение нерва часто вызывается разрушением миелиновой оболочки, покрывающей нервные волокна, которые действуют как электрический изолятор. Повреждение нервных клеток также происходит из-за давления или травмы (например, из-за опухоли или хирургического вмешательства). Симптомы обычно появляются во время лечения и сохраняются на всем его протяжении, но уходят после окончания терапии, но у некоторых выживших пациентов симптомы сохраняются на протяжении нескольких месяцев и лет.

Симптомы

- чувство жжения, ощущение мурашек по коже, чувство покалывания (обычно в руках и ногах);
- онемение или высокая чувствительность к боли или температуре;

- чувствительность конечностей к прикосновениям;
- острая колющая боль;
- плохой баланс и координация;
- потеря рефлексов;
- мышечная слабость;
- заметные изменения в походке.

Мышечная слабость может начаться вокруг свода стопы или ладонной поверхности кисти. Возникают трудности в том, чтобы взять вещи, выполнить определенные задачи или действия, такие как письмо, застегивание пуговицы, завязывание шнурков. Мышцы, которые поднимают ногу вверх, могут ослабевать и рефлексы могут быть утеряны, в результате чего передняя часть стопы падает на пол. Эти симптомы больше выражены при усталости, в результате их развития происходит нарушение баланса и координации. Может появиться тенденция к перетаскиванию ног (шаркающая походка) или высокому их подниманию, чтобы предотвратить волочение стоп.

Кто находится в группе риска?

Лица, которые получали следующие химиопрепараты:

- винкристин;
- винбластин;
- цисплатин;
- карбоплатин.

Пациенты, которые получали высокие дозы этих препаратов или их комбинацию, находятся в группе

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

повышенного риска по развитию периферической нейропатии. К другим факторам риска относятся хирургическое лечение, быстрая потеря веса, диабет или предшествующее неврологическое заболевание. Длительное сдавление нервов от протеза, инвалидного кресла или костылей могут также способствовать повреждению нервов.

Лечение

Реабилитационное лечение

Так как не существует методов лечения, которые помогли бы вылечить или восстановить повреждение нервов, то терапия направлена на контроль симптомов заболевания. Физиотерапия часто является полезной при выполнении упражнений, которые улучшают силу, равновесие и координацию. Реабилитационная терапия может помочь улучшить координацию движения и другие навыки, необходимые в повседневной жизни.

Ортопедические устройства

Поддержку ног или голеностопа можно улучшить с помощью ортопедических устройств. Супинаторы или лангеты помогают предотвратить уплощение свода стопы и улучшить ходьбу. Лангета, называемая ортезом голеностопного сустава, может быть рекомендована, чтобы предотвратить голеностопный сустав от слишком сильного движения в сторону и поддержки ноги во время ходьбы.

Лечение боли

Ваш лечащий врач может выписать вам лекарственный препарат для контроля болевого синдрома, снятия ощущения жжения и покалывания. Тип лекарственного препарата зависит от частоты и тяжести болевого синдрома. Также важно знать, что некоторые лекарства имеют свои собственные побочные эффекты. Помогут снять дискомфорт эластичные чулки, теплые носки или упражнения. Эти меры не заменят лекарств, но они могут помочь уменьшить необходимость их приема. Также они способствуют повышению мобильности и независимости.

Дополнительные рекомендации

- Не носите слишком узкую или слишком широкую обувь – слишком узкая обувь может привести к пульсации, натиранию и спазмированию ног, точно также слишком широкая обувь может усиливать болевой синдром и не даст достаточной поддержки уже шатким ногам. Лучше всего носить гибкие, хорошо подходящие по размеру кроссовки или обувь, которая обеспечивают поддержку ног.

- Принимайте во внимание температуру воздуха – многие люди с нейропатией говорят о том, что они хуже себя чувствуют в жаркую погоду или когда ноги сильно утеплены (закрыты), это может препятствовать адекватной циркуляции воздуха.

- Держите в кровати ноги открытыми – простыни или пододеяльники могут вызвать дискомфорт из-за трения между ними и пальцами.

- Делайте массаж – самостоятельный или с помощью другого человека, массаж ног и рук может

оказывать чрезвычайно успокаивающее и расслабляющее действия, он улучшает циркуляцию и увеличивает количество эндорфинов (химические вещества, вырабатываемые в организме, помогающие контролировать боль).

- Принимайте прохладные ванны – ванны с холодной водой для рук и ног при развитии болевого синдрома помогут притупить боль, чтобы заснуть или пока обезболивающие препараты не подействовали.

Синдром Рейно

Что такое синдром Рейно?

Синдром Рейно – это патологическое состояние, при котором человек ощущает онемение или холод на некоторых участках тела в ответ на холодную температуру или стресс. Синдром Рейно иногда приводит к сужению кровеносных сосудов, ограничению кровотока в течение короткого периода времени. Это называется спазмом сосудов. Во время спазма сосудов кожные покровы лишены кислорода, они становятся бледными, а затем приобретают голубоватый цвет. Как только кровеносные сосуды расслабляются и в них восстанавливается кровоток, кожа приобретает красноватый цвет. Наиболее часто поражаются руки и ноги, также это могут быть нос, губы, щеки и мочки ушей.

Симптомы

- изменение цвета кожных покровов (обычно от бледного, голубоватого до красного);
- изменение температуры кожных покровов (пораженные области становятся холодными);
- онемение или ощущение покалывания в пальцах рук и ног;
- периодические приступы боли (описывается как пульсирующая) и припухлость.

Что происходит во время приступа?

Холодная температура или стресс являются иницирующим фактором для большинства людей. Как правило, когда тело находится на холоде, то руки и ноги быстро теряют тепло. Затем, чтобы сохранить тепло, организм снижает ток крови возле поверхности кожи и направляет его вглубь организма. У людей с синдромом Рейно этот нормальный ответ преувеличен внезапными спазмами небольших кровеносных сосудов, которые снабжают кровью пальцы рук и ног. Это значительно уменьшает их кровоснабжение, вызывая изменения цвета и температуры кожных покровов. Первый признак – бледность в ответ на спазм. Кожные покровы могут посинеть (синюшные кожные покровы), появляется ощущение онемения или холода, что связано с недостатком богатой кислородом крови. Наконец, кожные покровы могут покраснеть и стать отечными, поскольку мелкие кровеносные сосуды расслабляются и расширяются, и кровоток возвращается. После окончания приступа, как правило, возникают пульсация и покалывание в пальцах рук и ног. Приступ синдрома Рейно может длиться от нескольких секунд до нескольких часов.

Кто находится в группе риска?

Иногда синдром Рейно развивается у излеченных пациентов, которые получали терапию винбластином или винкристином.

Профилактика

Синдром Рейно является хроническим состоянием, которое необходимо контролировать всю жизнь. У некоторых людей может наступить улучшение, но оно происходит медленно, в течение нескольких лет. Ключевым моментом является профилактика приступов:

- одевайтесь тепло, когда выходите на улицу;
- принимайте меры предосторожности внутри помещения. Носите носки. Избегайте сквозняков, надевайте перчатки/варежки, когда берете руками холодный предмет, открываете холодильник или морозильную камеру и берете из них посуду или продукты. Не пользуйтесь кондиционером. Используйте изоляционный стеклянный стакан;
- избегайте контакта незащищенных рук с холодной водой;
- не курите и не употребляйте наркотики, такие как кокаин. Никотин и кокаин сужают кровеносные сосуды и вызывают снижение температуры кожных покровов, что может послужить причиной приступа;
- делайте упражнения. Регулярные физические нагрузки могут улучшить кровообращение и помогают контролировать стресс;
- контролируйте стресс. Так как стресс является частым инициирующим фактором при синдроме Рейно, то его контроль может помочь сделать приступы короче и менее частыми.

Лечение

Лечение направлено на снижение количества приступов и их тяжести, чтобы предупредить повреждение кожных покровов. Люди с синдромом Рейно должны следовать вышеуказанным рекомендациям, чтобы предотвращать приступы. К тому же, учитывая, что приступы вызываются воздействием холода, теплые ванны могут помочь предупредить приступ. Другие методы лечения включают терапию лекарственными средствами.

Лекарственная терапия

Для контроля тяжелых приступов иногда назначают препараты, которые расширяют кровеносные сосуды и стимулируют кровообращение.

Некоторые назначенные медикаменты могут усилить симптомы. К таким препаратам относятся пероральные противозачаточные средства, сердечные препараты и лекарства для контроля артериального давления. Если вы принимаете любой из этих препаратов и у вас есть синдром Рейно, то проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом на предмет возможного альтернативного лечения.

Некоторые безрецептурные лекарства от простуды и таблетки для похудения могут усилить симптомы и должны быть отменены. К таким средствам относятся препараты, которые содержат псевдоэфедрин (например, активед, хлор-триметон и судафед).

Лечение методом биологической обратной связи

Используя ваше сознание в целях контроля стресса и температуры тела, вы можете снизить тяжесть и частоту приступов. Такими приемами с использованием сознания могут быть: управляемое воображение и/или упражнения на глубокое дыхание. Психолог может быть полезен при разработке программы лечения методом биологической обратной связи, соответствующей вашим потребностям.

Хроническая боль после перенесенного онкологического заболевания в детстве

Боль является распространенным явлением в процессе лечения онкологического заболевания либо непосредственно в результате самого заболевания. Обычно после окончания терапии боль проходит. Однако у некоторых людей боль остается в качестве побочного эффекта либо самого заболевания, либо его лечения, даже при наличии ремиссии основного заболевания и окончании терапии. У выживших пациентов долговременная боль может встречаться по разным причинам, таким как повреждение костей, суставов, нервов, возникающих в результате лучевой терапии, хирургического вмешательства, применения некоторых химиотерапевтических препаратов или кортикостероидов.

Какая разница между острой и хронической болью?

Острая боль в большинстве случаев возникает в результате болезни (рака), раны и/или хирургического вмешательства и обычно ограничена определенным периодом времени. У острой боли есть биологический смысл, она говорит нам о том, что у нас что-то болит, таким образом мы можем защитить себя.

Хроническая боль продолжается после лечения основного заболевания или разрешения раны. Она является большой проблемой, потому что чем дольше она длится, тем сложнее ее излечить, боль серьезно влияет на качество жизни выжившего после онкологического заболевания.

Боль очень сложна

Лечащие врачи привыкли думать, что боль у пациента непосредственно связана с размером физического повреждения тканей тела. Сейчас они уже знают, что боль, которую чувствуют люди, затрагивает физические, эмоциональные и когнитивные факторы, являющиеся уникальными для каждого отдельного человека.

Последние исследования, включающие новые технологии обследования головного мозга, подтверждают, что в хроническую боль вовлечены многие процессы. Ощущение боли — это результат сложного обмена информацией между многими областями головного мозга. Эти исследования также помогают нам понять, что иногда боль может сохраняться (даже после излечения основного заболевания) из-за изменения путей, по которым тело человека отправляет и получает болевые сигналы.

Лечащие врачи поняли, что разные люди воспринимают боль по-разному. Эти различия можно уви-

деть с помощью визуализирующих методов исследования головного мозга, когда люди оценивают свою боль при использовании одних и тех же источников или «стимулов». Таким образом, некоторые пациенты являются очень чувствительными, в то время как другие могут описывать незначительную (слабую) боль даже при наличии одинаковых стимулов. Несмотря на то, что вы могли родиться с некоторыми из этих различий, факторы окружающей среды, как правило, играют важную роль. Возраст, пол, уровень развития, семья и культурные традиции, предыдущий опыт боли и обстоятельства, связанные с заболеванием, способствуют тому, как именно выжившие пациенты чувствуют боль и могут с ней справляться.

Боль и психическое здоровье

В восприятии боли, которую испытывает человек, несомненно, играют роль психические факторы. Кроме того, отношения в семье или рабочая обстановка могут также способствовать тому, что человек справляется с болью.

В случае хронической боли, которая может длиться месяцы и годы, излеченные от онкологического заболевания пациенты, могут стать подавленными, если не удастся с ней справиться. Они испытывают злость или огорчение, особенно, если боль мешает им заниматься привычными делами. Если излеченные пациенты верят, что боль контролирует их жизнь, то они могут испытывать бессилие, что приводит к снижению самооценки, и они избегают возможности для своего роста и развития. Боль может перейти в неприятный цикл. Например, излеченные пациенты могут перестать двигаться и заниматься физическими упражнениями, потому что они будут бояться начала боли или их ухудшения (усиления). Однако, чем менее люди активны, тем слабее становятся их мышцы, что, в свою очередь, может привести к усилению (ухудшению) болевого синдрома.

Иногда люди начинают предчувствовать физическое ощущение боли. Тогда они могут отказаться от социальной или общественной жизни, чтобы избежать болевого синдрома и неловких ситуаций

в общественных местах, тем самым все больше себя изолируя. Депрессия, беспокойство, хронический стресс могут преследовать человека, в результате чего ему становится все хуже (боль усиливается). Стресс, депрессия и беспокойство, связанные с болью, также могут привести к физическим изменениям тела человека, которые снижают болевые пороги.

Как лечить боль?

К счастью, существуют способы, которые позволяют контролировать и справляться с хронической болью. Ее можно лечить медицинскими препаратами, без медикаментозного лечения поведенческих расстройств (такие методы, как релаксация и медитация) или используют комбинации медикаментозной и немедикаментозной терапии. Медикаментозная терапия может быть использована вместе с немедикаментозным лечением для контроля болевого синдрома на протяжении всего периода лечения онкологического заболевания. Исследования пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, показали, что обучение навыкам преодоления боли может помочь повысить уверенность в себе и уменьшить стресс от боли. Изменения в том, как именно человек справляется с болью и что он думает о своей боли, могут также привести к позитивным изменениям в поведении, таким как увеличение физической активности, повышение стимулирования к активному образу жизни, соблюдение режима приема лекарственных препаратов, более активное участие в общественной жизни.

Поведенческие навыки могут быть полезными при лечении и контроле болевого синдрома. Применяются специальные методики, включающие релаксацию, медитацию, управляемое воображение, дистракцию и перенаправленное мышление. Другие эффективные подходы, включающие группы поддержки, массаж, музыку и психологическое консультирование, могут быть сфокусированы на лечении боли и поведенческих изменениях. Принятие себя с болью или без нее — важная часть реабилитационных мероприятий после окончания лечения онкологического заболевания.

Статья поступила в редакцию: 09.01.2019. Принята в печать: 28.01.2019.

Article was received by the editorial staff: 09.01.2019. Accepted for publication: 28.01.2019.

Российскому журналу детской гематологии и онкологии – 5 лет!

В начале 2014 г. вышел в свет первый номер Российского журнала детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). Журнал стал официальным печатным органом Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО). Профессор С.Р. Варфоломеева возглавляет РЖДГиО с момента его основания. Как отмечает Светлана Рафаэлевна, в журнале публикуются не только результаты научных исследований, но и актуальная информация для всех членов сообщества детских гематологов-онкологов, хирургов, лучевых диагностов и терапевтов, общественных и родительских организаций – т. е. для всех тех, кто причастен к лечению и реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

За прошедшие годы РЖДГиО нарастил рейтинг, приобрел более 1500 подписчиков, вошел в список изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов исследований. Но главным достижением является то, что врачи-детские гематологи-онкологи со всей страны ждут его очередной номер, чтобы узнать новости науки и практики в области детской гематологии-онкологии в России, странах СНГ и за рубежом.

Идеология издания как научно-практического информационного журнала была поддержана президентом НОДГО академиком РАН А.Г. Румянцевым. Благодаря личному участию Александра Григорьевича журнал совершенствуется год от года.

Неотъемлемой частью нашей работы стало информирование русскоязычного сообщества о последних достижениях в области изучения детских гематологических и онкологических заболеваний, и одной из уникальных возможностей для этого стала публикация переводов статей из зарубежных изданий. В первом номере РЖДГиО за 2014 г. был опубликован материал «Глобальные вызовы в детской онкологии», написанный вице-президентом Детского исследовательского Госпиталя Святого Иуды К. Родригезом-Галиндо (США). Карлос является добрым другом и партнером РЖДГиО, а также соавтором ряда статей. Не случайно заглавным фото этого номера стало изображение, которое объединяет дорогих РЖДГиО и всему нашему сообществу людей, – А.Г. Румянцева и К. Родригеза-Галиндо.



А.Г. Румянцев и К. Родригез-Галиндо с очередным номером РЖДГиО на Встрече экспертов в области детской онкологии стран СНГ 23–25 апреля 2018 г. в Москве
A.G. Rumyantsev and C. Rodriguez-Galindo with the next issue of the Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology at the Meeting of Experts in Pediatric Cancer of C.I.S. Countries on April 23–25, 2018 in Moscow

А.Г. Румянцев – победитель премии «Лучший лектор – 2018»

Президент НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России академик РАН А.Г. Румянцев стал победителем премии «Лучший лектор – 2018» Первого медицинского канала (www.1med.tv). Победители премии определяются интернет-голосованием среди подписчиков канала, а результаты были объявлены в январе 2019 г.

Сотрудничество с 1med.tv – долгосрочный проект, в рамках которого проходят мероприятия в системе непрерывного медицинского образования: лекции, круглые столы, клинические разборы и другие научно-образовательные трансляции.

В разные годы победителями премии «Лучший лектор» от 1med.tv становились сотрудники НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева А.И. Карачунский, Д.Ю. Качанов, Н.В. Жуков, К.И. Киргизов.



А.Г. Румянцев – победитель премии «Лучший лектор – 2018»
A.G. Romyantsev – winner of the prize “Best lecturer – 2018”

Завершился очередной сезон Школы непрерывного медицинского образования на Первом медицинском канале

В декабре на Первом медицинском канале завершился очередной сезон Школы «Актуальные вопросы детской гематологии-онкологии» в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Руководителем данного сезона Школы стал президент НОДГО А.Г. Румянцев, а с октября по декабрь 2018 г. состоялось 6 лекций лидеров детской гематологии-онко-

логии: Ф.И. Атауллаханова, Д.Ю. Качанова, Е.Д. Пашанова, Н.В. Жукова, Э.В. Кумировой и Д.Г. Ахаладзе.

Завершился сезон 20 декабря 2018 г. трансляцией круглого стола на тему «Ранняя диагностика злокачественных новообразований у детей: мультидисциплинарный подход», который провела С.Р. Варфоломеева.

2 февраля 2019 г. была вручена премия «Мы будем жить!»

2 февраля 2019 г. в ММЦ «Планета КВН» состоялась церемония награждения Национальной премией «Мы будем жить!». Организаторами мероприятия выступили Международный союз помощи и поддержки пациентов (председатель – О.В. Вострикова) и НОДГО при всесторонней поддержке проекта УчимЗнаем.

В рамках церемонии состоялось награждение победителей в 17 номинациях по 4 основным категориям. Были отмечены специалисты, принимающие участие в оказании медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, – врачи, ученые, медицинские сестры и организаторы паллиативной помощи.

В мероприятии приняли участие уполномоченный при президенте Российской Федерации по правам ребенка А.Ю. Кузнецова, президент НОДГО А.Г. Румянцев и ведущие врачи-онкологи и лидеры смежных специальностей в России: И.С. Стилиди, А.Д. Каприн, И.В. Решетов, А.А. Модестов и др.



Участники церемонии (слева направо): Е.В. Алдонин, А.Г. Румянцев, А.Д. Каприн, О.В. Вострикова, И.С. Стилиди, Н.Ф. Герасименко и И.В. Решетов

Ceremony participants (from left to right): E.V. Aldonin, A.G. Romyantsev, A.D. Kaprin, O.V. Vostrikova, I.S. Stiliidi, N.F. Gerasimenko and I.V. Reshetov

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

13–14 декабря 2018 г. в Иркутске на базе ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (ИГОДКБ) состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов региона. Мероприятие было организовано совместными усилиями Министерства здравоохранения Иркутской области (министр – О.Н. Ярошенко), администрации ИГОДКБ (главный врач – Г.В. Гвак), главного внештатного детского специалиста онколога (С.В. Ованесян), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В семинаре приняли участие более 100 специалистов из Иркутской области.



Лекторы и организаторы семинара в Иркутске
Lecturers and organizers of the seminar in Irkutsk

Отзыв о семинаре в Иркутске врача-гематолога консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Д.В. Фёдоровой:

«В отделении онкологии ИГОДКБ проходят лечение дети с широким спектром гематологических и онкологических заболеваний. Необходимость терапии столь разнообразных нозологий в рамках одного отделения диктует высокие требования к кругозору и профессионализму врачей. Обсуждение сложных пациентов с коллегами, безусловно, выходило за рамки тем прочитанных лекций. Большой интерес вызывает область, лежащая на стыке гематологии и иммунологии, – приобретенные иммунные цитопении и их дифференциальная диагностика с наследственными заболеваниями.

Отделение онкологии ИГОДКБ активно сотрудничает с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в особенности в лабораторной диагностике (в первую очередь молекулярно-генетические исследования). Необходимо отметить четкую организацию транспортировки биологических образцов, осуществляемую при посредстве благотворительного фонда.

Было приятно отметить большое число слушателей, присутствовавших на семинаре, несмотря на огромную загруженность врачей отделения, и множество вопросов, заданных после лекций. На мой взгляд, также положительным моментом было присутствие на лекциях семинара студентов Иркутского государственного медицинского университета».

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

• www.pressa-rf.ru – официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

• www.press-med.ru – интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
• www.akc.ru – агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания – 93505.



Компания «Шайер», одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь пациентам в сложной ситуации изменить жизнь к лучшему



РЕПЛАГАЛ® (агалсидаза альфа)

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека^{1,2}



ЭЛАПРАЗА® (идурсульфазы)

Улучшение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с мукополисахаридозом II типа^{3,4,8}



ВПРИВ® (велаглуцераза альфа)

Препарат для длительного лечения пациентов с болезнью Гоше 1 типа, производится с использованием человеческой линии клеток^{5,6}



ФИРАЗИР® (икатибант)

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых⁷

Информация предназначена для работников здравоохранения.

Подробная информация о применении содержится в инструкциях по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал® от 28.06.2018. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000551/09-201010.
2. Kampmann, C. et al. (2015). Eff ectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis. 10: 125.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Элапраза® от 03.07.2018. Регистрационное удостоверение: ЛСР-001413/08-060308.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом II типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата ВПРИВ® от 15.01.2018. Регистрационное удостоверение: ЛП-001975-121017.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР® от 08.10.2018. Регистрационное удостоверение ЛСР-008206/09-161009.
8. По данным Реестра исходов синдрома Хантера (HOS) за 10 лет; Burton V.K, Jago V, Mikl J, Jones S.A. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(6):867-874.

«Шайер» теперь часть биофармацевтической компании **Такеда**

ООО «Шайер Биотех Рус», 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

Тел.: +7 495 787 04 77, факс: +7 495 787 04 78. www.shire.com





*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

нонаког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002662 от 20.10.2014
Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: наонаког альфа.
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора
для внутривенного введения. **Фармакотерапевтическая группа:**
гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

действующее 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.

1 флакон с растворителем содержит:
воду для инъекций 5 мл или 10 мл.
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 12 лет и старше.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст до 12 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru

Пациент с нейтропенией и риском системной грибковой инфекции?

Амбизом®
амфотерицин В липосомальный
Сила, заключенная в липосомы



Амбизом – противогрибковый препарат выбора для иммунокомпрометированных пациентов*

*Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Амбизом® (AmBisome®) (полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-000314; ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Амбизом®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: амфотерицин В липосомальный; АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО: порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузии; ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковое средство, код АТХ: J02AA01; ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителями, такие как криптококкоз, североамериканский бластомикоз, диссеминированный кандидоз, коксидиоидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикоз, а также некоторые случаи американского лейшманиоза кожи и слизистых; Эмпирическая терапия у пациентов с предпологаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении; если лечение антикоагулянтными препаратами не дало положительного результата; лечение висцерального лейшманиоза; ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата; Амбизом содержит соевое масло. Не следует применять данный препарат при наличии у пациента аллергии на арахис или сою. Детский возраст до 1 месяца; С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у пациентов с сахарным диабетом; у пациентов на фоне трансфузии лейкоцитов или вскоре после ее проведения; у пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие нефротоксическим действием; у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут снизить функцию почек; у пациентов, принимающих другие противогрибковые препараты; при беременности и в период грудного вскармливания; у пациентов с нарушением функции почек. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКРМЛИВАНИЯ: беременность: безопасность применения препарата Амбизом у беременных женщин не установлена. Препарат Амбизом следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода. Лечение системных грибковых инфекций у беременных женщин успешно проводимо обычной лекарственной формой амфотерицина В без очевидного воздействия на плод. Но этот клинический опыт недостаточен, чтобы сделать выводы о безопасности применения препарата Амбизом во время беременности. Период грудного вскармливания: неизвестно, проникает ли амфотерицин В липосомальный в грудное молоко. Решение о грудном вскармливании во время применения препарата Амбизом следует принимать с учетом потенциального риска для ребенка, а также преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: только для внутривенной инфузии. Перед первым применением препарата Амбизом для определения потенциальной гиперчувствительности к препарату и перед тем, как продолжить введение его полной дозы, пациенту рекомендуется ввести минимальную из рекомендованных терапевтических доз препарата. Препарат Амбизом необходимо вводить внутривенно капельно в течение 30–60 минут. Для доз препарата выше 9 мг/кг/сутки продолжительность внутривенной инфузии должна составлять более 2 часов (см. раздел «Способы введения»). Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амбизом. Дозы препарата Амбизом подбирают индивидуально в зависимости от конкретных особенностей каждого пациента. Полная информация о способе применения и дозах содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частыми связанными с инфузионной реакцией, наблюдаемыми во время введения препарата Амбизом, являются мигрень и озноб/дрожь. Менее частые, связанные с инфузией реакции могут включать один или более из следующих симптомов: чувство жести или боли в груди, одышку, бронхоспазм, «примивы» крови, тахикардию, артериальную гипотензию и скелетно-мышечные боли (определяемые как артралгия, боль в спине или в костях). Вышеуказанные симптомы быстро устраняются после прекращения инфузии и могут не развиваться при каждой последующей инфузии или при более медленном введении препарата (длительность инфузии более 2 часов). Кроме того, могут наблюдаться реакции, связанные с инфузией: реакции можно также с помощью преэмдукции. Тем не менее, тяжелые связанные с инфузией реакции могут потребовать полного прекращения применения препарата Амбизом. У пациентов, получавших лечение препаратом Амбизом, значительно реже отмечаются связанные с инфузией реакции по сравнению с пациентами, получавшими лечение обычной формой амфотерицина В или липидным комплексом амфотерицина В. Полная информация о побочном действии содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®, ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ: токсичность препарата Амбизом вследствие острой передозировки не определена. В случае передозировки следует немедленно прекратить введение препарата. Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пациента, включая функцию почек и печени, концентрацию электролитов в сыворотке крови и гематологический статус. Гемодиализ или перитонеальный диализ, по-видимому, не влияют на выведение амфотерицина В липосомального. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: лекарственные препараты с известной нефротоксичностью; одновременное применение препарата Амбизом с другими нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, омидазолами и пентамином) может повысить риск проявления лекарственной нефротоксичности у некоторых пациентов. Тем не менее, у пациентов, получавших препарат Амбизом вместе с циклоспорином и (или) аминогликозидами, нефротоксичность отмечалась существенно реже, чем при лечении амфотерицином В. У пациентов, получавших препарат Амбизом одновременно с другими нефротоксичными препаратами, рекомендуется регулярно контролировать функцию почек. Глюкокортикоиды, кортикостероиды (АКТГ) и диуретики: одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидных) может усилить выраженность гипоталаемии. Гликозиды: гипернатриемия; индуцированная препаратом Амбизом гипонатриемия может усилить токсичность наперстянки. Полная информация о взаимодействии с другими лекарственными средствами содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Амбизом®, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: лечение пациентов с сахарным диабетом; Амбизом необходимо применять с осторожностью у пациентов с диабетом; Амбизом содержит приблизительно 900 мг сахарозы. При лечении пациентов, которым требуется проведение процедуры гемодиализа или фильтрации, изменение дозы препарата Амбизом не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения. Препарат Амбизом не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахарного диабета. Амбизом и его производные не следует применять у пациентов с дефицитом лактазы. Амбизом может оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. ФОРМА ВЫПУСКА: порошок для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузии, 50 мг, 50 мг действующего вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренных резиновыми пробками, уплотненными алюминийными колпачками, отрывающимися при надавливании. Производится в картонных упаковках по 1 флакону (4 флакона) с инструкцией по медицинскому применению в пакете картонном. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. СРОК ГОДНОСТИ: 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания; Gilead Sciences International Ltd, UK, Howers Building, Grant Park, Abingdon, Cambridge, CB21 8ET, UK. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Производится в упаковке: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания; Gilead Sciences International Ltd, UK, Howers Building, Grant Park, Abingdon, Cambridge, CB21 8ET, UK. Jubilant HollisterStier LLC, USA 33225 N. Regal Street, Spokane, Washington (WA) 99207, USA Выпускающий контроль качества: Гилеад Сайенсиз Айрландия ЮСБ, Ирландия; Gilead Sciences Ireland UC, Ireland (IDA BUSI-000) and Technology Park, Carrington, Co. Cork, Ireland. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу: ООО «Гилеад Сайенсиз Рашия», Россия, 115035 Москва, ул. Садовническая, 82/2, Тел.: +7 (495) 641 18 04, E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ООО «Гилеад Сайенсиз Рашия»,
Россия, 115035 Москва, ул. Садовническая, 82/2,
Тел.: +7 (495) 641 18 04,
E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

GRU14MB032018A