

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



ISSN 2311-1267

ДЕТСКОЙ

ГЕМАТОЛОГИИ
И ОНКОЛОГИИ

2015

Том 2
№

2

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Клинические аспекты
трансплантации
гемопоэтических
стволовых клеток

Конкурс на лучшее
представление
клинического случая

Аспекты сопроводительной
терапии

Наше сообщество: новости,
анонсы и ответы на вопросы



10th
SOP Asia
Congress

May 25-28, 2016
Moscow, Russia
Days of Hope



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

НУТРИНИДРИНК — ОПТИМАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БОЛЕЗНИ И В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Высокое содержание белка (3,3 г/100 мл)
и калорий (153 ккал/100 мл)
в малом объеме, всего 200 мл



Для нормального роста и восполнения потерь
при заболевании и/или в период восстановления

Комплекс MF6 из растворимых и нерастворимых
пищевых волокон, специально адаптированный
для детского организма



Правильное развитие кишечной микробиоты¹

Комплекс эссенциальных
жирных кислот $\omega 6/\omega 3$



Оптимизация развития
и функционирования ЦНС и органов зрения

Комплекс витаминов, минералов и каротиноидов



Оптимальный рост ребенка,
антиоксидантная защита



4 ПРИЯТНЫХ ВКУСА: НЕЙТРАЛЬНЫЙ, КЛУБНИКА, БАНАН, ШОКОЛАД

НУТРИНИДРИНК: 1–3 БУТЫЛОЧКИ В ДЕНЬ, В ДОПОЛНЕНИЕ К ОСНОВНОМУ РАЦИОНУ
В ТЕЧЕНИЕ 2–4 НЕДЕЛЬ²

НУТРИНИДРИНК ВОЗРАСТ-АДАПТИРОВАННОЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ

ДЛЯ ДЕТЕЙ ОТ 1 ГОДА ДО 12 ЛЕТ В СЛЕДУЮЩИХ СЛУЧАЯХ:

- Частые простудные заболевания
- Хронические заболевания
- Повышенная потребность в энергии и белках
- Период восстановления после перенесенных заболеваний
- Дефицит роста и/или веса
- Высокие умственные/физические нагрузки

1. Guimber D. et al. A specific multi-fibre mixture in paediatric enteral nutrition is well tolerated and increases biobacteria. Abstract 44, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 40th Annual Meeting, Barcelona, Spain, May 9–12, 2007.

2. Перед применением необходима консультация специалиста.

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.
Только для специалистов здравоохранения.

ООО «Нутриция Эдванс», Россия, 143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия»,
бизнес-центр «Рига Ленд», строение В. Тел. +7 (495) 228-33-88, www.nutricia-medical.ru, ОГРН 1025001816256

NUTRICIA
NutriDrink
Multi Fibre

С 2014 года «Российский журнал детской гематологии и онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

НОДГО

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

<http://nodgo.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный детский онколог Центрального федерального округа РФ, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ПРИГЛАШЕННЫЙ ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., ученый секретарь Медицинского управления ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

2 ТОМ 2
'15

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
117198, Москва,
ул. Саморы Машела, д. 1,
с пометкой «Для НОДГО».
www.nodgo.org, nodgo.pf
e-mail: nodgo@yandex.ru

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн и верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Служба рекламы В.А. Клюковкин,
+7 (926) 203-04-77, gm@abvpress.ru
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.

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
Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2015. № 2. 1–100

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская
Фабрика Печати»

Тираж 1500 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор «ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, онколог высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая детским онкогематологическим центром ГУЗ «Детская краевая клиническая больница» (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель директора Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Приморского детского краевого онкогематологического центра (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель директора и медицинский директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детской гематологии Минздрава России, главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Цейтлин Григорий Янкелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением восстановительного лечения и реабилитации «ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО-Югры «Окружная детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США)

Хенце Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Лингон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, генеральный директор Медицинского центра KOSEIKAN в Саге, почетный президент Онкологического центра префектуры Чiba, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, профессор Медицинской школы Гарвардского университета (США)

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Children Oncologist of the Central Federal district of the Russian Federation, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

VISITING CHIEF EDITOR

Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Academic Secretary of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., MD, PhD, Senior Scientific Expert of the Section of the Optimization of Treatment of Solid Neoplasms at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Afanasiev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

Belogurova Margarita B., MD, PhD, Professor, Head of Department of Children Oncology and Hematology at the City Clinical Hospital № 31 of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

Volodin Nicolay N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of TRSC Russkoe Pole of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Goncharova Irina V., Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

Erega Elena P., Head of the Children of the Oncohematologic Center at Children's Regional Clinical Hospital (Habarovsk, Russia)

Kachanov Denis Yu., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Senior Physician of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Deputy Head of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Mikhail A., MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Minkina Ludmila M., MD, PhD, Head of Primorie Children Regional Oncohematologic Center (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy Director and Medical Director at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, Department of Health Chief Pediatrician of Moscow, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Head of the Chair of Oncology, Hematology and Radial Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Manager of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rehabilitation Treatment and Rehabilitation at TRSC Russkoe Pole at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Shamardina Anastasia V., MD, PhD, Head of the Department of Hematology at Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia)

Sharapova Gouzeld R., Head of the Children Oncologic Department at District Children Hospital (Nizhnevartovsk, Russia)

Yudina Natalia B., MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, Leading Researcher of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Willich Norman, 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, Professor of Harvard University Medical School (USA)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Интервью с основателем протокола «Москва—Берлин» проф. А.И. Карачунским 8

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Конгресс SIOP Asia – 2015 в Иордании: навстречу Конгрессу 2016 г. в Москве 11

Официальное объявление о Конгрессе SIOP Asia 14

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Брянске: видимый результат 16

Семинар по программе «Дальние регионы» в Екатеринбурге: лидирующий регион 18

Окружной научно-образовательный семинар
по программе «Дальние регионы» во Владивостоке: новый формат 21

Фотофакт 23

ПОСТЕР

Проект «Энтеральное питание – детям страны» 24

ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Тотальное облучение тела 26

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, И.С. Моисеев

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей:
настоящее, проблемы, перспективы 28

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Н.В. Станчева, Е.В. Семенова, А.С. Боровкова, С.В. Разумова, П.В. Кожокарь, А.А. Рац, К.А. Екушев,
А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, О.В. Паина, А.Я. Гудкова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев*

Дислипидемия и метаболический синдром у детей и подростков
после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 43

Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, А.А. Масчан

Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток 50

Н.В. Жуков

Первичное резистентное течение и рецидивы лимфомы Ходжкина.
Предотвратимые потери при «самом излечимом» гемобластозе 60

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

*А.Г. Волкова, М.О. Попова, К.А. Екушев, И.Р. Зиннатуллин, И.Ю. Николаев, Т.С. Богомолова,
С.М. Игнатьева, Б.И. Смирнов, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Климко, Б.В. Афанасьев*

Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких
у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 72

FROM EDITION

Interview with Professor A.I. Karachunsky – the founder of the protocol “Moscow–Berlin” 8

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

SIOP Asia Congress – 2015 in Jordan: Congress meet in 2016 in Moscow 11

Announcement of the 10th SIOP Asia Congress 14

Academic workshop in Bryansk on the “Far Regions” program: visible results 16

Academic workshop in Yekaterinburg on the “Far Regions” program: leading region 18

District scientific and academic workshop in Vladivostok on the “Far Regions” program: new format 21

Photofact 23

POSTER

Project “Enteral nutrition to the children of the country” 24

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT’S OPINION

Total body irradiation 26

SELECTED LECTURES

B.V. Afanasiev, L.S. Zubarovskaya, I.S. Moiseev

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects 28

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

N.V. Stancheva, E.V. Semenova, A.S. Borovkova, S.V. Razumova, P.V. Kozhokar, A.A. Rats, K.A. Ekushev, A.V. Kozlov, Yu.G. Phedyukova, O.V. Paina, A.Ya. Gudkova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

Dyslipidemia and metabolic syndrome in children and teenagers after the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 43

Yu.V. Skvortsova, D.N. Balashov, M.A. Maschan, L.N. Shelikhova, A.A. Maschan

Dynamic observation of children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 50

N.V. Zhukov

Primary resistant course and recurrence of the Hodgkin’s lymphoma. Preventable losses at “most recoverable” hemoblastosis 60

PROBLEMS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

A.G. Volkova, M.O. Popova, K.A. Ekushev, I.R. Zinnatullin, I.Yu. Nikolaev, T.S. Bogomolova, S.M. Ignatieva, B.I. Smirnov, L.S. Zubarovskaya, N.N. Klimko, B.V. Afanasiev

The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation 72

СОДЕРЖАНИЕ

К.И. Киргизов, Е.В. Скоробогатова

**Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологичных растворов
способно улучшить результаты терапии** 77

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

От редакции 84

О.Б. Малевич

**Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина,
у ребенка с саркомой Юинга** 85

В.В. Шестакова

**Клинический случай острого бифенотипического лейкоза
у ребенка с синдромом Вильямса (Williams syndrome)** 89

Н.А. Григорьева, А.С. Уланова, В.А. Пятков, И.А. Турабов

**Отрыв дистального конца катетера и миграция его по сосудистому руслу
в процессе эксплуатации полностью имплантируемого устройства (венозной порт-системы)
у ребенка с острым лимфобластным лейкозом (случай из практики)** 93

НАША ИСТОРИЯ

**История развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
в Российской Федерации** 99

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ) 100

CONTENTS

K.I. Kirgizov, E.V. Skorobogatova

Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy 77

CLINICAL CASES

From edition 84

O.B. Malevich

Cranial neuropathy, induced by vincristine administration at a child suffering with Ewing's sarcoma 85

V.V. Shestakova

Clinical case of biphenotypic acute leukaemia a child with Williams syndrome 89

N.A. Grigoryeva, A.S. Ulanova, V.A. Pyatkov, I.A. Turabov

Detachment of the catheter distal end and its migration in the blood stream in course of the exploitation of the fully implanted device (venous port-system) at a child with acute lymphoblastic leukemia (Case report) 93

OUR HISTORY

History of development of hematopoietic stem cell transplantation in the Russian Federation 99

INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED) 100

ИНТЕРВЬЮ С ОСНОВАТЕЛЕМ ПРОТОКОЛА «МОСКВА–БЕРЛИН» ПРОФ. А.И. КАРАЧУНСКИМ



Этот выпуск Российского журнала детской гематологии и онкологии посвящен вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей и подростков. Приглашенным главным редактором номера является проф. Борис Владимирович Афанасьев. Под его руководством был собран действительно уникальный номер, который открывает лекция по современным аспектам ТГСК, а завершает информация о знаковом событии в области отечественной трансплантологии. Однако объем собранного материала оказался истинно большим, поэтому редакция приняла решение сделать еще один номер журнала (№ 3 за 2015 г.), посвященный ТГСК. В него войдут оригинальные статьи и обзоры, описания клинических случаев и многое другое. Особое место займет рубрика «За и против», которая будет посвящена решению противоречий по самым острым вопросам в области ТГСК.

Однако мы не отступаем от традиции публикации интервью с выдающимися врачами и учеными, и в этом номере хотим представить вам текст беседы с проф. **Александром Исааковичем Карачунским**. Поводом для встречи стала памятная дата – 20-летие мультицентрового исследования в рамках группы «Москва–Берлин» по изучению острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей.



Александр Исаакович Карачунский, д.м.н., проф., заместитель директора ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, руководитель группы по лечению ОЛЛ «Москва–Берлин» (Москва, Россия).

— *Александр Исаакович, спасибо, что в плотном графике смогли уделить нам время! Вы более 20 лет занимаетесь изучением ОЛЛ. Когда Вы учились в университете, о каком медицинском направлении в науке Вы мечтали и думали?*

— Я серьезно увлекался неврологией, причем не только детской, но и взрослой. Мне очень нравилась красота топической диагностики. Мне сильно повезло, ведь у меня были выдающиеся учителя – Г.Н. Дунаевская, проф. Л.О. Бадалян, И.А. Скворцов. Кроме того, на первом курсе у меня была очень интересная работа в анатомическом кружке на кафедре нормальной анатомии

человека под руководством академика В.В. Куприянова, которого мне хотелось бы, чтобы помнили. Тогда на кафедре велась активная работа по импрегнации серебром фасций и других анатомических структур. Моя же работа заключалась в том, что я импрегнировал серебром височную фасцию на трупах – в данном случае были видны изменения сосудов. Идея работы заключалась в переносе данной методики в практику с целью оценки микроциркуляции у живых людей на самом глубоком уровне. Был эпизод, когда я посещал кружок гистологии. Однако наиболее запоминающейся была работа в Институте молекулярной биологии, где я прошел путь от мытья посуды до работы на цитофлуориметре, причем проточном, который был тогда (1986–1987 гг.) первым в СССР. Мне удалось получить очень узкий коэффициент вариации – 0,9 – на лимфоцитах недоношенных детей при окрашивании акридиновым оранжевым. Таким образом, в моей профессиональной деятельности большое место занимает как клиника, так и лаборатория, поэтому сегодня я уделяю такое внимание правильным подходам к стратификации пациентов и важности адекватной лабораторной диагностики. Не забуду я и ночные дежурства с нейроофтальмологом Б.А. Архиповым в 63-й больнице. К сожалению, эту специализацию я так и не выбрал, зато научился топи-

ческой диагностике, и сегодня мне не составляет труда быстро оценить неврологический статус ребенка.

— **Как Вы попали в команду Александра Григорьевича Румянцева?**

— Очень просто — Александр Григорьевич был моим оппонентом. Моя диссертация была посвящена функциональной активности лимфоцитов у недоношенных детей, и я, конечно, был этим увлечен. Однако тема требовала решения очень большого числа технических вопросов, с которыми приходилось разбираться самостоятельно. Тогда даже в самых продвинутых лабораториях не было оборудования и программного обеспечения, позволяющего нажать одну кнопку и получить результат. Сегодня основная работа — это построение логистики между лабораторией и клиникой, внедрение новых технологий. Тогда же приходилось буквально изобретать новые технические решения. Например, требовалось измерить активность хроматина. Для этого приходилось его мгновенно фиксировать, при этом мазок сох так же мгновенно — необходима была особая техника. Второй практической проблемой было выполнение мазков на тонком стекле (что обязательно для использования во флуориметре). Третьей было то, что для измерения активности необходимо было мазки очень быстро помещать в раствор, а сделать это очень трудно — покровные стекла плотно прилегали друг к другу. И я разработал методику, чтобы избежать этого. Одним из интересных аспектов работы было то, что удалось увидеть потенциал для разработки метода дифференциальной диагностики сепсиса и локализованных инфекций у новорожденных. Жаль, что не все в данной работе удалось довести до конца (из-за недостатка времени), — возможно, сейчас этот метод очень активно применялся бы в родильных домах. Однако Александр Григорьевич сумел увидеть эти результаты и незамедлительно пригласил меня на работу врачом в открывающееся отделение Российской детской клинической больницы (РДКБ). Это был 1988 г. Придя в клинику, я попытался внедрить ряд методов лабораторной диагностики (в частности, окрашивание акридиновым оранжевым), однако в тех условиях это оказалось невозможным. Да и мне надо было больше заниматься клиникой — спасать детей от лейкоемий и лимфом. Здесь я, конечно, считаю А.Г. Румянцева не только своим учителем — без него не состоялось бы ни мое дальнейшее развитие, ни проект «Москва—Берлин», ни всестороннее развитие нашего Центра.

— **Что, на Ваш взгляд, заставляет врачей заниматься не только клиникой, но и проводить исследовательскую работу?**

— Это всегда вопрос мотивации. Мотивации найти наилучшее средство диагностики и лечения. Однако не все врачи мотивированы заниматься наукой. Частично это зависит от врача и частично от нас — старших товарищей. Если есть мотивация, врач обучится

английскому языку, организует себя, поставит себя в коллективе. Иногда нужно, например, уметь не показывать свои амбиции. Важно при этом успевать за развитием науки, в особенности в нашей области. Как сказал проф. Э. Буфе: «Сегодня в детской гематологии-онкологии происходит настоящее цунами». Это цунами приносит нам новые технологии, данные, факты. Это видно, когда, например, читаешь лекцию, а она спустя полгода оказывается неактуальной. Для поддержания себя в научном тоне необходима мотивация.

— **Какие рекомендации Вы бы могли дать молодым ученым по организации научной деятельности?**

— Я не считаю себя большим экспертом, но могу утверждать, что профессия должна быть интересной. Если тебе эта область знаний неинтересна, не нужно туда идти — деньги можно заработать только там, где тебе интересно работать. Только тогда будут сформулированы интересные вопросы. Я все время говорю об этом своим детям. Не нужно быть «зашоренным» — нужно уметь раскрепощаться, должна быть легкость. Немного чувства юмора никогда не повредит. Бывает, конечно, и перебор, но когда его совсем нет, это намного тяжелее. Ко многим вещам нужно уметь относиться с иронией. В науке нельзя быть постным! Конечно, очень сложно дать конкретный совет, ведь у людей разные способности и таланты. И я должен сказать, что 90–95 % таланта и способностей — это тяжелый труд. Если человек упорно идет к своей цели, если ему интересно, то, в конце концов, он будет все делать быстро и правильно (даже если сначала не получалось). Придет время, и он получит необходимый опыт.

— **Когда все эти факторы складываются, происходит прорыв. Например, идея исследования «Москва—Берлин». Как эти идеи возникают: спонтанно или после многих часов раздумий? Как это происходит у Вас?**

— Стоит начать с того, как я стал заниматься именно онкогематологией. До моего отъезда на стажировку в Германию планировалось, что я буду заниматься ТГСК. Однако данная область была очень популярной и «модной», поэтому по возвращении мне предложили возглавить отделение онкогематологии, с чем я согласился. Тогда в отделении лечение ОЛЛ проводили по протоколу группы «Берлин—Франкфурт—Мюнстер» (BFM) и к заболеванию, как научной проблеме, относились как к чему-то обыденному — просто воспроизводили этот протокол. Результаты оказались неплохие — не 10–20 %, а уже 60 % выживших детей. Но тогда это еще не было известно, поэтому у нас были серьезные основания перейти на протокол «Москва—Берлин» (MB), поскольку позже мы уже никогда этого бы не сделали. В 1991 г. программа стартовала в отделении РДКБ, а как мультицентровое данное исследование началось в 1995 г. Таким образом, в этом году мы празднуем 20-летие кооперированной группы, а в 2016 г. отпразднуем 25-летие самой программы. И вот в 1995 г.

(когда стало ясно, что результаты хорошие) несколько клиник согласились принять участие в рандомизации пациентов. Почему это произошло в тот период времени, когда больницы и центры разбегались друг от друга? Почему они согласились? Потому что им было интересно. Это была самая главная мотивация — интересные научные вопросы. Мы увидели, что ОЛЛ — это чувствительное к химиотерапии заболевание, при котором было много путей получения одних и тех же результатов. Это было сложно не увидеть, это лежало на поверхности. Сложно сказать, что здесь сыграло роль. Видимо, несколько факторов. Это и хорошая школа в Институте молекулярной биологии, где меня научили видеть научную проблему, ведь у меня там были хорошие учителя: В.Е. Барский, вся лаборатория А.В. Зеленина, академики А.А. Баев, А.Д. Мирзабеков, В.А. Энгельгардт и другие «золотые имена». С другой стороны, решающую роль сыграло и мое уникальное знакомство с проф. Г. Хенце, который был одним из инициаторов исследования «Москва—Берлин». Было проанализировано много литературы — решение действительно лежало на поверхности.

— *С высоты такого большого профессионального и жизненного опыта, от каких ошибок Вы можете предостеречь молодых коллег?*

— Вспомнить бы все свои ошибки (*смеется — прим. ред.*). Конечно, хочется предостеречь от целого ряда «грехов» в медицинской науке. Но одна из главных ошибок — это поверхностность. Не должно быть поверхностности в науке, это должна быть глубина. Любая кандидатская или докторская диссертация — это элемент твоей научной карьеры, она не должна стать формальностью. Важно, чтобы в этой работе была частичка тебя. Необходимо стремиться делать что-то впервые. В стране, в мире! И это никогда не получится, если относится к этому поверхностно. Те, кто относятся к научной работе поверхностно, это не ученые, а катастрофа в медицинской науке. Что еще сказать? Амбиции должны быть, но нужен очень большой труд, опыт, время, чтобы ты мог иметь право на серьезные амбиции. Очень важно уметь работать в команде — современная наука невозможна без команды. Очень важно уметь общаться с людьми, чтоб им было комфортно и легко с тобой работать. Это лишь небольшая, но важная часть навыков.

— *Какой Вы видите роль сообщества специалистов, в частности НОДГО, в развитии медицины России в общем и в области детской гематологии-онкологии в частности?*

— Это очень просто. НОДГО, с моей точки зрения, в идеале должно быть аналогом Немецкого общества

детской онкологии и гематологии (GPOH), но в нашей стране это достаточно сложно. Должна быть сеть контролируемых Обществом исследований. Это важно, так как детская гематология-онкология — это прежде всего организационная работа в области мультицентровых исследований. Хотелось бы, чтобы НОДГО представляло сеть участников, каждый из которых является авторитетом в своей области. Тогда там уже сформируются научные группы, комитеты и т. д.

— *Как Вы считаете, нашли ли Вы свое идеальное профессиональное место в жизни? И какие планы на дальнейшую работу?*

— Конечно, нашел! У меня есть исследование Москва—Берлин. Это мое детище, это моя гордость. В нем есть много молодых выдающихся ученых и, конечно же, идей по дальнейшему развитию этого проекта. Их очень много, и хочется, чтобы молодые коллеги это подхватили, чтобы не только на мне он был завязан. Много идей и в развитии других контролируемых мультицентровых групп. Это очень важно для НОДГО. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева является самым крупным центром в Европе, но даже его может не хватить на реализацию всех проектов. И поэтому нужно думать, как распределить работу по регионам России, это очень сложно сделать. Но возможно!

— *Как обычно строится Ваш день?*

— Я должен сказать, что это самый болезненный вопрос, потому что я крайне недоволен тем, как строю свой день. Я не отношусь к идеальным людям, которые очень организованны. Меня за это все ругают. Просыпаюсь я в 6 часов, чтоб успевать на работу. Для меня очень важно начать утро с кофе, без него я не могу проснуться. Конечно, если есть время, я стараюсь посмотреть информацию и попробовать себя в языке. На работу я стремлюсь приезжать в 8 утра, если я приехал позже, это означает только одно — что я увлекся и зачитался (*смеется — прим. ред.*). Я очень стараюсь организовывать свой рабочий день. Основная работа заключается в общении с людьми, потом начинаются конференции, обходы, обсуждения. Конечно, очень много времени уходит на общение с людьми. Но я хотя бы 1 раз в неделю стараюсь ходить на фитнес. Один раз в месяц я обязательно хожу в театр.

— *Какими будут Ваши пожелания молодым коллегам?*

— Не хочется произносить скучных и занудных фраз. Хотя они так и просятся. Я желаю, чтобы молодые ученые никогда не падали духом, чтоб немного легче относились к жизни, и для этого нужно немного чувства юмора.

— *Спасибо за интервью, Александр Исакович!*

Конгресс SIOP Asia – 2015 в Иордании: навстречу Конгрессу 2016 г. в Москве



10th
SIOP Asia
Congress

May 25–28, 2016
Moscow, Russia
Days of Hope

25–27 апреля 2015 г. в Аммане (Иордания) состоялся Конгресс азиатского крыла Международного общества детской онкологии (SIOP Asia Congress). На Конгрессе обсуждались наиболее актуальные вопросы взаимодействия в области детской гематологии-онкологии в Азии. Конгресс проводился под патронажем Ее Королевского Высочества Принцессы Джиды Талал.

В работе Конгресса приняли участие ведущие специалисты из Австралии, стран Северной Америки, Европы и, конечно, Азии. Значимость азиатского конгресса для всего Международного общества детской онкологии была подчеркнута участием в мероприятии президента SIOP проф. Дж. Перилонго. В Конгрессе приняли участие делегаты НОДГО – специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Делегацию ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева возглавил директор Института детской онкологии, радиологии и ядерной медицины проф. А.И. Карачунский. В составе делегации были проф. С.Р. Варфоломеева, к.м.н. Д.Ю. Качанов, к.м.н. К.И. Киргизов, к.м.н. Т.В. Шаманская, Г.М. Муфтахова.

В рамках научной программы Конгресса состоялись симпозиумы по молекулярной генетике, опухолям головного мозга, лейкозам, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, солидным опухолям и многому другому.

Большая роль уделялась вопросам молекулярной биологии злокачественных новообразований. Р. Арчеци (США) в своем докладе, открывавшем специальную пленарную сессию, посвященную вопросам молекулярной биологии, обозначил новые перспективы развития не только детской гематологии-онкологии, но и медицины в целом, основанные на изучении генетических основ заболеваний. Отдельные доклады отразили новейшие достижения в области понимания биологии острого миелоидного лейкоза у детей и взрослых и гистиоцитарных расстройств.

Пленарная сессия, посвященная опухолям центральной нервной системы (ЦНС), охватила аспекты ведения пациентов с тремя частыми видами опухолей данной локализации у детей. Особый интерес вызвал доклад проф. Дж. Перилонго (Италия), который впервые представил результаты мультицентрового исследования по лечению пациентов детского возраста с глиомами низкой степени злокачественности с использованием

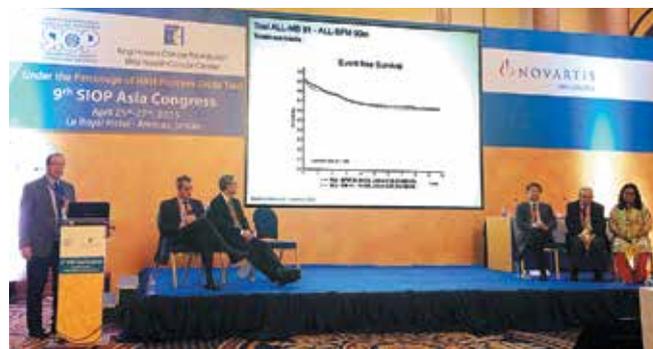
химиотерапии. Г. Чан (Гонконг, Китай) подчеркнул эпидемиологические особенности ряда опухолей ЦНС в популяции стран Юго-Восточной Азии, в частности были представлены данные о более высоких показателях заболеваемости герминогенными опухолями ЦНС.

В рамках пленарной сессии по солидным опухолям состоялся доклад проф. А. Накагавара (Япония) по онкогеномике и открытиям новых лекарственных агентов в лечении пациентов с нейробластомой высокой группы риска. Дж. Перилонго (Италия) рассказал о последних результатах работы Международной группы по изучению и лечению опухолей печени (SIOPEL Group).

Следует отметить, что формат Конгресса включал не только выступления ведущих специалистов с международным именем, но и обмен опытом врачей различных специальностей из стран Азии. Представленные в рамках специальных сессий доклады охватили практически все аспекты ведения пациентов с различными видами онкогематологических заболеваний и солидных опухолей. Изложенные во многих докладах



Наша делегация



Выступает проф. А.И. Карачунский. В президиуме: проф. Дж. Перилонго, проф. Л. Чи-Конг, проф. Дж. Джин-Сео, проф. Ф. Маданат, С. Камкар

результаты терапии различных видов злокачественных новообразований детского возраста убедительно показали тот прогресс, который был достигнут во многих странах континента за последние годы. Следует подчеркнуть, что данный прогресс был бы невозможен без активного обмена опытом и международной интеграции.

Последний день работы запомнился выступлением М. Хадсон (США), посвященным отдаленным эффектам у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования и находящихся в длительной ремиссии. Акцент был сделан на взаимодействии врачей-онкологов и врачей первичного звена здравоохранения, а также на необходимости всестороннего информирования не только специалистов-медиков, но и в первую очередь пациента и его семьи о важности длительного катamnестического наблюдения и его объеме.

Важно отметить активное участие делегатов НОДГО в научной программе Конгресса. Так, председателем симпозиума по лейкозам стал директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проф. А.И. Карачунский, были отмечены его достижения в области изучения острого лимфобластного лейкоза у детей в России.

Во второй день работы Конгресса состоялся доклад к.м.н. Д.Ю. Качанова, посвященный особенностям ведения пациентов с нейробластомой стадии 4S, обобщивший опыт лечения 28 пациентов, который вызвал большой интерес у аудитории.

Кроме того, состоялось обсуждение проблем помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Азии – активное участие в обсуждении приняли проф. А.И. Карачунский, проф. С.Р. Варфоломеева и к.м.н. Д.Ю. Качанов.

Постерная сессия была представлена работами из разных стран Азии. Сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представили 3 постерных доклада. Один из них посвящен неврологическим проявлениям при наиболее частой солидной опухоли детского возраста – нейробластоме. В постере раскрыты аспекты собственного опыта ведения пациентов с наиболее частыми неврологическими проявлениями, такими как эпидуральная компрессия и синдром опсоклонус-миоклонус. Два других постера были посвящены редким опухолям детского возраста – инфантильной фибросаркоме и злокачественной рабдоидной опухоли печени. Наградой за лучший постер была отмечена работа китайских коллег, посвященная токсичности 13-цис-ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. В завершение Конгресса состоялась Генеральная ассамблея Азиатского подразделения SIOP, на которую была приглашена делегация из Российской Федерации. На ассамблее обсуждались вопросы создания мультицентровых групп для улучшения результатов терапии. Нами были выдвинуты пред-



Г.М. Муфтахова, к.м.н. Т.В. Шаманская, к.м.н. Д.Ю. Качанов, проф. А. Накагавара на стенде НОДГО



Совместное фото российской делегации с Ее Королевским Высочеством Принцессой Джидой Талал и проф. Ф. Маданатом на стенде НОДГО



Выступает к.м.н. Д.Ю. Качанов



Представление обращения президента Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве академика РАН А.Г. Румянцева



Приглашаем Вас в Москву!

ложения по организации групп по лечению острого лимфобластного лейкоза и солидных новообразований у детей раннего возраста. Результатом данной работы должны стать единый подход к лечению пациентов и выживаемость детей, страдающих онкологическими заболеваниями, в Азиатском регионе.

В рамках Конгресса состоялся симпозиум медицинских сестер, где обсуждались различные вопросы, посвященные помощи детям со злокачественными новообразованиями.

В работе мероприятия приняли участие и родительские общественные организации из стран Азии и России.

Не менее важным аспектом работы явилось представление Конгресса SIOP Asia – 2016, который состоится в Москве 25–28 мая 2016 г. На Конгрессе 2015 г.

был представлен наш стенд, на котором гости могли получить подробную информацию о мероприятии и попробовать сладкий сувенир из России.

На церемонии закрытия Конгресса к.м.н. К.И. Киргизов и Г.М. Муфтахова представили будущий московский Форум. Благодаря двум красочным роликам представление имело большой успех. Мы надеемся, что предстоящий юбилейный 10-й Конгресс SIOP Asia в Москве будет организован на высшем уровне и соберет множество делегатов!

Девизом Конгресса в Москве станут слова “Days of Hope” – «Дни Надежды». Мы надеемся, что это позволит транслировать знания и навыки детских гематологов-онкологов России на весь Азиатский регион.

НОДГО @ онлайн

На канале «РОО НОДГО» на видеохостинге YouTube размещены проморолики Конгресса SIOP Asia – 2016 в Москве – спешите посмотреть! Ссылка на официальный канал YouTube размещена на сайте НОДГО в разделе «Мы в социальных сетях».

10^й КОНГРЕСС

АЗИАТСКОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ
МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ



10th
SIOP Asia
Congress

25–28 мая 2016 г.
Москва

Дни надежды

Лучшие условия для лечения рака
у детей Азии и Всего Мира!

Дорогие коллеги и друзья!

10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (The 10th SIOP Asia Congress) пройдет в Москве 25–28 мая 2016 г. От лица организационного комитета мы рады сообщить вам об этом!

Мы приглашаем всех специалистов, оказывающих помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, присоединиться к мероприятию для создания его неповторимой атмосферы.

Это будут 4 дня надежды – надежды на новые перспективы в лечении детского рака!

*Президент Конгресса – академик РАН А.Г. Румянцев
Заместитель президента Конгресса – проф. С.Р. Варфоломеева
Секретарь Конгресса – к.м.н. К.И. Киргизов*

Контактная информация:

www.siopasia2016.org

info@siopasia2016.org

ТЕМЫ КОНГРЕССА

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТЕМЫ

Гематология

- ОЛЛ
- ОМЛ, МДС
- Лимфомы
- Гистиоцитозы

Солидные экстракраниальные опухоли

- Нейробластомы
- Опухоли почек
- Опухоли костей
- Саркомы мягких тканей
- Ретинобластомы
- Опухоли печени
- ГКО
- Редкие опухоли

Опухоли ЦНС

ОБЩИЕ ТЕМЫ

Терапия и уход

- Хирургия
- Радиотерапия
- Новые препараты/экспериментальная терапия
- Поддерживающая терапия/паллиативная помощь
- Психология
- Сестринский уход

Эпидемиология

Поздние эффекты

Общественные и родительские организации – аспекты взаимодействия

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Брянске: видимый результат

11–12 февраля 2015 г. в Брянске состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы», который был организован совместными усилиями Департамента здравоохранения Брянской области, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Семинар вызвал большой интерес слушателей из Брянска и всех районов области.

Семинар состоялся на базе Брянской областной детской больницы (БОДБ, главный врач – В.И. Алекса), где функционирует детский онкогематологический центр (руководитель – М.А. Раков). В центре работают врачи детские гематологи-онкологи: В.В. Крылова, А.Н. Бояринова, Ю.Д. Костина. Благодаря слаженной работе коллектива центр не только принимает активное участие в работе мультицентровых исследований, но и готовит большой объем популяционных данных по заболеваемости детскими гематологическими и онкологическими заболеваниями в Брянской области. По данным регистра, численность детского населения составляет 22 368 человек. Показатель заболеваемости детей составляет 17,45 на 100 тыс. детского населения, что является достоверным и выверенным числом. В структуре заболеваемости преобладают лейкозы, на 2-м месте находятся лимфомы и опухоли центральной нервной системы.

Сам детский онкогематологический центр в составе БОДБ был открыт в августе 2014 г. благодаря совместным усилиям врачей и организаторов здравоохранения. Ситуация находится под личным контролем руководства Департамента здравоохранения области (директор Департамента – А.И. Маклашов). В рамках семинара состоялась рабочая встреча с представителями Департамента, были обсуждены аспекты дальнейшего сотрудничества.

Теоретическая и практическая часть состоялась на базе БОДБ. Семинар вызвал большой интерес слушателей со всей Брянской области – присутствовало более 120 человек из столицы и районов области (врачи-педиатры, детские хирурги и реаниматологи). В рамках лекционной программы состоялись лекции ведущих специалистов в области детской гематологии-онкологии и иммунологии. В состав группы лекторов вошли: А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, Е.В. Самочатова, Н.В. Мякова, А.Ю. Щербина, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова.



Лекция проф. С.Р. Варфоломеевой на семинаре



Дискуссия – проф. А.И. Карачунский

В рамках практической части семинара были проконсультированы ряд пациентов и даны рекомендации по их ведению, а ряд больных были приглашены на госпитализацию в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Важно отметить, что подавляющее большинство пациентов ведутся совместно врачами двух учреждений.

Активное участие в оказании помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывают благотворительные фонды «Добрый журавлик» и «Ванечка», которые реализуют программы адресной и комплексной помощи.

Надеемся, что опыт, полученный в рамках семинара, положительно повлияет на развитие системы здравоохранения Брянской области в целом, ведь хорошо функционирующая служба детской гематологии-онкологии является «точкой роста» всей медицинской помощи детям.



**Комментарий заведующей
отделом клинических
исследований ФНКЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
д.м.н., проф.
Е.В. Самочатовой:**

«Посещение детского онкогематологического центра БОДБ оставило очень хорошее впечатление. Прежде всего, хорошей организацией работы, большим интересом педиатрической аудитории к проблемам, которые мы с ними обсуждали. После лекции было много профессиональных вопросов, обсуждали различные ситуации, имевшие место в практике коллег. Мы ознакомились с организацией лабораторной работы и убедились, что в БОДБ есть хорошее современное оборудование — техническая оснащенность соответ-

ствует самым высоким диагностическим требованиям. Хорошо подготовленные специалисты, энтузиасты своего дела вполне способны выполнять сложные исследования, но часто не могут этого сделать из-за недостатка (даже отсутствия) необходимых реактивов.

Условия для больных тоже находятся на должном уровне — это отличное медицинское учреждение, и мы рады, что при настойчивости, знаниях и умении серьезно работать можно добиться многого, несмотря на сложные обстоятельства.

Особенно приятно, что с коллективом БОДБ врачей ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева связывают давние отношения сотрудничества и взаимного уважения, участия в совместном лечении пациентов, которые приезжают в сложных случаях в наш Центр и возвращаются домой на долечивание под наблюдение специалистов. Тем более что отделение для таких больных — нуждающихся в амбулаторной помощи — уже подготовлено к открытию. Сложной проблемой является недоукомплектованность кадрами, что, учитывая сложность современных методов лечения, не позволяет использовать возможности Брянского детского онкогематологического центра в полной мере».

Семинар по программе «Дальние регионы» в Екатеринбурге: лидирующий регион

13–14 марта 2015 г. в Екатеринбурге состоялся семинар по программе «Дальние регионы», который прошел на базе ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (ОДКБ № 1). Организаторами семинара стали ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В семинаре приняли участие врачи-педиатры, хирурги, детские гематологи-онкологи и другие специалисты, участвующие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Центр онкологии и гематологии (руководитель — Л.Г. Фечина) ОДКБ № 1 (главный врач — С.Р. Беломестнов) является ведущим региональным центром детской гематологии-онкологии. Центр — это не просто большой коллектив единомышленников, но и лидирующее учреждение в ряде кооперированных исследований (протокол MLL-Baby и др.). Особой гордостью учреждения является лабораторное отделение (зав. отделением — Л.И. Савельев), в состав которого входят 4 уникальных лаборатории.

В отделениях Центра получают лечение дети, проживающие в Свердловской области, и в ряде случаев — из сопредельных регионов. В состав учреждения входят следующие клинические отделения: отделение детской онкологии № 1 для лечения солидных опухолей (зав. отделением — Е.В. Шориков), отделение детской онкологии № 2 для лечения лимфопролиферативных и миелопролиферативных опухолей (зав. отделением — О.Р. Аракаев), отделение детской онкологии и гематологии для лечения пациентов с гематологическими заболеваниями и онкологических больных на этапе консолидирующей терапии (зав. отделением — О.В. Стренева),

а также отделение анестезиологии и реанимации (зав. отделением — И.Н. Вяткин) с блоком трансплантации костного мозга (зав. блоком — Л.В. Вахонина).

Целью семинара были практические и научные задачи. Впервые в программе «Дальние регионы» проводились не только образовательные лекции и круглые столы, но и разбирались аспекты терапии различных нозологических единиц. Так, в первый день состоялись лекции о роли гематологии-онкологии в развитии клинической медицины (академик РАН А.Г. Румянцев), об особенностях инфекционного контроля (Г.Г. Солопова) и значении ранней диагностики в лечении детских онкологических заболеваний (проф. С.Р. Варфоломеева).

В первый день семинара также состоялись круглые столы. Первым из них стал круглый стол, посвященный хирургическим аспектам лечения детских гематологических и онкологических заболеваний. В его рамках выступали не только гости из ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Н.С. Грачёв, С.С. Озеров и проф. А.И. Карачунский), но и сотрудники Отдела детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1 — был разобран ряд клинических случаев. Завершил день круглый стол по лечению рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза, который совместно провели проф. А.И. Карачунский и Л.Г. Фечина.

Во 2-й день семинара состоялся ряд интереснейших круглых столов. Первым из них стал круглый стол по вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в рамках которого состоялось обсуждение аспектов гаплоидентичной ТГСК (д.м.н. Д.Н. Балашов) и поиска доноров в регистрах доноров гемопоэтических стволовых клеток (к.м.н. К.И. Киргизов).



Открытие семинара — академик РАН А.Г. Румянцев, к.м.н. Л.Г. Фечина



Интервью СМИ — академик РАН А.Г. Румянцев

Особый интерес вызвал круглый стол по лечению нейробластомы, где к.м.н. Д.Ю. Качанов представил к обсуждению наиболее актуальные вопросы. Формат круглых столов позволил обсудить самые важные темы, посвященные оптимизации противоопухолевой терапии, и последние изменения в подходах к лечению тяжелых и рефрактерных форм различных заболеваний. Самое активное участие в них принимали и специалисты Отдела детской онкологии и гематологии, в особенности представители лабораторной службы (Г.А. Цаур, А.Е. Друй, А.М. Попов и др.). Кроме того, состоялась лекция проф. А.Ю. Щербины по особенностям диагностики редких первичных иммунодефицитных состояний. Активное участие в обсуждении данного вопроса приняли врачи отделения иммунологии-аллергологии ОДКБ № 1.

Отдельное внимание заслужил круглый стол по нутритивной поддержке, который провели проф. С.Р. Варфоломеева и к.м.н. К.И. Киргизов. Организация подобных круглых столов в рамках семинаров «Дальние регионы» является логичным продолжением проекта «Центр нутритивной поддержки – проект в России» по развитию нутритивной поддержки в клиниках детской гематологии-онкологии на территории РФ. Проект реализуется совместно с фондом «Данон Экосистемы» и компанией «Нутриция Эдванс». На семинаре обсуждались вопросы о возможностях оптимизации

подходов к нутритивной поддержке детей с тяжелыми заболеваниями.

Большое внимание к семинару было приковано представителями региональной власти (администрация губернатора и Министерство здравоохранения Свердловской области), а также СМИ. Необходимо отметить большую работу руководителя Центра Л.Г. Фечиной, которая является депутатом и председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальной политике Екатеринбургской городской Думы. Центр, созданный Ларисой Геннадьевной, уникален и ценен не только стенами и оборудованием, но, прежде всего, коллективом единомышленников.

Участники семинара договорились о продолжении совместной работы и определили необходимые шаги для дальнейшего развития детской службы гематологии-онкологии в стране. В частности, достигнута договоренность о проведении на базе Екатеринбургского центра ряда исследований для пациентов со всей территории РФ.

В целом семинар подтвердил давно известный факт о лидирующей роли Отдела детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга среди региональных центров РФ. Но развитие не останавливается, и мы надеемся на дальнейшее расширение компетенций данного Центра. Наша цель неизменна – одинаково качественная помощь детям на всей территории РФ. И коллеги из Екатеринбурга с этим согласны!



Круглый стол по ГТСК – д.м.н. Д.Н. Балашов



**Комментарий заведующего
отделом клинической
онкологии ФНКЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
к.м.н. Д.Ю. Качанова:**

«13–14 марта состоялся очередной семинар в рамках программы «Дальние регионы» в г. Екатеринбурге. Второй день семинара, который проходил в конференц-зале Межрегионального центра детской онкологии и гематологии, был посвящен актуальным вопросам детской онкологии, гематологии и иммунологии. Следует отметить, что впервые в рамках семинаров «Дальние регионы» был выбран формат, предусматривающий проведение не только лекций, но и круглых столов. Данный формат был выбран для семинара в Екатеринбурге не случайно. Он подчеркнул колоссальный научный и клинический опыт, накопленный коллегами из Екатеринбурга с момента организации Центра. Это позволило в ходе проведения круглых столов обсудить наиболее интересующие наших коллег темы и поделиться клиническим опытом, а также найти точки приложения для реализации совместных научных исследований.

Д.м.н. Д.Н. Балашов провел круглый стол, посвященный гаплоидентичной ТГСК у детей. Дмитрий Николаевич обобщил современные представления о данном виде трансплантации у детей и особо подчеркнул положительный опыт его выполнения в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. К.м.н. К.И. Киргизов коснулся вопросов поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток в российских регистрах доноров костного мозга и пуповинной крови.

Проф. А.Ю. Щербина представила современные взгляды на диагностику и ведение пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, основанные как на международном опыте, так и на богатом опыте отделения иммунологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Выступление Анны Юрьевны сопровождалось представлением большого количества редких клинических наблюдений.

Проф. С.Р. Варфоломеева и к.м.н. Д.Ю. Качанов в рамках круглого стола, посвященного актуальным вопросам лечения пациентов с нейробластомой, обратили особое внимание на диагностику и ведение пациентов со стадией 4S. В ходе конференции активно обсуждались аспекты купирования жизнеугрожающих состояний у пациентов со стадией 4S нейробластомы и массивной гепатомегалией. Сотрудниками ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был представлен первый опыт проведения МИБГ-терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в рамках совместного проекта с Российским научным центром рентгенодиагностики. Особый интерес вызвало обсуждение возможных совместных проектов, направленных на изучение молекулярно-генетических и клинических особенностей нейробластомы.

В рамках 2-го дня семинара проф. С.Р. Варфоломеева и к.м.н. К.И. Киргизов провели круглый стол, посвященный одному из важнейших элементов сопроводительной терапии в области детской онкологии/гематологии – нутритивной поддержке. Кроме того, были проконсультированы 2 пациента со злокачественной герминогенной опухолью крестцово-копчиковой области и рецидивом саркомы Юинга.

Обсуждение совместных научно-клинических проектов продолжилось и после окончания семинара. Уникальная возможность открытого диалога с коллегами из Екатеринбурга во время проведения круглых столов послужила залогом продолжения совместных исследований в области детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Выбранный формат проведения выездных семинаров позволяет вживую пообщаться с врачами региональных центров. Ознакомление с организацией и структурой клиник способствует лучшему пониманию возможностей и потребностей каждого отдельного лечебного учреждения. Непосредственно на рабочих местах происходит знакомство врачей региональных клиник и специалистов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Лекции, круглые столы, консультации больных помогают повысить профессиональный уровень сотрудников региональных центров, качество оказываемой лечебной помощи маленьким пациентам с гематологическими и злокачественными заболеваниями. Это не только консультативная помощь в лечении больных, но и обмен знаниями. В неформальной беседе зачастую удается быстрее добиться взаимопонимания для успешного продолжения дальнейшей совместной работы».

Окружной научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» во Владивостоке: новый формат

13–14 апреля 2015 г. во Владивостоке состоялся Окружной научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Дальневосточного федерального округа (ДФО). Подобный формат был реализован впервые. Семинар состоялся на базе Приморской краевой администрации и Краевой детской клинической больницы № 1 г. Владивостока (КДКБ № 1). В организации семинара принимали участие администрация и Департамент здравоохранения Приморского края, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, КДКБ № 1 и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Партнерами семинара стали компании MSD, Пфайзер, Санофи, Нутриция и Арт-Эко.

На данном мероприятии впервые была реализована концепция окружного семинара, на котором проходят не только образовательные лекции, но и обсуждаются вопросы терапии отдельных нозологических единиц и организации мультицентровых исследований. В состав научно-организационного комитета вошли: П.Ю. Серебряков (Владивосток), А.В. Кузьмин (Владивосток), Г.А. Новичкова (Москва), Н.В. Горелик (Владивосток), А.И. Карачунский (Москва), С.Р. Варфоломеева (Москва), Л.М. Минкина (Владивосток), К.И. Киргизов (Москва), Г. Хенце (Германия), К.В. Добренников (США), Н.С. Сметанина (Москва), Д.Ю. Качанов (Москва), Н.В. Мякова (Москва), Э.В. Кумирова (Москва), Н.С. Грачёв (Москва), С.С. Озеров (Москва).

В семинаре приняли участие более 120 делегатов не только из Приморского края, но и из 5 регионов Дальнего Востока. Особо необходимо отметить, что



Проф. С.Р. Варфоломеева, к.м.н. Л.М. Минкина, проф. Г.А. Новичкова в гостях у телевизионной программы «В центре внимания»

мероприятие привлекло внимание не только гематологов-онкологов и врачей-педиатров, но и хирургов и других специалистов, принимающих участие в лечении детских гематологических и онкологических заболеваний. Важной частью программы стало посещение Дальневосточного федерального университета (ДФУ), где состоялись лекции проф. Г. Хенце и проф. А.И. Карачунского, а также встреча с врачами нейрохирургического центра ДВФУ.

В программе семинара состоялись лекции ведущих специалистов по актуальным вопросам детской гематологии-онкологии: проф. Г.А. Новичковой («Противогрибковая терапия» и «Иммунная тромбоцитопения»), проф. Г. Хенце («Современные стратегии терапии острого лимфобластного лейкоза и его рецидивов»), проф. С.Р. Варфоломеевой («Основные подходы к улучшению результатов терапии в детской гематологии-онкологии»), проф. Н.С. Сметаниной («Аутоиммунные гемопатии»), к.м.н. К.В. Добренникова («Современные аспекты лечения нейробластомы»), д.м.н. Э.В. Кумировой («Аспекты обезболивания у детей»), к.м.н. К.И. Киргизова («Аспекты организации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей»).

Состоялись круглые столы по хирургии в детской гематологии-онкологии (проф. А.И. Карачунский, к.м.н. Н.С. Грачёв), лечению нейробластомы у детей и опухолей у пациентов раннего возраста (к.м.н. Д.Ю. Качанов), лимфом (д.м.н. Н.В. Мякова), опухолей центральной нервной системы (д.м.н. Э.В. Кумирова, к.м.н. С.С. Озеров). Традиционно прошел круглый стол по нутритивной поддержке в детской гематологии-онкологии (модераторы проф. С.Р. Варфоломеева, к.м.н. К.И. Киргизов), который был организован совместно с фондом «Данон Экосистемы». Тема нутритив-



Посещение Дальневосточного федерального университета



На лекции – проф. Г. Хенце, проф. А.И. Карачунский



Круглый стол – к.м.н. К.В. Добренёв, к.м.н. Д.Ю. Качанов

ной поддержки вызвала живой интерес у врачей. Это действительно актуальный вопрос, которому, к сожалению, уделяется недостаточно внимания в ежедневной практике врача-онколога. По факту же результат лечения во многом зависит от нутритивного статуса пациента и правильно проводимой нутритивной поддержки. Благодаря проекту фонда «Центр нутритивной поддержки» не только знания об энтеральном питании, но и опыт его использования в России и за рубе-

жом становятся доступными для врачей и помогают оказать нутритивную помощь пациентам в лечебном учреждении и на дому.

В целом семинар способствовал продолжению тесной работы по улучшению качества оказываемой помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в ДФО. Наша цель неизменна – одинаково качественная помощь детям на всей территории РФ.



Комментарий ведущего научного сотрудника ФННЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, детского онколога Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) К.В. Добренёва:

«Владивосток, каким я его увидел? Владивосток для меня, как и для многих коллег, всегда оставался городом-мечтой, мечтой, чтобы увидеть которую, надо пролететь через всю страну. Город покорила меня сразу. Огромная заслуга в этом принадлежит Людмиле Михайловне Минкиной, которая, оказывается, не только прекрасный врач, но и настоящий знаток своего города. Любовь к Владивостоку она постаралась подарить каждому из нас. Первый день семинара начал свою работу в здании правительства Приморья, что говорит о том, какое большое значение придадут в регионе развитию службы детской гематологии-онкологии. Там же состоялась встреча с начальником Департамента здравоохранения Приморского края А.В. Кузьминым.

В дружеской рабочей атмосфере обсуждались стратегические направления развития службы специализированной помощи детям. Там же были прочитаны лекции проф. Г.А. Новичковой, которые дали возможность делегатам глубже разобраться в вопросах профилактики и лечения инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией, а также познакомиться с новыми методами диагностики и лечения иммунной тромбоцитопении. Лекции были настолько интересными, что врачи, окружившие Галину Анатольевну, задавали все новые и новые вопросы, на которые она подробно отвечала. Не могу не вспомнить посещение ДВФУ, это университет, выпускники которого, безусловно, окажут влияние на развитие медицинской науки в России. Прекрасные лекции были прочтены всеми специалистами, большой интерес вызвала лекция проф. Н.С. Сметаниной. Вопросы из зала и начавшаяся дискуссия продемонстрировали хорошую профессиональную подготовку врачей Приморья и их живой интерес к своей профессии. Я впервые слушал выступление к.м.н. Н.С. Грачёва, но хочу отметить не только высокий уровень его знаний, но и ту искренность и сердечность, с которыми он относится к общению с коллегами. На любые вопросы Николай Сергеевич старался ответить подробно и с уважением. Чем больше он говорил, тем больше спрашивали. Операции при раке щитовидной железы, использование навигационной техники, современные подходы

к восстановительной хирургии в онкологии – вот далеко не полный спектр вопросов, которые осветил доктор Грачёв. Затем наступил наиболее ожидаемый мною час – доклад и круглый стол по нейробластоме. Конечно, и я, и Денис Юрьевич Качанов, с которым мы вели круглый стол, волновались – тема достаточно сложная. Приморье сегодня готово оказывать самую квалифицированную помощь в области лечения нейробластомы у детей! Каждый вопрос круглого стола был не просто доложен, но и обсужден. На мой взгляд, это и есть пример профессиональной дискуссии, беспристрастной и доброжелательной. Консультации в отделении онкологии, беседы с врачами – все подчеркивало искренний интерес коллег к нашему визиту. С не меньшим интересом они ждали выступления

проф. Г. Хенце и проф. А.И. Карачунского по вопросам рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза, состоялось активное обсуждение. Особенно порадовало то, что все большее внимание уделяется вопросам сопроводительной терапии – это и лекция проф. Г.А. Новичковой, о которой я писал выше, и круглый стол по нутритивной поддержке, проведенный проф. С.Р. Варфоломеевой и к.м.н. К.И. Киргизовым. И что самое ценное – врачи из регионов активно принимали участие в дискуссиях и глубоко владели предметом.

В целом все коллеги остались воодушевленными тем, что смогли получить новые знания и договориться о новых перспективах сотрудничества. Для меня Владивосток останется в памяти городом с множеством лиц – городом, где восходит солнце.

Фотофакт

НОДГО стало победителем премии Национальной медицинской палаты за 2015 г. в номинации «Наш маяк» как лучшее профессиональное сообщество!

Премия на сцене Московского международного Дома музыки получил президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев. На церемонии присутствовали представители НОДГО – исполнительный директор проф. С.Р. Варфоломеева, ответственный секретарь к.м.н. К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова.



Центр нутритивной

Образовательный проект «Дальние регионы» – продолжение работы

Продолжается активное сотрудничество в рамках проекта нутритивной поддержки в регионах РФ – за 2015 г. проведено 5 круглых столов по вопросам влияния нутритивного статуса пациента на исход заболевания в педиатрии. За это время в них приняло участие более 300 человек – это врачи-педиатры, детские гематологи-онкологи, хирурги, медицинские сестры и организаторы здравоохранения.



В 2015 г. круглые столы проведены в следующих регионах:

- Карачаево-Черкесская Республика;
- Брянская область;
- Свердловская область;
- Дальневосточный федеральный округ (Приморский край, Хабаровский край, Республика Саха (Якутия), Камчатский край);
- Омская область.

Не оставайтесь серым пятном на карте – пригласите «Дальние регионы»!

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА – улучшение качества специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями за счет уменьшения выраженности побочных эффектов и осложнений.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА:

1. Организация нутритивной поддержки у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями на фоне интенсивного лечения:
 - подготовка клинических рекомендаций по нутритивной поддержке;
 - формирование новых трендов больничной диеты на основе специализированных продуктов лечебного энтерального питания;
 - создание службы нутритивной поддержки на дому.
2. Организация нутритивной поддержки (лечебного энтерального питания) на всех этапах лечения и реабилитации детей.
3. Трансфер и внедрение технологии нутритивной поддержки (лечебного энтерального питания) в центры и отделения детской гематологии-онкологии России.



Семинар по программе «Дальние регионы» в г. Брянске. Круглый стол «Нутритивная поддержка». Просмотр фильма об энтеральном питании

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Почему этот проект так важен для нас?

Дефицит питания у детей вызывает:

- снижение физической активности и замедление развития;
- замедление умственного развития и нарушение психосоциальной адаптации;
- повышение уровня заболеваемости и плохой ответ на терапию;
- рост числа неудовлетворительных исходов лечения основного заболевания.



НОДГО

Общие усилия на благо детей!

РЕГИОНАЛЬНЫЙ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ТЯЖЕЛЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ



поддержки – проект в России

Наши постулаты

Дефицит питания – одно из наиболее частых осложнений у детей с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями. Он приводит к значительному ухудшению качества жизни. Дефицит питания часто носит ятрогенный характер и поэтому должен быть предупрежден!

Почему это происходит?

Дефицит питания в детской гематологии-онкологии связан:

- с наличием опухолевого субстрата;
- с последствиями противоопухолевой терапии.

Факторы, влияющие на развитие дефицита питания:

- сниженный прием пищи: анорексия, тошнота, рвота, извращенное восприятие вкуса,

запах, нарушение глотания, снижение уровня сознания;

- опухолевый процесс: дисфагия, обструкция желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, инвазия опухоли по брюшине или серозной оболочке кишечника, угнетение нормальной перистальтики кишечника без его обструкции;
- иммунные факторы: реакция «трансплантат против хозяина»;
- психосоциальные факторы: депрессия, тревожность;
- побочные эффекты лечения: тошнота, рвота, стоматит, мукозит, диарея.

Особенности метаболизма при терапии гематологических и онкологических заболеваний:

- повышенный катаболизм белка;
- повышенная утилизация глюкозы;
- повышение липолиза и снижение липогенеза;
- увеличение продукции цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов (IL1B, IL6, γ -IF);
- снижение антиоксидантной защиты.



Покажи болезни язык!

Как можно помочь?

Цели нутритивной поддержки в детской гематологии-онкологии

1. Питательные – обеспечение адекватного пищевого статуса пациента.
2. Лечебные:
 - повышение переносимости химиотерапии;
 - профилактика мукозитов;
 - снижение числа септических осложнений;
 - поддержка иммунной системы;
 - модуляция биологических реакций.

НАЗНАЧЕНИЕ АДЕКВАТНОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- энтеротерапию – поддержание кишки в рабочем состоянии или восстановление всасывания и моторики;
- организм субстратами энергии (липиды, углеводы) и пластического материала (белки, аминокислоты).

Мы – за здоровое будущее!



«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»



Продолжается работа нашей рубрики «Вопрос–ответ: мнение эксперта». Традиционно врачей детских гематологов-онкологов интересуют вопросы лучевой терапии (в предыдущий раз вопрос по лучевой терапии публиковался в РЖДГО № 1 за 2014 г.). Сегодня вопрос задают врачи отделения трансплантации костного мозга РДКБ. Отвечают специалисты отделения лучевой терапии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – врач **Д.А. Кобызева** и зав. отделением **А.В. Нечеснюк**.

Вопрос

Насколько нам известно, в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводится тотальное облучение тела (ТОТ) перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Скажите, пожалуйста, сколько процедур уже проведено?

Ответ

Да, мы проводим ТОТ, а также тотальное лимфоидное облучение на современном и уникальном для нашей страны аппарате TomoTherapy.

Известно, что данный вид лечения сопровождается развитием осложнений, наиболее важными из которых являются поражение легких (интерстициальный пневмонит – 22–25 %), почек (развитие почечной недостаточности в 2–25 % случаев) и хрусталиков (катаракта в 4–84 % случаев).

С осени 2014 г. в отделении лучевой терапии ТОТ проведено 11 пациентам, а тотальное лимфоидное облучение получили 15 больных на этапе кондиционирования перед предстоящей аллогенной ТГСК.

Важным аспектом является то, что для пациентов, получивших ТОТ, дозы не превышали рекомендованных – на регион РТВ (голова, тело, конечности) 12 Гр; органы-мишени: на легкие – 6–8 Гр, почки – 8–10 Гр (рис. 1, 2). Несмотря на плановое назначение антиэметогенных препаратов, острая токсичность проявлялась в виде тошноты и рвоты I–II степени по шкале RTOG.

По итогам 7-месячного наблюдения у 11 (90,9 %) детей зарегистрировано успешное приживление трансплантата, 1 больной с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом умер на +12-й день после ТГСК от инфекционных осложнений и веноокклюзионной болезни. Развитие поздней токсичности со стороны легких и почек не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Таким образом, при помощи современного оборудования мы имеем возможность обеспечить равномерное облучение необходимого объема, с одновременным снижением дозы на критические органы. А это, в свою очередь, является неременным условием для успешного исхода терапии.

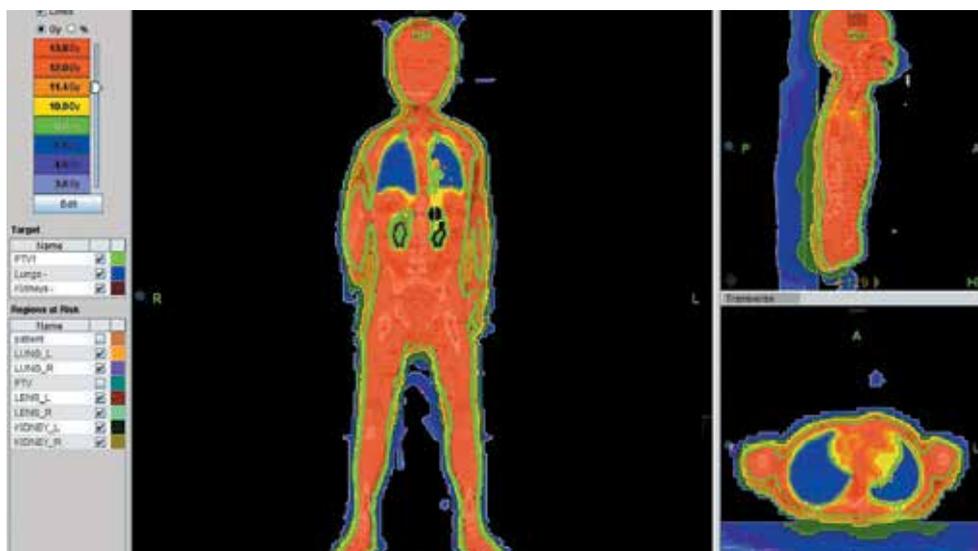


Рис. 1. Готовый лечебный план в системе планирования TomoTherapy

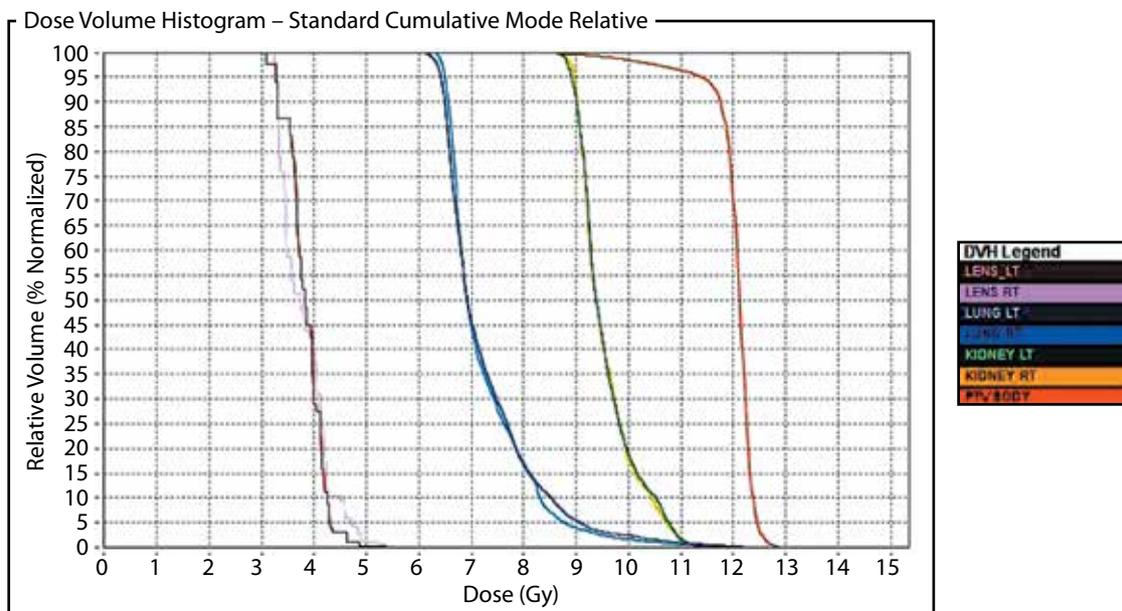


Рис. 2. Гистограмма доза/объем для органов региона PTV и органов-мишеней (почки, легкие, хрусталики)

От редакции

18–20 марта 2015 г. в Москве в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина состоялась 10-я юбилейная Международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология», организатором которой выступила Ассоциация медицинских физиков России (АМФР).

На данной конференции одним из основных докладов программы стало сообщение о проведении

ТОТ в стенах ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Информация о данном сообщении была напечатана в журнале «Онкопедиатрия» № 1 за 2015 г. В материале была подчеркнута ведущая роль ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в развитии современных технологий ТОТ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, ведь впервые в России ТОТ выполняется на современном оборудовании мирового уровня.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы

Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контакты: Людмила Степановна Зубаровская bmt@spb-gmu.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является ведущим методом лечения злокачественных заболеваний системы крови и наследственных заболеваний, а также ряда солидных опухолей у детей, подразделяется на аутологичную (ауто-ТГСК) и аллогенную (алло-ТГСК) трансплантации. Проведение ТГСК осуществляется с учетом показаний, наличия донора — родственного, неродственного, гаплоидентичного, с применением режимов кондиционирования различной интенсивности (миелоаблативные, режимы кондиционирования сниженной интенсивности доз, немиелоаблативные), профилактики реакции «трансплантат против хозяина», которая является ведущим осложнением. Наряду с цитостатическим воздействием при выполнении алло-ТГСК осуществляется иммуноадаптивный эффект — «трансплантат против лейкоза».

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей, виды, источники, показания, эффективность, осложнения, перспективы

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects

B. V. Afanasiev, L. S. Zubarovskaya, I. S. Moiseev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is a potentially curative method for patients suffering from different oncological, hematological and inherited diseases. Two variants of these procedures are autologous (auto-HSCT) and allogeneic (allo-HSCT) transplantation. Indications, availability of donor (related, unrelated, haploidentical), conditioning regimen (myeloablative, reduce intensity conditioning regimens, non-myeloablative), methods of “graft versus host disease” prophylaxis are taken into account when performing HSCT. In allo-HSCT “graft versus leukemia” effect develops and it is the platform for providing of immunoadoptive therapy.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, prospects, sources, indications, efficiency, complications, possibility

Введение

Трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) называется введение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление цитостатических препаратов и/или лучевой терапии (ЛТ).

С момента выполнения в 1968 г. в США группой R. Good первой успешной аллогенной трансплантации костного мозга (КМ) у ребенка с тяжелой формой врожденного иммунодефицитного состояния ТГСК в качестве эффективного метода лечения, трансформируясь в различных направлениях, состоялась как неотъемлемая часть большинства современных протоколов терапии злокачественных, незлокачественных заболеваний системы крови и солидных опухолей, а также ряда наследственных заболеваний у детей и подростков. Вы-

дающийся вклад в становление ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения. В 2012 г. в мире констатировано общее число выполненных ТГСК у детей и взрослых более 1 000 000 [1].

В зависимости от донора ТГСК разделены на аутологичную (ауто-ТГСК), когда донором ГСК является реципиент, и аллогенную (алло-ТГСК), при которой ГСК получены от родственных и неродственных доноров. Виды ТГСК и возможные источники представлены на рис. 1.

Источники гемопоэтических стволовых клеток

Основными источниками ГСК для трансплантации являются клетки КМ — содержание ГСК 1–3 % и периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — содержание ГСК в норме 0,01–0,1 %, после мобилиза-

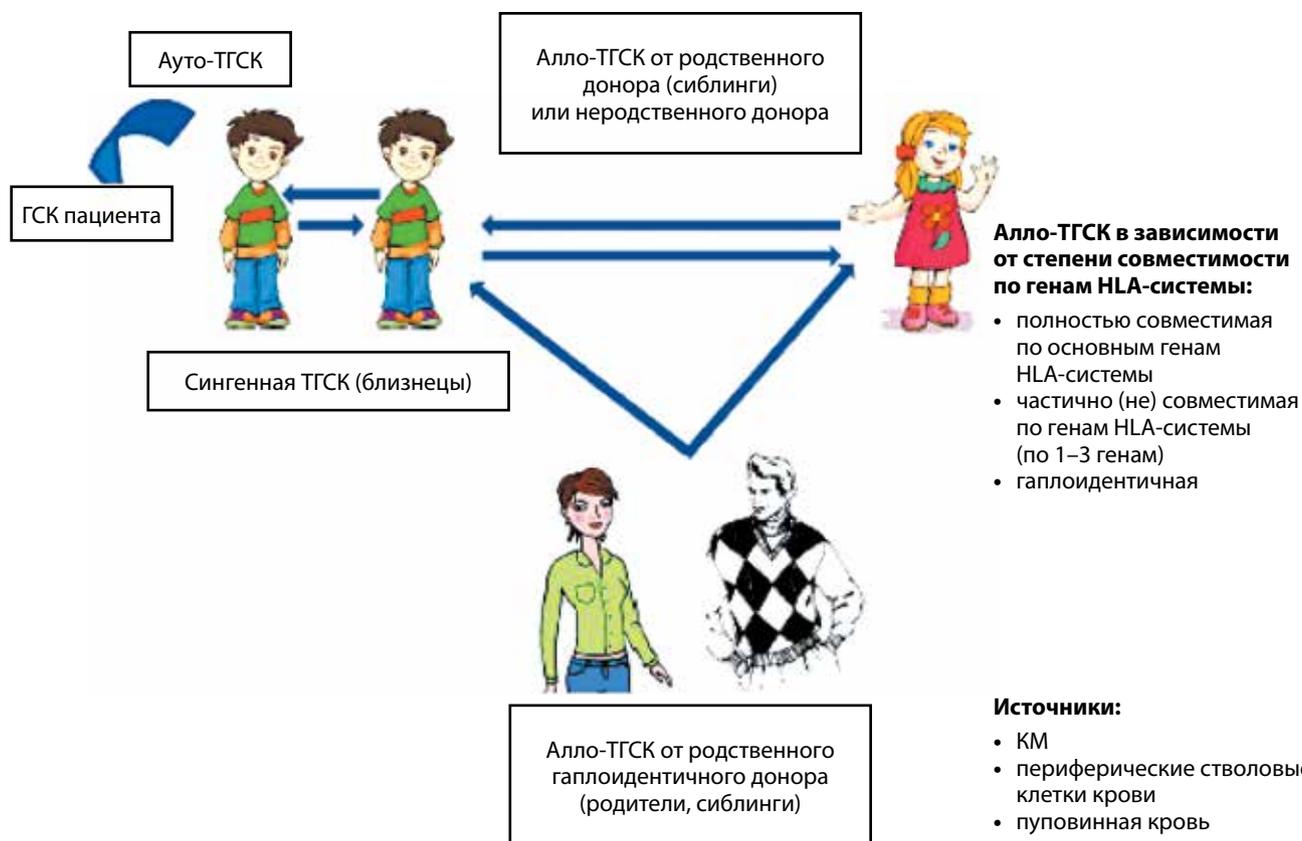


Рис. 1. Виды трансплантации и источники ГСК

ции — до 2 %. Менее традиционным источником ГСК служит пуповинная кровь (ПК) — содержание ГСК на 38-й неделе беременности около 1 %. Каждый из источников имеет преимущества и недостатки, которые при выборе трансплантата рассматриваются в контексте характера заболевания, совместимости по генам HLA-системы, а также возраста, веса реципиента и донора.

Заготовка КМ (операция миелоэкспфузии) выполняется под общей анестезией путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости донора в дозе не более 15 мл/кг веса донора. К недостаткам миелоэкспфузии относятся необходимость общей анестезии, болевой синдром в месте пункций, высокая вероятность контаминации опухолевыми клетками при заготовке аутологичного трансплантата.

С целью повышения целлюлярности используется праймирование КМ — введение донору гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5–10 мкг/кг за 1–3 дня до миелоэкспфузии. Это также приводит к изменению баланса от Th1- к Th2-клеткам в трансплантате, что вызывает дополнительный иммуноопосредованный супрессивный эффект, связанный со снижением реактивности Т-клеток [2, 3].

Получение ПСКК также требует предварительного введения донору мобилизаторов ГСК — Г-КСФ. Около 20 % доноров аллогенных ПСКК могут быть причислены

к плохим мобилизаторам, что обусловлено генетическими факторами. Невозможность заготовки аутологичных ПСКК зачастую связана с развитием гипощеллярности КМ или миелофиброзом после ЛТ и интенсивной цитостатической терапии. В этом случае при заготовке ПСКК перспективным является использование пликсифора — препарата-антагониста CXCR4-рецептора, нарушающего взаимодействие ГСК с фактором стромальных клеток SDF1 [4].

Процедура получения ГСК практически не вызывает серьезных осложнений у доноров, характер осложнений и летальность не отличаются от среднестатистического уровня в общей популяции. Так, более чем у 50000 доноров аллогенных ГСК серьезные осложнения и летальность были выявлены в 7,5 и 0,98 случая на 10 000 процедур соответственно [5].

Важным источником ГСК для трансплантации являются гемопоэтические клетки, полученные из вены пуповины новорожденного. К недостаткам ГСК, полученных из ПК, необходимо отнести небольшое конечное содержание CD34⁺-клеток/кг веса реципиента, что до последнего времени ограничивало применение данного варианта алло-ТГСК у детей и особенно у взрослых. В настоящее время для алло-ТГСК используются комбинации 2 образцов ПК, зачастую несовместимых

по 1–3 генам HLA-системы, или комбинация ПК с ГСК от гаплоидентичного донора [6, 7].

Качественный состав трансплантата имеет особенности в зависимости от источника получения. В трансплантате ПСКК и КМ содержатся CD34⁺-клетки, Т- и В-лимфоциты, дендритические клетки, мезенхимные стволовые клетки (КМ). В трансплантате, полученном из ПК, — CD34⁺-клетки, эндотелиальные клетки-предшественники, гемангиобласты, гемогенный эндотелий, мезенхимные стволовые клетки, недетерминированные соматические стволовые клетки, очень маленькие эмбрионально-подобные стволовые клетки (VSELs) [8].

Для приживления ГСК донора необходимо обеспечить в трансплантате пороговое содержание CD34⁺-клеток — для КМ > 2,0 × 10⁶/кг, ПСКК > 4,0 × 10⁶/кг [9], ПК > 1,2–1,7 × 10⁵/кг веса реципиента [10].

Степень совместимости по генам HLA-системы между донором и реципиентом является решающим фактором, определяющим успех алло-ТГСК. Внедрение методов молекулярно-биологического HLA-типирования доноров практически нивелировало различия между алло-ТГСК от родственного и неродственного донора. В настоящее время оптимальным вариантом подбора неродственного донора признано соответствие пары донор–реципиент по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы), установленным методом типирования высокого разрешения.

Необходимо отметить, что подбор неродственного донора с оптимальными характеристиками невозможен для 30 % пациентов, что обусловлено аллельным полиморфизмом HLA-генов. Снижение степени HLA-совместимости создает дополнительные риски развития тяжелых осложнений, а именно повышает вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при всех вариантах заболеваний, первичного и вторичного отторжения трансплантата, особенно при незлокачественных заболеваниях [11].

По нашим данным, отмечалась тенденция к снижению общей выживаемости (ОВ) у детей при алло-ТГСК от неродственных доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несовместимостью в локусах HLA-A, HLA-B, в то время как несоответствие в локусе HLA-C этого влияния не оказывало [12].

Разработка новых режимов кондиционирования (РК) позволила создать условия для реализации в организме реципиента иммунологической толерантности достаточной степени для преодоления барьера гистосовместимости и, следовательно, приживления ГСК донора с частичной совместимостью по генам HLA-системы. Проведение гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК), трансплантации, при которой донор и реципиент имеют только 1 генетически наследуемый идентичный гаплотип, стало реальностью. В настоящее время при наличии показаний алло-ТГСК может быть выполне-

на, за редким исключением, практически всем нуждающимся в ней пациентам.

Преимуществами гапло-ТГСК являются быстрота и простота активации донора, обусловленная в большинстве случаев наличием гаплоидентичного родственника (родители, гаплоидентичные сиблинги), высокая мотивированность потенциальных доноров к сдаче ГСК любым из необходимых способов, возможность в любое время взятия ГСК для повторной гапло-ТГСК или клеток для иммуноадаптивной терапии (лимфоцитов, НК-клеток).

Решающее значение при гапло-ТГСК имеет возраст донора, влияние пола, степени совместимости в несовместимом гаплотипе, несовместимости по KIR-системе до конца не изучено.

Алгоритм выбора донора при наличии показаний к алло-ТГСК представлен на рис. 2.

ТГСК за последние годы стала рутинной процедурой. В первую очередь это относится к ауто-ТГСК, как методу интенсификации лечения с помощью высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующим введением собственных ГСК. Алло-ТГСК остается одним из наиболее сложных и экономически затратных методов лечения в современной медицине, требующим участия врачей различных специальностей — гематологов-онкологов, радиологов, трансфузиологов, иммунологов и др.

При принятии решения о проведении ТГСК необходим анализ баланса между риском смерти и тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, и риском процедуры ТГСК (принцип «перекрещивающихся кривых» выживаемости) (рис. 3). Преимущества алло-ТГСК могут быть рассмотрены только при более высоком риске смерти от заболевания по сравнению с риском развития осложнений, в том числе фатальных, связанных с трансплантацией. Зачастую преимущества алло-ТГСК в сравнении, например, с ХТ могут быть оценены толь-

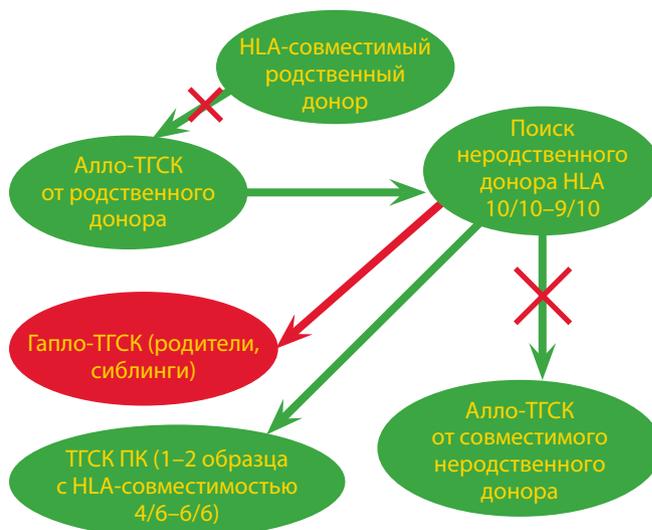


Рис. 2. Алгоритм выбора донора при показаниях к алло-ТГСК

ко в долгосрочной перспективе, что имеет большее значение для детей по сравнению с взрослыми пациентами.

Режимы кондиционирования

РК — комбинация цитостатических препаратов и лучевого воздействия (тотальное облучение тела, ТОТ) с целью создания в организме реципиента состояния иммунологической толерантности для обеспечения приживления ГСК донора при алло-ТГСК.

При выборе оптимального РК для конкретного больного необходимо учитывать многие факторы, среди которых наиболее важными являются возраст, общее состояние пациента и имеющиеся осложнения, характер и стадия заболевания, особенности донора, профилактика РТПХ (рис. 4).

Общепризнанного консенсуса относительно оптимальных РК у детей до сих пор не существует. Ввиду лучшей переносимости высоких доз цитостатических препаратов по сравнению с взрослыми пациентами, зачастую у детей используются более интенсивные протоколы, что, несмотря на кажущуюся эффективность относительно злокачественного заболевания, приводит к развитию тяжелых отдаленных осложнений и, в конечном итоге, не может быть оправдано. Выбор РК у детей имеет особенности в зависимости от клинической ситуации и, так же как у взрослых, диапазон доз и комбинаций цитостатических препаратов и ТОТ в РК находится в очень широких пределах (рис. 5) [13].

МАК — комбинации цитостатических препаратов с/без лучевого воздействия (ТОТ) в миелоаблативных и иммуноаблативных дозах, при которых восстановле-

ние собственного кроветворения реципиента, за редким исключением, невозможно без введения ГСК донора и достижения полного донорского химеризма. МАК сопровождаются высокой органотоксичностью, клинические проявления которой возникают как в раннем, так и в позднем периодах после ТГСК. «Классическими» МАК являются: бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг веса реципиента, ТОТ 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг веса реципиента. В ряде случаев применяются интенсифицированные МАК (иМАК), когда к МАК могут быть добавлены следующие препараты: VP-16 30 мг/кг, мелфалан 140 мг/м², тиотепа 10 мг/кг, либо увеличена доза ТОТ в диапазоне 12–14 Гр.

Различные МАК сравнимы по эффективности, тем не менее их применение может иметь особенности. Например, в ряде работ показано некоторое преимущество в ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) после МАК с ТОТ при алло-ТГСК у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [14]. Однако при оценке отдаленных результатов это преимущество может быть нивелировано повышенным риском возникновения вторичных опухолей, эндокринных нарушений, развитием гипергонадотропного гипогонадизма, метаболического синдрома, катаракты. Применение ТОТ сложно у маленьких детей и невозможно у детей до 2 лет.

Не вызывает сомнений, что при выполнении алло-ТГСК у детей необходимо добиваться максимального снижения токсичности, связанной с применением РК. В связи с этим разрабатываются РК со сниженной токсичностью с включением препаратов, эффективность действия которых зависит от особенностей фармако-

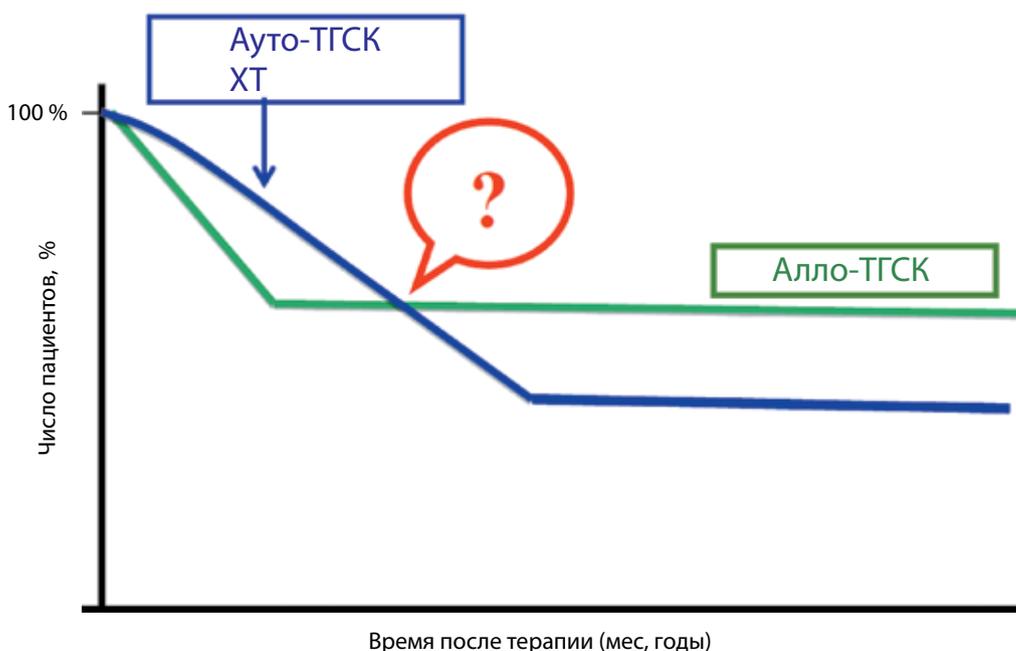


Рис. 3. Принцип «перекрещивающихся кривых» выживаемости

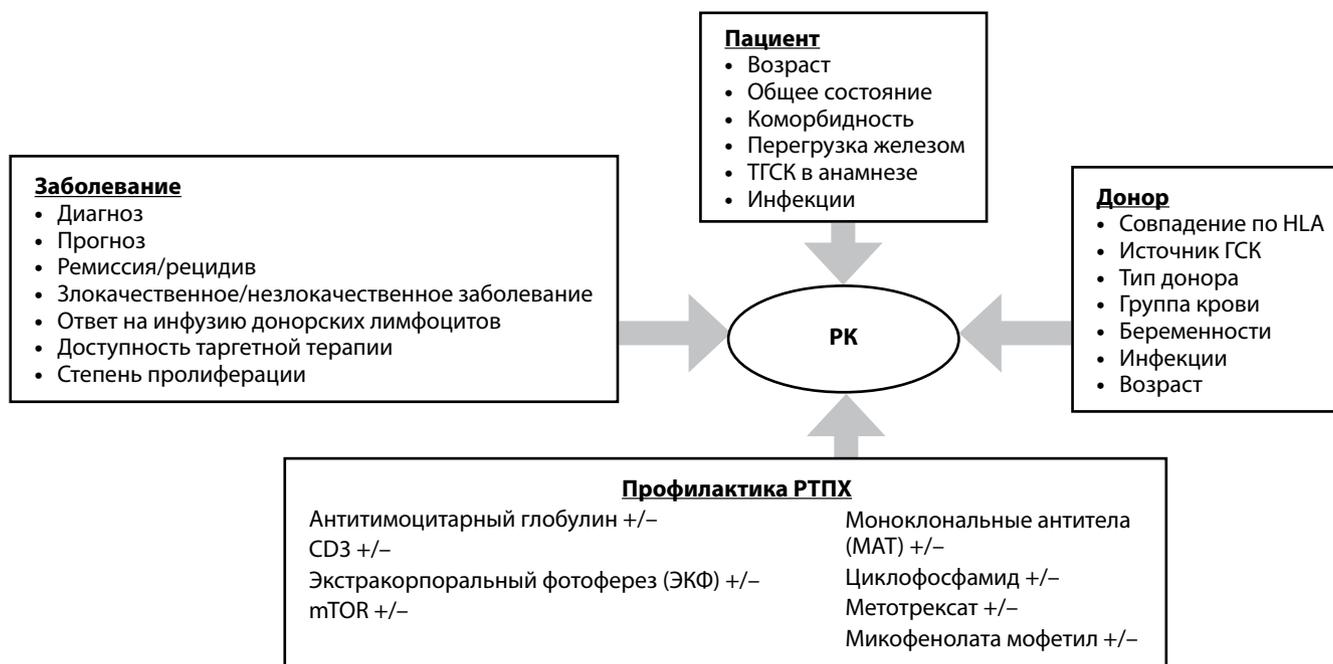


Рис. 4. Факторы, влияющие на выбор PK

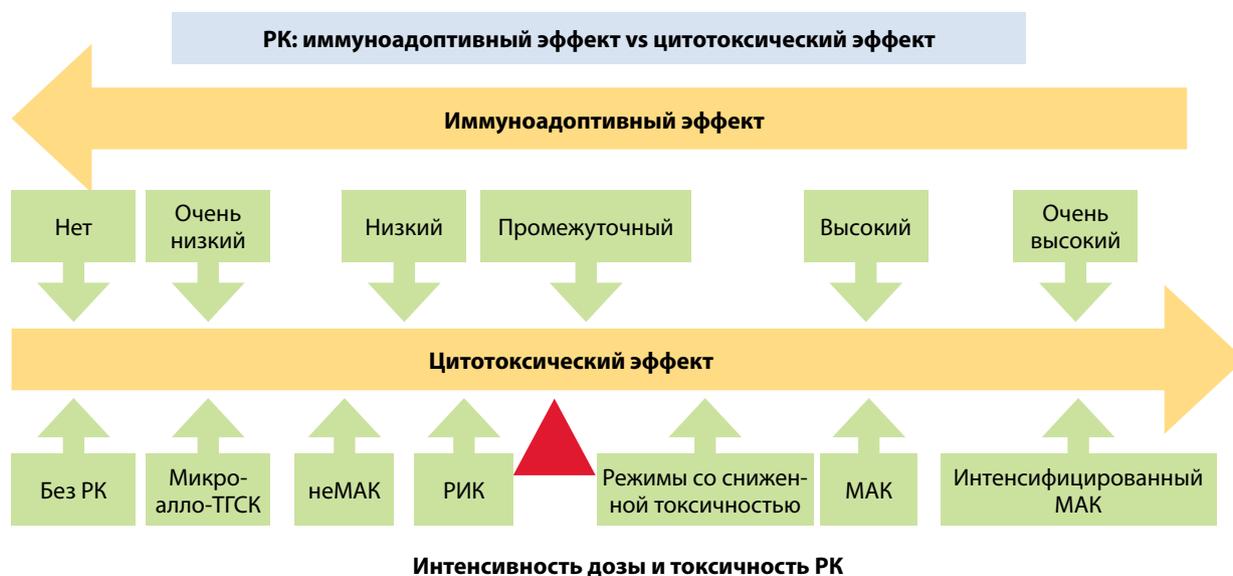


Рис. 5. PK: неМАК – немиелоаблативные PK; РИК – PK со сниженной интенсивностью доз; МАК – миелоаблативные PK

кинетики, обеспечивающей максимальный цитостатический эффект при минимальной органотоксичности (Busulfex, Treosulfan).

Другим важным направлением, способствующим снижению токсичности PK у детей, является внедрение РИК/неМАК.

PK РИК/неМАК – протоколы, состоящие из комбинации или монорежима цитостатических препаратов и/или ТОТ в дозах, не обладающих миелоаблативным, но обязательно обладающих иммуноаблативным воз-

действием, достаточным для приживания аллогенных ГСК. Приживание ГСК донора при РИК/неМАК-режимах подготовки к алло-ТГСК происходит постепенно, через стадию смешанного химеризма ГСК донора и реципиента (рис. 6).

Режимы РИК и неМАК являются основой для иммуноадаптивной терапии при необходимости преодоления резистентности злокачественного клона клеток ввиду отсутствия перекрестного эффекта с цитостатическими препаратами.

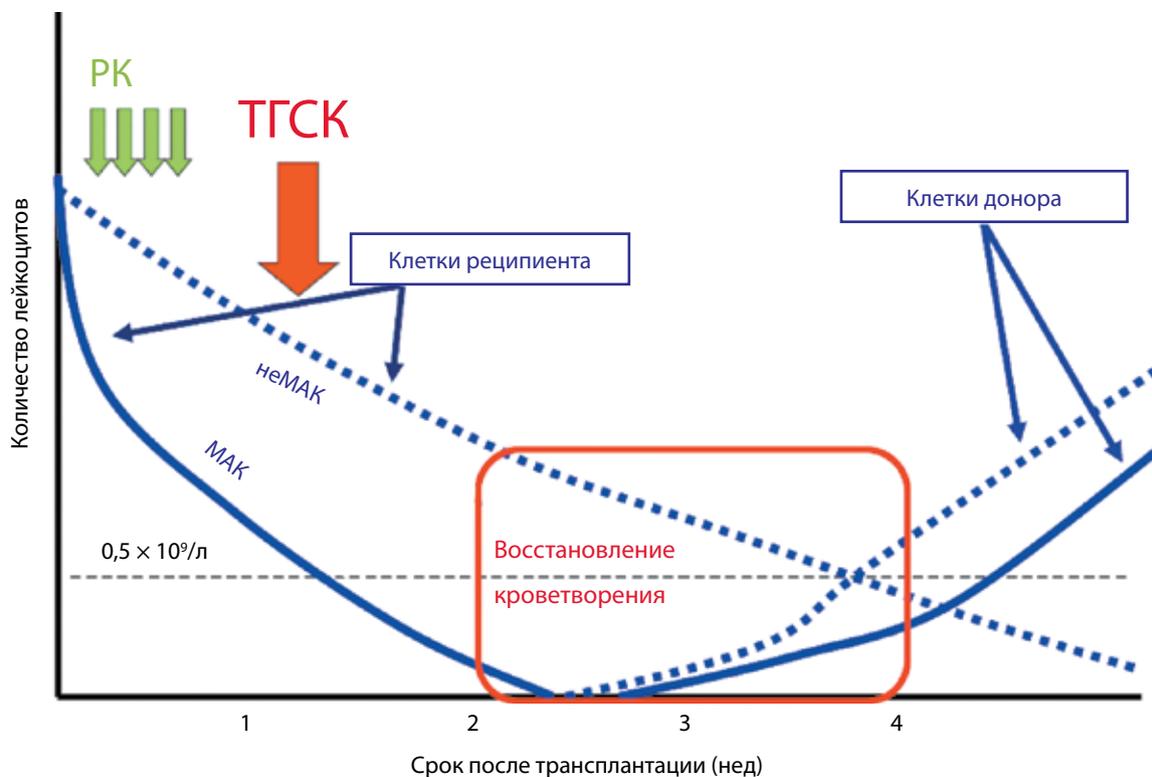


Рис. 6. Особенности приживления аллогенных ГСК в зависимости от РК

В соответствии с определением R. Champlin et al. [15], к неМАК и РИК относятся РК, соответствующие следующим критериям:

неМАК — комбинация цитостатических препаратов и/или ТОТ, ассоциированная с низкой органотоксичностью, при которой возможно восстановление собственного кроветворения реципиента в пределах 28 дней, но достаточная для осуществления полного или частичного приживления ГСК донора;

РИК — комбинация цитостатических препаратов и/или ТОТ, ассоциированная с низкой органотоксичностью, при которой восстановление кроветворения реципиента возможно, но крайне затруднено без введения ГСК донора.

Различие РИК- и МАК-режимов основано на снижении при проведении РК дозы алкилирующих препаратов или ТОТ более чем на 30 %. В соответствии с рекомендациями NMDP [16], ориентиром для определения РИК/неМАК РК могут быть следующие дозы наиболее часто используемых цитостатических препаратов и ТОТ: ТОТ < 500 Гр однократно или < 800 Гр фракционно; бусульфан < 9 мг/кг; тиотепа < 10 мг/кг; мелфалан < 140 мг/м².

Наиболее распространенными РИК являются: флударабин 150 мг/м² + бусульфан 8–10 мг/кг; флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м²; флударабин 125–150 мг/м² + циклофосфан 120 мг/кг; флударабин 150 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг + тиотепа 5 мг/м².

К неМАК (мини-ТГСК) режимам подготовки могут быть отнесены следующие схемы: FLAG, FLAF-Ida, TOT 1–2 Гр, TOT 2 Гр + флударабин 90 мг/м².

В связи с развитием новых методов терапии различных заболеваний (МАТ, таргетные препараты, гипометилирующие препараты) и усовершенствованием технологии показания к ТГСК постоянно меняются.

В 2015 г. Европейской ассоциацией по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) были опубликованы рекомендации, в целом отражающие современные представления о показаниях к проведению ТГСК у детей и подростков [17] (таблица).

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности различных видов ТГСК, показания к алло-ТГСК у детей остаются предметом постоянных дискуссий.

Выдающиеся успехи ХТ острых лейкозов у детей позволяют добиться состояния полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) у 95–99 % детей с ОЛЛ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) равна 80–92 %), у 70 % — с ОМЛ, что определяет границы применения алло-ТГСК при данных заболеваниях [18, 19]. В связи с появлением таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ (ИТК)) особую группу представляют пациенты с ХМЛ, ранее имевшие абсолютные показания к проведению алло-ТГСК. Алло-ТГСК сохраняет свою перспективность в лечении ряда наследственных заболеваний, в том числе тяжелых вро-

Показания к ТГСК у детей (EBMT, 2015)

Диагноз	Стадия	Алло-ТГСК, родственный донор	Алло-ТГСК, неродственный донор	Алло-ТГСК, альтернативный донор	Ауто-ТГСК
Злокачественные заболевания					
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	Р	В	В	В
	ПР1 (сверхвысокий)	Р	Р	В	В
	ПР2	Р	Р	Р	В
	> ПР2	Р	В	В	неР
ОЛЛ	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	Р	Р	В	неР
	ПР2	Р	Р	В	неР
	> ПР2	Р	Р	В	неР
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	ХФ	В	В	В	неР
	АФ, БК	В	В	В	неР
Неходжкинская лимфома	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	В	В	В	В
	ПР2	Р	Р	В	В
Лимфома Ходжкина	ПР1	неР	неР	неР	неР
	1-й рецидив, ПР2	В	В	В	Р
Миелодиспластический синдром (МДС)		Р	Р	В	неР
Незлокачественные заболевания					
Первичные иммунодефицитные состояния		Р	Р	Р	Н
Талассемия		Р	В	В	Н
Серповидно-клеточная анемия (высокий риск)		Р	В	В	Н
Апластическая анемия		Р	Р	В	Н
Анемия Фанкони		Р	Р	В	Н
Анемия Даймонда–Блекфана		Р	Р	В	Н
Хроническая гранулематозная болезнь		Р	Р	В	Н
Болезнь Костмана		Р	Р	В	Н
Мукополисахаридоз (МПС) I типа Н – синдром Гурлер		Р	Р	В	Н
МПС I типа Н – синдром Гурлер–Шейе (тяжелый)		неР	неР	неР	Н
МПС VI типа – синдром Марото–Лами		В	В	В	Н
Остеопетроз		Р	Р	Р	Н
Другие болезни накопления		неР	неР	неР	Н
Аутоиммунные заболевания		В	В	неР	В
Солідные опухоли					
Герминогенные опухоли		В	В	В	В
Саркома Юинга (высокий риск или > ПР1)		КИ	КИ	КИ	Р
Мягкотканые опухоли (высокий риск или > ПР1)		КИ	КИ	КИ	В
Нейробластома (высокий риск)		В	КИ	КИ	Р
Нейробластома > ПР1		В	КИ	КИ	Р
Опухоль Вильямса > ПР1		неР	неР	неР	В
Остеогенная саркома		неР	неР	неР	КИ
Опухоли мозга		неР	неР	неР	В

Примечание. Р – рекомендовано; неР – как правило, не рекомендовано; В – возможный вариант, который осуществляется после оценки рисков и исходов; КИ – необходимы клинические испытания; Н – не рекомендовано; ПР1 – 1-я полная ремиссия; ПР2 – 2-я полная ремиссия
БК – бластный криз; ХФ – хроническая фаза; АФ – фаза акселерации.

жденных иммунодефицитных состояний, талассемии, серповидно-клеточной анемии, анемии Фанкони, Даймонда–Блекфана, Швахмана–Даймонда, болезней накопления. Не прекращаются исследования по разработке методов иммуноадоптивной терапии на основе алло-ТГСК в лечении солидных опухолей у детей (герминогенные опухоли, нейробластома, саркома Юинга).

Эффективность применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при различных заболеваниях

Острый лимфобластный лейкоз

Основные достижения терапии детей со злокачественными заболеваниями связаны с ОЛЛ, который занимает особое место среди них. Современные протоколы ХТ создают условия для достижения ремиссии вне зависимости от иммунологического варианта, цитогенетических и молекулярно-биологических факторов у 95 % детей. Шестилетняя БРВ, по данным Берлин–Франкфурт–Мюнстер-группы (BFM), составляет при стандартном риске 89,5 %, при промежуточном – 79,7 %, при высоком – 49 % [20]. По результатам группы Москва–Берлин-2008, ОВ пациентов с ОЛЛ в стандартной, промежуточной и высокой группах риска равна 88, 80 и 48 % соответственно [21]. При этом, по данным группы ALL-SCT-BFM-2003 Trial, при выполнении алло-ТГСК в ПР1 от родственного и неродственного донора ОВ составила 80 и 78 % [22]. Таким образом, 1-я ремиссия ОЛЛ в группе высокого риска имеет показания к алло-ТГСК только в случае высокой вероятности рецидива заболевания.

Основными критериями, определяющими показания к алло-ТГСК при ОЛЛ в ПР1, является комбинация нескольких факторов, среди которых молекулярно-генетические изменения: *tMLL/11q23*, близкие к гаплоидии (< 30 хромосом), триплоидия (60–78 хромосом), гипоплоидия (30–39 хромосом), интрахромосомная амплификация 21-й хромосомы (*iAMP21*), *t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF*, недостижение ПР1 на 36-й день с момента начала терапии и персистенция клеток с aberrантным иммунофенотипом (минимальная остаточная болезнь (МОБ)) в содержании более 10^{-4} клеток [23]. Несмотря на то что пациенты с *t(9;21)(q34;q11)/BCR-ABL1* по-прежнему остаются в зоне высокого риска рецидива, внедрение в протоколы лечения ИТК с начала индукции ремиссии в дальнейшем может изменить прогноз течения данного варианта ОЛЛ.

С момента достижения ПР рецидив ОЛЛ наступает у 25–30 % детей вне зависимости от факторов прогноза, что ухудшает отдаленные результаты лечения. Показания к алло-ТГСК в этом случае существенно возрастают, однако не всегда могут быть рассмотрены в качестве безусловного метода лечения, поскольку ОВ детей с ОЛЛ при применении ХТ в этом случае зависит от характера рецидива.

Не вызывает сомнений, что рецидив – признак неблагоприятного изменения в течении заболевания. При этом рецидив ОЛЛ всегда различен по патогенезу (клональная эволюция, возникновение *de novo* из существующего предлейкемического клона) и, следовательно, индивидуален, что находит отражение в сроках возникновения и локализации (КМ, центральная нервная система (ЦНС), яички), отдаленных результатах терапии и, соответственно, показаниях к проведению алло-ТГСК. Выделение групп риска, стратификация которых происходит на основе сроков возникновения рецидива и его локализации, в международных исследованиях полностью не совпадает (сверхранный, ранний, поздний). Группа COG (Children's Oncology Group, США) рассматривает в качестве раннего рецидив, возникший до 36 мес с момента постановки диагноза, поздний рецидив – после 36 мес, при котором экстрамедуллярный рецидив имеет сопоставимые с алло-ТГСК по эффективности результаты ХТ. Группа, сформировавшая BFM-протокол, определяет сверхранный рецидив, возникающий до 18 мес с момента постановки диагноза, ранний рецидив – от 18 до 30 мес с момента достижения ремиссии, что является показанием к проведению алло-ТГСК. Прогностическое значение позднего рецидива – более 30 мес с момента достижения ремиссии зависит от его локализации: ЦНС, яички – прогностически лучше, КМ и комбинация КМ и экстрамедуллярного рецидива – неблагоприятно [24, 25].

БРВ детей и подростков с ОЛЛ, алло-ТГСК которым выполнена во 2-й ремиссии, равна 40–60 % [26, 27], в других исследованиях от родственного и неродственного донора во 2-й ПР и 3-й ПР – 78 и 67 % соответственно [22].

По нашим данным, у детей с ОЛЛ высокого риска при выполнении алло-ТГСК в ПР1 10-летняя ОВ составила 87 %, во 2-й ПР – 45 %, в продвинутых стадиях заболевания – 19 % [28].

Несмотря на сохраняющуюся приверженность ведущих клиник «классическим» МАК, у детей получены схожие результаты при использовании РИК. Так, после алло-ТГСК с РИК 4-летняя ОВ составила 30 % у пациентов с ОЛЛ высокого риска в различной стадии (включая рецидив), имевших противопоказания к проведению МАК [29]. В последние годы нами получены данные об эффективности РИК при выполнении алло-ТГСК у детей с ОЛЛ высокого риска: 10-летняя ОВ в ПР1 и 2-й ПР составила 50 %, что было сопоставимо с МАК – 59 %, БСВ – 37 и 50 % соответственно [28].

Особую группу составляют пациенты с ОЛЛ, не достигшие ремиссии (первично-резистентные) или находящиеся в состоянии резистентного рецидива. ХТ, включая высокодозную, не решает проблему излечения рефрактерных форм ОЛЛ [30], ОВ не превышает 5 %. Ввиду того, что у данной категории детей возможности цитостатической терапии исчерпаны, вариантом лечения может быть проведение алло-ТГСК, получен-

ных от гаплоидентичного донора, с последующей цитостатической и иммуноадаптивной терапией [31].

Острый миелобластный лейкоз

ОМЛ по-прежнему остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов злокачественных заболеваний системы крови у детей и подростков, имеющих гетерогенность клинического течения, связанную с морфологией, линейной принадлежностью и цитогенетикой. Состояние ПР после проведения ХТ может быть достигнуто в среднем у 80 % детей с ОМЛ. Однако риск рецидива заболевания после достижения ПР1 достаточно высок и равен 30–40 %. Таким образом, принцип стратификации пациентов на основе выработки риск-адаптированных факторов прогноза, так же как при ОЛЛ, для ОМЛ у детей является чрезвычайно актуальным [19].

К факторам, определяющим благоприятный прогноз у детей, относятся хромосомные aberrации с $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, $inv(16)(p13.1;q22)/CBF\beta-MYH11$, $t(16;16)(p13.1;q22)/CBF\beta-MYH1$, а также очень редко встречающиеся $t(15;17)(q22;q12)$, $t(1;11)(q21;q23)/MLL-AF1q$. Наряду с этими давно известными факторами, благоприятный прогноз при ОМЛ у детей при нормальном кариотипе установлен при наличии мутации *NPM1*, биаллельной мутации *CEBPA* и дикого типа гена *FLT*. Ввиду того, что 5-летняя ОВ при проведении ХТ может достигать 75–100 %, алло-ТГСК в ПР1 у данных групп пациентов, как правило, не рекомендована. Что же касается других вариантов ОМЛ у детей, то показания к алло-ТГСК в ПР1 являются предметом дискуссии и в скором будущем будут зависеть от комбинаций, основанных на молекулярно-генетических факторах прогноза. Например, неблагоприятным фактором, определяющим прогноз даже в случае наличия благоприятных молекулярно-биологических aberrаций, является выявление мутации, известной как *FLT3-ITD* (внутреннее тандемное удвоение в юкстамембранном домене *FLT3*). В то же время пациенты, имеющие точечную мутацию *FLT3 (FLT3-ALM)*, сохраняют благоприятный прогноз заболевания. По мере накопления информации спектр мутаций разнонаправленного действия будет прогрессивно накапливаться, что потребует введения программ с целью выбора оптимального варианта терапии на основе многофакторного анализа. Но пока мы имеем другой значимый фактор, свидетельствующий о высоком риске рецидива ОМЛ после достижения ПР1, а именно – персистенцию признаков МОБ, выявляемую после 2 курсов индукционной терапии, как минимум в снижении на 3 log. Этот фактор, несмотря на сложности в стандартизации и сравнении результатов, полученных в различных лабораториях, тем не менее позволяет ориентироваться в вероятности рецидива даже в группах с благоприятным прогнозом [19, 32]. Ранее отмеченные разделения

на группы риска и, следовательно, показания к алло-ТГСК, например, на основе протокола AML-BFM-2004 – недостижение ремиссии на 15-й день с момента начала ХТ и основанные на FAB-классификации (French-American-British), в общем, соответствуют молекулярно-биологическим факторам прогноза, предложенным другими исследовательскими группами [33, 34].

Таким образом, в настоящее время показания к алло-ТГСК при ОМЛ у детей в ПР1 должны быть ограничены за счет пациентов, имеющих вышеуказанные благоприятные факторы прогноза и достигших ремиссии после 1 курса индукции. Алло-ТГСК от родственного, неродственного и, при их отсутствии, гаплоидентичного донора является безусловным показанием при ОМЛ во 2-й ПР и последующих ремиссиях. Что же касается рецидивов ОМЛ у детей, в том числе резистентных, решение в пользу проведения алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора также может быть рассмотрено в качестве эффективного и единственно возможного варианта терапии, основанного на комбинации цитостатического и иммуноадаптивного воздействия.

До последнего времени у детей при ОМЛ в основном применялись классические РК, т. е. МАК, – ОВ и БРВ при выполнении алло-ТГСК на их основе в ПР1 равны 83 и 63 % соответственно [36], ОВ во 2-й ПР – 47 % [37]. Для детей оправданно внедрение, как наименее токсичных, РИК/неМАК-режимов подготовки пациентов к алло-ТГСК. Подход к выбору РК должен быть дифференцированным, с учетом стадии заболевания, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о сопоставимой в целом 10-летней ОВ пациентов при применении МАК и РИК алло-ТГСК – 64 и 42 % соответственно. Однако ОВ имела зависимость от стадии ОМЛ на момент проведения алло-ТГСК: в ПР1 – 65 и 80 %, во 2-й ПР – 65 и 17 %, вне ремиссии – 17 и 19 % после МАК и РИК алло-ТГСК соответственно. Полученные достоверные различия в ОВ у пациентов во 2-й ремиссии ОМЛ с МАК по сравнению с РИК ($p = 0,003$), вероятно, могут быть нивелированы продолжением терапии после алло-ТГСК на основе комбинации иммуноадаптивной терапии с таргетными гипометилирующими препаратами.

В настоящее время при отсутствии любых возможностей для поиска аллогенного донора вариант проведения ауто-ТГСК в ПР1 также может быть рассмотрен, особенно ввиду появления новых препаратов в терапии ОМЛ (таргетные, гипометилирующие), которые могут быть применены в посттрансплантационном периоде [38].

Миелодиспластический синдром

Диагноз МДС у детей является показанием к проведению алло-ТГСК от родственного и неродственного донора, включая ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Хронический миелолейкоз

Алло-ТГСК остается единственным направленным на излечение методом терапии ХМЛ. Однако внедрение таргетных препаратов ИТК различных поколений существенно изменило наши представления о месте алло-ТГСК в лечении этого заболевания у взрослых и детей, что связано с высоким риском осложнений при ее выполнении в сравнении с терапией, вызывающей минимальные проявления побочных эффектов. Таким образом, в настоящее время проведение алло-ТГСК от родственного или неродственного донора у данной категории пациентов может рассматриваться только в качестве 2-й линии терапии при потере эффекта от ИТК различных поколений [39].

Апластическая анемия

В соответствии с рекомендациями EBMT [17], алло-ТГСК является безусловным методом выбора в лечении идиопатической апластической анемии тяжелой степени. При этом в случае отсутствия родственного донора проводится иммуносупрессивная терапия 1-й линии (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин А) с одновременным началом поиска неродственного донора с целью незамедлительного выполнения алло-ТГСК в случае отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии в течение 4–6 мес. В последние годы получены обнадеживающие результаты при гапло-ТГСК у больных апластической анемией.

Наследственные заболевания

Среди наследственных заболеваний показанием к выполнению алло-ТГСК являются состояния с безусловным отсутствием возможности коррекции другими методами — заместительная терапия, поддерживающая терапия. Среди них особую группу составляют тяжелые врожденные иммунодефицитные состояния,

а также заболевания, сопровождающиеся проявлениями костномозговой недостаточности (анемия Фанкони, Даймонда–Блекфана, Швахмана–Даймонда, синдром Костмана). Алло-ТГСК необходима у детей с талассемией, серповидно-клеточной анемией, болезнями накопления (синдром Гурлер, остеопетроз).

Солідные опухоли

При солидных опухолях (нейробластома, саркома Юинга, опухоли ЦНС), как правило, используется ауто-ТГСК как этап протокола лечения. При рецидивирующем и резистентном течении (кроме опухолей ЦНС) возможно применение алло-ТГСК, в том числе от гаплоидентичного донора, с целью преодоления резистентности с помощью комбинации цитостатического и иммуноадаптивного эффектов.

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Осложнения после алло-ТГСК разделены на осложнения раннего периода, условно возникающие до 100 дней после трансплантации, и позднего периода (после 100 дней).

Осложнения раннего периода представлены на рис. 7.

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

Острая РТПХ — одно из наиболее серьезных осложнений, возникающее в первые 100 дней после алло-ТГСК, в развитии которого участвуют несколько механизмов. Частота встречаемости острой РТПХ при алло-ТГСК от родственного донора составляет до 50 %, от неродственного — до 90 %. В патогенезе острой РТПХ выделены этапы, запускающие реакцию, связанные с несовместимостью по генам HLA-системы и повреждением тканей вследствие воздействия РК (ТОТ и ХТ) (I этап). Это приводит к активации антигенпрезентирующих клеток, клеток Лангерганса и В-лимфоцитов реципи-

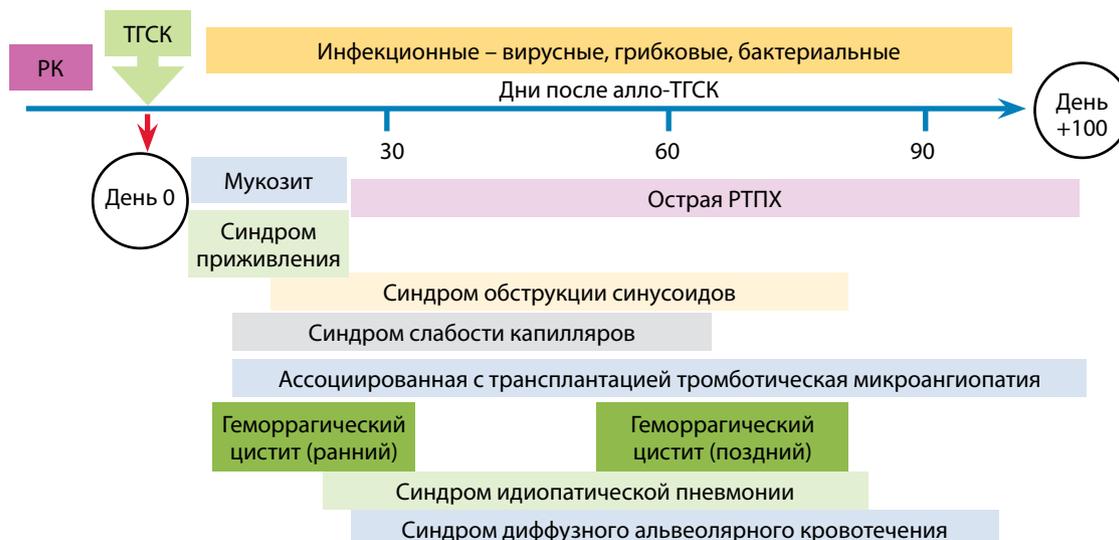


Рис. 7. Осложнения раннего периода после алло-ТГСК

ента и антигенпрезентирующих клеток донора, выбросу молекул, ассоциированных с повреждением тканей и патогенных микроорганизмов (липополисахаридов), секреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15 и интерферон γ) (II этап), апоптозу и развитию повреждения в органах-мишенях (I–IV степень) (III этап) [40]. Органы-мишени, наиболее часто повреждающиеся при развитии острой РТПХ, представлены на рис. 8.

Классификация острой РТПХ, предложенная в 1974 г. Н. Glucksberg et al., основана на оценке степени повреждения со стороны кожи, кишечника и печени (от + до +++) и стадии, определяемой по комбинации этих повреждений (I–IV стадии), и до сих пор остается наиболее часто используемой как при диагностике, так и при оценке ответа на терапию острой РТПХ [41], например, по сравнению с классификацией International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) [42] или Ann Arbor [43].

Риск развития острой РТПХ повышен при несовместимости по генам HLA-B- и HLA-C-системы, а также HLA-DP, DQ и DRB3/4/5 и минорным антигенам [44]. Согласно результатам наших исследований, в группе детей, перенесших алло-ТГСК от доноров, совместимых по 9/10 аллелям, также наблюдалась тенденция к увеличению риска развития острой РТПХ III–IV степени при наличии различия в локусах HLA-DRB1, HLA-B, HLA-C, в то время как несоответствие в локусах HLA-A, HLA-DQB1 не ассоциировалось с этим риском [12].

Фармакологическая профилактика острой РТПХ основана на комбинации препаратов разнонаправленного действия – ингибиторов кальциневрина, метотрексата, микофенолата мофетила, антитимоцитарного иммуноглобулина, ингибитора m-TOR (рапамицин).

Данные о возможности модуляции иммунного ответа после гапло-ТГСК введением реципиенту циклофосфана в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4 привели к созда-

нию нового метода профилактики острой РТПХ [45]. Введение циклофосфана в посттрансплантационном периоде вызывает деструкцию периферических, алло-антиген-реактивных Т-лимфоцитов, удаление клональных трансплантат-реактивных Т-лимфоцитов в тимусе, что, в свою очередь, изменяет баланс внутри периферического пула Т-регуляторных/Т-эффекторных лимфоцитов в пользу первых с развитием иммуносупрессивного механизма. В конечном итоге, механизм действия циклофосфана, вводимого на Д+3, Д+4 после алло-ТГСК, основан на различии в восприимчивости к препарату ГСК донора и активированных Т-лимфоцитов реципиента и донора (рис. 9).

Профилактика с помощью циклофосфана снижает вероятность развития острой РТПХ до 30 %, в том числе при проведении алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Эффективность метода очевидна и позволяет модифицировать существующую фармакологическую профилактику острой РТПХ в зависимости от варианта, стадии заболевания и типа алло-ТГСК.

Терапия острой РТПХ проводится в соответствии с рекомендациями рабочей группы EBMT-ELN [46]. В качестве 1-й линии назначают глюкокортикостероиды (метилпреднизолон), начальная доза 1–2 мг/кг веса реципиента, что является «золотым стандартом». Развитие острой РТПХ, рефрактерной к стероидам, сопряжено с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия в настоящий момент эффективных и безопасных методов терапии 2-й линии. В этом случае наиболее часто применяются МАТ антицитокиновой направленности, проводятся исследования, в том числе у детей, по использованию мезенхимных стволовых клеток [47].

Методом, заслуживающим внимания в профилактике и терапии острой РТПХ, является ЭКФ.

Осложнения позднего периода после алло-ТГСК у детей различаются по патогенезу. Среди них наиболее выделяются значимые: хроническая РТПХ, аутоим-

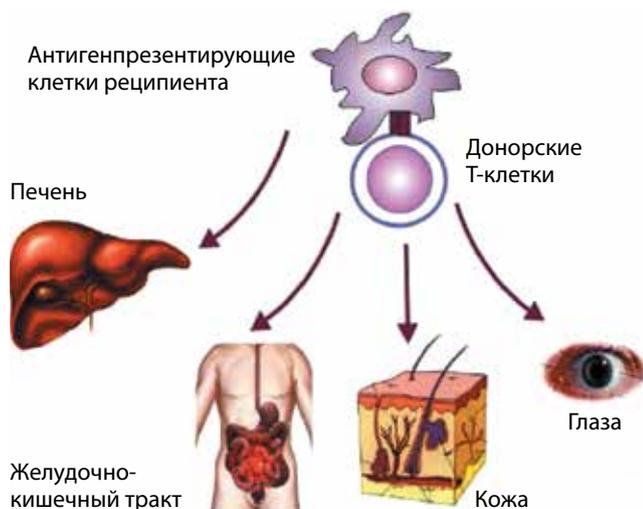


Рис. 8. Органы-мишени острой РТПХ

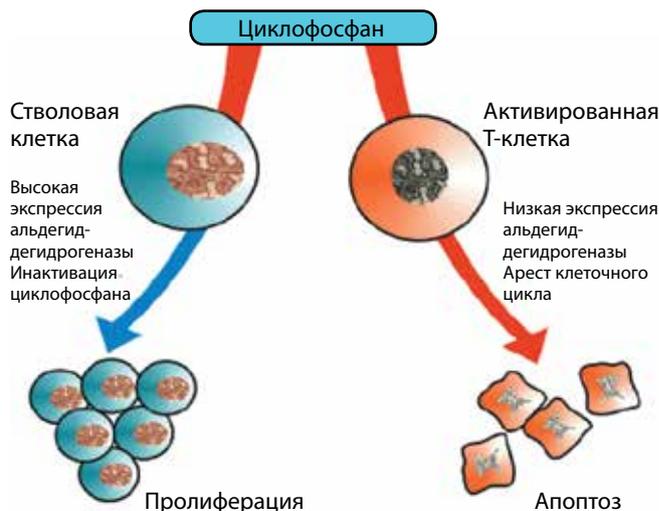


Рис. 9. Механизм действия посттрансплантационного циклофосфамида

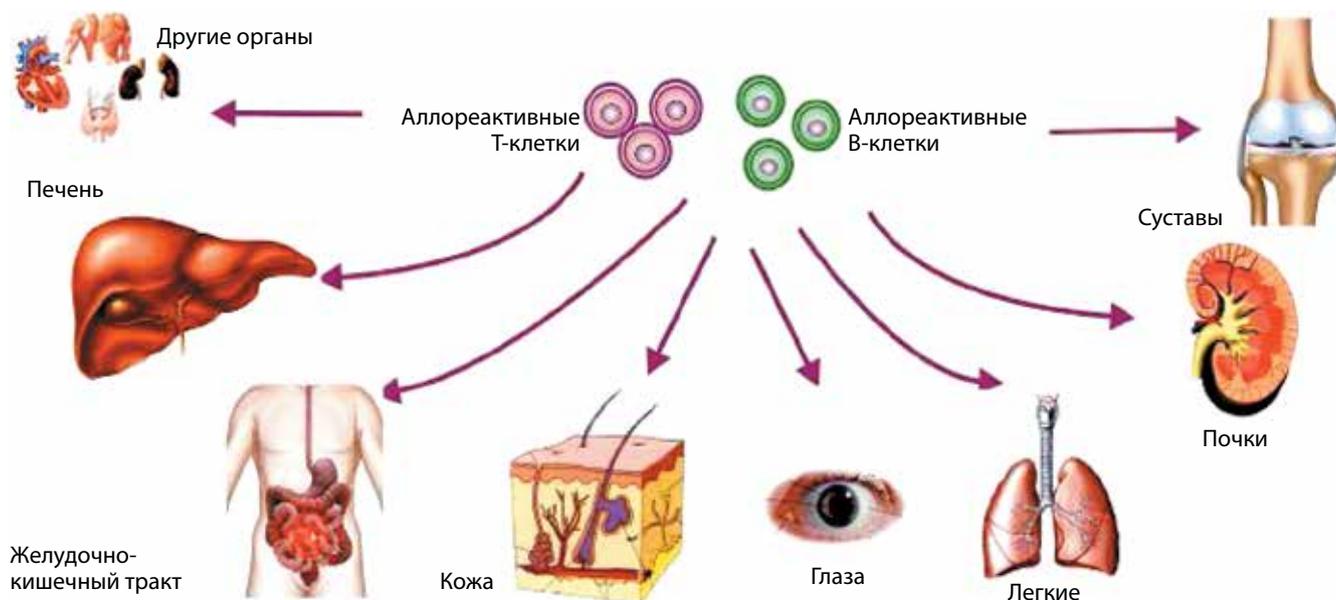


Рис. 10. Органы-мишени хронической РТПХ

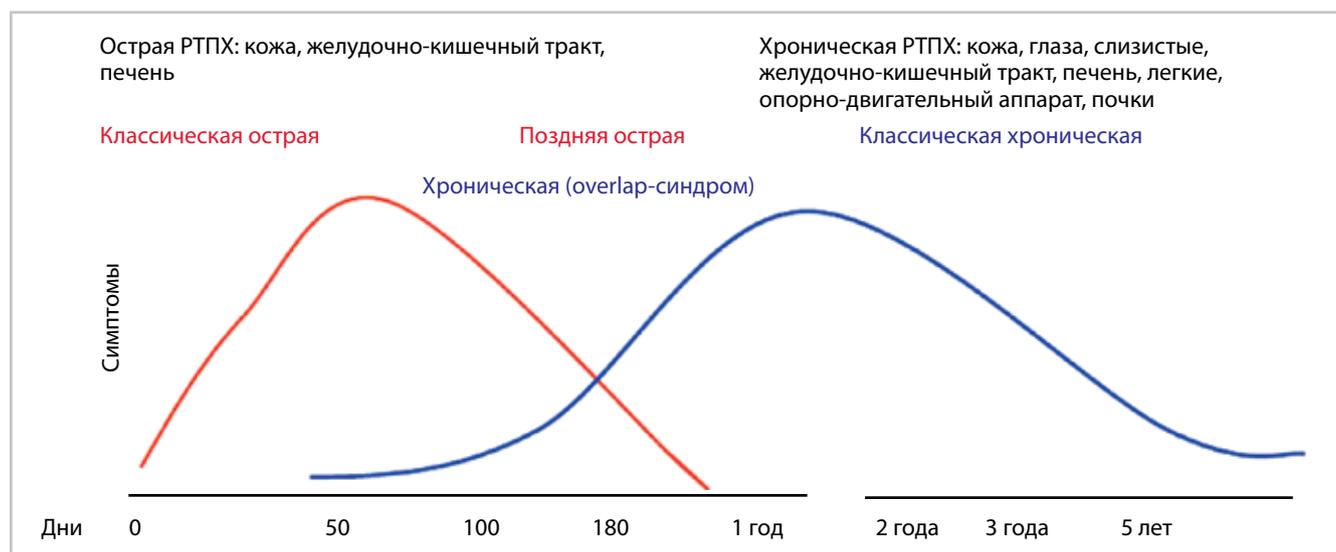


Рис. 11. Классификация РТПХ (Национальный институт здоровья, 2009)

мунные заболевания, эндокринные нарушения, метаболический синдром, гонадальная дисфункция, развитие катаракты (наиболее часто после ТОТ), возникновение вторичных опухолей.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Хроническая РТПХ в классическом определении — осложнение, развивающееся после 100 дней с момента выполнения алло-ТГСК, в основе патогенеза которого близкие к аутоиммунным заболеваниям изменения гомеостаза функционирующих в организме реципиента В- и Т-лимфоцитов донора. Диагноз хронической РТПХ, как правило, основан на проявлениях, имеющих

широкий клинический спектр, характеризующийся полиорганным вовлечением. Наиболее часто вовлекаемые органы-мишени при хронической РТПХ представлены на рис. 10.

До последнего времени в основу классификации хронической РТПХ был положен принцип степени вовлечения органов — локальная и распространенная формы [48].

Однако широкое внедрение РИК и неМАК в значительной степени изменило временные границы и различия в клинических проявлениях острой и хронической РТПХ, что связано с возможностью начала клинических проявлений хронической РТПХ до 100-го дня и признаков острой РТПХ после 100-го дня после алло-ТГСК

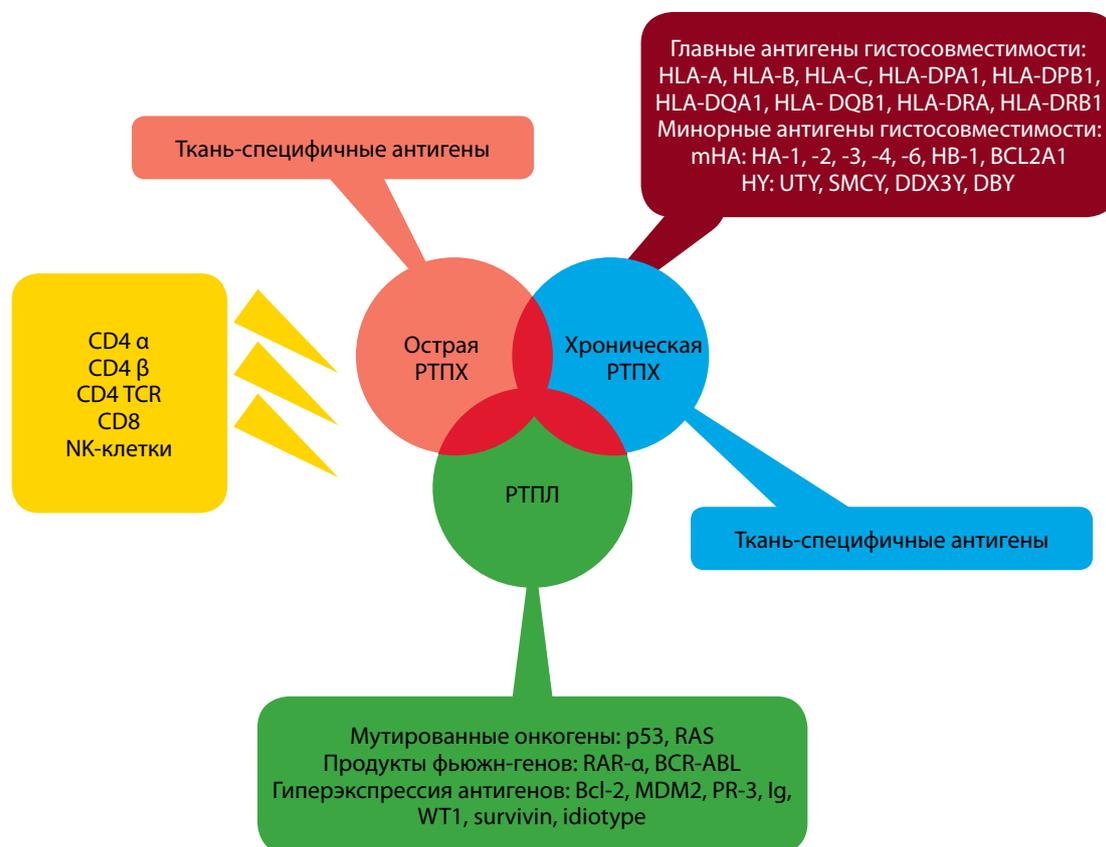


Рис. 12. Механизмы РТПХ и РТПЛ

(возникновение overlap-синдрома) (рис. 11). В настоящее время по мере изучения патогенеза хронической РТПХ, а также вследствие имеющейся необходимости более детального определения степени распространения процесса для изучения различных вариантов терапии и оценки ответа на ее проведение разрабатываются критерии, в основе которых находится степень тяжести поражения органов и систем, наблюдаемого при хронической РТПХ [49, 50].

Несмотря на то что тяжелые формы острой и хронической РТПХ являются одной из основных причин летальности, связанной с алло-ТГСК, легкие формы острой и особенно хроническая РТПХ сопряжены с иммуноадаптивным эффектом «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), что способствует увеличению эффективности алло-ТГСК. Основные факторы, принимающие участие в развитии острой и хронической РТПХ, а также РТПЛ, представлены на рис. 12.

Заключение

Перспективы ТГСК связаны с развитием следующих направлений:

- выделение риск-адаптированных показаний в зависимости от диагноза и стадии;
- разработка и внедрение алло-ТГСК из альтернативных источников (неродственный, гаплоидентичный донор, ПК);
- внедрение новых РК;
- создание новых методов профилактики и терапии РТПХ;
- разработка методов ранней диагностики, профилактики и терапии инфекционных осложнений после алло-ТГСК;
- внедрение протоколов иммуноадаптивной терапии с целью реализации эффекта РТПЛ для профилактики и терапии рецидивов на основе методов точечной селекции, таргетной и генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):476–82.
2. Chang Y.-J., Huang X.-J. Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: a comprehensive review. *Clin Transplant* 2011;25(1):13–23.
3. Rutella S., Zavala F., Danese S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T-cell tolerance. *J Immunol* 2005;175(11):7085–91.
4. Maziarz R.T., Nademane A.P., Micallef I.N. et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor improves the mobilization of hematopoietic stem cells in patients with non-Hodgkin lymphoma and low circulating peripheral blood CD34⁺ cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(4):670–5.
5. Halter J., Kodera Y., Urbano Ispizua A. et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94(1):95–101.
6. Purtill D., Smith K., Devlin S. et al. Dominant unit CD34⁺ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice. *Blood* 2014;124(19):2905–12.
7. Kwon M., Bautista G., Balsalobre P. et al. Haplo-cord transplantation using CD34⁺ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):2015–22.
8. Ratajczak M., Suszynska M., Pedziwiatr D. et al. Umbilical cord blood-derived very small embryonic like stem cells (VSELs) as a source of pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9(3):639–43.
9. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 912–962. [Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasiev B.V. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Clinical oncohematology. M.A. Volkova (ed.). M.: Medicine, 2007. Pp. 912–962. (In Russ.)].
10. Welte K., Foeken L., Gluckman E. et al. International exchange of cord blood units: The registry aspects. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):825–31.
11. Kekre N., Antin J. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334–43.
12. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология* 2014;3:25–31. [Kuzmich Ye.V., Alyanskiy A.L., Ivanova N.Ye. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;3:25–31. (In Russ.)].
13. Afanasiev B. Conditioning regimens for allogeneic (allo)-SCT. EBMT-EHA Hematology Tutorial on Bone Marrow Transplantation 2013. Pp. 9–13.
14. Bunin N., Aplenc R., Kamani N. et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):543–8.
15. Champlin R., Knouri I., Shimoni A. et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111(1):18–29.
16. Giralt S., Ballen K., Rizzo D. et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(3):367–9.
17. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indication for allo- and auto-HSCT for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015. [Epub ahead of print].
18. Vora A., Goulden N., Wade R. et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199–220.
19. Creutzig U., Heuvel-Elbrink M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187–205.
20. Moricke A., Zimmerman M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84.
21. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;84(4):19–27. [Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Rumyantsev A.G. Optimization of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;84(4):19–27. (In Russ.)].
22. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;23(11):1265–74.
23. Moorman A., Enshaie A., Schwab C. et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(9):1434–44.
24. Locatelli F., Schrappe M., Bernando M., Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(14):2807–16.
25. Borgmann A., Stackelberg A., Hartmann R. et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003;101(10):3835–9.
26. Pui C., Carroll W., Meshinchi S., Arceci R. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
27. Eapen M., Raetz E., Zhang M. et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107(12):4961–7.
28. Семенова Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014. [Semenova E.V. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents at high risk. Dissert. D. Sci. Saint-Petersburg, 2014. (In Russ.)].
29. Verneer M.R., Eapen M., Duerst R. et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1237–44.

30. Stackelberg A., Völzke E., Kühl J. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90–7.
31. Paina O., Stancheva N., Semenova E. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acute leukemia in progressive disease: MAC vs RIC, PTCY vs conventional prophylaxis of aGVHD, T-cell depleted vs T-cell replete haplo-grafts. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl 1):25S.
32. Pigazzi M., Manara E., Buldini B. et al. Minimal residual disease monitored after induction therapy by RQ-PCR can contribute to tailor treatment of patients with t(8;21) *RUNX1-RUNX1T1* rearrangement. *Hematologica* 2015;100(3):e99–101.
33. Kaspers G., Zwaan C. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92(11):1519–32.
34. Creitzig U., Kaspers G. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3432–3.
35. Kaspers G. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;166(5):636–45.
36. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170–8.
37. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4326–32.
38. Locatelli F., Masetti R., Rondelli R. et al. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the AIEOP AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):181–8.
39. Andolina J., Neudorf S., Corey S. How I treat childhood CML. *Blood* 2012;119(8):1821–30.
40. Holtan S., Pasquini M., Weisdorf D. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood* 2014;124(3):363–73.
41. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.
42. Rowlings P., Przepiorka D., Klein J. et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855–64.
43. Levine J., Harris A., Taylor A. et al. A biomarker-based grading system at onset of GvHD predicts NRM better than the modified glucksberg grading system. *Blood* 2013;122(21).
44. Morichima Y., Kashiwase K., Matsuo K. et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015;125(7):1189–97.
45. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention. *Curr Opin Hematol* 2010;17(6):493–9.
46. Ruutu T., Gratwohl A., de Witte T. et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2013;49(2):168–73.
47. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H. et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2013;163(4):501–9.
48. Shulman H., Sullivan K., Weiden P. et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204–17.
49. Socie G., Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014;124(3):374–84.
50. Lee S.J., Wolff D., Kitko C. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):984–99.

Дислипидемия и метаболический синдром у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.В. Станчева¹, Е.В. Семенова¹, А.С. Боровкова¹, С.В. Разумова¹, П.В. Кожокар¹, А.А. Рац¹, К.А. Екушев¹,
А.В. Козлов¹, Ю.Г. Федюкова¹, О.В. Паина¹, А.Я. Гудкова², Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

²кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Наталья Васильевна Станчева n.stancheva@mail.ru

В исследование вошли 78 пациентов: девочки – 36 (46 %), мальчики – 42 (54 %). Возраст на момент проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) составил 1–18 лет (медиана – 9 лет); возраст на момент обследования составил 2,5–21 год (медиана – 11 лет); срок наблюдения после алло-ТГСК – от 1 до 11 лет (медиана – 3,5 года); период наблюдения менее 5 лет был у 50 (64 %), более 5 лет – у 28 (36 %) больных.

У пациентов проводилось измерение роста, веса, объема талии, артериального давления (АД). Лабораторное обследование включало определение уровня глюкозы, магния, тиреотропного гормона, T_3 , T_4 , кортизола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, липидограмму, у девочек старше 14 лет – определение уровня эстрогенов и прогестерона, у мальчиков старше 14 лет – тестостерона. У 22 (28 %) пациентов проведена оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (определение концентрации ренина и альдостерона).

Эндокринологические осложнения после алло-ТГСК наблюдались у 68 (87 %) пациентов. Нарушение функции щитовидной железы диагностировано у 34 (44 %) детей и подростков, вторичная надпочечниковая недостаточность наблюдалась у 7 (9 %) пациентов, гипергонадотропный гипогонадизм – у 12 (57 %), артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.) – у 9 (12 %), гипергликемия (уровень глюкозы > 5,6 ммоль/л) – у 10 (13 %) больных. Дислипидемия и двойная дислипидемия – у 44 (56 %) и 24 (31 %) пациентов соответственно, гипертриглицеридемия – у 30 (68 %), гиперхолестеринемия – у 22 (50 %), снижение уровня липопротеинов высокой плотности – у 20 (45 %), повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности – у 4 (9 %) пациентов. Ожирение – у 11 (14 %) больных; из них I степени – у 10 (91 %), II степени – у 1 (9 %). Средний возраст пациентов с ожирением на момент обследования – 10,5 года. Метаболический синдром диагностирован у 3 (4 %) больных.

Выявлена достоверная связь дислипидемии с наличием хронической реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,001$), гипомagnesемией ($p = 0,003$), нарушением функции щитовидной железы ($p = 0,007$). Не установлено влияния возраста на момент проведения алло-ТГСК (1–10 vs старше 10 лет), пола, диагноза (онкологический vs неонкологический), режима кондиционирования (миелоаблативный vs режим кондиционирования со сниженной интенсивностью), срока наблюдения после алло-ТГСК (1–5 vs более 5 лет) на риск развития дислипидемии.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков, дислипидемия, метаболический синдром, кардиоваскулярные осложнения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-43-49

Dyslipidemia and metabolic syndrome in children and teenagers after the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

N. V. Stancheva¹, E. V. Semenova¹, A. S. Borovkova¹, S. V. Razumova¹, P. V. Kozhokar¹, A. A. Rats¹, K. A. Ekushev¹,
A. V. Kozlov¹, Yu. G. Phedyukova¹, O. V. Paina¹, A. Ya. Gudkova², L. S. Zubarovskaya¹, B. V. Afanasiev¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical
University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

²Chair of Faculty Therapy, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;
6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

The research comprised 78 patients: girls – 36 (46 %), boys – 42 (54 %). At the moment of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) their age was 1–18 years (median – 9 years); the age at the moment of examination was 2.5–21 years (median – 11 years); the monitoring after allo-HSCT was 1–11 years (median – 3.5 years); the monitoring period of less than 5 years was at 50 (64 %), more than 5 years – at 28 (36 %) of patients.

Patients' height, weight, waist, blood pressure (BP) were measured. Laboratory examination: determination of glucose, magnesium, thyreotropin, T_3 , T_4 , cortisone, follicle stimulating hormone, lutenizing hormone levels were measured, the lipidogram was made, at girls over 14 estrogens and progesterone levels were determined, at boys over 14 testosterone levels were determined. At 22 (28 %) patients was evaluated the activity of renine-angiotensine-aldosterone system (determination of renine and aldosterone concentration).

Endocrinologic complications after allo-HSCT were observed at 68 (87 %) of patients. The deterioration of the thyroid gland function was diagnosed at 34 (44 %) of the children and teenagers, the secondary adrenal insufficiency was observed at 7 (9 %) of patients, the hypergonadotropic hypogonadism was observed at – y 12 (57 %) patients, the arterial hypertension (BP > 130/85 mm Hg) – at 9 (12 %), hyperglycemia (glucose level > 5.6 mmol/l) – at 10 (13 %) of patients. The dislipidemia and double dislipidemia – at 44 (56 %) u 24 (31 %) of patients accordingly, hypertriglyceridemia – at 30 (68 %), hypercholesterinemia – at 22 (50 %), the decrease of high density lipoproteins – at 20 (45 %), the increase of the very low density lipoproteins' level – at 4 (9 %) of patients. Obesity – at 11 (14 %) of patients; among them I degree – at 10 (91 %), II degree – at 1 (9 %). The average age of patients with obesity at the moment of examination – 10.5 years. The metabolic syndrome was diagnosed at 3 (4 %) patients.

Was revealed the authentic link between the dislipidemia and the chronic reaction of "graft versus host disease" ($p = 0.001$), hypomagnemia ($p = 0.003$), deterioration of the thyroid gland function ($p = 0.007$). The influence of the age at the moment of allo-HSCT (1–10 vs older 10 years), sex, diagnosis (oncologic vs non-oncologic), conditioning mode (myeloablative vs conditioning mode with increased intensity), monitoring period after allo-HSCT (1–5 vs older 5 years) on the risk of dislipidemia development is not established.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents, dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular complications

Введение

Поздние сердечно-сосудистые осложнения развиваются через несколько лет, а иногда и десятилетия спустя после успешно выполненной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и являются причиной инвалидизации, а иногда и смерти больных в позднем посттрансплантационном периоде. Частота поражения миокарда под воздействием токсических факторов напрямую зависит от их количества, кумулятивной дозы, способа введения и фармакологических свойств конкретного препарата, сочетанного применения других цитостатиков и лучевой терапии на область средостения. Среди факторов, влияющих на частоту развития ранних и поздних токсических эффектов, большое значение имеют демографические детерминанты: женский пол, возраст пациента (пожилой, детский) на момент лечения от онкогематологических заболеваний. Частота поражения сердца может существенно возрастать даже при дозах менее 300 мг/м² при наличии нескольких факторов [1].

В работе A. Tichelli et al. [2] показано, что кумулятивная частота артериальных осложнений (цереброваскулярных изменений, ишемической болезни сердца, атеросклероза нижних конечностей) через 15 лет после алло-ТГСК выше в 7 раз, чем в общей популяции, а через 25 лет наблюдается у 22 % реципиентов. Установлено, что вероятность сосудистых нарушений зависит от типа ТГСК, у реципиентов после алло-ТГСК через 15 лет она была выше – 7,5 % по сравнению с 2,3 % после аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных после алло-ТГСК в 2,3 раза выше, чем в общей популяции взрослых [3]. Кроме того, в литературе описано несколько случаев фатального развития инсульта и ишемической болезни сердца у молодых пациентов после алло-ТГСК [4].

Помимо общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как наследственная предрасположенность, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5], артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД-2), курение, пациенты после алло-ТГСК имеют дополнительные факторы, приводящие к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Сосудистый эндотелий является мишенью для повреждающего действия лучевой терапии, химиопрепаратов, и его альтерация, возможно, является первичным событием, приводящим к раннему появлению атеросклероза и последующему развитию сердечно-сосудистых осложнений в позднем посттрансплантационном периоде. Эндотелий сосудов также серьезно страдает при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). После введения гемопоэтических стволовых клеток донора эндотелиальные клетки являются первыми клетками, контактирующими с донорскими Т-лимфоцитами. Патогенез эндотелиальной дисфункции после алло-ТГСК имеет свои особенности и исследован недостаточно [6]. Эндотелиальная дисфункция тесно связана с активацией РААС, развитием метаболического синдрома, который у взрослых представляет собой совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2, включая абдоминальное ожирение, дислипидемию, интолерантность к глюкозе и артериальную гипертензию. Однако для детей единого определения не существует, критерии метаболического синдрома находятся в стадии разработки.

Частота метаболического синдрома и дислипидемии после алло-ТГСК у детей и взрослых достаточно высока и составляет 34–56 % [7]. По данным M. Taskinen et al. [8], гипертриглицеридемия у детей после алло-ТГСК выявлена у 39 % пациентов, что существенно выше по сравнению с больными (8 %), получившими

только химиотерапию при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Наряду с этим, реципиенты после алло-ТГСК, проведенной в детском возрасте, имели высокий риск развития инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе и, как следствие, появления СД-2 даже у пациентов в молодом возрасте, в том числе у детей, с нормальным весом и при его дефиците [2].

Во многих исследованиях продемонстрирована негативная роль лучевой терапии (краниального облучения, тотального облучения тела (ТОТ)) в развитии данной патологии, что связано с повреждением гипоталамо-гипофизарной зоны, приводящим к нарушению метаболизма липидов [9]. ТОТ, вызывая нарушение эластичности артерий, способствует отложению липидов в стенке сосудов и развитию атеросклероза [10]. В дополнение к этому, поздние эндокринологические осложнения: гонадальная дисфункция, дефицит гормона роста ассоциированы с широким спектром изменений липидного обмена — повышением уровня триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [9]. Большинство случаев клинического гипотиреоза, особенно при использовании ТОТ [11] и нарушении функции щитовидной железы, сопровождаются высоким уровнем холестерина и триглицеридов [12]. В дополнение, у реципиентов после алло-ТГСК хронический дефицит магния на фоне избыточного выведения из кишечника при хронической РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), использовании ингибиторов кальциневрина способствует развитию дислипидемии, инсулинорезистентности, СД-2 и метаболического синдрома.

Критериями дислипидемии являются: холестерин $> 5,2$ ммоль/л; триглицериды $> 1,3$ (для детей до 10 лет) и $> 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л [13].

Диагноз «метаболический синдром» может быть установлен при наличии абдоминального ожирения, сопровождающегося 2 или более дополнительными патологическими критериями [14].

У детей до 10 лет метаболический синдром не диагностируется.

У детей 10–16 лет (ожирение + 2 или более других компонентов):

- ожирение (объем талии), ≥ 90 перцентилей или критическая точка для взрослых, если ниже;
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный СД-2 и/или другие нарушения углеводного обмена.

У подростков старше 16 лет применяются критерии для взрослых:

- ожирение — индекс массы тела > 30 кг/м или окружность живота у мужчины > 94 см, у женщины > 80 см;
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень ЛПВП — мужчины $< 1,03$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л;
- повышение АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный СД-2 и/или другие нарушения углеводного обмена.

Целью данного исследования было оценить частоту и факторы риска, ассоциированные с развитием дислипидемии и метаболического синдрома у детей после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование вошли 78 пациентов: девочки — 36 (46 %), мальчики — 42 (54 %). Возраст на момент проведения алло-ТГСК составил 1–18 лет (медиана — 9 лет); возраст на момент обследования составил 2,5–21 год (медиана — 11 лет); срок наблюдения после алло-ТГСК — от 1 до 11 лет (медиана — 3,5 года); период наблюдения менее 5 лет был у 50 (64 %), более 5 лет — у 28 (36 %) больных.

Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов проводилось измерение роста, веса, объема талии, АД. Лабораторное обследование включало определение уровня глюкозы, магния, тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 , T_4 , кортизола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, липидограмму, у девочек старше 14 лет — определение уровня эстрогенов и прогестерона, у мальчиков старше 14 лет — тестостерона. У 22 (28 %) пациентов проведена оценка активности РААС (определение концентрации ренина и альдостерона).

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v. 17 и Statistica 8.0. Выживаемость анализирована по методу Каплана–Майера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из общего числа пациентов 17 (22 %) не имели поздних осложнений и были полностью физически и социально адаптированы после алло-ТГСК. Медиана наблюдения за больными составила 4 года. Характеристика поздних осложнений представлена в табл. 2.

Хроническая РТПХ отмечалась у 41 (53 %) пациента, из них у 22 (54 %) реципиентов диагностирована распространенная форма, у 19 (47 %) — локальная.

Эндокринологические осложнения наблюдались у 68 (87 %) больных, среди них 1 осложнение имели 55 (81 %) пациентов, 2 — 11 (16 %), 3 — 2 (3 %) пациента.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры сравнения		Число больных (%)	Всего
Диагноз	ОЛЛ	22 (28)	78 (100)
	Острый миелоидный лейкоз	27 (35)	
	Острый бифенотипический лейкоз	3 (3,5)	
	Миелодиспластический синдром/хронические миелопролиферативные заболевания	10 (12,5)	
	Неонкологические заболевания	16 (21)	
Алло-ТГСК	Родственная	14 (18)	78 (100)
	Неродственная	51 (66)	
	Гаплоидентичная	13 (16)	
Режим кондиционирования	Миелоаблативный Бусульфан 14–16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг Треосульфан 42 г/м ² + циклофосфан 120 мг/кг Бусульфан 12 мг/кг + циклофосфан 2 г/м ² + цитозар 4 г/м ² + ломустин 120 мг/м ²	37 (47) 29 (78) 1 (3) 7 (19)	37 (100)
	Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) Флударабин 150–180 мг/м ² + бусульфан 8 мг/кг Флударабин 150–180 мг/м ² + мелфалан 140 мг/м ² Флударабин 150 мг/м ² + циклофосфан 40 мг/кг	41 (53) 13 (32) 21 (51) 7 (17)	41 (100)
Профилактика острой РТПХ	Циклоспорин А + метотрексат ± микофенолата мофетил	56 (72)	78 (100)
	Монотерапия циклоспорином А	8 (10)	
	Такролимус + микофенолата мофетил	6 (8)	
	Такролимус + сиролимус + циклофосфан (Д+3, +4) + микофенолата мофетил	8 (10)	
Антитимоцитарный глобулин в режиме кондиционирования	Применялся	59 (76)	78 (100)
	Не применялся	19 (24)	
Источник трансплантата	Костный мозг	56 (72)	78 (100)
	Периферические стволовые клетки крови	21 (27)	
	Костный мозг + периферические стволовые клетки крови	1 (1)	

Таблица 2. Характеристика поздних осложнений после алло-ТГСК

Осложнения	Онкологические заболевания (n = 62)	Наследственные заболевания (n = 16)	Всего
Хроническая РТПХ	34 (55 %)	7 (44 %)	41
Дислипидемия	36 (58 %)	8 (50 %)	44
Гипергликемия	8 (13 %)	3 (19 %)	11
Артериальная гипертензия	7 (11 %)	2 (12 %)	9
Ожирение	13 (21 %)	1 (6 %)	14
Метаболический синдром	3 (5 %)	0 (0 %)	3
Нарушение роста	4 (6 %)	6 (37 %)	10
Патология щитовидной железы	25 (40 %)	9 (56 %)	34
Вторичная надпочечниковая недостаточность	6 (10 %)	1 (6 %)	7

Нарушение роста (ниже третьего коридора по центильным таблицам) было выявлено у 10 (13 %) пациентов, среди них 6 реципиентов имели врожденные синдромы костномозговой недостаточности (анемия Фанкони – 4 случая, синдром Швахмана–Даймонда – 1, анемия Даймонда–Блекфана – 1), приобретенную апластическую анемию, острый лейкоз и хронический миелолейкоз – 1, 2 и 1 больной соответственно.

Нарушение функции щитовидной железы диагностировано у 34 (44 %) детей и подростков, из них 2 (6 %) пациента имели явный гипотиреоз и находились на гормонозаместительной терапии (ГЗТ) левотироксин, у 32 (94 %) был субклинический гипотиреоз.

Вторичная надпочечниковая недостаточность наблюдалась у 7 (9 %) больных.

Функция половой системы оценивалась у 21 реципиента (у всех пациентов был онкологический диагноз), среди них у 9 девочек и 12 мальчиков. Гипергонадотропный гипогонадизм выявлен у 12 (57 %) пациентов: у 8 (89 %) девочек и 4 (33 %) мальчиков. Все они были после бусульфансодержащего миелоаблативного режима кондиционирования.

Артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.) наблюдалась у 9 (12 %) реципиентов после алло-ТГСК, все пациенты получали гипотензивную терапию.

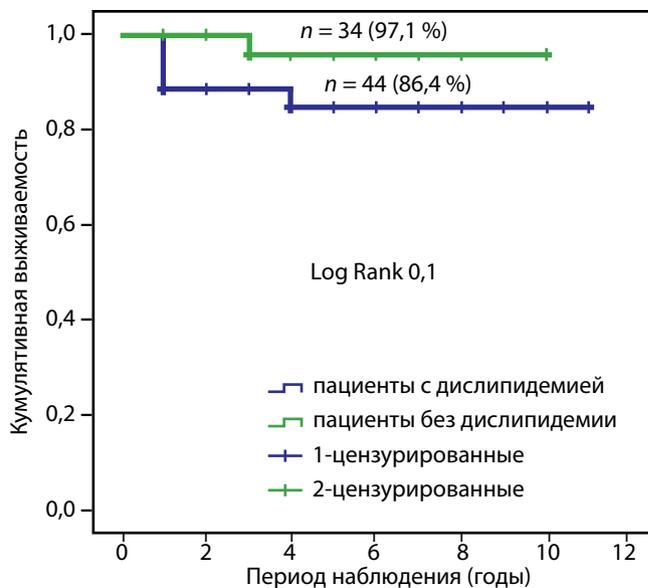
Гипергликемия (уровень глюкозы > 5,6 ммоль/л) выявлена у 10 (13 %) больных, среди них у 5 (50 %) пациентов отмечалось развитие стероидного СД на фоне лечения хронической РТПХ. Среди остальных больных у 3 (30 %) детей выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у 2 (20 %) выявлен СД-2 с повышением уровня С-пептида.

Дислипидемия и двойная дислипидемия выявлены у 44 (56 %) и 24 (31 %) пациентов соответственно. Гипертриглицеридемия была наиболее частой дислипидемией – наблюдалась у 30 (68 %) больных, гиперхолестеринемия – у 22 (50 %), снижение ЛПВП – у 20 (45 %), повышение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – у 4 (9 %) пациентов. Десятилетняя общая выживаемость (ОВ) при наличии дислипидемии составила 86,4 % ($n = 44$), в случае ее отсутствия – 97,1 % ($n = 34$) (рисунок).

Ожирение выявлено у 11 (14 %) пациентов; из них I степени – у 10 (91 %), II степени – у 1 (9 %) реципиента. Средний возраст больных с ожирением на момент обследования – 10,5 года. Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), метаболический синдром диагностирован у 3 (4 %) пациентов, 1 больная соответствовала критериям IDF, однако на момент обследования ей было меньше 10 лет.

Снижение магния (средний уровень – 0,59 ммоль/л) было выявлено у 30 (38 %) пациентов.

Среди больных, у которых оценивалась активность РААС, у 4 (18 %) и 5 (22 %) реципиентов обнаружены



Десятилетняя ОВ детей и подростков в зависимости от уровня дислипидемии после алло-ТГСК

повышенные показатели ренина (средний уровень – 1,07 нг/мл/ч (0,4–1,6 нг/мл/ч)) и альдостерона (средний уровень – 106 пг/мл/ч (34,8–340,6 пг/мл/ч)) соответственно по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

При проведении статистического анализа выявлена достоверная связь дислипидемии с наличием хронической РТПХ ($p = 0,001$), гипомагниемией ($p = 0,003$), нарушением функции щитовидной железы ($p = 0,007$). Не установлено влияния возраста на момент алло-ТГСК (1–10 vs старше 10 лет), пола, диагноза (онкологический vs неонкологический), режима кондиционирования (миелоаблативный vs РИК), срока наблюдения после алло-ТГСК (1–5 vs более 5 лет) на риск развития дислипидемии.

Обсуждение

Данная работа представляет опыт одного центра в исследовании основных факторов риска, ассоциированных с развитием дислипидемии, метаболического синдрома и эндокринных дисфункций, у детей и подростков в отдаленном периоде после алло-ТГСК. На основании анализа полученных данных мы выявили большое количество отдаленных осложнений, таких как эндокринопатии и дисфункции, связанные с метаболическим синдромом. Более высокий процент дислипидемий, чем в других исследованиях, возможно, связан с наличием у многих пациентов хронической РТПХ (53 % пациентов), которая в случае вовлечения печени приводит к возникновению холестатического гепатита с развитием гиперхолестеринемии. Кроме того, большая часть пациентов с распространенной формой хронической РТПХ получала глюкокортикоиды, которые влияют на метаболизм липидов, приводя к по-

вышению холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, снижению ЛПВП, и ингибиторы кальциневрина, увеличивающие уровень ЛПНП, с этим же, возможно, связан высокий уровень гипомagneмии. С целью коррекции гиперхолестеринемии у пациентов старше 12 лет (5 больных, 11 %) применялись статины, с положительным клиническим ответом и без значимой токсичности.

Низкая частота артериальной гипертензии (10 %) в данном исследовании по сравнению с другими (18 %) [10] может быть объяснена более младшим возрастом пациентов в исследовании (медиана – 11 лет). Наблюдение за пациентами с изолированной дислипидемией/артериальной гипертензией поможет в будущем оценить значение этих осложнений в развитии метаболического синдрома.

Высокая частота эндокринопатий (87 %) – дополнительный фактор, ассоциированный с метаболическими нарушениями у пациентов в позднем периоде после алло-ТГСК. Самым частым осложнением было поражение щитовидной железы (44 %), преимущественно в виде субклинического гипотиреоза. Определенного мнения, должны ли пациенты с этой патологией получать ГЗТ левотироксином, не существует, поскольку в большинстве случаев наблюдается мягкое компенсированное течение со спонтанной ремиссией. В связи с этим наиболее оправданно рекомендовать мониторинг уровня ТТГ, T_4 , T_3 дважды в год и назначение ГЗТ, только если концентрация ТТГ остается высокой или нарастает. Кроме того, лечение левотироксином может индуцировать ранний остеопороз, особенно у женщин с недостаточностью половых гормонов. По данным нашего центра, ГЗТ получали только пациенты с явным клиническим гипотиреозом.

Нарушение роста наблюдали у 13 % пациентов (из которых 60 % – дети с врожденной костномозговой недостаточностью), что в нашем исследовании встречалось реже, чем в других работах (30 % по данным L. Legault et al., 1999) [15], что, скорее всего, обусловлено отсутствием ТОТ в режиме кондиционирования, а также использованием РИК у половины пациентов. При оценке соматотропного гормона его уровень был существенно снижен у пациентов с анемией Фанкони, эти дети в основном имели распространенную форму хронической РТПХ и в течение длительного времени получали глюкокортикостероиды, что является фактором риска снижения скорости линейного роста. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями уровень соматотропного гормона был в пределах нормы.

Метаболический синдром был диагностирован только у 3 (4 %) пациентов, что ниже, чем в других работах [7], и может быть объяснено меньшим возрастом реципиентов, наблюдавшихся в нашем исследовании.

Таким образом, реципиенты после алло-ТГСК находятся в зоне риска развития поздних сердечно-сосуди-

стых осложнений. Патогенез их развития в посттрансплантационном периоде мультифакториальный: помимо общеизвестных факторов риска (дислипидемия, эндокринная патология), большое значение имеет повреждение эндотелия, которое развивается в период проведения режима кондиционирования и усугубляется во время хронической РТПХ. Наряду с семейным анамнезом, отягощенной наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, важное значение приобретают факторы риска *de novo* и, как следствие этого, преждевременный атеросклероз и множественные расстройства метаболизма. Хроническое сочетанное воздействие высокого уровня липидов и глюкозы специфически изменяет экспрессию генов-мишеней. Некоторые из идентифицированных молекулярных мишеней уже известны как факторы, вовлеченные в развитие СД или его осложнений, например, *TCF7* – фактор риска развития СД, *FGF1* – фактор, вовлеченный в ангиогенез и неоангиогенез, и др. [16].

В течение многих лет у пациентов после алло-ТГСК факторы риска кардиоваскулярных осложнений недооценивались, соответственно специфической терапии реципиентам не проводилось. В исследовании N.S. Majhail et al. [17] выявлено, что 25 % пациентов с артериальной гипертензией, 17 % больных с нарушением метаболизма глюкозы и 60 % пациентов с дислипидемией не получали соответствующего лечения. Похожие данные получены в работе A. Rovo et al. [16], где 27 % реципиентов с артериальной гипертензией и 81 % с дислипидемией не лечились.

Основное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений имеет лечение установленных факторов риска. Те рекомендации, которые используются для ведения пациентов в общей популяции, не всегда приемлемы для реципиентов после алло-ТГСК вследствие дополнительного лекарственного взаимодействия и особенностей посттрансплантационного периода. Диета, достаточная физическая активность (ключевые рекомендации для пациентов с избыточной массой тела и артериальной гипертензией) не всегда выполняемы у больных после алло-ТГСК, особенно в условиях распространенной формы хронической РТПХ. Помимо этого, глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина – ведущие препараты для лечения хронической РТПХ – способствуют развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе. Не всегда эти препараты можно отменить или заменить другими медикаментозными воздействиями. Кроме того, существуют лишь ограниченные данные о применении гипогликемических средств *per os* для контроля СД после алло-ТГСК. В дополнение к этому, не все препараты разрешены в педиатрии, например, детям с дислипидемией рекомендовано воздержаться от терапии статинами до достижения возраста 10–18 лет (рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению

дислипидемий). В педиатрической практике для лечения дислипидемий используют секвестранты желчных кислот, фибраты [18]. Однако первая группа препаратов снижает всасывание циклоспорина А в ЖКТ, может способствовать повышению уровня триглицеридов, в связи с этим противопоказана у пациентов с гипертриглицеридемией. Потенциальные побочные эффекты фибратов – холелитиаз, расстройство ЖКТ, поэтому их применение в условиях хронической РТПХ остается дискутабельным. Для лечения гипертриглицеридемии у детей возможно использование ниацина и омега-3 жирных кислот, однако данные об их применении у детей в отдаленном периоде после алло-ТГСК отсутствуют.

Определение показателей активности РААС позволит выявить участие системы в патогенезе поражения миокарда после алло-ТГСК у детей и разработать методы защиты миокарда с помощью лекарств, способных блокировать активность РААС в субклинической

стадии, – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина, прямых ингибиторов ренина.

Для будущих исследований перспективным является более пристальное внимание к проблеме рационального применения сахароснижающих препаратов для кардио- и вазопротекции у пациентов после алло-ТГСК с метаболическими расстройствами [19].

Заключение

Эндокринные дисфункции, дислипидемия и метаболические расстройства являются актуальной проблемой у реципиентов после алло-ТГСК. Мониторинг этих осложнений, создание единого протокола по наблюдению детей и подростков после проведения трансплантации и своевременная коррекция выявленных изменений позволят в будущем избежать тяжелых инвалидизирующих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Zambetti M., Moliterni A., Materazzo C. et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37–43.
- Tichelli A., Bucher C., Rovó A. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463–71.
- Bhatia S., Francisco L., Carter A. et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784–92.
- Rackley C., Schultz K.R., Goldman F.D. et al. Cardiac manifestation of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):773–80.
- Stancheva N., Semenova E., Borovkova A. et al. Structural changes of myocardium and state of RASS in children and adolescence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 38 Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(suppl 1):347.
- Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Козленок А.В. и др. Морфофункциональное состояние миокарда у детей после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Материалы Конгресса гематологов России, 2–4 июля 2012 г. *Гематология и трансфузиология* 2012;3:125. [Markova I.V., Zubarovskaya L.S., Kozlenok A.V. Morphofunctional state of the myocardium in children after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cell. Materials of Congress Russian hematologists, 2–4 July 2012. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;3:125. (In Russ.)].
- Annalaro C., Usardi P., Airaghi L. et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:797–804.
- Taskinen M., Saarinen-Pihkala U.M., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dislipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993–7.
- Gregory J.W. Metabolic disorders. *Endocr Dev* 2009;15:59–76.
- Baker K.S., Armenian S., Bhatia S. Long-term consequences of hematopoietic stem cell transplantation: Current state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S90–6.
- Bajwa R., Skeens M., Garee A. et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant* 2012;16(8):872–8.
- Rovó A., Tichelli A.; Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49:25–34.
- Васюкова О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М., 2013. [Vasyukova O.V. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. М., 2013. (In Russ.)].
- Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. *Diabetes Voice* 2007;52(4):29–32.
- Legault L., Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999;3:60–6.
- Rovó A., Daikelter T., Halter J. et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with HLA-identical sibling donor. *Hematologica* 2011;96:150–5.
- Majhail N.S., Flowers M.E., Ness K.K. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:49–54.
- Туркина Т.И., Шербакова М.Ю. Особенности дислипидемий у детей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(1):65–9. [Turkina T.I., Shcherbakova M.Yu. Dyslipidemia features in children. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011;7(1):65–9. (In Russ.)].
- Vantyghe M., Cornillon J., Decanter C. et al.; Société Française de Thérapie Cellulaire. Management of endocrine-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:162.

Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю. В. Скворцова, Д. Н. Балашов, М. А. Масчан, Л. Н. Шелихова, А. А. Масчан

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

В статье представлена схема мониторинга поздних осложнений у детей после проведения им трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также особенности диспансеризации этих больных, как в специализированных, так и в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства. Приведено краткое описание поздних осложнений, их диагностики и лечения. Данная публикация предназначена для врачей, проводящих различные виды ТГСК, детских онкогематологов, гематологов, иммунологов и педиатров, осуществляющих наблюдение за детьми с онкогематологической и иммунологической патологией на местах, а также для врачей узкой специализации (эндокринологов, невропатологов, окулистов, гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов и др.).

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, дети, диспансеризация, диагностика, лечение, наблюдение

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-50-59

Dynamic follow-up of children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yu. V. Skvortsova, D. N. Balashov, M. A. Maschan, L. N. Shelikhova, A. A. Maschan

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

The article contains the schedule of monitoring of late complications in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), as well as peculiarities of the prophylactic examination of such patients both in specialized and general health facilities at the place of residence. There is a short description of late complications, its diagnostics and treatment. This publication is designed for physicians, carrying out several kinds of HSCT, children oncohematologists, hematologists, immunologists and pediatricians, performing the local follow-up of children, suffering with oncohematologic and immunologic diseases, as well as for medical specialists (endocrinologists, neuropathologist, oculists, gynecologists, cardiologists, gastroenterologists, nephrologists etc.).

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, late complications after hematopoietic stem cell transplantation, children, prophylactic examination, diagnostics, treatment, follow-up

Введение

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является актуальным способом лечения многих заболеваний, ранее приводивших к летальным исходам. Так, вероятность излечения ребенка от тяжелого комбинированного иммунодефицита при условии как можно более ранней ТГСК достигает 90 % [1]. Стало возможным продление жизни и улучшение ее качества пациентам с врожденными нарушениями обмена веществ, такими как мукополисахаридозы, адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия и др. Больные рефрактерными острыми лейкозами получают единственный шанс выйти в ремиссию и выжить благодаря аллореактивно-

му эффекту ТГСК. В последние десятилетия все чаще проводятся альтернативные ТГСК — от неродственных доноров при отсутствии HLA-совместимых сиблингов, гаплоидентичные ТГСК от одного из родителей при неэффективном поиске неродственного донора, стремительно совершенствуются технологии — активно используются осуществление ТГСК с Т- и В-клеточной деплецией трансплантата (например, TCR $\alpha\beta$ - и CD19-деплегция), адаптивная клеточная терапия.

Любая ТГСК — это серьезное вмешательство, показания к которому должны быть строго определены. Последствия проведения высокодозной химиотерапии (ХТ), возникающие в результате токсические эффекты, длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные

реакции, нарушения развития костной ткани, дисфункция эндокринной системы являются неполным перечнем осложнений ТГСК, требующих тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения [2–4]. Ведь кроме цели ТГСК — излечить основное заболевание — нельзя забывать о последующем качестве жизни пациентов.

Все поздние осложнения после ТГСК можно разделить на незлокачественные и злокачественные. К незлокачественным нарушениям относятся множественные токсические и иммунные поражения органов и систем (табл. 1).

Таблица 1. Незлокачественные поздние осложнения ТГСК [1]

Поздние осложнения	Фактор риска → вмешательство
Глаза Катаракта Синдром сухости	Стероиды — хирургическое удаление Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — системное и топическое лечение
Легкие Хронические obstructивные болезни	Хроническая РТПХ, облучение, гипогаммаглобулинемия — системное лечение РТПХ, бронходилататоры
Костная ткань Аваскулярные некрозы Остеопороз	Стероиды, иммуносупрессия — хирургическое лечение Стероиды, ингибиторы кальциневрина, половая дисфункция — заместительная терапия гормонами, кальций, витамин D, бисфосфонаты
Эндокринная система Гипотиреоз Нарушение полового созревания	Облучение, бусульфан — заместительная терапия ПолиХТ, облучение — заместительная терапия

Иммунодефицит

Особо следует отметить состояние глубокого иммунодефицита, возникающее у детей после ТГСК, протекающее на протяжении 6–12 мес, наиболее тяжело в период первых 3–5 мес, и требующее длительной профилактики инфекций [5]. Если в период до +100-го дня после трансплантации преобладает дефект Т-лимфоцитов, отягощаемый развитием РТПХ и ее терапией, что определяет подверженность больных грибковым и вирусным инфекциям, токсоплазменному поражению, риску пневмоцистной пневмонии, в отдаленный период присутствуют селективные дефекты клеточного и гуморального иммунитета [6]. Сохраняется риск грибковых инфекций, для спектра вирусных поражений характерна реактивация вируса *Herpes zoster*. С внедрением новых технологий темпы иммунореконституции значительно увеличились, в связи с чем возникла потребность в изменении сроков и спектра мониторинга.

Хроническая РТПХ создает условия для персистирующего иммунодефицита и развития огромного количества инфекционных эпизодов с различным спектром

возбудителей. Защита от инфекций является основной задачей ведения пациентов в посттрансплантационном периоде [7]. С этой целью больным рекомендуется носить респираторы с НЕРА-фильтрами (прежде всего это защита дыхательных путей от колонизации плесневыми грибами), избегать контактов с больными респираторными заболеваниями, особенно высококонтагиозными вирусными инфекциями, избегать участков ремонтных работ, контактов с домашними животными, купания в общественных водоемах. Важным и зачастую сложным для детей моментом является соблюдение правильного режима питания с исключением опасных в силу контаминации грибами и бактериями продуктов. Абсолютно запрещается употребление в пищу орехов, семечек, свежих овощей, зелени, морепродуктов, молочнокислых продуктов с живыми бактериями, сырокопченых изделий, чая в пакетиках, специй, цитрусовых. Важно соблюдение элементарных требований гигиены и проживание в помещении с адекватными санитарными условиями (наличие такового определяет возможность выписки ребенка из стационара). С медикаментозной точки зрения необходим длительный прием препаратов с целью профилактики бактериальных, грибковых, вирусных инфекций и пневмоцистной пневмонии — антибиотика широкого спектра действия против пневмококка (функциональный аспленизм после ТГСК определяет высокий риск пневмококковой инфекции и необходимость длительной ее профилактики), флуконазола (вориконазола при высоком риске инвазивного аспергиллеза), ацикловира (валацикловира), бисептола. Отмена профилактического приема вышеназванных препаратов, кроме антибиотика, производится при достижении определенного уровня CD3-лимфоцитов (в среднем 200/мкл). В случае наличия хронической РТПХ прием осуществляется очень длительно, порой пожизненно [8]. Важно также своевременное проведение заместительных трансфузий иммуноглобулинов [9]. Всем пациентам, перенесшим ТГСК, абсолютно показано осуществление полной схемы вакцинации специальными аттенуированными вакцинами [10, 11]. Использование обычных, особенно живых вакцин, может быть смертельно опасным.

В схему вакцинации включены препараты, представленные в табл. 2.

Только при создании надежного антипневмококкового иммунитета возможно прекращение приема антибиотиков.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Под РТПХ понимается следствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками реципиента. Хроническая РТПХ — мультисистемное алло- и аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, по-

Таблица 2. Схема вакцинопрофилактики после ТГСК

Срок от начала вакцинации	Серологическое исследование	Проведение вакцинации
0	+	Пентаксим (дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гемофильная палочка) V № 1, № 2, № 3 с интервалом 1 мес
+ 3 мес	+	Гепатит В V № 1 Превенар V № 1
+ 4 мес	+	Гепатит В V № 2 Превенар V № 2
+ 9 мес	+	Гепатит В V № 3 Превенар V № 3
+ 12 мес	+	Пневмо-23 V № 1, VZV Варивакс V № 1 Корь-краснуха-паротит V № 1
+ 14 мес	+	Пентаксим R № 1
+ 18 мес	+	Корь-краснуха-паротит V № 2
+ 24 мес	+	Пневмо-23 R № 1 VZV Варивакс R № 1

ражением и нарушением функции органов. Ее встречаемость составляет 25–80 % на протяжении первых 2 лет после ТГСК, а 5-летняя общая выживаемость при экстенсивных формах данного осложнения не превышает 40 %. Диагноз хронической РТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием [12–14]. Некоторые исследователи расценивают хроническую РТПХ как позднюю фазу острой, возникшую в результате распознавания минорных антигенов. Другие считают ее преимущественно аутоиммунным процессом [15, 16]. В результате экспериментальных и клинических исследований хронической РТПХ показано развитие атрофии тимуса, деплеции лимфоцитов, потери тимическим эпителием секреторной функции [16]. Потеря функций тимуса с возрастом или его повреждение может отвечать за возникновение аутореактивности. В дополнение к HLA-совместимости факторами высокого риска развития хронической РТПХ являются наличие в анамнезе острой РТПХ и более старший возраст пациента [17]. Доказано увеличение риска хронической РТПХ при трансплантации стволовых клеток периферической крови в отличие от трансплантации костного мозга: 67 % против 54 % соответственно [17]. Это может быть обусловлено пересадкой значительно больших доз зрелых иммунокомпетентных Т-клеток. Клинические проявления хронической РТПХ чрезвычайно многообразны [18]. Ранняя фаза поражения кожи напоминает плоский лишай. Повреждения могут быть плоскими или выступающими, варьируют от полигональных

папул до более типичных высыпаний. В более поздней фазе наблюдается развитие пойкилодермы. Генерализованная склеродерма может привести к формированию контрактур суставов и ограничению движений. Нередко развивается алоpecia и происходит потеря ногтевых пластинок. Улучшение роста волос и возобновление функций потовых желез обычно свидетельствуют об улучшении в течении заболевания. Офтальмологические симптомы хронической РТПХ включают жжение, ощущение раздражения, фотофобию и боли в глазах. Даже в отсутствие клинических симптомов необходимо проверять сухость конъюнктивы и начинать заместительную терапию искусственной слезой по показаниям [18]. Сухость в полости рта, чувствительность к приему кислой или острой пищи, нарастающие болевые ощущения, возникающие спустя 100 дней после трансплантации, также свидетельствуют в пользу развития хронической РТПХ [19]. Дисфагия, боль, постепенная потеря массы тела – симптомы хронической РТПХ с поражением пищевода [20]. Первичные проявления хронической РТПХ могут имитировать прогрессирующий системный склероз, системную красную волчанку, плоский лишай, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит и первичный билиарный цирроз. Отличительным признаком является редкое вовлечение в процесс пищевода и почек, столь характерное для множества аутоиммунных заболеваний. Для адекватной диагностики и исключения другой патологии целесообразно проведение дополнительных исследований, из которых особое значение отводится биопсии кожи и слизистых (табл. 3).

Таблица 3. Способы дополнительной диагностики хронической РТПХ

Исследования	Вид нарушения
Биопсия кожи	Эозинофильные тельца, базальные вакуоли
Биопсия слизистой рта	Мукозит, сиалоаденит, наличие IgA на плазмочитах
Тест Ширмера	≤ 5 мм влажности
Исследование в щелевой лампе	Зернистость роговицы
Функциональные печеночные тесты	Повышение билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, трансаминаз
Функциональные легочные тесты	Функциональный объем выдоха и функциональная жизненная емкость легких снижены, снижение средней силы выдоха
Рекомендации при наличии симптомов	
Фиброгастродуоденоскопия	Стриктуры, «паутина»
Рентгенография с барием	Эрозивный эзофагит
Колоноскопия с биопсией	Дегенерация желез, фиброз собственной пластины, субмукозы и серозы

К прогностически неблагоприятным признакам хронической РТПХ относятся тромбоцитопения менее 100 тыс/мкл, вовлечение более 50 % кожи, потеря массы тела более 10 % за 1 мес. Правильная тактика в отношении хронической РТПХ базируется на следующем: 1) ранняя диагностика инициальных проявлений и постановка диагноза; 2) оценка выраженности, направленности РТПХ и ответа на терапию; 3) влияние на выживаемость и качество жизни [21]. В терапии хронической РТПХ используются ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А (CsA) или такролимус (програф) в терапевтической концентрации в комбинации с преднизолоном в дозе 1 мг/кг с постепенной отменой после разрешения симптомов (длительность отмены — минимум 6 нед) [18]. Хроническая РТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов. В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствия клинического улучшения через 1 мес от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1 мг/кг/сут через 2 мес терапии целесообразно применение микофенолата мофетила (ММФ, селлсепт) в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии. При наличии прогностически неблагоприятных симптомов (поражение более 50 % кожных покровов, наличие лейкоплакии, тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл, повышения билирубина выше 30 мкмоль/л) обязательно изначальное проведение тройной иммуносупрессии (стероиды, CsA, ММФ). Во всех случаях комбинированной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес. При прогрессировании симптомов на фоне тройной иммуносупрессии возможна замена CsA на такролимус либо добавление сиролимуса. Изолированное поражение кожи является показанием к проведению экстракорпорального фотофереза [22]. При бронхо-облитерирующем поражении легких в терапии используется комбинированная иммуносупрессия с добавлением этанерцепта либо инфликсимаба, делагила, низких доз метотрексата. При массивном поражении соединительной ткани проводится дополнительная терапия мегадозами трентала, неотигазоном, вазaproстаном. Перспективным представляется использование ультрафиолетового облучения кожи после приема внутрь псоралена (PUVA) в случае локализованной кожной формы хронической РТПХ и экстракорпорального фотофереза — при развитии экстенсивного поражения. Наличие фасциита и поражения слизистых пищевода служит показанием к проведению торакоабдоминального облучения в дозе 1 Гр [23]. Лечение хронической РТПХ в совокупности с полной сопроводительной терапией чрезвычайно важно, так как данное осложнение оказывает решающее влияние на трансплантат-ассоциированную смертность, рост и развитие детей, функциональный статус и трудоспособность [24].

Эндокринные нарушения

Эндокринная дисфункция после ТГСК может являться следствием основного заболевания, предшествующего лечению или кондиционирования [25].

Возникающие нарушения многообразны и делятся на первичные и вторичные, вовлекающие гипоталамо-гипофизарную ось. Наиболее частое осложнение — дисфункция щитовидной железы, возникающая у 5–25 % пациентов после ТГСК [26]. Различают 3 вида нарушений: 1) компенсированный гипотиреоз (не всегда требует медикаментозной коррекции); 2) первичный или центральный гипотиреоз (показано лечение L-тироксина); 3) аутоиммунные заболевания (тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса).

Нарушение функции надпочечников обусловлено проведением терапии стероидами и требует заместительного лечения.

Недостаточность половых гормонов является частым поздним осложнением вследствие проведения предшествующей ТГСК высокодозной ХТ, а иногда и тотального облучения тела [24]. Наиболее частый механизм нарушения — гипергонадотропный гипогонадизм. Герминальный эпителий яичек мальчиков, где происходит сперматогенез, более подвержен воздействию ХТ. Однако у большинства юношей не требуется заместительного лечения тестостероном, они сохраняют половую активность, либидо, эрекцию и эякуляцию. Яичники девочек также существенно страдают в результате ХТ и лучевой терапии. Наиболее гонадотоксичным препаратом в отношении овариогенеза является бусульфан, в меньшей степени — циклофосфан [27]. Большинство девушек нуждается в заместительной гормональной терапии с целью восстановления нормального менструального цикла и минерализации костной ткани. Вследствие половой дисфункции и риска развития ранней менопаузы девочки должны тщательно и регулярно обследоваться гинекологом. В целом гипогонадизм развивается у 70 % детей после ТГСК [1]. Период пубертата протекает более благоприятно у мальчиков. При отсутствии признаков полового созревания в 13–14 лет целесообразно начать заместительную гормональную терапию. Фертильность после ТГСК резко снижена. Однако в 2 % случаев описано развитие нормальной беременности (при ТГСК по поводу приобретенной апластической анемии вероятность деторождения существенно выше). При использовании в режиме кондиционирования бусульфана и циклофосфана либо при проведении тотального облучения тела развивается глубокий дефицит половых гормонов с отсутствием фертильности [1].

Дефицит гормона роста развивается у 20–70 % детей, получивших тотальное облучение тела или высокие дозы циклофосфамида в составе кондиционирования. Необходимость заместительной терапии гонадотропным гормоном может рассматриваться через 2 года после ТГСК по индивидуальным показаниям [28].

Поражение легких

Отдаленные последствия со стороны легких включают в себя: рестриктивные заболевания легких, которые могут развиваться спустя 3–6 мес после ТГСК и имеют благоприятный прогноз; хронические обструктивные заболевания легких, возникающие у 20 % пациентов, ассоциированные с хронической РТПХ, предшествующим тотальным облучением тела, гипогаммаглобулинемией и инфекциями, с высокой частотой летальных исходов; поздние легочные синдромы вне связи с инфекционными агентами – облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальная пневмония [29]. Облитерирующий бронхолит – наиболее частый бронхообструктивный синдром после ТГСК, встречается у 2–14 % детей и приводит к смерти в 50 % случаев [30]. Это осложнение ассоциировано с развитием хронической РТПХ и низкими уровнями иммуноглобулинов. Симптомы неспецифичны и могут быть представлены сухим кашлем, одышкой, периодическими хрипами в легких. Рентгенологически выявляются участки консолидации разного размера, при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) – обструктивные нарушения. Наиболее достоверным исследованием является компьютерная томография (КТ). Лечение включает в себя иммуносупрессивную терапию (ИСТ), зачастую с использованием стероидов, бронходилататоры, антибактериальную терапию, заместительные трансфузии иммуноглобулинов.

Хронические неинфекционные осложнения со стороны легких (облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией и др.) требуют отдельного мониторинга и тщательного наблюдения, так как исходом может стать развитие фиброза легких с последующей инвалидизацией и летальным исходом [31].

Офтальмологические осложнения

Осложнения со стороны глаз являются частыми и отражают вовлечение переднего или заднего отрезков глазного яблока. У больных развиваются микроваскулярная ретинопатия, отек диска зрительного нерва, геморрагические осложнения и инфекционные ретиниты. В течение первых 120 дней после ТГСК возможно развитие грибкового поражения, в то время как вирусные и токсоплазменные ретиниты случаются гораздо позже. В последние годы актуальность приобрели цитомегаловирусные хориоретиниты, особенно у пациентов с врожденными иммунодефицитами после проведения аллогенной ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплецией трансплантата. Это требует более регулярного мониторинга глазного дна окулистами (желательно не реже чем каждые 10 дней). Задние субкапсулярные катаракты являются наиболее частым офтальмологическим осложнением ТГСК, особенно при использовании длитель-

ной терапии стероидами [32]. Единственный способ их лечения – хирургическое удаление. Синдром сухости конъюнктивы [33] зачастую представляет собой лишь часть симптомокомплекса при хронической РТПХ с наличием ксеростомии, вагинита, сухости кожи. Он опасен в плане развития корнеальных дефектов вплоть до глубоких эрозий с возможностью инфицирования. Поэтому важно своевременное начало терапии с использованием искусственной слезы и топических стероидов.

Патология костной ткани

Нарушение метаболизма костной ткани после ТГСК приводит к развитию остеопороза, а иногда и асептических некрозов (АСН) костей [34]. Факторами риска развития остеопороза являются длительная терапия стероидами, применение CsA или такролимуса, дефицит витамина D и кальция, дефицит женских половых гормонов [24]. Атравматичные переломы происходят у 10 % пациентов. Денситометрия позволяет оценить степень разрежения костной ткани и необходимость соответствующей терапии. Частота возникновения аваскулярных некрозов составляет от 4 до 10 %. Средние сроки развития данного осложнения – 18 мес после ТГСК. Наиболее ранним и зачастую единственным симптомом является боль при движениях. Для диагностики используются рентгенологическое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ). Наиболее часто поражены головки бедренных костей – в 80 %, с билатеральным поражением в 60 % случаев. Среди терапевтических возможностей рассматриваются использование имплантатов, введение в пораженный участок стволовых клеток реципиента и хирургическое протезирование.

Другие нарушения

Вследствие токсических эффектов полиХТ, предшествующей ТГСК, у детей могут отмечаться нарушения функции различных органов и систем.

Поздние нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включают в себя застойную сердечную недостаточность, аритмии, кардиомиопатию, болезни перикарда и клапанов, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка. Рекомендуются проведение длительного амбулаторного наблюдения кардиологом.

Поражение печени может быть следствием токсических эффектов, хронической РТПХ, гемосидероза, а также инфекционного поражения.

Среди патологий мочевыделительной системы наиболее характерно развитие нефропатии (в том числе вирус-индуцированной), нефросклероза, нефротоксичности препаратов, геморрагического цистита и его последствий, пузырно-мочеточникового рефлюкса. В последнее время нередко стали встречаться и иммунные гломерулонефриты.

Весьма часты нарушения со стороны полости рта, требующие консультации и наблюдения стоматологом, — патология дентина, микродонтия, гипоплазия эмали.

Нейропсихологические последствия ТГСК изучены недостаточно. Известно, что их наибольший эффект на когнитивные функции выражен у детей, перенесших ТГСК в возрасте до 3 лет. Многие дети испытывают дефицит концентрации внимания, памяти, работоспособности, нарушения адаптации в коллективе. В подростковом возрасте у некоторых возникают суицидальные намерения. Поэтому работа психолога представляется чрезвычайно важной для ликвидации последствий травмирующего воздействия заболевания и его лечения на детскую психику.

Вторичные неоплазии

К злокачественным осложнениям после ТГСК относятся вторичные опухоли, которые можно разделить на 3 группы — лейкозы, лимфомы и солидные опухоли. Факторы риска их развития представлены в табл. 4.

Надо отметить, что у детей на протяжении 4,5 года после ТГСК риск развития вторичных опухолей выше в 36 раз по сравнению со здоровой популяцией (в 5 раз выше, чем у подростков и взрослых). Пациентами наиболее высокого риска являются больные анемией Фанкони, при наблюдении которых необходима максимальная

Таблица 4. Факторы риска развития вторичных злокачественных заболеваний у детей после ТГСК [1]

Фактор риска	Вторичные опухоли
Тотальное облучение тела	Меланома, опухоли щитовидной железы, центральной нервной системы
Ограниченное облучение	Карциномы головы и шеи
T-клеточная деплеция	Меланома, лимфопролиферативный синдром (ЛПС)
Хроническая РТПХ	Карциномы головы, шеи, кожи
HLA-различия	ЛПС
Применение антилимфоцитарного глобулина, антител против CD3	ЛПС
Острая РТПХ	ЛПС
Онкогенные вирусы	ЛПС, карциномы головы и шеи

настороженность в отношении развития злокачественных заболеваний, особенно кожи и полости рта.

Наблюдение детей после ТГСК должно быть регулярным и полноценным. Чрезвычайно важно привлечение всех специалистов для своевременной оценки и быстрой коррекции нарушений. Частота мониторинга и спектр необходимых исследований представлены в табл. 5 и 6.

В случае течения хронической РТПХ или наличия смешанного химеризма в динамике кратность и особенности мониторинга устанавливаются индивидуально.

Таблица 5. Диспансеризация детей после классической ТГСК (без проведения T-клеточной деплеции)

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий—четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I—II	III—IV	
Педиатр	1 раз в месяц			×	×	×	×	×	×	×	×
Гематолог	По показаниям, с 90-го по 120-й дни — не реже 1 раза в месяц			×	×	×	×	×	×	×	×
Общий анализ крови	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед			1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, трансаминазы, электролиты)	1 раз в неделю			1 раз в 2 нед	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×
Гаптоглобин, шизоциты, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	На фоне ИСТ — 1 раз в неделю, с 90-го по 120-й дни — 1 раз в 2 нед			1 раз в месяц	1 раз в 2 мес	×	×	×	×	×	×
Концентрация CsA или та-кролимуса в сыворотке крови	1 раз в неделю				При продолжении приема — еженедельно, при стабильной концентрации — 1 раз в месяц						
Иммуноглобулины сыворотки крови	1 раз в месяц, при диарее и тяжелых инфекциях — 1 раз в 2 нед					×	×	×	×	По показаниям	
PCR-CMV, EBV (по показаниям ADV и др.) — см. протокол	1 раз в 1—2 нед		1 раз в 2—4 нед		×	×	По показаниям		По показаниям		По показаниям

Окончание табл. 5

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий–четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I–II	III–IV	
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×	×	1 раз в год и при лихорадке		По показаниям
Электрокардиограмма (ЭКГ)	×	×	×	×	×	×	×	×	×		По показаниям
ФВД	×	×	×	×	×		×		1 раз в год		1 раз в год
Эхокардиограмма (ЭхоКГ)	×	×	×	×	×		×		×	×	По показаниям
PCR-HBV, HCV (HbsAg, анти-HCV)		×		×	По показаниям						
Гормональный скрининг	×		×		1 раз в год						
Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости	×	×	×	×	×		×		По показаниям		
Эндокринолог, гинеколог		×		×		×		×		×	По показаниям
Кардиолог	×		По показаниям		×		×		×		×
Невропатолог	×		×		×		×		×		×
Окулист	×		×		×		×		×		×
Стоматолог	×		×		×		×		×		×
Психолог	×				×				×		По показаниям
Реабилитолог	×		×		×		×		×		По показаниям
Миелограмма	Первые полгода – 1 раз в месяц, вторые полгода – 1 раз в 3 мес, 2-й год и далее – по показаниям										
Люмбальная пункция	По показаниям										
Химеризм (см. протокол)	1 раз в месяц для злокачественных, 1 раз в 3 мес для незлокачественных		1 раз в 3 мес для злокачественных, 1 раз в 6 мес для незлокачественных		По показаниям						
Имунофенотипирование (см. протокол)	Дни анализа – 90, 180, 360-й; панель – CD3, 3/4, 3/8, 19, 56										
КТ органов грудной клетки	×		×		По показаниям, при хронической РТПХ 1 раз в 3–6 мес				По показаниям		По показаниям
УЗИ щитовидной железы		×		×	×				×		×
МРТ головы	×				По показаниям				По показаниям		По показаниям
Денситометрия костей, МРТ тазобедренных суставов	При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				По показаниям		По показаниям

Таблица 6. Диспансеризация детей после аллогенной ТКСК с проведением T- и B-клеточной деплеции (TCR $\alpha\beta$ и CD19)

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий–четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I–II	III–IV	I–IV
Педиатр	1 раз в месяц		×	×	×	×	×	×	×	×	×
Гематолог	По показаниям, с 90-го по 120-й дни – не реже 1 раза в месяц		×	×	×	×	×	×	×	×	×
Общий анализ крови	1 раз в неделю	1 раз в 2 нед			1 раз в месяц		×	×	×	×	×
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, трансаминазы, электролиты)	1 раз в неделю			1 раз в 2 нед		1 раз в месяц		×	×	×	×
Гаптоглобин, шизоциты, ЛДГ	На фоне ИСТ – 1 раз в неделю, с 90-го по 120-й дни – 1 раз в месяц			×	×	×	×	×	×	По показаниям	
Концентрация CsA или такролимуса в сыворотке крови	1 раз в неделю				При продолжении приема – еженедельно, при стабильной концентрации – 1 раз в месяц						
Иммуноглобулины сыворотки крови	1 раз в месяц, при диарее и тяжелых инфекциях – 1 раз в 2 нед						×	×	×	×	По показаниям
PCR-CMV, EBV (по показаниям ADV и др.) – см. протокол	1 раз в неделю		1 раз в 2 нед до CD3 > 200/мкл		По показаниям		По показаниям		По показаниям		По показаниям
Общий анализ мочи	1 раз в месяц	×	×	×	×	×	×	×	1 раз в год и при лихорадке		По показаниям
ЭКГ	×	×	×	×	×	×	×	×	×		По показаниям
ФВД	×	×	×	×	×	×	×	×	1 раз в год		1 раз в год
ЭхоКГ	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	По показаниям
PCR-HBV, HCV (HbsAg, анти-HCV)	×	×	×	×	По показаниям						
Гормональный скрининг	×	×	×	×	1 раз в год						
УЗИ брюшной полости	×	×	×	×	×	×	×	×	По показаниям		
Эндокринолог, гинеколог	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	По показаниям
Кардиолог	×	По показаниям			×	×	×	×	×	×	×
Невропатолог	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Окулист	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Стоматолог	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Психолог	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	По показаниям

Окончание табл. 6

Обследования	Первый год, кварталы				Второй год, кварталы				Третий–четвертый годы, кварталы		Свыше 5 лет
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I–II	III–IV	I–IV
Реабилитолог	×		×		×		×		×		По показаниям
Миелограмма	Первые полгода – 1 раз в месяц, вторые полгода – 1 раз в 3 мес, 2-й год и далее – по показаниям										
Люмбальная пункция	По показаниям										
Химеризм (см. протокол)	1 раз в месяц для злокачественных, 1 раз в 3 мес для незлокачественных		1 раз в 3 мес для злокачественных, 1 раз в 6 мес для незлокачественных		По показаниям						
Имунофенотипирование (см. протокол)	Дни анализа – 30, 60, 90, 180, 360-й (если на 90-й нет CD3 < 200/мкл, то на 120-й); панель – 3/4/8/19/56/ab/gd/45RA/197/31Treg				По показаниям						
КТ органов грудной клетки	×		×		По показаниям, при хронической РТПХ – 1 раз в 3–6 мес				По показаниям	По показаниям	
УЗИ щитовидной железы		×		×	×				×	×	
МРТ головы	×				По показаниям				По показаниям	По показаниям	
Денситометрия костей, МРТ тазобедренных суставов	При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				При ИСТ – 1 раз в 6 мес, при наличии АСН – 1 раз в 6 мес				По показаниям	По показаниям	

Выводы

Только комплексная работа всех специалистов со своевременной и правильной оценкой симптомов и результатов обследования позволит больным, перенесшим

ТГСК и победившим основное заболевание, избежать инвалидизации в поздние сроки после трансплантации, вовремя исправить нарушения, улучшить качество жизни и адаптацию в обществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. The revised 2012 Edition. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (eds.).
2. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Copyright 2008© Children's Oncology Group. www.survivorshipguidelines.org. Version 3. October 2008.
3. NCT Quick Reference Guidelines. Transplant Consultation and Posttransplant Care. Long-term survival guidelines. National Marrow Donor Program. June 2013.
4. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). Co-published in Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(3):337–41; and Hematol Oncol Stem Cell Ther 2012;5(1):1–30.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 909 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: Medical Information Agency, 2003. 909 pp. (In Russ.)].
6. Storek J., Joseph A., Espino G. et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. Blood 2001;98(13):3505–12.
7. Styczynski J., Gil L. EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. Bone Marrow Transplant 2008;42:S77–81.
8. Kulkarni S., Powles R., Treleaven J. et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood 2000;95(12):3683–6.
9. Sokos D.R., Berger M., Lazarus H. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8(3):117–30.
10. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus

- vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):625–34.
11. Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H. et al. Vaccination of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521–6.
12. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945–56.
13. Socie G. Chronic GVHD: a new risk score? *Blood* 2011;117(24):6408–9.
14. Pavletic S., Lee S., Socie G., Vogelsang G. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(10):645–51.
15. Sullivan K.M. Graft-versus-Host disease. In: *Bone marrow transplantation*; Forman S.J., Blume K.G., Thomas E.D. (eds.). Blackwell Scientific Publications: Boston, 1994. Pp. 339–362.
16. Zecca M., Prete A., Rondelli R. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100(4):1192–200.
17. Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:2459–64.
18. Vogelsang G.B. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004;125:435–54.
19. Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H. et al. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med* 1984;144:1591–5.
20. Akpek G., Chinratanalab W., Lee L. et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:46–51.
21. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M. et al. Chronic graft-versus-host disease. New York: American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2003.
22. Greinix H.T., Socie G., Bacigalupo A. et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(4):265–73.
23. Robin M., Guardiola P., Girinsky T. et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2005;80(5):634–42.
24. Syrjala K.L., Langer S.L., Abrams J.R. et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6596–606.
25. Cohen A., Békássy A.N., Gaiero A. et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S43–8.
26. Faraci M., Barra S., Cohen A. et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1568–75.
27. Salooja N., Szydlo R.M., Socie G. et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001;358:271–6.
28. Brennan B.M., Shalet S.M. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58–66.
29. Patriarca F., Skert C., Bonifazi F. et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(9):1268–72.
30. Palmas A., Tefferi A., Myers J.L. et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680–7.
31. Faraci M., Békássy A.N., De Fazio V. et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S49–57.
32. Tichelli A., Gratwohl A., Egger T. et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1175–80.
33. Tichelli A., Duell T., Weiss M. et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group or Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):1105–11.
34. Socie G., Cahn J.Y., Carmelo J. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). *Br J Haematol* 1997;97(4):865–70.

Первичное резистентное течение и рецидивы лимфомы Ходжкина. Предотвратимые потери при «самом излечимом» гемобластозе

Н. В. Жуков^{1,2}

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

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

Контакты: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

В отличие от большинства злокачественных опухолей при лимфоме Ходжкина (ЛХ) возможность излечения сохраняется и у больных, опухоли которых не ответили на терапию 1-й линии (первичная резистентность или рецидив заболевания). В настоящее время стандартным методом лечения этих пациентов является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ). Однако в РФ этот метод лечения используется значительно реже, чем в развитых странах мира, что обусловлено дефицитом доступных трансплантационных мощностей. Невозможность проведения ТКПГ всем пациентам, нуждающимся в ней, негативно сказывается на общей результативности лечения ЛХ, что требует поиска факторов, позволяющих оптимизировать отбор больных для выполнения ТКПГ. Однако анализ результатов зарубежных и отечественных исследований свидетельствует о том, что единственным фактором, позволяющим адекватно проводить отбор больных на проведение ТКПГ, является ответ опухоли на индукционную терапию (пациенты, находящиеся вне состояния ремиссии, получать ТКПГ не должны). Остальные факторы (вариант течения болезни, проведение терапии 2-й линии в анамнезе) не обладают достаточной степенью надежности для принятия решения об отказе в выполнении ТКПГ. Таким образом, все пациенты, у которых в результате проведения индукционной терапии достигнута ремиссия, должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ, а единственным способом предотвращения гибели больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ в РФ является увеличение трансплантационной активности (количества трансплантационных центров).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, первично-резистентное течение, высокодозная химиотерапия, трансплантация клеток предшественников гемопоэза

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-60-71

Primary resistant course and recurrence of the Hodgkin's lymphoma. Preventable losses at "most recoverable" hemoblastosis

N. V. Zhukov^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

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

Not like most malignant tumors, with Hodgkin's lymphoma (HL) the possibility of curing remains at patients, which tumors did not respond to the 1st line therapy (primary resistance or disease recurrence). Nowadays the standard method of treatment of these patients is the high-dose chemotherapy with transplantation of autologous cells of hemopoiesis precursors (TCHP). Anyway, in the RF this treatment method is used much less often than in developed world countries, what is stipulated by the deficit of available transplantation facilities. The impossibility of TCHP administration to all patients, who need it, has a negative impact on the total effectiveness of the HL treatment, requiring to look for factors, allowing to optimize the selection of patients for TCHP. Anyway, the analysis of results of foreign and national research shows, that the only factor, allowing to adequately select patients for TCHP, is the tumor response for the induction therapy (patients off remission should not receive TCHP). Other factors (treatment option, 2nd line therapy in the anamnesis) are not reliable enough to make decision to refuse to perform TCHP. So, all patients, obtaining remission due to the induction therapy, should be considered as candidates for TCHP, and the only method to prevent the peril of patients with recurrences and primary resistant HL course in the RF is the increase of the transplantation activity (number of transplantation centers).

Key words: Hodgkin's lymphoma, recurrence, primary resistant course, high-dose chemotherapy, transplantation of hemopoiesis precursor cells

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) входит в очень немногочисленную до сих пор группу злокачественных новообразований, при которых химиотерапия (ХТ) оказалась способна излечивать большинство больных. Пока при большинстве солидных опухолей и многих гемобластозах онкологи и гематологи с переменным успехом боролись (и продолжают бороться) за дополнительные месяцы выживаемости и проценты ремиссий, созданный в 60-х годах прошлого века режим МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) позволил добиться излечения более чем половины больных ЛХ [1]. Достигнутый успех получил свое развитие, и в настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику эффективных программ терапии 1-й линии удается излечить до 90–95 % больных с ранними стадиями заболевания (I–II стадии) и до 80 % больных распространенной ЛХ (III–IV стадии) [2, 3]. Более того, в отличие от большинства злокачественных опухолей, при ЛХ возможность излечения сохраняется и у пациентов, опухоли которых не ответили на терапию 1-й линии (первичная резистентность или рецидив заболевания) [4].

Все это обеспечивает прекрасные общие результаты лечения ЛХ в развитых странах мира. Долговременная общая выживаемость (ОВ) больных по результатам современных исследований превышает 90 % [3, 5], что подтверждается и данными популяционной статистики: так, например, в США соотношение вновь выявленных и умерших за год больных ЛХ составляет 9:1 [6]. Это, к сожалению, разительно отличается от статистики в РФ, где соотношение заболевших и умерших за год больных ЛХ составляет 3:1 (в 2009 г. диагноз «лимфома Ходжкина» был впервые установлен у 3149 человек, а умерло 1044 больных) [7]. С учетом того, что современные режимы 1-й линии освоены отечественными гематологами и активно применяются на территории РФ [8, 9], наиболее вероятно, что причиной смерти большинства больных является ЛХ, не ответившая на терапию 1-й линии, или рецидивы заболевания [8]. Таким образом, неадекватная «терапия спасения» обуславливает ежегодно около 500–700 потенциально предотвратимых смертей больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, многие из которых находятся в молодом, трудоспособном возрасте.

После неудачи 1-й линии терапии (рецидив или первичная резистентность) излечение больных ЛХ потенциально может быть достигнуто при использовании различных подходов [4].

1. Лучевая терапия (в качестве самостоятельного метода лечения применяется в особых клинических ситуациях).

2. ХТ 2-й линии — использование более интенсивных режимов ХТ, содержащих цитостатики, активные при ЛХ и не входившие в режимы терапии 1-й линии.

3. Высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ).

После публикации результатов 2 рандомизированных исследований, показавших преимущество ТКПГ перед терапией 2-й линии, в развитых странах мира ТКПГ стала терапией выбора у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ [10–12].

В первом из исследований, проведенном группой BNLI (British National Lymphoma Investigation), 40 пациентов с первично-резистентным течением или рецидивами ЛХ были рандомизированы на получение ТКПГ с режимом кондиционирования BEAM (кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид) или интенсивной ХТ 2-й линии по схеме mini-BEAM (те же цитостатики, но в меньших дозах). Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) больных, получивших ТКПГ, составила 53 % против 10 % в группе, получившей терапию 2-й линии ($p = 0,025$) [13]. В более позднем исследовании GHSG/EBMT (German Hodgkin Study Group и European Group for Blood and Marrow Transplantation) больные, достигшие как минимум частичной ремиссии после проведения 2 циклов dexa-BEAM, распределялись на получение 2 дополнительных циклов dexa-BEAM ($n = 56$) или ТКПГ с использованием режима кондиционирования BEAM ($n = 61$). Трехлетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (freedom from treatment failure — FFTF), составила 55 % в группе, получившей ТКПГ, против 34 % в группе, получившей 2 дополнительных курса dexa-BEAM ($p = 0,019$) [14]. Различия в FFTF сохранились и при большем периоде наблюдения за больными: 7-летняя FFTF составила 49 % в группе ТКПГ против 32 % в контрольной группе ($p = 0,02$) [15].

По данным регистра Европейской организации по трансплантации костного мозга (EBMT), в странах Евросоюза при ЛХ проводится около 2500 ТКПГ в год [16]. Однако подобный подход могут позволить себе лишь страны, обладающие достаточными трансплантационными мощностями для выполнения ТКПГ всем нуждающимся. Даже для достижения среднего показателя трансплантационной активности стран, вошедших в регистр EBMT (151 аутологичная ТКПГ на 10 млн населения в год) [16], в РФ необходимо было бы осуществлять более 2100 аутологичных ТКПГ ежегодно. В настоящее время в РФ выполняется менее 1000 ТКПГ всех типов в год, и менее 100 из них — при ЛХ.

Безусловно, оптимальным решением стало бы обеспечение страны достаточным количеством трансплантационных центров. Однако существующая экономическая ситуация вряд ли позволит реализовать подобный вариант решения проблемы, что ставит врачей перед необходимостью осуществлять отбор пациентов на проведение ТКПГ.

Лучшим подходом является отбор больных на лечение с учетом возможности достижения максималь-

ного выигрыша от проведения ТКПГ. Однако, к сожалению, единообразных критериев, позволяющих с уверенностью принять решение о целесообразности (или нецелесообразности) выполнения ТКПГ, не существует. Зарубежными рекомендациями предусматривается проведение ТКПГ всем пациентам с первично-резистентным течением и рецидивами ЛХ, в случае подтверждения сохраняющейся химиочувствительности опухоли (достижение ремиссии в результате проведения индукционной терапии 2-й линии) и получения достаточного для трансплантации количества гемопоэтического материала. Относительная редкость ЛХ (и еще большая редкость неудач 1-й линии лечения, требующих выполнения ТКПГ), а также значимая вариабельность клинических ситуаций (вариант течения болезни, режим предшествующей терапии, чувствительность опухоли к индукционной терапии, биологические особенности и распространенность опухоли и т. д.) затрудняют проведение и интерпретацию больших рандомизированных исследований, посвященных отдельным аспектам выполнения ТКПГ. Наиболее часто в качестве факторов, определяющих потенциальную эффективность ТКПГ при ЛХ, называют вариант течения болезни (рецидив или первично-резистентное течение) и ответ на индукционную терапию (достижение ремиссии перед ТКПГ). Однако являются ли эти факторы достаточно надежными для принятия решения о целесообразности (или, наоборот, о нецелесообразности) проведения ТКПГ? Результаты имеющихся исследований в этой области оказались достаточно противоречивы.

Вариант течения болезни как фактор отбора больных для проведения трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Трансплантация аутологичных клеток предшественников гемопоэза при первом химиочувствительном рецидиве лимфомы Ходжкина

Использование ТКПГ у больных с химиочувствительными рецидивами ЛХ подтверждено наибольшей доказательной базой. Оба рандомизированных исследования, показавших преимущество ТКПГ перед терапией 2-й линии, включали в основном подобных пациентов: все больные имели химиочувствительную опухоль (перед ТКПГ в результате индукционной терапии у них была достигнута ремиссия), поводом для ТКПГ у большинства из них являлся рецидив заболевания (за исключением нескольких пациентов с первично-резистентным течением ЛХ, включенных в исследование BNLI).

При подгрупповом анализе исследования GHSG/EBMT было показано, что наиболее оправданным применением ТКПГ является у больных с ранним рецидивом ЛХ, так как терапия 2-й линии (даже такими интенсив-

ными режимами, как dexa-VEAM, использовавшимися в исследовании) практически не приводит к излечению: среди больных с ранним рецидивом, получивших только терапию 2-й линии, 3-летняя FFTF составила лишь 12 %, в то время как в группе, получившей ТКПГ, — 41 % ($p = 0,008$) [14]. Подтвердил значительное улучшение FFTF у больных с ранним рецидивом и анализ, проведенный при увеличении времени наблюдения: 7-летняя FFTF больных с ранним рецидивом, получивших ТКПГ, составила 42 %, в контрольной группе — 12 % ($p < 0,01$) [15]. Высокая эффективность ТКПГ у больных с ранним чувствительным рецидивом ЛХ подтверждается и рядом больших нерандомизированных исследований [17–19] и метаанализами [20, 21].

В отношении использования ТКПГ у пациентов с первым поздним рецидивом существует более сдержанная позиция, что обусловлено относительно благоприятным прогнозом этих больных вне зависимости от варианта лечения [22, 23]. Проведение стандартной терапии 2-й линии позволяет добиться 40–55 % долговременной ОВ, однако зачастую излечение пациентов с поздними рецидивами не происходит, и длительная ОВ достигается за счет последовательного применения различных режимов 2-й линии при развитии очередного рецидива [24, 25].

При подгрупповом анализе исследования GHSG/EBMT было показано, что среди больных с поздними рецидивами, получивших только терапию 2-й линии, 3- и 7-летняя FFTF составляет 44 %. Таким образом, 44 % пациентов с поздними химиочувствительными рецидивами были излечены проведением терапии 2-й линии [14, 15]. Однако и у больных с поздними рецидивами результаты в группе ТКПГ были значимо лучше по сравнению с терапией 2-й линии — 3-летняя FFTF составила 75 %, 7-летняя — 63 % ($p = 0,025$ для 3-летних результатов, $p = 0,07$ — для 7-летних) [14, 15], что позволяет большинству экспертов рассматривать ТКПГ как терапию выбора и при первом позднем химиочувствительном рецидиве [4, 10–12].

Трансплантация аутологичных клеток предшественников гемопоэза при множественных рецидивах лимфомы Ходжкина

Проблему множественных рецидивов перед выполнением ТКПГ в настоящее время можно считать российской, так как в большинстве развитых стран ТКПГ проводится при первом же рецидиве ЛХ. К сожалению, многие пациенты в России не могут получить терапию своевременно (по факту первого рецидива) в связи с дефицитом трансплантационных мощностей. Кроме того, у ряда отечественных гематологов и онкологов еще сохраняется представление о ТКПГ при ЛХ лишь как о «терапии отчаяния» [26, 27]. В связи с этим решение о целесообразности выполнения ТКПГ часто приходится принимать у больных, находящихся во 2-м

и последующих рецидивах заболевания, после использования нескольких режимов терапии 2-й линии.

Информация об эффективности ТКПГ, проведенной во 2-м и последующих рецидивах (больные с множественными рецидивами), весьма ограничена и зачастую противоречива. Большинство зарубежных исследований в этой области относится к 1990-м годам. При этом детальная информация о типе рецидива (поздний, ранний), эффекте, достигаемом на предшествующей терапии (полная ремиссия, частичная ремиссия), в публикациях не приводится.

Согласно результатам наибольшего по количеству наблюдений исследования A. Sureda et al., проведение ТКПГ после 2 и более линий терапии менее эффективно, чем ТКПГ, выполненная у больных, получивших ранее только 1 линию лечения (после первой же неудачи лечения) [28]. Однако это исследование было ретроспективным, а его результаты вступают в определенное противоречие с данными рандомизированных исследований: в обоих исследованиях, послуживших поводом для адаптации ТКПГ при ЛХ [13, 14], при значимых различиях в FFTF и БСВ различий в ОВ между пациентами, получившими в качестве инициального лечения рецидива ТКПГ и терапию 2-й линии, выявлено не было. Наиболее вероятным объяснением этого является то, что часть больных из контрольной группы (получившие в рамках исследования только терапию 2-й линии) в случае 2-го рецидива (или последующих) были спасены за счет «отсроченного» проведения ТКПГ. Кроме того, в исследовании A. Sureda et al. все больные, получившие перед ТКПГ более 1 линии лечения, были объединены в одну группу, а абсолютные различия в выживаемости между пациентами, получившими перед ТКПГ 1 или более 1 линии лечения, были невелики (5-летняя FFTF 53 против 43 % соответственно; $p = 0,043$). В недавно опубликованном нами исследовании, включившем 372 больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, было показано, что выживаемость больных, получивших ТКПГ после 1-й и 2-й линий лечения, сопоставима (5-летняя FFTF составила 52,6 и 61 %, ОВ — 67 и 71 % соответственно). Статистически значимо худшую ($p < 0,05$) выживаемость имели лишь пациенты, получившие более 2 линий лечения перед ТКПГ (ОВ — 46 %, FFTF — 38,4 %) [29]. Результаты нашего исследования во многом согласуются с данными, полученными некоторыми педиатрическими исследовательскими группами. Так, в исследовании группы DAL/GPON-HD не было показано преимуществ в 10-летней ОВ больных, получивших ТКПГ в качестве консолидации 2-й ремиссии, по сравнению с пациентами, получившими в качестве инициального лечения рецидива/первичной резистентности лишь терапию 2-й линии (5-летняя ОВ — 66 и 65 % соответственно). Однако использование терапии 2-й линии (без ТКПГ) для лечения последующих рецидивов

значимо ухудшало ОВ по сравнению с пациентами, у которых на этом этапе была использована ТКПГ (6-летняя ОВ — 29 и 52 % соответственно) [22]. Результаты этого исследования позволили использовать в педиатрической практике более «мягкий» подход, предусматривающий проведение ТКПГ лишь во 2-м рецидиве заболевания [30].

Однако, кроме потенциального влияния на отдаленные результаты ТКПГ, выполнение большего объема предшествующего лечения может приводить к накоплению токсичности, препятствовать получению достаточного количества клеток предшественников гемопоэза для применения ТКПГ, продленному восстановлению кроветворения после трансплантации [31–33] и неприемлемо для пациентов, не достигших полной ремиссии в результате терапии 2-й линии и/или имеющих крайне высокий риск рецидива, даже в случае достижения ремиссии (первично-резистентное течение, ранний распространенный рецидив) [22, 29, 30]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при технической невозможности выполнения ТКПГ при первой неудаче лечения она может быть отсрочена до 2-го рецидива заболевания у больных, имеющих благоприятный прогноз. Более длительная отсрочка в выполнении ТКПГ (проведение более 2 линий терапии) приводит к ухудшению результатов лечения. При этом факт проведения терапии 2-й линии в анамнезе не должен являться поводом для отказа в выполнении ТКПГ больным, опухоли которых сохранили химиочувствительность (в результате проведения индукционной терапии удалось добиться ремиссии).

Трансплантация аутологических клеток предшественников гемопоэза при первично-резистентном течении лимфомы Ходжкина

Отдельную проблему при лечении ЛХ представляют пациенты с первично-резистентной опухолью. Общепринятым определением первичной резистентности является недостижение ремиссии или прогрессирование в процессе терапии 1-й линии или в течение 3 мес после ее окончания. Считается, что эти пациенты имеют наиболее неблагоприятный прогноз [10–12], однако данная группа больных достаточно разнородна, что обусловлено неодинаковыми критериями подтверждения первичной резистентности в различных исследованиях. В ряде работ для отнесения пациента к категории первично-резистентных в обязательном порядке необходимо доказательство факта прогрессирования заболевания и/или морфологическая верификация жизнеспособности остаточной опухоли. В других исследованиях для этого было достаточно факта недостижения полной ремиссии на фоне терапии 1-й линии. Очевидно, что во втором случае существует определенная вероятность включения в исследования больных,

не имеющих жизнеспособной остаточной опухоли (т. е. полностью излеченных предшествующей терапией, однако имеющих остаточные очаги, представленные фиброзом). В последние годы для доказательства наличия остаточной опухоли стали использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с последующей морфологической верификацией или без нее [10], однако этот подход пока еще редко используется в РФ.

Однако даже с учетом некоторого различия в определениях первичной резистентности считается, что ТКПГ у больных с первично-резистентным течением менее эффективна, чем у пациентов с рецидивами ЛХ. Кроме того, формализованных доказательств преимуществ ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ нет, так как в оба рандомизированных исследования, послуживших поводом для адаптации этого метода при ЛХ, эти больные практически не включались [13, 14]. В ряде случаев в отечественных центрах это служит причиной отказа в выполнении ТКПГ больным с первично-резистентным течением заболевания в пользу пациентов с рецидивами, имеющих более благоприятный прогноз.

Однако больные с первично-резистентным течением ЛХ практически не имеют шансов на излечение при использовании для их лечения только терапии 2-й линии [34]. При этом, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, результаты по использованию ТКПГ у данной категории больных выглядят гораздо более обнадеживающими, чем полученные в исследованиях, посвященных 2-й линии терапии. В ретроспективном исследовании J.W. Sweetenham et al. [35] были проанализированы результаты ТКПГ у 175 больных, не достигших как минимум частичной ремиссии на фоне терапии 1-й линии. Перед проведением ТКПГ 100 пациентов получили индукционную терапию с использованием одного из режимов 2-й линии, но ее эффективность была крайне невысока (стабилизация – 66 %, прогрессирование – 34 % больных). Таким образом, больные имели не просто первично-резистентную опухоль, многие из них оказались резистентны и к индукционной терапии. Проведение ТКПГ позволило добиться полной ремиссии у 30 % пациентов, 5-летняя ОВ составила 36 %, выживаемость без прогрессирования – 32 %.

По данным регистра аутологичных трансплантаций костного мозга и периферических стволовых клеток США, оценивавшего результаты ТКПГ у 122 больных с первично-резистентным течением ЛХ, получивших лечение до 2000 г., 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 38 %, а ОВ – 50 % [36]. Одноцентровые исследования, проведенные в 1990-х годах, также подтверждают эффективность ТКПГ у больных с первично-резистентным течением ЛХ – в большинстве из них сообщается о достижении 4–5-летней БСВ на уровне 35–50 % [37–39].

Германской группой по изучению ЛХ (GHSG) были ретроспективно проанализированы результаты различных вариантов терапии спасения у 206 больных с первично-резистентным течением ЛХ [40]. Пятилетняя FTF и ОВ для всей группы пациентов составили 17 и 26 % соответственно. Для 86 больных, получивших ТКПГ, данные показатели составили 42 и 48 % соответственно. К вопросу о целесообразности проведения ТКПГ пациентам с первично-резистентным течением заболевания исследователи обращались и в последние годы. Так, S.D. Smith et al. [41] проанализировали результаты ТКПГ у 214 пациентов с ранним рецидивом и первично-резистентным течением ЛХ. Первичная резистентность в данном исследовании определялась как морфологически подтвержденное наличие остаточной опухоли, прогрессирование на лечении или рецидив в течение 3 мес после окончания терапии. В качестве терапии 1-й линии все больные получали режим АВВД, однако у многих после неудачи лечения проводились попытки использования терапии 2-й линии: в среднем перед принятием решения о ТКПГ больные получили 2 линии ХТ. Шестилетняя БСВ всех больных, включенных в исследование, составила 45 %, ОВ – 55 %. При однофакторном анализе пациенты с первичной резистентностью имели статистически значимо худшие отдаленные результаты ТКПГ, чем больные с ранним рецидивом ЛХ. Однако при многофакторном анализе вариант течения болезни (первичная резистентность или ранний рецидив) потерял свою статистическую значимость: факторами, определяющими результаты ТКПГ, оказались наличие экстранодального поражения и массивные (более 5 см) опухолевые очаги на момент принятия решения о ТКПГ.

Особый интерес представляет исследование С.Н. Moskowitz et al. [42], в которое были включены только больные с морфологически подтвержденной жизнеспособной опухолью после завершения терапии 1-й линии ($n = 75$). При медиане наблюдения 10 лет БСВ больных, ответивших на индукционную терапию, составила 60 %, ОВ – 66 %. В случае, если ТКПГ проводилась пациентам, не ответившим на индукционную терапию, результаты были значимо хуже ($p < 0,001$): 10-летняя БСВ составила 19 %, ОВ – 17 %. В ретроспективном исследовании N. Puig et al., включившем 175 больных, было показано, что в случае достижения ремиссии в результате индукционной терапии отдаленные результаты ТКПГ не различаются в зависимости от варианта течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с первично-резистентным течением заболевания составила 49 %, больных с рецидивами – 67 % ($p = 0,21$), ОВ – 75 и 91 % соответственно ($p = 0,097$) [43]. Аналогичные результаты были показаны и в опубликованном нами исследовании: ОВ пациентов не различалась в зависимости от варианта

течения болезни, послужившего поводом для выполнения ТКПГ (рецидив, первичная резистентность), и зависела лишь от ответа на индукционную терапию [44].

Таким образом, имеющиеся исследования показывают, что первично-резистентное течение ЛХ не должно являться поводом для отказа в выполнении ТКПГ. В случае ответа на индукционную терапию больные с первично-резистентным течением ЛХ должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ наравне с пациентами, имеющими химиочувствительные рецидивы ЛХ.

Прогностические системы для предсказания эффективности трансплантации аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Как было показано выше, вариант течения ЛХ (первичная резистентность, ранний или поздний рецидив, множественные рецидивы) не может рассматриваться как основной критерий при принятии решения о целесообразности/нецелесообразности выполнения ТКПГ. Исследований, напрямую сравнивающих результаты ТКПГ у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ, практически нет. При этом даже результаты ТКПГ у больных с формально одним и тем же течением заболевания (рецидив, первичная резистентность) могут очень значительно различаться от исследования к исследованию. Так, например, как было сказано выше, в исследовании С.Н. Moskowit et al. [42] БСВ больных с морфологически доказанным первично-резистентным течением ЛХ составила 60 %, в то время как в других исследованиях, во многих из которых даже не требовалось морфологического подтверждения жизнеспособной опухоли для констатации первичной резистентности, она не превышала 25–40 % [35, 36, 45]. Очевидно, что столь значимые различия в выживаемости между исследованиями обусловлены дополнительными (к варианту течения заболевания) факторами прогноза. Более того, в ряде исследований, все же включавших одновременно больных с рецидивами и первично-резистентным течением, отмечается, что при проведении многофакторного анализа вариант течения болезни теряет свое прогностическое значение [28]. В некоторых исследованиях вообще не отмечается различий в выживаемости после ТКПГ у больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ [44, 46, 47]. Но даже по данным исследований с наиболее «пессимистичными» результатами лечения больных с первично-резистентным течением заболевания доля пациентов, излеченных в результате проведения ТКПГ, не столь мала, чтобы использовать этот фактор для принятия решения об отказе в ее выполнении.

В связи с недостаточной прогностической точностью отдельных признаков многие исследователи сконцентрировались на разработке прогностических

систем, позволяющих выделить группы, значимо различающиеся по эффективности ТКПГ, однако ни одна из них не стала общепринятой.

Группа Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM) выполнила ретроспективный анализ данных 218 пациентов, получивших ТКПГ в связи с рецидивом ЛХ. Согласно результатам анализа, независимое негативное влияние на выживаемость больных имели 2 признака: длительность ремиссии после инициальной терапии ≤ 12 мес и наличие очагов экстранодального поражения. Четырехлетняя ОВ больных, имеющих 0, 1 или 2 из перечисленных признаков, составила 93, 59 и 43 % соответственно [17]. Однако в практической деятельности подобное распределение имеет достаточно ограниченное применение (возможно, лишь в отношении стратификации пациентов при проведении исследований), так как и 43 % длительной выживаемости, с нашей точки зрения, вполне оправдывают проведение ТКПГ. Польза же от выполнения ТКПГ в группе наиболее благоприятного прогноза (т. е. локализованный поздний рецидив) представляется весьма сомнительной, так как подобные пациенты имеют прекрасные результаты и при менее агрессивном подходе к лечению, зачастую вообще не включающем ТКПГ [15, 22].

В другом исследовании, включившем 357 больных, получавших ТКПГ по поводу 1-го рецидива заболевания, неблагоприятными факторами оказались: III–IV стадия на момент инициального диагноза, использование лучевой терапии в качестве компонента исходного лечения, продолжительность 1-й ремиссии ≤ 12 мес и отсутствие ремиссии в результате проведения индукционной терапии. Для пациентов с 0–1 фактором негативного прогноза 5-летняя FFTR составила 71 %, при наличии 2 факторов — 51 %, в то время как при наличии 3 и более факторов этот показатель составил лишь 18 % [48]. Очевидно, что использование ТКПГ у больных с неблагоприятным прогнозом, определяемым данным набором признаков (3 и более неблагоприятных признака), оказалось малоэффективно. Однако при детальном анализе исследования прогностическая ценность комплексной оценки анализируемых показателей вызывает сомнения. Так, при использовании только одного из показателей, включенных в модель, удается гораздо более точно выделять больных с неблагоприятным прогнозом: выживаемость пациентов, получивших ТКПГ вне состояния ремиссии, составила лишь 11 % (в случае же, если этот признак использовался в качестве компонента прогностической шкалы, выживаемость наиболее прогностически неблагоприятной группы составила 18 %).

Рядом других исследовательских групп на основе анализа собственных данных были предложены другие прогностические системы, учитывающие, кроме вышеперечисленных факторов, размер опухолевых очагов, количество экстранодальных очагов, состояние

пациента, наличие анемии и т. д. [23, 38, 49, 50]. Однако величина абсолютного различия между группами в пределах одного исследования не зависела напрямую от количества прогностических факторов, заложенных в модель (большее количество факторов не всегда приводит к более точной стратификации пациентов на прогностические группы).

Несмотря на это, некоторые исследовательские группы предлагают использовать разработанные ими прогностические модели для выбора тактики лечения, предлагая больным из неблагоприятных групп более интенсивную терапию [51–53]. К сожалению, исследования, посвященные риск-адаптированной терапии, предусматривающей интенсификацию лечения, оказались весьма небольшими (порядка 100 пациентов в каждом), а результаты лечения больных из неблагоприятной подгруппы не столь значимо отличались от результатов лечения подобных пациентов в исследованиях, предусматривающих менее интенсивный подход. В связи с этим необходимость тандемной ТКПГ или интенсификации индукционной терапии ставится под сомнение многими рекомендациями [4, 30, 41, 54, 55].

Таким образом, до настоящего времени нет универсальной системы, позволяющей предсказать отдаленные результаты ТКПГ с достаточной для принятия клинических решений точностью. Вероятно, что спектр прогностических факторов, выявленных в различных исследованиях, зависел от того, что входило в модель и каковы были дополнительные (не анализировавшиеся) характеристики пациентов, включавшихся в исследование. Учитывая, что ТКПГ является лишь этапом в лечении больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, многие предшествующие этапы проходят вне трансплантационных центров и могут быть недоступны для анализа. Например, часть пациентов могла просто не направляться в трансплантационные центры в силу быстрого прогрессирования заболевания, тяжелого общего состояния и т. д., хотя больные и подходили под формальные критерии отбора на ТКПГ [40]. От доли подобных пациентов, включенных или, наоборот, не включенных в исследование, часто могут зависеть его суммарные результаты. Возможно, с этим связаны худшие результаты ранних исследований по ТКПГ: надежда на высокую эффективность метода приводила к назначению терапии пациентам, которым в настоящее время в выполнении ТКПГ отказывают.

Ответ на индукционную терапию как фактор отбора больных на трансплантацию аутологичных клеток предшественников гемопоэза

Основным фактором прогноза, отмечаемым практически всеми исследователями, является ответ опухоли на терапию, непосредственно предшествующую ТКПГ, — индукционную терапию. Влияние этого фактора является столь значимым, что большинство меж-

дународных рекомендаций не предусматривают выполнение ТКПГ больным, находящимся вне состояния ремиссии (химиорезистентное заболевание). В исследованиях, в которые все же включались пациенты с химиорезистентной опухолью, однозначно показано, что результаты ТКПГ у них значительно хуже, даже в случае использования более агрессивного подхода к лечению [49, 52].

Одной из проблем, возникающих при оценке статуса ремиссии перед ТКПГ (в качестве прогностического фактора), является неоднозначность критериев достижения ремиссии как биологического эквивалента отсутствия жизнеспособной опухолевой ткани. Кроме того, сами критерии достижения ремиссии и ее определение значительно менялись со временем [56–58]. Как показано при инициальной терапии ЛХ, особенно при массивном поражении на момент начала лечения, у ряда больных сокращения размеров опухолевых очагов, достаточного для констатации ремиссии, не происходит, однако очаги не содержат жизнеспособной опухоли. Похожие проблемы отмечаются и при оценке эффективности терапии 2-й линии (индукционной терапии) [59, 60]. Возможность же морфологического подтверждения ремиссии существует далеко не всегда. С учетом важности для дальнейшей тактики лечения (принятие решения о смене терапии 2-й линии, возможности осуществления ТКПГ), точности оценки статуса ремиссии предпринимались многочисленные попытки унификации критериев ответа на лечение. Однако до недавнего времени неоднозначность критериев, основанных на методах визуализации, сохранялась.

В связи с этим в дополнение к методам визуализации для оценки ремиссии на сегодняшний день расширяется использование функциональных исследований, оценивающих особенности метаболической активности тканей и позволяющих более точно дифференцировать остаточный фиброз и жизнеспособную опухоль. Ранее с этой целью в некоторых исследованиях использовалась сцинтиграфия с радиоактивным галлием. В настоящее время все большее значение среди функциональных исследований приобретает ПЭТ с меченой радиоактивным фтором глюкозой. Самостоятельных исследований, посвященных предсказательной роли ПЭТ у больных, получающих ТКПГ при ЛХ, немного, но их данные свидетельствуют о достаточно высокой чувствительности и специфичности метода. Ретроспективное исследование результатов ТКПГ у 211 больных выявило существенные различия в безрецидивной и ОВ в зависимости от результатов функционального исследования (ПЭТ или сцинтиграфии с галлием) перед ее выполнением. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69 и 23 % для больных с накоплением и без накопления радиофармпрепарата (РФП) в остаточных очагах соответственно. Трехлетняя ОВ составила 87 и 58 % соответственно [61].

В более современный анализ включили данные 153 больных с рецидивом и первично-резистентным течением ЛХ, которым в случае достижения ремиссии на основании изменения размеров опухолевых очагов после индукционной терапии по схеме ICE проводилась ТКПГ. Пятилетняя БСВ составила 31 % у больных с сохраняющимся накоплением РФП в остаточной опухоли и 75 % – при отсутствии его накопления [53].

В связи со все большей доступностью ПЭТ представляется оптимальным методом оценки ремиссии, так как позволяет упростить принятие решения по сравнению с оценкой размеров опухолевых очагов (констатация ремиссии по факту достижения ПЭТ-негативности вне зависимости от размера остаточных очагов). Однако и этот метод сохраняет недостатки, присущие методам визуализации: сохранение накопления РФП не свидетельствует однозначно о бесперспективности выполнения ТКПГ. Даже у больных с сохраняющейся после проведения индукционной терапии активностью опухоли по данным ПЭТ возможно достижение излечения в результате проведения ТКПГ. В связи с этим в настоящее время данные ПЭТ во многих клиниках адаптируются выборочно: у части больных пытаются достичь ПЭТ-негативного статуса, но некоторым пациентам, достигшим ремиссии по данным визуализационных исследований, проводят ТКПГ и при сохраняющейся активности остаточной опухоли [62]. Таким образом, функциональные исследования (в частности, ПЭТ) представляются более удобными, чем оценка размеров опухолевых очагов, но при этом не бесспорными в отношении точности прогноза эффективности ТКПГ методами.

Роль индукционной терапии

Как было показано выше, достижение ремиссии на фоне индукционной терапии перед ТКПГ является основным фактором прогноза ее эффективности. Очевидным является и то, что возможность достижения ремиссии зависит от противоопухолевой эффективности выбранного индукционного режима [63, 64]. Однако к понятию «эффективность» индукционного режима у больных, которым планируется проведение ТКПГ, предъявляется гораздо больше требований, чем просто высокая частота достижения ремиссий. Основой индукционной терапии является обеспечение возможности проведения ТКПГ в дальнейшем. Обладающий высокой противоопухолевой активностью режим индукции может приводить к серьезной токсичности, истощению резервов кроветворения, что затрудняет или делает невозможным последующее проведение ТКПГ даже в случае достижения ремиссии (подтверждения химиочувствительности опухоли). В связи с этим, кроме частоты непосредственных эффектов, индукционный режим должен обладать приемлемой и, по возможности, не кумулятивной токсичностью,

не истощающей резервы пациента перед выполнением трансплантации. Кроме того, режим индукции зачастую является и частью программы мобилизации клеток предшественников гемопоэза в периферическую кровь (для их последующего сбора), в связи с чем режим должен обладать и мобилизующими свойствами или, как минимум, не препятствовать мобилизации. Немаловажным является и то, что трансплантационные центры (и клиники, при которых они организованы) не в состоянии проводить индукционную терапию всем потенциальным кандидатам на выполнение ТКПГ. В связи с этим режим индукции должен быть относительно легко выполним в обычных гематологических (онкологических) отделениях.

В настоящее время существует большое количество режимов 2-й линии, показавших эффективность в отношении вышеперечисленных целей, однако их эффективность в большинстве случаев была оценена лишь в рамках небольших исследований II фазы, и они не сравнивались между собой напрямую. С целью индукции традиционно наиболее часто используются следующие условно выделяемые группы режимов: высокоинтенсивные режимы 2-й линии (по набору цитостатиков совпадающие с наиболее используемым режимом кондиционирования) – режимы mini-VEAM и dexamethasone-VEAM [65, 66]; платиносодержащие режимы (ESHAP, DHAP, ASHAP) и/или ифосфамидсодержащие режимы (ICE, MINE) [45, 67, 68]. В последние годы все более активно стали использоваться режимы на основе новых цитостатиков: гемцитабина, винорелбина, оксалиплатина. Подобные режимы обладают несколько отличающимся спектром негематологической токсичности, вызывают меньшую гемодепрессию, и, возможно, имеют меньшую токсичность в отношении стволовых клеток крови. Однако данные об эффективности и безопасности новых режимов также получены из исследований II фазы, и они не сравнивались напрямую с ранее существовавшими режимами индукционной терапии [69, 70].

Интенсивные режимы 2-й линии (dexamethasone-VEAM, mini-VEAM) до недавнего времени были наиболее распространенными режимами индукции, так как именно они использовались в обоих рандомизированных исследованиях по ТКПГ при ЛХ. Они обладают высокой противоопухолевой активностью (частота достижения ремиссии > 80 %) и потенциально позволяют тестировать опухоль на чувствительность к цитостатикам, входящим в режимы кондиционирования (наиболее часто используемые режимы кондиционирования содержат кармустин и мелфалан). Однако оба режима высокотоксичны. Их использование в рамках рандомизированных исследований о роли ТКПГ в лечении больных ЛХ сопровождалось высокой токсической смертностью, сопоставимой с ранней посттрансплантационной летальностью [13, 14]. В случае выполнения вне

трансплантационных центров переносимость подобных режимов может представлять большую проблему, подвергая пациентов неоправданно большому риску тяжелых осложнений и ограничивая контингент больных, которым может быть проведено подобное лечение. Кроме того, и мелфалан, и препараты нитрозомочевин (кармустин, ломустин), входящие в эти режимы, обладают токсичностью в отношении стволовых клеток крови, что может приводить к снижению эффективности их мобилизации [71]. При этом преимущество интенсивных режимов в отношении отдаленных результатов лечения остается спорным. Так, при ретроспективном анализе использование индукционного режима высокой интенсивности (mini-BEAM) не только не показало преимущество в отношении частоты достижения ремиссий по сравнению с гемцитабинсодержащим режимом GDP (68 против 62 % соответственно; $p = 0,61$), но и сопровождалось статистически значимой меньшей безрецидивной выживаемостью после ТКПГ (74 против 35 %; $p = 0,005$). Кроме того, получение достаточного количества гемопоэтического материала для трансплантации было значимо чаще возможно после проведения режима GDP (73 против 36 % у больных, получивших mini-BEAM) [72]. При непосредственном сравнении большинства режимов 2-й линии при использовании с индукционной целью сопровождаются сопоставимой непосредственной эффективностью (частота ремиссий – 70–90 %), в связи с чем предпочтение все чаще отдается более переносимым и не имеющим негативного влияния на эффективность сбора клеток предшественников гемопоэза платиносодержащим и/или ифосфамидсодержащим режимам.

Некоторые исследовательские группы оценивали результативность высокоинтенсивной последовательной ХТ в качестве индукции перед ТКПГ. Однако эффективность такого подхода нельзя назвать впечатляющей. В одном из исследований эффективность последовательного использования высоких доз ифосфамида, карбоплатина и этопозиды оказалась не выше, чем эффективность стандартного режима ICE, при этом токсичность последовательного режима была гораздо выше [73]. В более современном проспективном рандомизированном исследовании GHSG пациенты, не имевшие прогрессирования заболевания после 2 циклов DNAR, получали ТКПГ (стандартная группа) или ТКПГ про-

водилась после дополнительного интенсифицированного режима индукции. Интенсифицированный режим содержал высокие дозы циклофосфида, метотрексата и этопозиды. Трехлетняя ОВ составила 87 и 80 %, выживаемость без прогрессирования болезни – 72 и 67 %, FTF – 71 и 65 % для стандартной и интенсивной индукционной терапии соответственно. Токсичность и длительность лечения при этом были гораздо выше в группе интенсифицированной терапии. Таким образом, исследование не продемонстрировало никаких преимуществ интенсифицированного подхода [74], что является косвенным свидетельством того, что индукционная терапия является в большей степени «тестом» на химиочувствительность, чем самостоятельной частью лечения, обеспечивающей лучшие результаты ТКПГ. В связи с этим предпочтительным является использование с индукционной целью платиносодержащих или ифосфамидсодержащих режимов, высокоинтенсивные режимы могут рассматриваться как вариант индукционной терапии лишь у пациентов, не ответивших на изначально выбранный режим индукции.

Заключение

В настоящее время ТКПГ является стандартным методом лечения больных с первично-резистентным течением и рецидивами ЛХ, однако в РФ этот метод лечения используется значительно реже, чем в развитых странах мира, что негативно сказывается на общей результативности лечения ЛХ. Единственным фактором, позволяющим в условиях дефицита трансплантационных мощностей проводить отбор больных на проведение ТКПГ, является ответ опухоли на индукционную терапию (пациенты, находящиеся вне состояния ремиссии, получать ТКПГ не должны). Остальные факторы (вариант течения болезни, проведение терапии 2-й линии в анамнезе) не обладают достаточной степенью надежности для принятия решения об отказе в выполнении ТКПГ. Таким образом, все пациенты, у которых в результате проведения индукционной терапии достигнута ремиссия, должны рассматриваться как кандидаты на выполнение ТКПГ, а единственным способом предотвращения гибели больных с рецидивами и первично-резистентным течением ЛХ в РФ является увеличение трансплантационной активности (количества трансплантационных центров).

ЛИТЕРАТУРА

1. DeVita V.T. Jr, Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92(5):587–95.

2. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386–95.

3. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548–54.

4. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
5. Federico M., Luminari S., Iannitto E. et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805–11.
6. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.
7. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 приложение 1). [Axel E.M., Davydov M.I. Cancer statistics in Russia and CIS in 2009. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2011;22(3 Suppl 1). (In Russ.)].
8. Богатырева Т., Столбовой А., Копп М. и др. Лимфома Ходжкина: трудности на пути реализации стандартов лечения и их преодоление. *Врач* 2011;12:34–40. [Bogatyрева T., Stolbovoy A., Copp M. et al. Hodgkin's lymphoma: difficulties encountered in realizing the treatment standards and their overcoming. *Vrach = Physician* 2011;12:34–40. (In Russ.)].
9. Демина Е.А. Дискуссионные вопросы лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Злокачественные опухоли 2013;111(4):18–22. [Demina E.A. Discussion questions treat for advanced stages of Hodgkin's lymphoma. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2013;111(4):18–22. (In Russ.)].
10. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al.; National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(5):589–97.
11. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v168–71.
12. Collins G.P., Parker A.N., Pocock C. et al.; British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(1):39–52.
13. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–4.
14. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71.
15. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Clin Oncol* 2005;23 Suppl 16:6508.
16. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(9):1161–7.
17. Brice P., Bouabdallah R., Moreau P. et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Société Française de Greffe de Moëlle. Bone Marrow Transplant* 1997;20(1):21–6.
18. Sweetenham J.W., Taghipour G., Milligan D. et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(9):745–52.
19. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997;89(3):814–22.
20. Rancea M., Skoetz N., Monsef I. et al. Fourteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group – focus on autologous stem cell transplantation in hematological malignancies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(14):NP.
21. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009411.
22. Schellong G., Dörffel W., Claviez A. et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6181–9.
23. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30.
24. Salvagno L., Soraru M., Aversa S.M. et al. Late relapses in Hodgkin's disease: Outcome of patients relapsing more than twelve months after primary chemotherapy. *Ann Oncol* 1993;4(8):657–62.
25. Viviani S., Santoro A., Negretti E. et al. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol* 1990;1(2):123–7.
26. Филатова Л.В., Тарасенкова А.А., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Первично-рефрактерные формы лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии 2012;58(5):627–38. [Filatova L.V., Tarasenkova A.A., Gershanovich M.L., Semiglazova T.Yu. Primary refractory forms of Hodgkin's lymphoma. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2012;58(5):627–38. (In Russ.)].
27. Богатырева Т., Павлов В., Шкляев С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач* 2012;11:5–8. [Bogatyрева T., Pavlov V., Shklyayev S. Recurrent Hodgkin's lymphoma: possibilities for prolonging life without high-dose chemotherapy. *Vrach = Physician* 2012; 11:5–8. (In Russ.)].
28. Sureda A., Arranz R., Iriondo A. et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1395–404.
29. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика (часть II). *Онкогематология* 2014;3:32–40. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma. *International guidelines and real practic in Russia and former USSR countries (Part II). Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;3:32–40. (In Russ.)].
30. Daw S., Wynn R., Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Br J Haematol* 2011;152(3):249–60.
31. To L.B., Levesque J.P., Herbert K.E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 2011;118(17):4530–40.

32. Jantunen E., Kuitinen T., Nousiainen T. Is chemotherapy scoring useful to predict progenitor cell mobilisation in patients with non-Hodgkin's lymphoma? *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):569–73.
33. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. *Онкогематология* 2014;2:37–44. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and russian experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;2:37–44. (In Russ.)].
34. Bonfante V., Santoro A., Viviani S. et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997;15(2):528–34.
35. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lymphoma Working Party. J Clin Oncol* 1999;17(10):3101–9.
36. Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.J. et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999;17(2):534–45.
37. Reece D.E., Barnett M.J., Shepherd J.D. et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995;86(2):451–6.
38. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997;89(3):801–13.
39. Gianni A.M., Siena S., Bregni M. et al. High-dose sequential chemo-radiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease — a 6-year update. *Ann Oncol* 1993;4(10):889–91.
40. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96(4):1280–6.
41. Smith S.D., Moskowitz C.H., Dean R. et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol* 2011;153(3):358–63.
42. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124(5):645–52.
43. Puig N., Pintilie M., Seshadri T. et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;95(9):1496–502.
44. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(3):317–26. [Zhukov N.V., Rummyantsev A.G., Uss A.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. Is there an equal right to life? *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2014;7(3):317–26. (In Russ.)].
45. Fermé C., Mounier N., Diviné M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):467–75.
46. Czyz J., Dziadziuszko R., Knopinska-Postuszuy W. et al. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients. *Ann Oncol* 2004;15(8):1222–30.
47. Stoneham S., Ashley S., Pinkerton C.R. et al. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Outcome after autologous hemopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11):740–5.
48. Sureda A., Constans M., Iriando A. et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16(4):625–33.
49. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616–23.
50. Nademanee A., O'Donnell M.R., Snyder D.S. et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995;85(5):1381–90.
51. Brice P., Divine M., Simon D. et al. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). *Ann Oncol* 1999;10(12):1485–8.
52. Morschhauser F., Brice P., Fermé C. et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5980–7.
53. Moskowitz A.J., Yahalom J., Kewalramani T. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(23):4934–7.
54. Bartlett N.L. Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: transplant and non-transplant approaches including immunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:245–51.
55. Claviez A., Sureda A., Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S16–24.
56. Rosenberg S.A., Boiron M., DeVita V.T. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 1971;31(11):1862–3.
57. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630–6.
58. Cheson B.D., Fisher R.L., Barrington S.F. et al.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial

- evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68.
59. Canellos G.P. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):931–3.
60. Radford J.A., Cowan R.A., Flanagan M. et al. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):940–6.
61. Jabbour E., Hosing C., Ayers G. et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;109(12):2481–9.
62. Colpo A., Hochberg E., Chen Y.B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2012;17(1):80–90.
63. Qudus F., Armitage J.O. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15(2):161–3.
64. Mender J.H., Friedberg J.W. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14(4):425–32.
65. Martín A., Fernández-Jiménez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113(1):161–71.
66. Fernández-Jiménez M.C., Canales M.A., Ojeda E. et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory Hodgkin's disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 1999;84(11):1007–11.
67. Aparicio J., Segura A., Garcerá S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593–5.
68. Rodriguez J., Rodriguez M.A., Fayad L. et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 1999;93(11):3632–6.
69. Suyani E., Sucak G.T., Akı Ş.Z. et al. Gemcitabine and vinorelbine combination is effective in both as a salvage and mobilization regimen in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to ASCT. *Ann Hematol* 2011;90(6):685–91.
70. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41.
71. Dreger P., Klöss M., Petersen B. et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem. *Blood* 1995;86(10):3970–8.
72. Kuruville J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(2):353–60.
73. Shea T.C., Beaven A.W., Moore D.T. et al. Sequential high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with rituximab for relapsed Hodgkin and large B-cell non-Hodgkin lymphoma: increased toxicity without improvement in progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 2009;50(5):741–8.
74. Josting A., Müller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5074–80.

Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.Г. Волкова¹, М.О. Попова¹, К.А. Екушев¹, И.Р. Зиннатуллин¹, И.Ю. Николаев¹, Т.С. Богомолова², С.М. Игнатьева², Б.И. Смирнов³, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Клишко², Б.В. Афанасьев¹

¹Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28;

³ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контакты: Алиса Георгиевна Волкова alisa-md@inbox.ru

Мы оценили безопасность и эффективность комплексного исследования образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ($n = 222$) для диагностики инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) у 150 пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) детского возраста. Значимых побочных явлений при проведении бронхоскопии не было. ИАЛ был выявлен у 30 % реципиентов ТГСК с изменениями в легких на компьютерной томографии. При многофакторном анализе тест на галактоманнан (ГМ) в БАЛ показал более высокие показатели чувствительности по сравнению с прямой микроскопией и посевом (83,3 и 46,3 % соответственно). При индексе оптической плотности, равном 0,925, диагностическая точность, показанная площадью под кривой при ROC-анализе, составила 0,794 (95 % доверительный интервал 0,665–0,923). Наибольшая диагностическая эффективность достигается многофакторным анализом при использовании всех 3 указанных методов – микроскопии, посева и теста на ГМ в БАЛ.

Ключевые слова: *Aspergillus*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инвазивный аспергиллез, бронхоальвеолярный лаваж, галактоманнан, микроскопия, посев

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-72-76

The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation

A.G. Volkova¹, M.O. Popova¹, K.A. Ekushev¹, I.R. Zinnatullin¹, I.Yu. Nikolaev¹, T.S. Bogomolova², S.M. Ignatieva², B.I. Smirnov³, L.S. Zubarovskaya¹, N.N. Klimko², B.V. Afanasiev¹

¹Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1/28 Santiyago-de-Kuba St., Saint Petersburg, 194291, Russia;

³Saint-Petersburg Electrotechnical University “LETI” named after V.I. Ulianov (Lenin); 5 Professora Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia

We have evaluated the safety and efficiency of the comprehensive examination of the bronchoalveolar lavage (BAL) ($n = 222$) for the diagnosis of the invasive aspergillosis of lungs (IAL) at 150 patients after the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in childhood. There were no major adverse effects during the bronchoscopy. IAL was revealed at 30 % of HSCT recipients with changes in lungs at the computer tomogram. The multivariant analysis the galactomannan (GM) test in IAL showed higher sensitivity indices in comparison with the direct microscopy and inoculation (83.3 and 46.3 % accordingly). With the optic density index equal to 0.925, the diagnostic precision, showed by the area under curve at ROC-analaysis, was 0.794 (95 % confidence interval 0.665–0.923). The most diagnostic efficiency is achieved by the multivariant analysis, when using all 3 mentioned methods – microscopy, inoculation and GM test in IAL.

Key words: *Aspergillus*, hematopoietic stem cell transplantation, invasive aspergillosis, bronchoalveolar lavage, galactomannan, microscopy, seeding

Введение

Своевременная диагностика инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является

одним из факторов, положительно влияющих на выживаемость пациентов [1]. Несмотря на появление высокоэффективных противогрибковых препаратов, уровень атрибутивной летальности у реципиентов ТГСК оста-

ется недопустимо высоким [2] и, по данным Kobayashi et al. (Japan, 2008) [3], при ИАЛ у детей достигает 70 %. Широкий анализ аутопсий за период с 1989 по 2003 г. показал, что 75 % инвазивных микозов (ИМ) не были диагностированы прижизненно [4]. Диагностика ИАЛ у детей осложняется широким диапазоном рентгенологических изменений [5], ограниченными возможностями инвазивных методик и требует дополнительных усилий на проведение общего обезболивания. Тем не менее для управления инфекцией важна идентификация патогена, назначение таргетной терапии в раннем периоде заболевания. Получение культуры грибов имеет большое значение, но требует затраты времени – от 3 до 14 дней. Серологические методы исследования жидкостей организма позволяют подтвердить диагноз ИАЛ в ранние сроки заболевания до появления выраженных изменений на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [6]. Тест на галактоманнан (ГМ) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) широко применяется в диагностике ИАЛ у взрослых гематологических пациентов [7]. Однако нет единого соглашения относительно использования БАЛ у иммунокомпрометированных пациентов из-за различия имеющихся данных о технике проведения, диагностической ценности и возможных осложнениях [8]. Необходимость выполнения бронхоскопии (БС) у детей после ТГСК изучена недостаточно, и только работы отдельных авторов поддерживают значение теста на ГМ в БАЛ для диагностики ИАЛ в педиатрической популяции [9, 10]. Мы оценили эффективность комплексного исследования жидкости БАЛ для диагностики ИАЛ у реципиентов ТГСК детского возраста.

Материалы и методы

Мы провели проспективное исследование всех пациентов в возрасте до 18 лет после ТГСК, выполненной в Клинике трансплантации костного мозга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с 2009 по 2014 г. Критериями включения пациентов в исследование были: изменения органов грудной клетки по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) и проведение БС с комплексным исследованием жидкости БАЛ. В исследование вошли 150 больных: 93 мальчика и 57 девочек. Медиана возраста составила 12 лет (от 8 месяцев до 18 лет). Наиболее частым заболеванием были острые лейкозы ($n = 105$; 70 %) (табл. 1).

Большинству больных провели неродственную (52,7 %) или гаплоидентичную (26,7 %) аллогенную ТГСК (алло-ТГСК) (табл. 2). Немиелоаблативный режим кондиционирования использовали у 64,7 % пациентов.

ИМ до ТГСК был выявлен у 42 (28 %) больных. Антифунгальную профилактику с использованием лекарственных средств с противогрибковой активностью

Таблица 1. Заболевания у обследованных больных

Заболевание	<i>n</i>
Острый миелобластный лейкоз	45
Острый лимфобластный лейкоз	56
Острый бифенотипический лейкоз	4
Хронический миелолейкоз	4
Миелодиспластический синдром	8
Лимфома Ходжкина	3
Неходжкинская лимфома	4
Апластическая анемия	6
Врожденные/наследственные заболевания	8
Солидные опухоли	12

Таблица 2. Виды ТГСК у обследованных больных

Вариант ТГСК	<i>n</i>
Неродственная алло-ТГСК	79
Гаплоидентичная алло-ТГСК	40
Родственная алло-ТГСК	17
Аутологичная ТГСК	14
Миело/немиелоаблативный режим кондиционирования	53/97

(вориконазол, позаконазол, итраконазол) проводили у 65 (43 %) пациентов. Во время проведения БС 21 (14 %) больной находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у 74 (49 %) пациентов был агранулоцитоз $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или выраженная тромбоцитопения $< 20 \times 10^9/\text{л}$.

Для диагностики ИАЛ использовали критерии European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 2008 г. [11]. МСКТ органов грудной полости проводили на 3–5-й дни лихорадки в период нейтропении без предварительной рентгенографии грудной клетки и независимо от аускультативной картины легких и всем пациентам с симптомами поражения органов дыхания в посттрансплантационном периоде. При выявлении изменений на МСКТ всем больным в максимально короткие сроки, по возможности до начала эмпирической противогрибковой терапии, проводили БС с комплексным микробиологическим исследованием жидкости БАЛ.

БС проводил врач-эндоскопист высшей категории с базовым педиатрическим образованием в специально оборудованном помещении, соответствующем требованиям малой операционной, с централизованной подачей кислорода и приточно-вытяжной вентиляцией. Находящимся в ОРИТ пациентам БС выполняли непосредственно в палатах отделения. Использовали фиброоптические аппараты фирмы Fujinon и видеобронхоскопы фирмы Olympus с наружным диаметром дистального конца 3,5 и 4,9 мм. При выполнении щипцовой или браш-биопсии использовали стандартные инструменты, полностью совместимые с типом бронхоскопа. Решение о проведении БС принимали совмес-

тно лечащий врач-гематолог, врач-эндоскопист и анестезиолог для подбора метода анестезиологического пособия. Показания для общей анестезии включали: возраст пациента младше 15 лет, непереносимость местных анестезирующих средств, дыхательную недостаточность (II–III степени) или гипоксемию ($\text{Sat O}_2 \leq 90\%$), некупируемый болевой синдром в грудной клетке, а также желание пациента. При наличии нарушений функции сердечно-сосудистой системы исследование временно откладывали для проведения корректирующей терапии. Агранулоцитоз не являлся препятствием для проведения БС. Пациенты с тромбоцитопенией $< 20 \times 10^9/\text{л}$ и выраженными нарушениями свертывающей системы получали заместительную терапию плазменными факторами крови и гемокомпонентами непосредственно перед исследованием. Независимо от наличия и степени выраженности дыхательной недостаточности, все пациенты во время исследования получали пассивную ингаляцию увлажненного кислорода. Во время БС проводили мониторинг жизненно важных функций организма: частота сердечных сокращений, электрокардиограмма, артериальное давление, степень насыщения периферической крови кислородом. Методика получения БАЛ зависела от возраста и веса больного. Для пациентов старше 15 лет или с массой тела ≥ 20 кг применяли стандартную методику, рекомендованную Американским торакальным обществом [12, 13]. После окклюзии искомого бронха IV порядка осуществляли дробную инстилляцию подогретого до температуры тела физиологического раствора по 20 мл в каждой порции до получения адекватного объема материала (40 мл), что составляет 40–70 % введенного объема жидкости. Максимальный объем введенной жидкости не превышал 100 мл. Для пациентов младше 15 лет и весом менее 20 кг объем введенного физиологического раствора соответствовал 1 мл/кг массы тела на 1 введение (не более 15 мл), который трехкратно вводили в бронх. Материал считали адекватным при получении как минимум 30 % введенного объема физиологического раствора [14, 15]. Включенным в исследование пациентам все БС были выполнены одним специалистом. Полученные образцы БАЛ немедленно отправляли в лабораторию для дальнейшего микологического обследования.

Лабораторная диагностика ИА включала микроскопию и посев. Из образцов БАЛ готовили препараты в просветляющей жидкости (10 % раствор гидроксида калия в 10 % водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45° . Для определения возбудителя выполняли посев материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при $+28$ и $+37^\circ\text{C}$. Из биопсийного материала готовили гистологические препараты, для выявления

элементов гриба окрашивали срезы по Гомори–Грокотту, гематоксилином–эозином, а также проводили PAS-реакцию.

Серологическое исследование включало определение ГМ в сыворотке крови и БАЛ двойным иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы Platelia® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Наличие ГМ оценивали путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл ГМ. Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) выше 0,5 в сыворотке крови и 1,0 – в БАЛ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета статистики SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 19. Было выполнено построение логистической регрессии для зависимых переменных, отражающих наличие и отсутствие ИАЛ, и набора независимых переменных, в числе которых были основные предикторы заболевания ИАЛ. Разведочный анализ был проведен на основе критериев Манна–Уитни, χ^2 и теста Фишера. Из базы данных были отобраны переменные с уровнем значимости $p < 0,05$. В результате полученной модели нам удалось оценить диагностическую эффективность теста ГМ в БАЛ у детей и провести его сравнительный анализ с микроскопическим и культуральным исследованием.

Результаты

Всего проанализировали 222 образца БАЛ, полученных от 150 пациентов. Повторные исследования БАЛ были проведены у 44 (29 %) больных. В соответствии с критериями диагностики EORTC/MSG 2008 г., ИАЛ был выявлен у 45 (30 %) реципиентов ТГСК (доказанный – 7, вероятный – 38).

При прямой микроскопии жидкости БАЛ наличие нитей септированного мицелия, делящегося под острым углом, отмечали у 33 % больных.

При посеве БАЛ *Aspergillus* spp. были выделены у 27 % пациентов. Основным возбудителем ИАЛ был *A. fumigatus* (62 %), реже – *A. flavus*, *A. nidulans* и *A. niger* (рис. 1).

Тест на ГМ проводили в 222 образцах БАЛ, полученных от 150 пациентов. У 50 % больных с диагнозом ИАЛ показатели ИОП-теста на ГМ были распределены между значениями 0,65–2,07, в то время как при отсутствии ИАЛ – 0,24–0,5. Максимальные значения ИОП в группах равны 7,45 и 0,89 соответственно. Медиана значения теста ГМ в БАЛ соответствует ИОП, равному 1. Медианный тест показывает различие в группах на уровне $< 0,001$. Показатели ИОП-теста на ГМ в БАЛ у больных ИАЛ и без него представлены на рис. 2.

Проведенное исследование выявило, что определение ГМ в БАЛ отличается высокими диагностическими характеристиками, достоверно превосходящими

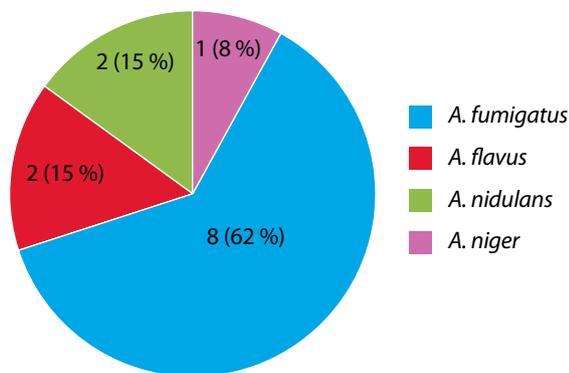


Рис. 1. Спектр возбудителей ИАЛ у детей

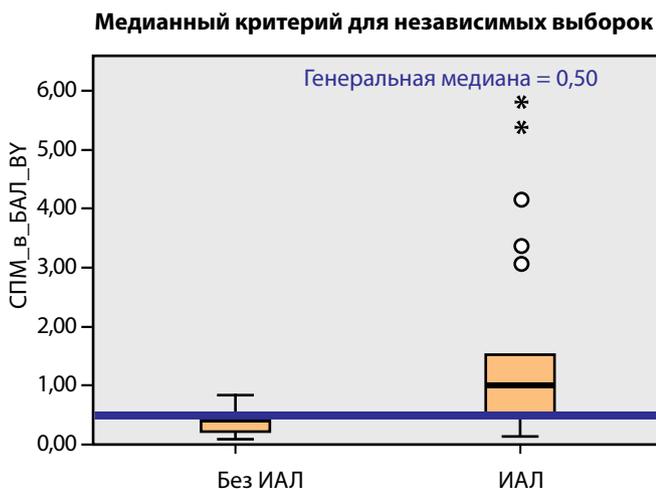


Рис. 2. Показатели ИОП-теста на ГМ в БАЛ в группах больных ИАЛ и без него

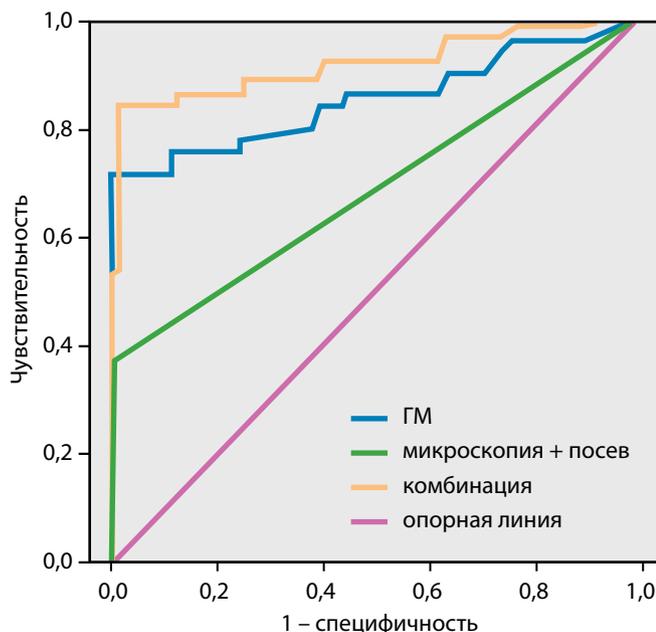


Рис. 3. ROC-анализ диагностических методов исследования при ИАЛ

показатели традиционных исследований – микроскопии и посева БАЛ. При многофакторном анализе тест на ГМ в БАЛ показал более высокие показатели чувствительности при фиксированном значении специфичности по сравнению с прямой микроскопией и посевом (83,3 и 46,3 % соответственно). Характеристики качества ROC-анализа установили, что площадь под ROC-кривой «микроскопия + посев» (0,680) явно проигрывает тесту на ГМ (0,850). При этом, как и следовало ожидать, наибольшая диагностическая эффективность достигается при использовании всех 3 указанных методов диагностики ИАЛ – микроскопии, посева и теста на ГМ в БАЛ (0,914) (рис. 3).

При ИОП, равном 1, у пациентов с вероятным и доказанным ИАЛ чувствительность теста на ГМ в БАЛ равна 73 %, специфичность – 98 %, предсказательная ценность положительного результата – 95 %, предсказательная ценность отрицательного результата – 92 %. Диагностическая эффективность теста в целом – 92,7 %. Фактический максимум индекса Юдена, определяющий соотношение между истинным и ложным прогнозом заболевания, равен 0,60 при значении ИОП 0,925. При построении кривых Кульбака–Лейблера пороговое значение ИОП – 0,6, после которого потенциал теста для опровержения диагноза устойчиво принимает меньшие значения, чем потенциал теста для подтверждения диагноза ИАЛ.

Анализ аутопсийного материала, проведенный у 18 пациентов, показал присутствие признаков заболевания ИАЛ у 6 больных с диагнозом вероятный ИАЛ, установленным с помощью теста на ГМ в БАЛ при жизни, и отсутствие данных за ИАЛ у 12 пациентов, у которых исследование БАЛ не выявило ИАЛ при жизни.

Обсуждение

Ранняя диагностика ИАЛ у пациентов детского возраста – трудная задача. Применение исследования БАЛ для ранней диагностики ИАЛ, широко используемое у взрослых гематологических больных, до сих пор не внедрено в педиатрическую практику. Мы показали высокие диагностические качества комплексного исследования жидкости БАЛ, включающего прямую люминесцентную микроскопию с окраской калькофлуором белым, посев и тест на ГМ у детей после ТГСК. Применение КТ направленного БАЛ позволяет получить материал непосредственно из зоны поражения легких, определить возбудителя ИМ, его чувствительность к антимикотикам *in vitro* и назначить таргетную терапию.

Мы не получили значимых осложнений во время проведения исследования и считаем, что при наличии адаптированного для детей технического оснащения и квалифицированной операционной бригады фиброБС с БАЛ является безопасной методикой и может проводиться у пациентов онкогематологического профиля,

включая реципиентов ТГСК в ранние сроки после трансплантации.

Выводы

1. БС с комплексным исследованием БАЛ – эффективный и безопасный метод диагностики ИАЛ у детей с онкогематологическими заболеваниями.

2. При многофакторном анализе тест на ГМ в БАЛ показал более высокие показатели чувствительности по сравнению с прямой микроскопией и посевом (83,3 и 46,3 % соответственно).

3. Наибольшая диагностическая эффективность достигается при использовании всех 3 указанных методов – микроскопии, посева и теста на ГМ в БАЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клишко Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. *Онкогематология* 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;2:13–9. (In Russ.)].
2. Bow E.J. Invasive fungal infection in haematopoietic stem cell transplant recipients: epidemiology from the transplant physician's viewpoint. *Mycopathologia* 2009;168(6):283–97.
3. Groll A.H. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children. Meeting: September 8–10th, 2011. Final version: Jan 19th, 2012. <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>.
4. Chamilos G., Luna M., Lewis R. et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006;91:986–9.
5. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121(12):86–94.
6. Maertens J., Van Eldere J., Verhaegen J. et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297–306.
7. Maertens J., Maertens V., Theunissen K. et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1688–93.
8. Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D. et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients – Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl 2):118–26.
9. Desai R., Ross L.A., Hoffman J.A. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:283–6.
10. De Mol M., de Jongste J.C., van Westreenen M. et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(8):789–96.
11. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.
12. Sampsonas F., Kontoyiannis D.P., Dickey B.F., Evans S.E. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* 2011;117(15):3424–33.
13. Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(9):1004–14.
14. Vega-Briceño L.E., Holmgren N.L., Bertrand P. et al. [Utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children: diagnostic yield and complications]. [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2004;40(12):570–4.
15. de Blic J., Midulla F., Barbato A. et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000;15(1):217–31.

Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии

К.И. Киргизов^{1,2}, Е.В. Скоробогатова²

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

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

Контакты: Кирилл Игоревич Киргизов podgo@yandex.ru

Продолжая серию публикаций о применении внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) как одного из базисных препаратов в терапии иммунологических, гематологических и онкологических заболеваний, в данном материале мы сфокусировались на безопасности современных препаратов ВВИГ. В статье представлены основные требования к растворам ВВИГ и меры улучшения данных препаратов для предотвращения побочных действий. В материале дана обновленная статистика по применению 10 % ВВИГ в федеральном центре.

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

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83

Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy

K. I. Kirgizov^{1,2}, E. V. Skorobogatova²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

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

While continuing the series of publications on the application of intravenous immunoglobulins (IVIg), as one of basic substances in the therapy of immunologic, hematologic and oncologic diseases we have focused on the safety of modern IVIg substances. The article comprises main requirements to IVIg solutions, as well as measures for the improvement of such substances in order to prevent adverse effects. The material comprises the updated statistics on the application of 10 % IVIg in the federal center.

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

Введение

Сегодня применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) является рутинным методом терапии различных состояний, связанных с врожденными или приобретенными нарушениями в иммунном ответе, преимущественно в системе гуморального звена. Антитела (АТ), специфически взаимодействующие с антигенами, были обнаружены во фракции гамма-глобулинов сыворотки крови. Чуть позже были разработаны технологии получения препаратов иммуноглобулинов, которые в настоящее время широко и довольно успешно используются в клинической практике.

ВВИГ применяются в лечении широкого спектра иммунодефицитных состояний и аутоиммунных заболеваний у детей и взрослых.

История изобретения внутривенных иммуноглобулинов

В начале 40-х годов XX века проф. E.J. Kohn и его коллеги из Гарвардской медицинской школы разработали метод спиртового фракционирования плазмы крови, благодаря которому появилась возможность выделения в чистом виде и большом количестве гамма-глобулинов из нормальной плазмы человека для приготовления лечебных препаратов, содержащих АТ в высокой концентрации.

Первыми доступными препаратами стали иммуноглобулины для внутримышечного введения. В 1952 г. был впервые выявлен и описан случай агаммаглобулинемии (O. Bruton), при котором успешно применен внутримышечный иммуноглобулин. Внутримышечные

инъекции иммуноглобулинов были болезненными, и только ограниченное количество препарата могло быть введено одновременно. Более того, у данной группы препаратов отмечались и такие существенные недостатки, как низкая скорость поступления молекул иммуноглобулинов в кровоток и высокий уровень их гибели в месте введения. При попытках введения внутримышечных иммуноглобулинов внутривенно у пациентов развивались серьезные побочные эффекты, связанные с наличием в препаратах высокомолекулярных агрегатов (происходила мощная стимуляция комплемента). Первые специальные методы обработки плазмы для получения ВВИГ появились в 1962 г. (группа Н. Shultze и S. Barandum). Затем в 70-е годы технологии были поставлены на промышленные рельсы. Данные препараты имели низкую степень очистки и высокое содержание IgA. В 1986 г. J.P. McCue et al., используя рН 4,25, создали первый высокоочищенный стабильный препарат иммуноглобулина для внутривенного введения в жидкой форме. Создание стабильного жидкого ВВИГ при низком рН ознаменовало новую эру в разработке ВВИГ.

История применения внутривенных иммуноглобулинов

Впервые ВВИГ начали применяться для заместительной терапии в области клинической иммунологии. Уже в 1957 г. были сформулированы первые регуляторные акты об использовании и эффективности иммуноглобулинов (Министерство здравоохранения Великобритании) в контексте иммунодефицитов.

В гематологии-онкологии первые работы по применению ВВИГ появились в 80-х годах XX столетия. Тогда группа исследователей под руководством J. Fehn показала эффективность ВВИГ в лечении острой иммунной тромбоцитопении (ИТП) [1].

Впервые при злокачественных заболеваниях ВВИГ применили в 1989 г., когда группа исследователей представила данные по эффективности профилактического применения данных препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. Было показано, что применение ВВИГ совместно с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению периода фебрильной нейтропении и улучшению исхода заболевания [2].

Первые работы по применению ВВИГ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) были проведены в 1990 г. Было показано, что при профилактическом применении ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела пациента значимо снижались риски развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), интерстициальной пневмонии и других инфекций [3].

В настоящее время эффективность ВВИГ в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии является неоспоримой и показана во множестве работ [4].

Структура молекул иммуноглобулинов и их свойства

В настоящее время структура молекул иммуноглобулинов и их свойства достаточно хорошо изучены. В зависимости от разновидностей H-цепей выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, имеющих различное значение для организма. В структуре молекул всех иммуноглобулинов выделяют 2 фрагмента — Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG обладает высокоспецифичной антигенсвязывающей функцией и способствует преципитации молекулярных антигенов, агглютинации клеточных антигенов. Fc-фрагмент играет роль в иммунном ответе, его взаимодействие с Fc-рецепторами лежит в основе активации NK-клеток, выделения медиаторов воспаления, распознавания, захвата и разрушения опсонизированных антигенов [5].

Имуноглобулины разных классов играют различную роль в иммунном ответе и защитных функциях иммунной системы. IgG — основной класс иммуноглобулинов (75–80 % всего пула иммуноглобулинов), которые являются высокоспецифичными АТ, обладают высоким сродством к антигенам, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма в первую очередь от вирусов, бактерий, их токсинов и энзимов. Они опсонизируют патогенные микроорганизмы, нейтрализуют антигены и аутоАТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунных клеток. Опосредованно — через воздействие на активность лимфоцитов и моноцитарных клеток — они контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов. Выделяют подклассы IgG — IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄, которые различаются по своим функциональным свойствам. Классическими носителями свойств IgG являются IgG₁, на долю которых приходится более 60 % всего количества сывороточных иммуноглобулинов. IgG₁ и IgG₃ обладают более высоким сродством к Fc-рецепторам фагоцитов и являются наиболее эффективными активаторами классического пути комплемента в сравнении с IgG₂ и IgG₄. АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей. Так, подклассы IgG₁ и IgG₃ преимущественно содержат АТ к белковым и вирусным антигенам, IgG₂ — к бактериальным полисахаридам (капсульные антигены пневмококка), IgG₄ играют определенную роль в иммунной реакции против паразитарных заболеваний и лишены способности связывать комплемент. Сохранение физиологического соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта [6].

АТ класса IgM составляют около 10 % общего пула иммуноглобулинов, образуются сразу после контакта

с антигеном, что имеет значение в развитии первичного иммунного ответа. Благодаря своей структуре, размеру и пространственной форме, они обладают высоким связывающим потенциалом, однако низкой избирательностью по отношению к чужеродному антигену и выраженной реакцией организма на них. IgA составляют около 10–15 % общего числа иммуноглобулинов в сыворотке крови, основная их часть находится в секретах слизистых оболочек. В отличие от IgG, IgA — неэффективный опсонин и слабый активатор комплемента. Биологической функцией секреторного IgA является его способность подавлять абсорбцию антигенов на поверхности слизистых оболочек (как пищевых, так и бактериальных).

Уровень синтеза IgE в организме здоровых людей наиболее низкий из всех классов иммуноглобулинов. Они участвуют в защите от паразитов и простейших, являются главным фактором и/или свидетелем аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа. Биологическое значение IgD (0,25 % от уровня иммуноглобулинов) до настоящего времени неизвестно.

Важно отметить, что для синтеза иммуноглобулинов необходим определенный период времени. Например, для синтеза IgM требуется всего 7 дней, а для синтеза IgG — уже 21 день. В связи с этим использование готовых препаратов ВВИГ является крайне актуальным, в особенности в гематологии-онкологии, где зачастую процессы потери IgG преобладают над процессом его синтеза [7].

Среди известных на сегодняшний день ВВИГ можно выделить: неспецифические (поливалентные), содержащие большое число разнообразных АТ, и специфические (гипериммунные), содержащие преимущественно IgG, но имеющие более высокое содержание специфических АТ к определенному возбудителю. Из поливалентных наибольшее распространение получили ВВИГ, содержащие IgG (стандартные). В связи с этим сформировались четкие показания для введения поливалентных ВВИГ [8].

Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов на современном этапе

В настоящее время ВВИГ широко используются в клинической иммунологии для заместительной терапии [9], в неврологии при лечении аутоиммунных состояний [10] и во многих других областях медицины, в том числе в гематологии-онкологии [11] и при ТГСК [12]. Сегодня ВВИГ применяются как по показаниям, так и вне их (так называемый режим “off-label use”). Зарегистрированными показаниями для применения данных препаратов, согласно критериям FDA, являются: в качестве заместительной терапии при первичных иммунодефицитах и вторичных иммунодефицитных состояниях — гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе [13], множественной миеломе

и аллогенной ТГСК, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита у детей, а также в качестве иммуномодулирующей терапии при ИТП [11], болезни Кавасаки, синдроме Гийена–Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Кроме того, в гематологии-онкологии препараты ВВИГ могут применяться и в режиме “off-label use” при апластических анемиях, парциальной красноклеточной аплазии, анемии Даймонда–Блекфана, аутоиммунной гемолитической анемии, гемолитической болезни новорожденных, аутоиммунной нейтропении, рефрактерной тромбоцитопении, гемолитико-уремическом синдроме, отторжении трансплантата костного мозга (острая РТПХ), посттрансфузионной пурпуре, тромбоцитопении, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, наследственном дефиците фактора VIII; вторичных иммунодефицитных состояниях, развившихся как осложнение терапии (после химиотерапии, лучевой терапии, применения моноклональных АТ к CD20 и т. д.) [14].

В настоящее время ВВИГ являются, пожалуй, наиболее используемыми препаратами, изготовленными из плазмы доноров. На фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов ВВИГ, в связи с чем возникает вопрос выбора. Прежде всего, важно учитывать качественные характеристики, профиль безопасности и отдавать предпочтение препаратам 4-го поколения, содержащим интактные молекулы IgG с сохраненной высокой активностью Fc-фрагмента и физиологическим распределением по подклассам, широким спектром АТ и высокой концентрацией раствора (10 %). Важно предостеречь от использования в качестве заместительной терапии плазмы, что связано с относительно низкой эффективностью из-за низкого содержания мономеров IgG и определенных рисков нежелательных явлений, ассоциированных с нахождением в плазме циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), эндотоксинов и относительно высоким риском контаминации.



Требования Всемирной организации здравоохранения и Европейской фармакопеи к внутривенным иммуноглобулинам

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

Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ:

- метод производства должен содержать стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация АТ должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- АТ к HBsAg — не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- ВВИГ должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ должно быть определено;
- содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть не более 3 % общего содержания IgG;
- ВВИГ должен обладать хорошей переносимостью;
- ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ не должны добавляться антимикробные консерванты;
- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- антикомплемментарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 гемолитическая единица СН50 на 1 мг иммуноглобулина);
- активатор прекаликреина не более 35 МЕ/мл;
- титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64;
- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- рН 4,0–7,4.

Критерии выбора

Сегодня для нас — врачей детских гематологов-онкологов — на первое место выходит безопасность вводимых препаратов. В связи со все большей интенсификацией проводимой терапии, каждый из применяемых препаратов должен быть исключительно безопасен для пациентов и давать максимальный эффект. В связи с тем, что ВВИГ являются, прежде всего, препаратами, получаемыми из крови человека, понимание и предотвращение побочных действий является ключевой задачей.

Как отмечалось ранее, согласно ВОЗ, ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Учитывая многоступенчатость этапов производства и очистки ВВИГ с использованием различных технологий, не вызывает никаких сомнений тот факт, что не существует 2 препаратов ВВИГ, которые были бы абсолютно одинаковы. Они отличаются по своим качественным характеристикам и профилю безопасности. Неоднородны и группы пациентов, которым требуется применение ВВИГ, поэтому при выборе препарата необходимо учитывать как качественные характеристики ВВИГ, так и факторы риска со стороны пациентов (сопутствующие заболевания, возраст и т. д.). Опираясь на результаты исследований, а также на мировой опыт применения ВВИГ, были определены основные качественные характеристики ВВИГ, влияющие на переносимость препарата, и факторы риска со стороны пациентов, которые необходимо учитывать при выборе ВВИГ (таблица). Например, при применении высоких доз ВВИГ, что необходимо в частности при различных гематологических и онкологических заболеваниях, снижение нагрузки объемом является важным критерием безопасности препарата как для детей (особенно новорожденных), так и для пожилых людей, а также для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции почек, находящимися в группе риска по развитию тромбозов. Для тех же групп риска не менее важным критерием безопасности является содержание натрия и/или осмоляльность ВВИГ. Содержание сахара, как обсуждается ниже, важно не только для пациентов с сахарным диабетом, но и для больных с нарушением функции почек.

Качественные характеристики препаратов внутривенного иммуноглобулина

Характеристики, потенциально влияющие на эффективность

Содержание IgG в препарате, распределение подклассов

Среди ВВИГ, зарегистрированных в России, наибольшее содержание IgG — более 98 % — имеют такие препараты, как Гамунекс и Привиджен. Следует также отметить, что не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы. Как упоминалось ранее, АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем сохранение физиологического соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Физиологическое распределение подклассов, в свою очередь, наблюдается у Привиджена, Гамунекса и Октама 10 %.

Выбор ВВИГ в зависимости от факторов риска

Факторы риска пациента	Факторы риска ВВИГ					
	Нагрузка объемом	Содержание сахара	Содержание натрия	Осмоляльность	pH	IgA
Сердечная недостаточность	×		×	×		
Нарушение функции почек	×	×	×	×		
Анти-IgA АТ						×
Риск тромбоэмболических осложнений	×		×	×		
Диабет (предиабет)		×				
Пожилые пациенты	×	×	×	×		
Новорожденные/дети	×		×	×	×	

Характеристики, потенциально влияющие на безопасность

Форма выпуска

Предпочтительнее использовать готовый раствор, что связано со значительным снижением рисков: возможность контаминации при приготовлении раствора, неправильное приготовление раствора (неточное дозирование, получение гипертонического раствора).

Концентрация внутривенных иммуноглобулинов

Выбор в пользу более концентрированных препаратов продиктован тем, что использование растворов с высокой концентрацией позволяет снизить объем инфузии и таким образом уменьшить нагрузку объемом. Применение 10 % ВВИГ позволяет снизить нагрузку объемом в 2 раза по сравнению с 5 %, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных, пожилых больных и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии [15].

Содержание натрия

Содержание натрия в препаратах ВВИГ широко варьирует — от следовых концентраций до 0,9 %. Введение растворов с высоким содержанием натрия может потребовать коррекции электролитного баланса и повышает риск тромбоэмболических осложнений. Применение ВВИГ с низким содержанием натрия и осмоляльностью, близкой к физиологической, позволяет минимизировать риски развития нарушений функции почек (острой почечной недостаточности (ОПН)) [16], тромботических осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) [17], гипертонического синдрома, нарушений электролитного баланса.

Содержание IgA

Наличие в препарате IgA может спровоцировать у пациентов с дефицитом IgA и АТ к IgA развитие ана-

филактических реакций. Рекомендуется использовать ВВИГ с минимальным содержанием IgA.

Стабилизатор/уровень pH

В качестве стабилизатора в препаратах ВВИГ используются различные вещества (сахароза, мальтоза, глицин, L-пролин и др.). Применение сахаров, по данным литературы, ассоциировалось с развитием нежелательных явлений со стороны почек (ОПН). До 90 % ВВИГ-ассоциированных нарушений функции почек было связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [18]. Необходимо учитывать, что при использовании препаратов, содержащих мальтозу, возможно ложноположительное повышение концентрации глюкозы, определяемой с помощью некоторых тест-наборов, в связи с чем возможно неоправданное назначение инсулина с развитием гипогликемии у пациента или маскировка существующей у пациента гипогликемии. Наиболее безопасными стабилизаторами в настоящее время считаются натуральные аминокислоты: глицин и L-пролин. При низком pH препарата не требуется стабилизация сахарами для поддержания стабильности молекул IgG. Оптимальное же сочетание уровня pH и стабилизатора позволяет минимизировать образование агрегатов и димеров, ухудшающих переносимость терапии. Так, для препаратов, стабилизированных L-пролином, оптимальным является pH 4,8, а глицином — 4,1–4,5 [19].

Очистка препарата

Для длительного и безопасного применения препаратов ВВИГ специалисты должны быть уверены в их высокой степени очистки. Поэтому, наряду с тщательным отбором доноров, одним из важнейших этапов производства ВВИГ является очистка препаратов от всех потенциально опасных патогенов и примесей. Только препарат, удовлетворяющий всем современным стандартам патогенной безопасности, будет безопасным и эффективным средством в лечении различных

групп пациентов. Технологии производства ВВИГ продолжают совершенствоваться, препараты последнего поколения обладают высокой степенью вирусной безопасности благодаря многоступенчатым методам очистки. В 2014 г. на российском рынке появился еще один 10 % ВВИГ – Привиджен (CSL Behring, Швейцария), при производстве которого также используются передовые методы очистки: 4 этапа инактивации и удаления вирусов, включая нанофильтрацию, а также анионообменная хроматография, применение которой, благодаря бережной очистке от примесей, позволяет достичь содержания IgG ≥ 98 % и сохранить оптимальное распределение подклассов IgG, соответствующее нормальному распределению в плазме крови.

Титры изогемагглютининов

Согласно требованиям ЕФ, допускается титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64. Считается, что содержащиеся во ВВИГ анти-А/В изогемагглютинины доноров (АТ к антигенам групп крови) могут играть основную роль в развитии нежелательных гемолитических реакций (положительная прямая проба Кумбса, реже – гемолиз) [20]. Возникновение гемолитических реакций после применения ВВИГ является редким класс-специфичным нежелательным явлением, большинство зарегистрированных случаев были субклиническими и обратимыми, но есть и единичные сообщения о тяжелых случаях [21]. Компанией CSL Behring в 2013 г. была разработана и внедрена в производство препарата Привиджен уникальная программа анти-А скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения ~ 5 % доноров с высокими титрами анти-А изоагглютинина снизить титр изогемагглютининов в конечном продукте на 1–2 шага [22]. А разработанный этой же компанией в 2014 г. новый дополнительный этап очистки – иммуноаффинная хроматография позволяет снижать титры анти-А и анти-В изогемагглютининов до минимально определяемых (титр 1:2/1:1) [23].

Каждое из требований, предъявляемых к выбору препарата ВВИГ, исходя из его качественных характеристик, потенциально влияющих на эффективность и безопасность, продиктовано клинической практикой. Во время работы с препаратами ВВИГ в детской гематологии-онкологии были сформулированы требования к оптимальному современному стандартному поливалентному ВВИГ, который должен обладать соответствующими качественными характеристиками и быть максимально физиологичным: иметь высокую концентрацию раствора (10 %), наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG, минимальное содержание IgA, низкое содержание натрия, осмоляльность, близкую к физиологической, оптимальный стабилизатор и уровень рН, а также высокий уровень вирусной безопасности. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора

не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп больных, как говорилось ранее [17], но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата.

Собственный опыт

В РДКБ, а затем и в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева давно и успешно применяется терапия препаратами ВВИГ. С 2010 г. используются 10 % растворы (Гамунекс, Октагам 10 %). Так, в отделении трансплантации костного мозга РДКБ с 2010 г. терапию 10 % ВВИГ получило уже 250 пациентов (аутологичные и аллогенные ТГСК) в дозе 0,4–0,5 г/кг, 36 больных – в дозе 1–2 г/кг с целью профилактики и лечения осложнений ТГСК (профилактика инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией < 500 мг/дл, профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции, терапия парвовируса В19, парциальной красноклеточной аплазии, синдрома Фишера–Эванса, профилактика и лечение РТПХ в составе комбинированной терапии и т. д.). Ни у одного пациента не развилось тяжелых побочных явлений. Редко наблюдались головная боль, головокружение и гиперемия кожных покровов.

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

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

При назначении препаратов ВВИГ следует помнить, что:

1) заместительную или иммуномодулирующую терапию препаратами ВВИГ назначают строго при ее необходимости (важно учитывать режим “off-label use”), ее начало не должно откладываться [18];

2) применение ВВИГ должно быть строго регламентировано и документировано;

3) пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также после ТГСК желательно проводить терапию поливалентными ВВИГ с низким содержанием IgM и IgA;

4) необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения препаратов. При первом введении возможна премедикация, в частности при повышенном риске тромбозов необходима надлежащая гидратация и применение антиагрегантов [17].

Заключение

Применение ВВИГ – одна из рутинных методик терапии и является обоснованным, достаточно эф-

фективным и безопасным методом лечения различных состояний: как основных заболеваний, так и их осложнений, а также осложнений проводимой терапии. И мы видим, что по мере накопления опыта применения ВВИГ происходит расширение перечня показаний к их применению. Постоянное совершенствование технологий производства позволяет сегодняшним врачам иметь в арсенале ВВИГ с физиологическими по распределению подклассов, интактными молекулами IgG и хорошим профилем безопасности.

Крайне важным аспектом является подбор правильных доз ВВИГ, обеспечивающих должный уровень IgG в крови. Кроме того, для достижения наилучшего результата рекомендуется учитывать факторы риска пациентов при выборе препарата, тем самым сводя к минимуму возможные риски нежелательных явлений, улучшая переносимость и повышая эффективность терапии. Наш опыт применения данной группы препаратов показал, что использование современных физиологических 10 % ВВИГ безопасно и эффективно как при терапии основного заболевания, так и для контроля осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Fehr J., Hofmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982;306(21):1254–8.
- Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., al-Fadil M. et al. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous immunoglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):401–2.
- Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705–12.
- Киргизов К.И., Шаманская Т.В., Пристанкова Е.А. и др. Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания – опыт федеральных центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;3:44–50. [Kirgizov K.I., Shamanskaya T.V., Pristanskova E.A. et al. Use of intravenous immunoglobulins in pediatric hematology/oncology and hematopoietic stem cell transplantation: Properties and indications (federal centers' experience). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2014;3:44–50. (In Russ.)].
- Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1: 2–13.
- Gelfand E.W. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592–9.
- Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М., 2014. [Chereshnev V.A., Shmagel K.V. Immunology. M., 2014. (In Russ.)].
- de Beukelaar J.W., Sillevius Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11(3):292–305.
- Soler-Palacín P., Gasó-Gago I., Fernández-Polo A. et al. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin replacement: a two-way road. Optimizing healthcare quality in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014;34(8):1015–7.
- Feasby T., Banwell B., Benstead T. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S57–107.
- Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). Санкт-Петербург, май 2010 г. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(4):5–14. [Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantsev A.G., Savchenko V.G. Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (summing up the Expert Council meeting). St. Petersburg, May 2010. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2010;9(4):5–14. (In Russ.)].
- Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(5):770–81.
- Guérin V., Yakouben K., Lescoeur B. et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008;86(9):1322–3.
- Hicks L.K., Woods A., Buckstein R. et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(9):701–8.
- Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy – United States, 1985–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(24):518–21.
- Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275–84.
- Funk M.B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013;105(1):54–64.
- Darbà J., Restovic G., Kaskens L., de Agustín T. Direct medical costs of liquid intravenous immunoglobulins in children, adolescents, and adults in Spain. *J Clin Pharmacol* 2012;52(4):566–75.
- Bolli R., Woodtli K., Bärtschi M. et al. L-proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIg) solutions. *Biologicals* 2010;38(1):150–7.
- Daw Z., Padmore R., Neurath D. et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48(8):1598–601.
- Divan H., Menis M., Sridhar G. et al. Occurrence of hemolytic reactions (HRs) on the same day as immune globulin (IG) product administrations during 2008–2012 (Poster presented at 29th ICPE congress, 2013).
- Siani B., Willmann K., Wymann S. et al. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol Ther* 2014;4:15–26.
- Hubsch A., EI Menyawi I., Siani B. et al. Isoagglutinin depletion in human immunoglobulin products: donor screening or a specific immunoaffinity chromatography step. Poster presented at the 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 29.10–01.11.2014, Prague, Czech Republic.

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем печатать работы молодых специалистов, присланные на конкурс “Case report – 2015”. Сегодня мы предлагаем вам ознакомиться с 2 статьями, одна из которых написана О.Б. Малевич, вторая – В.В. Шестаковой.



Ольга Борисовна Малевич в 2013 г. с отличием окончила педиатрический факультет Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Уже со студенческой скамьи ее научными интересами были неврология, онкология-гематология и анатомия. Посещая студенческие кружки, Ольга Борисовна выступала с докладами и первыми научными работками, освещающими разные аспекты неврологических проблем. С 5-го курса работала старшим лаборантом на кафедре анатомии университета. После окончания учебы поступила в ординатуру кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, совмещая учебу с работой в лаборатории физиологии и патологии стволовых клеток в должности научного сотрудника в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им.

Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Во время работы в центре Ольга Борисовна имела возможность более углубленно вникнуть в проблемы неврологических проявлений и осложнений при злокачественных солидных новообразованиях. Совместно с сотрудниками отделения клинической онкологии были опубликованы несколько статей, посвященных неврологическим проблемам при солидных новообразованиях у детей: «Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома»; «Случай эмбриональной рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, имитирующей синдром Мийяра–Гублера»; «Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейробластомой»; изданы тезисы и постеры, посвященные данным исследованиям. На настоящее время продолжается работа по данной тематике совместно с онкологами и неврологами ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также неврологами Российской детской клинической больницы.



Виолетта Витальевна Шестакова окончила Кировскую государственную медицинскую академию по специальности «педиатрия». После пройденной интернатуры по хирургии работала в Республиканской детской больнице г. Сыктывкара, Республика Коми (РДБ). Активно участвовала в лечении детей с онкопатологией. С 2013 г. по настоящий момент обучается в ординатуре по специальности «детская онкология» в Северном государственном медицинском университете (Архангельск) под руководством д.м.н., проф. И.А. Турабова. Лауреат премии III степени 2-й Конференции онкологов Северо-Западного региона России. В настоящее время занимается изучением заболеваемости острыми лейкозами детей Республики Коми. После окончания ординатуры планирует работать в отделении онкологии РДБ.

Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга

О.Б. Малевич

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ольга Борисовна Малевич olga.mal83@mail.ru

Лекарственная нейропатия — наиболее часто встречаемое осложнение со стороны нервной системы у детей, получающих терапию химиотерапевтическими агентами. Среди наиболее неблагоприятно действующих препаратов выделяют винкристин (ВНК), нейротоксичность которого зачастую ведет к редукции дозы или его полной отмене из используемого протокола лечения. Клиническая картина нейропатии, индуцированной ВНК, в большинстве случаев представлена поражением нервных волокон верхних и нижних конечностей с развитием симптоматики периферической полинейропатии. Более редко мишенью ВНК становятся аксоны черепно-мозговых нервов. Представленный клинический случай описывает наблюдение краниальной нейропатии, поражение глазодвигательного нерва, проявляющееся двусторонним птозом, у ребенка с саркомой Юинга, получающего лечение по протоколу CWS-2009.

Ключевые слова: винкристин, дети, нейропатия, саркома Юинга, терапия, наблюдение, протокол, нейротоксичность, опухоль

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88

Cranial neuropathy, induced by vincristine administration at a child suffering with Ewing's sarcoma

O. B. Malevich

*Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia*

The pharmaceutical neuropathy is the most often complication from the part of the nervous system at children, receiving the therapy with chemical therapeutic agents. Among most unfavorable substance vincristine (VNC) is highlighted, which neurotoxicity often causes the dose reduction or its full withdrawal from the used treatment protocol. The clinical pattern of the VNC induced neuropathy in most cases is represented by the lesion of nerve fibers of upper and lower extremities with the development of symptoms of the peripheral polyneuropathy. In more rare cases VNC causes the lesion of axons of cranial and brain nerves. The given clinical case describes the monitoring of the cranial neuropathy, the lesion of the oculomotor nerve, presented by bilateral ptosis at a child with Ewing's sarcoma, treated by CWS-2009 protocol.

Key words: vincristine, children, neuropathy, Ewing's sarcoma, treatment, observation, protocol, neurotoxicity, tumor

Введение

Винкалкалоид винкристин (ВНК) — противоопухолевый препарат растительного происхождения, входящий в состав протоколов лечения лейкозов, лимфом и некоторых солидных новообразований, таких как нейробластома и саркома Юинга. Механизм действия сводится к денатурации тубулина — белка в составе микротрубочек митотического веретена и ряда поверхностных антигенов лимфоцитов [1]. Наряду с противоопухолевым действием нейротоксичность — хорошо известный побочный эффект ВНК, впервые описанный в 1967 г. [2].

Стандартная доза ВНК во многих протоколах составляет около 1–2 мг/м² и применяется 1 раз каждые 1–3 нед. Введение ВНК в дозе, превышающей 2 мг, вызывает нейротоксичность, особенно при еженедельном назначении. В клинической практике чаще отмечается поражение нервных волокон нижних и верхних конечностей. Более редко встречаются краниальная

нейропатия (КН), проявляющаяся парезом или параличом мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами (ЧМН); поражение автономной нервной системы с развитием нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, кишечной моторики, функции мочевого пузыря, а также энцефалопатия [2, 3].

Целью настоящей публикации является описание развития нейропатии глазодвигательного нерва, индуцированной ВНК, у ребенка с саркомой Юинга, получающего лечение по протоколу CWS-2009.

Клинический случай

С рождения у ребенка (девочки) отмечалось объемное образование пояснично-крестцовой области. Наблюдалась по месту жительства с предварительным диагнозом «гемангиома». С первого месяца жизни образование стало увеличиваться в объеме, и в возрасте 4 месяцев в региональном центре было проведено оперативное вмешательство — иссечение образования пояснично-крестцовой

области. Предварительное гистологическое заключение — низкодифференцированная нейробластома. Пересмотр гистологических препаратов спустя месяц показал морфологическую картину и неспецифический иммунофенотип, который более соответствовал спектру злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, а именно злокачественному варианту солитарной фиброзной опухоли, опухоли семейства PNET (primitive neuroectodermal tumor, периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли)/Юинга.

Повторный пересмотр гистологических препаратов в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подтвердил заключение — саркома Юинга. В материале, отправленном на цитогенетическое исследование, была обнаружена перестройка EWSR1. Девочка в возрасте 8 месяцев была госпитализирована в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на дообследование и определение тактики лечения.

По результатам проведенного обследования выставлен окончательный диагноз: саркома Юинга мягких тканей пояснично-крестцовой области слева, T2bN0M0, состояние после хирургического лечения. Принимая во внимание гистологический тип опухоли, подтвержденный цитогенетическим исследованием, ранний возраст ребенка, врожденный характер новообразования и крайне неблагоприятный прогноз, а также длительный период от момента хирургического лечения, принято решение о начале специфической терапии по протоколу CWS-2009 для группы рабдомиосаркомных сарком.

Лечение проводилось по альтернирующей схеме с использованием курсов I2VAd (ифосфамид, ВНК и доксорубин) и I2VA (ифосфамид, ВНК и актиномицин) протокола CWS-2009. После 5 введений ВНК при кумулятивной дозе 7,5 мг/м² у ребенка появились изменения в неврологическом статусе в виде поражения глазодвигательного нерва, проявляющегося птозом левого верхнего века. Иных патологических изменений со стороны черепной иннервации выявлено не было. Также отсутствовали изменения со стороны двигательной сферы: мышечная сила во всех группах мышц была достаточная, сухожильные и перистальтические рефлексы с конечностей вызывались. Девочка не утратила двигательной активности — ползала, стояла у опоры, игрушки захватывала без интенции и дисметрии. Жалоб на боли в животе, запоры не было. Тем не менее в течение последующих 2 дней отмечалась отрицательная динамика: птоз стал двусторонним и более выраженным — веко на правом и левом глазах опустилось до уровня середины зрачка.

По результатам проведенной в экстренном порядке магнитно-резонансной томографии (МРТ) метастатического поражения вещества головного мозга, а также других патологических изменений в веществе мозга выявлено не было. Также с диагностической целью была проведена прозергиновая проба для исключения явлений миастении, оказавшаяся отрицательной. Следует отметить отсутствие анамнестических данных за наличие заболе-

ваний периферической нервной системы у родителей ребенка.

На основании клинической симптоматики (возникновения птоза после введения ВНК) и данных инструментальных исследований (отсутствия изменений в веществе головного мозга по данным МРТ) был поставлен диагноз «ВНК-индуцированный двусторонний птоз». В связи с развитием явлений нейропатии из последующего, 4-го блока терапии, был исключен ВНК, в остальном лечение продолжалось согласно протоколу.

С целью улучшения нервно-мышечной передачи и купирования ВНК-индуцированного птоза были назначены препараты ипидакрина и актовегин. Общая длительность нейрометаболической терапии составила 1 мес. Явления птоза полностью купировались на 5-й неделе от начала терапии нейрометаболическими препаратами, что позволило возобновить применение ВНК в последующих курсах схемы I2VAd и I2VA, начиная с 5-го блока.

В настоящее время длительность наблюдения составила 4,5 мес, ребенок продолжает получать лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по поводу основного заболевания согласно протоколу CWS-2009 в полном объеме. Со стороны нервной системы патологических изменений не отмечается, терапию для улучшения нервомышечной передачи и метаболизма нервной ткани девочка не получает.

Обсуждение

ВНК — химиотерапевтический агент, обладающий высокой нейротоксичностью, что приводит к редукции дозы препарата или его исключению из протокола терапии [4–6].

Механизм нейропатии объяснен рядом неблагоприятных воздействий ВНК на нейроны, в частности на их внутриклеточные структуры. Разрушение тубулина в микротрубочках аксона ведет к повреждению структур микротрубочек и снижению аксонального транспорта. Потеря тепловых и холодных рецепторов вызывает понижение чувствительности к тепловым и холодным раздражителям; изменение структуры митохондрий повышает возбудимость нейрона, что в свою очередь приводит к развитию нейропатической боли; повышение в заднем роге мозга плотности азота, гистаминовых рецепторов и увеличение в коже клеток Ланганса также ведет к возникновению нейропатической боли [7].

Как правило, ВНК-индуцированная нейропатия развивается на 2–19-й неделе лечения [2]. В работе S. Gomber et al. при анализе 10 пациентов с ВНК-нейропатией был отмечен высокий фактор риска развития данного осложнения у детей со сниженной массой тела, дефицитом питания [8]. В целом ВНК-индуцированную нейропатию можно условно разделить на 4 группы: периферическую нейропатию, нейропатию вегетативных сплетений, энцефалопатию и КН [2]. Клиническая

манифестация в большинстве случаев включает в себя симптоматику со стороны периферических нервных волокон верхних и нижних конечностей. Отмечаются парестезии, атаксия, нарушение походки, слабость в руках и ногах, общая слабость, снижение или выпадение сухожильных рефлексов. Нейропатия, связанная с поражением вегетативных сплетений, проявляется арефлексией детрузора мочевого пузыря, коликами и болями в животе, запором, ортостатической гипотензией [2, 3, 7]. КН встречается более редко и в большинстве случаев считается тяжелым проявлением ВНК-нейротоксичности [1, 3].

КН проявляется нарушением функций мышц, контролируемых соответствующими ЧМН, чаще носит двусторонний характер, однако описаны случаи вовлеченности ЧМН с одной стороны [9]. Описаны клинические наблюдения повреждения отводящего нерва, с развитием сходящегося косоглазия; глазодвигательного нерва; одностороннее поражение лицевого нерва, и как следствие — паралич лицевой мускулатуры; повреждения возвратного гортанного нерва, с развитием паралича голосовых складок и стридора; подъязычного нерва, с развитием дисфонии и дисфагии. Также описан случай атрофии зрительного нерва, индуцированной ВНК (таблица).

Нейропатия глазодвигательного нерва клинически проявляется птозом — нарушением в иннервации мышцы, поднимающей верхнее веко, когда расстояние между верхним краем зрачка и верхним веком состав-

ляет менее 1,5 мм, более выраженным при попытке пациента посмотреть вверх [12]. ВНК-индуцированный птоз в большинстве случаев двусторонний, однако описан случай одностороннего поражения [9, 10].

Поставить диагноз «ВНК-индуцированная нейропатия глазодвигательного нерва» возможно при следующих условиях: связи возникновения птоза с началом лечения ВНК, проведения МРТ головного мозга с целью исключения структурной патологии или метастазов и разрешения птоза после окончания специфического лечения [2].

При наличии клиники поражения одного из ЧМН следует также проводить прицельный неврологический осмотр остальной группы данных нервов. Поражение возвратного гортанного, блуждающего и языкоглоточного нервов наиболее опасно в плане развития осложнений в виде нарушения глотания, дисфагии, изменения сердечного ритма. Учитывая ранний возраст ребенка и основное заболевание, как и проводимую терапию, данные осложнения могут привести к развитию аспирационной пневмонии, потере массы тела. Описанное S. Tarlaci в 2008 г. собственное клиническое наблюдение смертельного исхода в результате развившейся фульминантной ВНК-индуцированной нейропатии показывает развитие данного осложнения с первичной симптоматики поражения ЧМН. Также, по мнению многих исследователей, ВНК следует с осторожностью назначать детям с отягощенным семейным анамнезом по нейропатии, в особенности при болезни Шарко–Мари–Тутта [2, 3].

Клинические случаи ВНК-индуцированной КН, описанные в литературе

Пораженные ЧМН	Возраст, годы	Клиника	Доза ВНК и начало симптоматики	Лечение	Источник
Зрительный, возвратный гортанный, глазодвигательный, блоковый, отводящий в сочетании с периферической нейропатией	28	Наружная двусторонняя офтальмоплегия, осиплость голоса, кратковременное снижение зрения и симптоматика периферической нейропатии	На 4-м месяце от начала лечения, доза — 16 мг	Пиридоксин и пиридостигмин	[5]
Лицевой правый	17	Опущение угла рта на правой стороне, невозможность полностью закрыть правый глаз	Не описано	Пиридоксин и пиридостигмин	[5]
Отводящий слева	28	Сходящееся правостороннее косоглазие, диплопия	На 3-й неделе от 5-го блока	Только отмена ВНК	[4]
Возвратный гортанный нерв (ветвь блуждающего нерва)	14	Стридор, осиплость голоса	На 10-й день после введения 4-й дозы ВНК	Только отмена ВНК	[10]
Лицевой, подъязычный	21	Двусторонний паралич мимической мускулатуры, дизартрия, дисфагия	После 4-го введения ВНК, доза — 28 мг	Пиридоксин и пиридостигмин	[11]
Зрительный	15	Двусторонняя потеря зрения	После 10-го введения ВНК	Снижение дозы ВНК на 50 %	[6]
Глазодвигательный слева	4	Птоз слева	На 17-й день после последней дозы ВНК, доза — 6 мг/м ²	Только отмена ВНК	[1]

Лечение

По международным рекомендациям, при наличии КН на фоне введения ВНК целесообразно проведение редукции его дозы или полное исключение из протокола терапии [13]. В клиническом наблюдении ВНК-индуцированной нейропатии зрительного нерва, описанном S.B. Shurin et al., отмечено улучшение зрения у ребенка после редукции дозы ВНК на 50 %, без применения нейротрофических препаратов [6]. Тем не менее, учитывая важность использования того или иного протокола лечения злокачественных новообразований (ЗНО) в полном объеме, включая ВНК, возможно применение симптоматической терапии ВНК-индуцированной нейропатии без отмены препарата или редукции дозы. S. Akbayram et al. в клиническом описании лечения 4 пациентов с ВНК-индуцированной нейропатией отметили положительный эффект применения пиридоксина (в дозе 150 мг/м²/сут) и пиридостигмина (в дозе 3 мг/кг/сут) на фоне прекращения введения ВНК. Улучшение неврологической симптоматики отмечалось у всех пациентов в периоде от 1-й до 2-й недели лечения [14]. В описаниях клинических наблюдений ВНК-индуцированного птоза также проводилось лечение КН с применением пиридоксина и пиридостигмина. Улучшение неврологической симптоматики в среднем достигалось через 2–3 нед от начала лечения.

При этом в клиническом случае, представленном L. Muller et al., ВНК не отменялся и доза не редуцировалась, тогда как в случае, описанном K.G. Bhat et al., проводилась временная отмена ВНК из текущих блоков терапии с последующим его восстановлением и использованием в полных дозах после улучшения неврологической картины [15, 16].

Вывод

Назначение ряда химиотерапевтических агентов ребенку со ЗНО сопряжено с высоким риском развития нейротоксичности. В связи с этим необходим первичный осмотр невролога до начала протокола химиотерапии и динамическое наблюдение. Многообразие клинической манифестации ВНК-индуцированной нейропатии не должно исключать проведение превентивных диагностических мероприятий для исключения прогрессии ЗНО, развития метастазов. Развитие ВНК-индуцированной КН ведет к снижению качества жизни ребенка, наряду с периферической нейропатией, а в случаях поражения подъязычного и блуждающих нервов – к серьезным осложнениям. Вместе с тем проведение своевременного лечения нейропатий, индуцированных применением ВНК, позволяет при регрессе неврологической симптоматики возобновить применение ВНК в составе протокола и продолжить лечение ЗНО в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА

- Gursel O., Sari E., Atay A.A. et al. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol* 2009;41:461–3.
- Talebian A., Mohammadzadeh M., Mirzadeh A.S. Vincristine-induced cranial neuropathy. *Child Neurol* 2014;8(1):66–8.
- Tarlaci S. Vincristine-induced fatal neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurotoxicology* 2008;29(4):748–9.
- Toker E., Yenice O., Ogut M.S. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. *J AAPOS* 2004;8:69–71.
- Dixit G., Dhingra A., Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. *J Assoc Physicians India* 2012;60:56–8.
- Shurin S.B., Rekatte H.L., Annable W. Optic atrophy induced by vincristine. *Pediatrics* 1982;70(2):288–91.
- Jaggi A.S., Singh N. Mechanism in cancer-chemotherapeutic drug-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291(1–3):1–9.
- Gomber S., Dewan P., Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr* 2010;77:97–100.
- Lash S.C., Williams C.P., Marsh C.S. et al. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. *J APOS* 2004;8:67–8.
- Naithani R., Dolai T.K., Kumar R. Bilateral vocal cord paralysis following treatment with vincristine. *Indian Pediatr* 2009;46(1):68–9.
- Ngamphaiboon N., Sweeney R., Wetzler M., Wang E.S. Pyridoxine treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy in an adult patient with acute lymphocytic leukemia: Case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010;34(8):e194–6.
- Мументалер М., Бассетти К., Дэтвайлер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 25. [Mumenthaler M., Bassetti C., Daetwyler C. Differential diagnosis in neurology. M.: MEDpress-inform, 2010. P. 25. (In Russ.)].
- Drug formulary. Toronto: Cancer Care Ontario; 2009. <http://www.cancercare.on.ca/>.
- Akbayram S., Akgun C., Dogan M. et al. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with in vincristine induced neuropathy. *Indian J Pediatr* 2010;77(6):681–3.
- Muller L., Kramm C.M., Tenenbaum T. et al. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):287–8.
- Bhat K.G., Singhal V., Borker A.S. Successful treatment of vincristine-induced ptosis and polyneuropathy with pyridoxine and pyridostigmine in a child with acute lymphoblastic leukemia. *PMC* 2012;33(3):185–7.

Клинический случай острого бифенотипического лейкоза у ребенка с синдромом Вильямса (Williams syndrome)

В.В. Шестакова

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51

Контакты: Виолетта Витальевна Шестакова vitaminka_85@list.ru

В последние десятилетия достигнуты впечатляющие результаты в лечении острых лейкозов у детей. Однако существуют отдельные редкие формы этих опухолей, в отношении которых тактика ведения к настоящему времени неясна. К таким заболеваниям относится острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), который у детей встречается крайне редко и потому представляет сложности для клиницистов в определении лечебной программы. ОБЛ диагностируют при обнаружении на бластных клетках одновременной экспрессии антигенов различных гемопоэтических линий. Прогноз у детей неизвестен, а у взрослых — неблагоприятный. Оптимальный лечебный подход также неизвестен, но должен включать высокодозную химиотерапию и аллогенную трансплантацию стволовых клеток. В настоящее время эта редкая форма лейкоза интенсивно изучается с помощью молекулярных, иммунологических и цитогенетических методов. В работе представлен разбор клинического случая ОБЛ у ребенка с синдромом Вильямса.

Ключевые слова: острый бифенотипический лейкоз, дети, синдром Вильямса, клинический случай, иммунофенотипирование, прогноз, неопределенная тактика лечения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92

Clinical case of biphenotypic acute leukaemia a child with Williams syndrome

V. V. Shestakova

Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitsky Prosp., Arkhangelsk, 163000, Russia

In recent decades impressive results were achieved in the treatment of children's acute leukemia. Anyway, there are some rare forms of such tumors, for which till the present time the tactic is unknown. To such diseases are referred acute biphenotypic leukemia (ABL), which is very rare at children, so it is difficult for clinicians to determine the treatment program. ABL is diagnosed, when the simultaneous expression of antigens of different hemopoietic is revealed on blast cells. The forecast for children is unknown and the adults' forecast is unfavorable. The optimal treatment approach is also unknown, but should comprise the high-dose chemotherapy, as well as the allogeneic stem cell transplantation. Nowadays this rare form of leukemia is being intensively studied by molecular, immunologic and cytogenetic methods. The work presents the analysis of a clinical case of ABL at a child with Williams syndrome.

Key words: biphenotypic acute leukaemia, children, Williams syndrome, clinical case, immunophenotyping, prediction, undefined tactics of treatment

Введение

Успехи, достигнутые в детской онкогематологии в последнее время, позволили кардинально изменить исходы основных видов острых лейкозов (лимфобластного и миелобластного), еще совсем недавно считавшихся абсолютно фатальными заболеваниями [1]. Такие результаты стали возможны благодаря внедрению морфоцитохимических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-биологических методов исследования, а также совершенствованию стратегии и тактики лечения острых лейкозов [2]. Тем не менее существуют редкие формы острых лейкозов, которые не охвачены многоцентровыми исследованиями, и поэтому достоверные исследования об успешности их лечения отсутствуют.

К ним относится и выделенный в особую группу острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ) с неизвестным прогнозом у детей. ОБЛ диагностируют при обнаружении на бластных клетках одновременной экспрессии антигенов различных гемопоэтических линий. В этом случае бласты коэкспрессируют миелоидные, Т- или В-линейно-специфические антигены или В- и Т-линейные антигены. Редко бласты больного коэкспрессируют маркеры всех 3 линий: миелоидные, В- и Т-линейные антигены. Коэкспрессию маркеров разных линий ряд исследователей объясняют тем, что лейкомогенез — это не абсолютный блок клеточной дифференцировки, а объединение беспорядка созревания и пролиферации, дающее возможность экспрессии антигенов, которые в норме отсутствуют. Лейкемия

может рассматриваться как истинно бифенотипическая, если коэкспрессируется более одного из следующих линейно-специфических маркеров: CD3, CD79a, миелопероксидаза [2–4].

В 1995 г. Европейской группой по иммунологической классификации лейкозов (European Group for the Immunological characterization of Leukemias, EGIL) [5] предложена система счета в баллах (таблица).

Система подсчета для определения ОБЛ, предложенная EGIL

Баллы	В-лимфоидные лейкозы	Т-лимфоидные лейкозы	Миелоидные лейкозы
2	cyt CD79a cyt IgM cyt CD22	CD3(m/cyt) Anti-TCR	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

На основании данной системы диагноз ОБЛ правомочен, если сумма баллов составляет более 2 как для миелоидной, так и для лимфоидной линий.

Актуальность темы обусловлена еще и отсутствием стандартных рекомендаций для лечения этой группы лейкозиев, что обусловлено крайне низкой частотой (менее 4 % всех случаев острого лейкоза). По мнению отдельных авторов, оптимальный лечебный подход может включать агрессивную химиотерапию и трансплантацию стволовых клеток [3], однако это не подтверждается данными серьезных исследований.

На результаты лечения больного с онкологическим заболеванием, разумеется, оказывает значимое влияние сочетание его с различными синдромами [6]. Редкость представленного нами клинического случая обусловлена еще и наличием у пациента генетического заболевания — синдрома Вильямса.

Впервые этот синдром был описан в 1961 г. J. C. P. Williams et al. [7]. Популяционная частота этого синдрома составляет 1:7500–10000 новорожденных, соотношение мальчиков и девочек приблизительно 1:1. Причина этого заболевания заключается в микроделеции длинного плеча хромосомы 7. Фенотипически синдром Вильямса характеризуется малым ростом, низкой массой тела при рождении, характерным дисморфизмом лица («лицо эльфа»), отставанием в психомоторном развитии и наличием врожденного порока сердца (чаще надклапанного стеноза аорты или стеноза ветвей легочной артерии). Кроме этого, у таких детей присутствуют: гиперкальциемия, способная вызывать припадки и ригидность мышц, снижение эластичности кровеносных сосудов, артериальная гипертензия [8].

Описание клинического случая

Пациент Б., 15 лет, 07.11.2014 поступил в Архангельскую детскую клиническую больницу им. П. Г. Выжлецова в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, подъем температуры до субфебрильных цифр, снижение аппетита, сухой кашель, рвоту. Из анамнеза было выявлено, что подросток заболел в октябре 2014 г., после обращения в поликлинику по месту жительства лечился амбулаторно, получал антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне лечения в течение недели отмечалось ухудшение состояния пациента. Ребенок направлен на консультацию инфекциониста, в анализе крови: эритроциты — $2,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 66 г/л, тромбоциты — $47 \times 10^9/л$, лейкоциты — $18,5 \times 10^9/л$, бласты — 76 %, скорость оседания эритроцитов — 68 мм/ч.

С рождения состоял на диспансерном учете у невролога по поводу синдрома Вильямса (диагноз установлен на основании фенотипических признаков в раннем детстве). Первый ребенок в семье. Находился на домашнем обучении. Обслуживал себя самостоятельно. Обучен писать, читать.

Ориентировался в месте, времени, пространстве, личности. На вопросы отвечал односложно. Развитие примерно соответствовало ребенку дошкольного возраста. Профилактические прививки по календарю. Наследственность по онкологическим заболеваниям неотягощена.

При осмотре в приемном отделении — состояние тяжелое. Контактен, в меру негативен. Аппетит снижен, пьет охотно. Вялый, сонливый. Совершает маятниковобразные движения телом. Характерные черты лица: широкий лоб, разлет бровей по средней линии, опущенные вниз полные щеки, большой рот с полными губами, плоское переносье, своеобразная форма носа с плоским тупым концом, маленький, несколько заостренный подбородок. Гипертеническое телосложение. Кожный покров бледно-розовый, с геморрагиями на предплечьях и локтевых сгибах в местах венопункций, в других местах — без особенностей, отмечается сухость губ. Слизистые оболочки чистые, розовые. Язык воспален, обложен белым налетом. Тургор тканей достаточный. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких. Частота дыхания — 20/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 119/мин. Артериальное давление — 153/76 мм рт. ст. Живот округлой формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см от края реберной дуги, край гладкий, умеренно эластичный. Селезенка увеличена +5–6 см от края реберной дуги по среднеключичной линии. Половые органы развиты по мужскому типу. Мочевыделение свободное, не нарушено. Стул коричневый, без примесей, кашицеобразный.

При поступлении в отделение онкологии произведена пункция костного мозга (КМ) из передневерхних остей

подвздошных костей с обеих сторон. В миелограмме: пунктат умеренно богат миелокариоцитами, состав его мономорфный, имеется тотальная (95,2 %) инфильтрация КМ бластными клетками, которые по морфологии могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам типа L1.

Нормальные ростки резко сужены, практически отсутствуют. При цитохимическом исследовании бластных клеток КМ реакция на миелопероксидазу отрицательная, липиды выявлены в 7 % бластов. PAS-реакция положительная, материал содержится в 37 % бластов в виде 1–2 гранул. Неспецифическая эстераза в бластах неактивна.

Таким образом, картина КМ соответствует диагнозу «острый лейкоз». По морфохимическим особенностям бластные клетки могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам, однако наличие липидов в 7 % бластов не позволяет исключить их миелоидное происхождение.

При исследовании ликвора: прозрачный, бесцветный, белок 0,33 г/л, цитоз 4×10^6 /л.

Выполнено иммунологическое исследование КМ в Российской детской клинической больнице (Москва) методом прямой мембранной 6-цветной иммунофлуоресценции (проточной цитофлуориметрии). Бластные клетки имеют иммунофенотип CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD38, CD45, HLA-DR, CD79a, MPO, TdT, что соответствует ОБЛ (В + миело). Молекулярными методами исследования выявлена транслокация t(9;11), а также клон с делецией 9p.

При цитогенетическом исследовании кариотип 46,XY, del(9p21).

Таким образом, пациенту был установлен диагноз: ОБЛ (В + миело). Синдром Вильямса.

Учитывая редкость патологии и сочетание ее с генетическим заболеванием, ребенок был заочно проконсультирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано начать терапию по протоколу ALL-MB-2008.

С 13.11.2014 начата индукция ремиссии по протоколу ALL-MB-2008, промежуточная группа риска, ветвь PEG-DNR+. На фоне проводимой терапии улучшение самочувствия пациента. В общем анализе крови на 8-й день терапии: лейкоциты – $0,1 \times 10^9$ /л, бласты – 0 %, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 86 г/л, тромбоциты – 33×10^9 /л. Миелограмма на 15-й день: бластные клетки – 0,5 %. Проявление дизэритропоэза, угнетение всех ростков гемопоэза.

С 04.12.2014 боли в животе, нарастающий синдром лизиса печеночных клеток. С 08.12.2014 явления панцитопении, профузное кишечное кровотечение, кожный геморрагический синдром. В биохимическом анализе крови резкое увеличение трансаминаз, грубые расстройства в коагулограмме (фибриноген – 0 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 58 с), получал заместительную терапию в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Однако,

несмотря на это, отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния, приведшее к смерти больного.

Уровень кальция у пациента за время госпитализации держался в пределах нормы, при обследовании сердечно-сосудистой системы гемодинамически значимых нарушений также выявлено не было.

Патологоанатомическое исследование не проводилось ввиду отказа родителей пациента.

Обсуждение

В работе представлен клинический случай ОБЛ у ребенка 15 лет с синдромом Вильямса. В результате проведения цитохимического исследования КМ выявлено, что хотя бластные клетки могли быть отнесены к лейкозным лимфобластам, однако исключить их миелоидное происхождение не представлялось возможным. Окончательный диагноз ОБЛ был установлен благодаря иммунофенотипированию, которое позволило точно провести верификацию. В результате цитогенетического исследования выявлена транслокация t(9;11), а также клон с делецией 9p; кариотип 46,XY, del(9p21), что бесспорно является фактором неблагоприятного прогноза [9].

Ранний ответ на терапию по протоколу ALL-MB-2008 (на 15-е сутки в КМ бласты составили 0,5 %) подтвердил эффективность выбранной тактики ведения на этапе индукции. Однако развившиеся на 4-й неделе на фоне терапии осложнения носили прогрессирующий характер, а присоединившийся геморрагический синдром с профузным кишечным кровотечением привел к фатальному исходу, несмотря на проводившуюся в полном объеме массивную суппортивную терапию.

Как уже говорилось ранее, причиной синдрома Вильямса является микроделеция на хромосоме 7. У таких пациентов присутствуют врожденные пороки сердца и магистральных сосудов, причиной которых является мутация в гене эластина, расположенного на 7-й хромосоме (7q11.2), что приводит к нарушению эластических свойств стенок сосудов [10]. Не исключено, что именно это явилось одной из причин внезапно возникшего профузного кишечного кровотечения, явившегося причиной летального исхода.

Выводы

1. Дети с ОБЛ в сочетании с генетическими заболеваниями должны относиться к группам высокого риска, так как прогноз заболевания неясен и хуже, чем при лимфобластных и миелобластных формах заболевания.

2. Относительно делеции короткого плеча 9-й хромосомы (которая имела место у представленного пациента) долгое время ведется научная дискуссия. В большинстве исследовательских клинических групп их считают признаками неблагоприятного прогноза.

3. Без сомнения, все дети с подобной патологией должны регистрироваться с последующим подробным анализом клинического случая.

4. В данном случае неоспорима ценность иммунологического и цитогенетического методов исследова-

ния, так как пациенты с лейкозами неоднозначной линейности требуют очень тщательного анализа.

5. Целесообразно проведение исследования, направленного на изучение влияния генетических болезней и синдромов на течение онкологических заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Турабов И.А., Задорин А.Н., Кудрявцев В.А. и др. Результаты лечения детей с гемобластомами в Архангельской области. *Экология человека* 2005;1:26–9. [Turabov I.A., Zadorin A.N., Kudryavtsev V.A. et al. Results of hemoblastosis treatment in children of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2005;1:26–9. (In Russ.)].
2. Коленкова Г.В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей. *Гематология и трансфузиология* 2002;2:28–35. [Kolenkova G.V. Markers of acute leukemia in the diagnosis and prognosis of the disease in children. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiologia* 2002;2:28–35. (In Russ.)].
3. Серебрякова И.Н., Купрышина Н.А., Матвеева И.И. Острые лейкозы неоднозначной линейности у детей. *Детская онкология* 2008;1:65–71. [Serebryakova I.N., Kupryshina N.A., Matveeva I.I. Acute leukemia of ambiguous lineage in children. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2008;1:65–71. (In Russ.)].
4. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. С. 134–135. [Volkova M.A. Clinical hematology. M.: Medicine, 2001. Pp. 134–135. (In Russ.)].
5. Azma R.Z., Hamidah N.H., Leong C.-F. et al. Biphenotypic acute leukemia: a report of two cases. *Med & Health* 2006;1(1):53–60.
6. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В. и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология* 2010;3:29–35. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V. et al. Cancer predisposition syndromes in children. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;3:29–35. (In Russ.)].
7. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захарова Г.А. и др. Синдром Уильямса как модель изучения пути гены-мозг-когнитивные функции: генетика и эпигенетика. *ACTA NATURAE* 2014;1:9–23. [Nikitina E.A., Medvedeva A.V., Zakharova G.A. et al. Williams syndrome as a model for studying the way genes brain-cognition: genetics and epigenetics. *ACTA NATURAE* 2014;1:9–23. (In Russ.)].
8. Файзуллина Р.А., Шошина Н.К., Галимова Р.М., Мороз Т.Б. Синдром Уильямса (синдром идиопатической гиперкальциемии). *Казанский медицинский журнал* 2012;2:337–9. [Fayzullina R.A., Shoshina N.K., Galimova R.M., Moroz T.B. Williams syndrome (Syndrome of idiopathic hypercalcemia). *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2012;2:337–9. (In Russ.)].
9. Андреева С.В., Дроздова В.Д., Поночевная Е.В., Кавардакова Н.В. Перестройки хромосомы 9 при различных гематологических неоплазиях. *Цитология и генетика* 2008;5:72–9. [Andreyeva S.V., Drozdova V.D., Ponochevnaya E.V., Kavardakova N.V. Rearrangements of chromosoma 9 in different hematological neoplasia. *Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics* 2008;5:72–9. (In Russ.)].
10. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н., Кашеварова А.А. Применение молекулярно-цитогенетических методов в клинической практике. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009;2:32–4. [Minaycheva L.I., Nazarenko L.P., Lebedev I.N., Kashevarova A.A. Application of the molecular and cytogenetic methods in the clinical practice. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Pediatric Diagnostics* 2009;2:32–4. (In Russ.)].

Отрыв дистального конца катетера и миграция его по сосудистому руслу в процессе эксплуатации полностью имплантируемого устройства (венозной порт-системы) у ребенка с острым лимфобластным лейкозом (случай из практики)

Н.А. Григорьева¹, А.С. Уланова¹, В.А. Пятков², И.А. Турабов^{1,3}

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»; Россия, 163001, Архангельск, просп. Обводный канал, 7;

²ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»; Россия, 163045, Архангельск, Октябрьский округ, просп. Ломоносова, 292;

³ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России; Россия, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51

Контакты: Наталья Александровна Григорьева natalya_grigoreva_72@mail.ru

Проведение противоопухолевого лечения и поддерживающей терапии в детской онкологии невозможно представить без обеспечения постоянного центрального венозного доступа. Развитие и усовершенствование систем для этого привело к появлению центральных венозных катетеров (ЦВК) без наружного компонента. Наличие внешнего ЦВК имеет некоторые недостатки в процессе использования, особенно в детской практике, в то время как тотально имплантируемые порт-системы не только лишены большинства из них, но и имеют массу преимуществ. Все катетер-ассоциированные осложнения условно можно разделить на 2 группы: связанные с процедурой катетеризации центральных вен и развивающиеся в процессе использования ЦВК. На базе отделения онкологии и химиотерапии опухолей Архангельской детской клинической больницы имеется опыт использования инфузионных венозных портов с февраля 2006 г. В данной статье представлен клинический случай развития механического осложнения в процессе эксплуатации порт-системы: отрыв дистального конца катетера и миграция его в дистальный сегмент левой нижнедолевой легочной артерии и тактика ведения пациентки.

Ключевые слова: полихимиотерапия, опухоль, онкологические заболевания, центральный венозный катетер, полностью имплантируемое устройство, катетер-ассоциированные осложнения, дети, детская больница

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-93-98

Detachment of the catheter distal end and its migration in the blood stream in course of the exploitation of the fully implanted device (venous port-system) at a child with acute lymphoblastic leukemia (Case report)

N.A. Grigoryeva¹, A.S. Ulanova¹, V.A. Pyatkov², I.A. Turabov^{1,3}

¹P.G. Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children Clinical Hospital; 7 Obvodny canal Prosp., Arkhangelsk, 163001, Russia;

²Arkhangelsk Regional Clinical Hospital; 292 Lomonosova Prosp., Oktyabrsky area, Arkhangelsk, 163045, Russia;

³Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitsky Prosp., Arkhangelsk, 163000, Russia

It is not possible to imagine the antitumor and supportive treatment in children oncology without permanent central venous access. The development and modernization of such systems caused the appearance of the central venous catheter (CVC) without external component. The external CVC has got several shortages during use, especially in children's practice, while totally implanted port-systems not only have not got most of them, but have got a lot of advantages as well. All catheter associated complications can be conditionally divided into 2 groups: ones referred to the procedure of catheterization of central veins and ones developing in the process of CVC use. The base of the oncology and tumors' chemotherapy division has got the experience of use of infusion venous ports since February 2006. This article presents the clinical case of the mechanical complication development in the process of the port-system exploitation: detachment of the catheter distal end and its migration to the distal segment of the left distal pulmonary artery, as well as the tactics of the patient management.

Key words: polychemotherapy, tumor, oncologic diseases, central venous catheter, fully implanted device, catheter associated complications, children, children's hospital

Введение

Огромные успехи достигнуты в лечении онкологических заболеваний у детей в последние десятилетия. В первую очередь это объясняется разработкой новых многоцентровых протоколов лечения. Особое место

в них отводится полихимиотерапии (ПХТ). Внутривенное введение лекарственных средств, в том числе и противоопухолевых, в большинстве случаев является основным методом терапии онкологических заболеваний у детей. ПХТ проводится с определенными интервалами и по-

звояет сочетать стационарное и амбулаторное ведение пациента. Катетеризация периферических вен сопровождается страхом и выраженным беспокойством ребенка, что приводит к экстравазации лекарственных средств с возможным возникновением некроза мягких тканей, а использование их в течение нескольких дней влечет за собой развитие флебитов и флеботромбозов. Поэтому осуществление центрального венозного доступа у детей с онкологическими заболеваниями является стандартом [1–3].

Несмотря на многообразие типов катетеров, все они могут быть классифицированы в зависимости от типа катетерируемого сосуда (периферический венозный, центральный венозный (ЦВК) или артериальный); длительности их использования (кратко-, средне- и долгосрочного использования); локализации «места входа» (подключичная, бедренная, наружная/внутренняя яремные вены); наличия подкожного туннеля (наличие/отсутствие подкожного туннеля); некоторых специфических характеристик катетера (импрегнация, количество просветов, клапанов). Для корректного определения различных типов катетеров необходимо учитывать все перечисленные аспекты [2].

Наличие внешнего ЦВК имеет некоторые недостатки в процессе использования, особенно в детской практике: ухудшает возможности соблюдения правил гигиены, ограничивает двигательную активность, создает неудобства и дискомфорт. Дети раннего возраста нередко самостоятельно «вырывают» катетер и не хотят мириться с его наличием [1, 4].

Развитие и усовершенствование систем венозного доступа привело к появлению ЦВК без наружного компонента. Первые сообщения о таких катетерах появились в середине 1980-х годов. В последнее время подобные устройства все чаще применяются в педиатрической практике, прежде всего для обеспечения длительного (месяцы/годы) использования. Полностью имплантируемые устройства (ПИУ) представляют собой катетеры, соединенные с приемной камерой (титановой, стальной или пластиковой), которая интегрирована с многослойной силиконовой мембраной, способной выдерживать до 2000 и более проколов при условии использования специальных игл Губера [1].

Использование ПИУ лишено большинства перечисленных выше недостатков и имеет массу преимуществ:

- порт устанавливается 1 раз на весь период лечения в условиях операционной;
- при установке и эксплуатации процент осложнений минимален;
- доступ в центральную вену осуществляется в любое необходимое время;
- манипуляции с данной порт-системой легкодоступны не только для врачей, но и для среднего медицинского персонала, так как установка иглы Губера в камеру порта быстрее и даже проще пункции периферической вены и соответствует подкожной пункции;

– наличие ПИУ не снижает качества жизни и мобильности пациентов [1, 5].

Все катетер-ассоциированные осложнения условно можно разделить на 2 группы.

1. Осложнения, связанные с процедурой установки ПИУ: непреднамеренная пункция общей сонной артерии при пунктировании внутренней яремной вены; попадание дистального конца проводника во внутреннюю яремную вену против тока крови; попадание дистального конца проводника в подключичную вену на стороне пункции; затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю яремную вену после ее успешной пункции; попадание катетера ПИУ во внутреннюю яремную вену против тока крови во время выполнения имплантации [1, 3].

2. Осложнения, развивающиеся в процессе использования ПИУ: инфицирование порт-системы; тромбирование порт-системы; выход среза иглы Губера из камеры порта в толщу силиконовой мембраны при использовании игл Губера длиной 10 мм; истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта; перетирание катетера порта между первым ребром и ключицей при проведении катетера в верхнюю полую вену через подключичную вену [1, 6]. Следует отметить, что на долю «механических причин» нарушения функции ПИУ, в том числе отрыва катетера, приходится 1,1 % [5, 7].

На базе нашей больницы в отделении химиотерапии опыт работы по установке и использованию инфузионных венозных портов имеется с февраля 2006 г. [7]. При этом некоторые вышеперечисленные осложнения встречались и в нашей практике, в частности отрыв дистального конца катетера ПИУ и миграция его в дистальный сегмент левой нижнедолевой легочной артерии в процессе длительной эксплуатации порт-системы.

Клинический случай

Пациентка В.Ш., 16 лет, получала терапию по протоколу ALL-MB-2008 с 15.11.2012 по 02.02.2015 с основным диагнозом «острый лимфобластный лейкоз (B₂-иммунофенотип, делеция 12p), первично-активная фаза от 15.11.2012, промежуточная группа риска, первая ремиссия от 20.12.2012 (36-й день)».

Индукционная ПХТ сопровождалась развитием тяжелых осложнений в виде панцитопении (IV степень по шкале ВОЗ), тяжелой коагулопатии потребления, которые требовали массивной инфузионной, противомикробной и заместительной терапии.

Катетеризация периферических вен сопровождалась техническими трудностями и осложнениями в виде флебита, быстроразвивающихся экстравазаций, поэтому по достижении необходимого уровня тромбоцитов было решено установить ПИУ.

Предварительно 16.01.2013 проведена ультразвуковая доплерография сосудов шеи, выявлены гипоплазия левой позвоночной артерии с высоким ее вхождением в позво-

ночный канал, асимметрия линейной скорости кровотока по позвоночным артериям до 35 %. Тромботических изменений не выявлено.

В условиях операционной 12.02.2013 проведена установка ПИУ без каких-либо особенностей. Дважды выполнен рентген-контроль. Камера ПИУ уложена в сформированный карман. Контроль проходимости катетера — получен обратный ток крови. Раны ушиты полиамидными нитями.

На следующий день обнаружилась несостоятельность инфузионного порта в виде резкого затруднения введения физиологического раствора и отсутствия обратного тока крови. Проведена рентгенография грудной клетки в прямой проекции с контрастированием ПИУ (рис. 1), где отмечаются затеки контрастного вещества вокруг конечного отдела катетера.

Девочка вновь была взята в операционную 14.02.2013 для ревизии ПИУ. **Протокол операции.** Под общей анестезией сняты швы с послеоперационной раны. В рану выведена камера порта и место его соединения с катетером (оно состоятельно). При введении физиологического раствора в порт выявлено, что на расстоянии 1,5 см от замка на стенке катетера имеются 2 микроперфорации. Этот участок катетера резецирован, восстановлен замок соединения катетера с камерой порта. Контроль проходимости катетера — получен адекватный обратный ток крови. Раны ушиты полиамидными нитями.

При проведении инфузионной терапии 15.02.2013 вновь появились проблемы, обратный ток крови отсутствовал. Повторно проведена рентгенография грудной клетки с контрастированием порта от 15.02.2013 — отмечается изгиб катетера в дистальном отделе. Продвижение контраста по нему затруднено. Наблюдается



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки с контрастированием ПИУ. Отмечены затеки контрастного вещества

задержка контрастного вещества на расстоянии 1 см от конца катетера (тромбирование?). Девочка осмотрена оперирующим анестезиологом, проведено промывание порта с раствором гепарина и физиологическим раствором, получен обратный ток крови только в определенном положении (отведение головы к правому плечу и поднятие вверх левой руки). Рекомендовано продолжить инфузионную терапию через ПИУ. В дальнейшем инфузионная терапия и забор крови на анализы — без каких-либо проблем и необходимости принятия особых положений. В течение 1 года 3 мес ПИУ функционировало без осложнений и затруднений.

При введении препаратов в венозный порт 07.05.2014 девочка отметила болезненность в левой подключичной области. При осмотре состояние и самочувствие ребенка не нарушены. Кожа обычной окраски, расширения венозной сети на грудной клетке нет. Местно в левой подключичной области гиперемии, припухлости не определяется. Одышки нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы без ослаблений и хрипов. Частота дыхательных движений — 20/мин. Тоны сердца отчетливые, ритм сохранен, частота сердечных сокращений — 80/мин. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст.

В экстренном порядке проведены следующие исследования:

— рентгенография грудной клетки в прямой проекции и левой боковой проекции (с контрастированием катетера): легкие расправлены, без очагово-инфильтративных изменений. Сосудистый рисунок существенно не изменен, корни структурны. Синусы свободны. Средостение не расширено. Определяется разрыв подключичного катетера в левой подключичной области с миграцией дистального фрагмента и расположением его в проекции сегментарной ветви левой легочной артерии (9-го сегмента). Зафиксирован затек контрастного вещества вокруг конца проксимального фрагмента с распределением его в мягких тканях (рис. 2);

— компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: легкие без очагово-инфильтративных изменений. Плевральные полости свободные. Увеличенных лимфатических узлов не отмечено. Определяется дисконнекция (разрыв) левого подключичного катетера в левой подключичной области с миграцией 6,6 см дистального фрагмента: проксимальный конец данного фрагмента располагается в дистальном сегменте левой нижнедолевой артерии, вблизи зоны ее деления на сегментарные ветви, с распространением и прослеживанием дистального конца данного оторванного фрагмента в самых концевых отделах левой латеральной базальной нижнедолевой артерии (сегментарная артерия С9), в зоне деления ее на субсегментарные ветви (рис. 3, 4);

— ультразвуковое исследование подключичной области слева: патологических образований и изменений нет.

После консультации ангиохирурга рекомендовано проведение ангиопульмонографии и попытка эндоваску-



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой (а) и боковой (б) проекциях. В нижней доле левого легкого визуализируется мигрировавший после отрыва конец катетера ПИУ

лярного удаления инородного тела. Также было принято решение удалить несостоятельный инфузионный порт. ПИУ удалено 14.05.2014. **Протокол операции.** Под масочно-ингаляционным наркозом произведено иссечение послеоперационного рубца передней грудной стенки слева, тупым путем пройдено до камеры венозного порта, над ней рассечена фиброзная капсула. Выражен фиброзный перипроцесс. ПИУ извлечено. Осмотрен дистальный конец — без тромбирования, он сдавлен в переднезаднем направлении, края отрыва неровные. Вероятно, имело место перетирание катетера между I ребром и ключицей. Гемостаз. Послойное ушивание раны. Внутрικοжный шов. Асептическая наклейка.

Транскатетерное удаление инородного тела произведено 19.05.2014. **Методика выполнения операции.** Под местной анестезией с внутривенным потенцированием выполнена пункция правой общей бедренной вены, уста-

новлен интродьюсер 6F. Введено 5 тыс. единиц гепарина. После селективной ангиопульмонографии (рис. 5) в левой главной легочной артерии установлен проводниковый катетер Cordis JR 4.06F, через просвет которого заведена петлевая ловушка Amplatz GooseNeck MicroSnare Kit 10мм (eV3). Фрагмент катетера захвачен ловушкой и удален (визуально тромбирования не выявлено). Гемостаз прижатием. Давящая повязка. Послеоперационный период без осложнений.

В дальнейшем девочка продолжала терапию по поводу основного заболевания без осложнений. Специальное лечение закончено 02.02.2015. При контрольном КТ-обследовании органов грудной клетки — без патологии.



Рис. 3. КТ-картина (3D-реконструкция) отрыва и миграции катетера ПИУ



Рис. 4. КТ органов грудной клетки. Стрелкой указан мигрировавший после отрыва конец катетера ПИУ

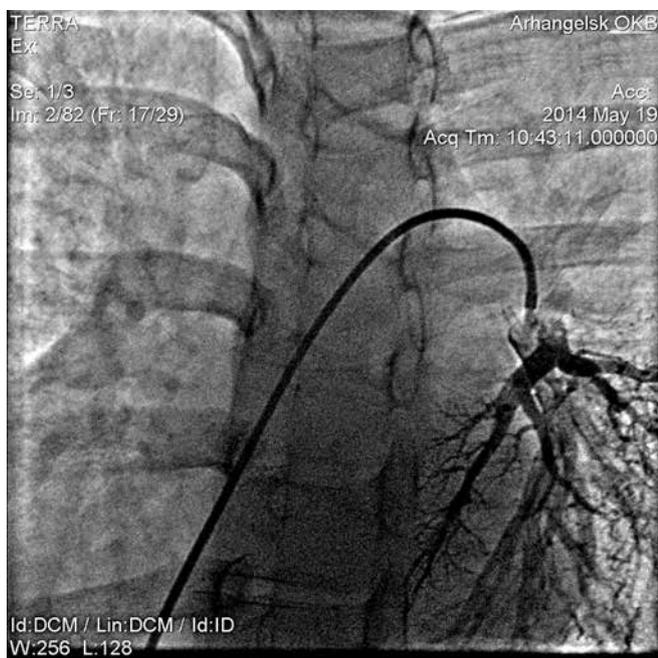


Рис. 5. Ангиоульмонограмма при отрыве и миграции конца катетера ПИУ

Обсуждение

Истинно механические осложнения ЦВК наиболее редки. Редким осложнением является синдром Твидлера (Twidler's syndrome), при котором излишние движения могут привести к перекручиванию катетера. Несмотря на относительную редкость (не более 7%), повреждения ЦВК являются серьезными осложнениями. Разрывы и компрессия ЦВК опасны экстравазацией и обычно развиваются при повреждении внутренней части ЦВК вследствие применения избыточного давления для восстановления проходимости в случае развития окклюзии или являются результатом его повреждения вследствие движений («трения») костных структур: ключица

и I ребро. Экстравазация наиболее часто фиксируется при наличии порта. Основным фактором риска развития осложнения являются технические трудности при выполнении ЦВК и анатомические особенности (узкий промежуток между ключицей и I ребром). С целью профилактики этого осложнения при подключичном сосудистом доступе рекомендуется выполнение пункции латеральнее среднеключичной линии, что препятствует повреждению ЦВК в костоклавикулярном пространстве.

В случаях полного поперечного разрыва внутрисосудистой части ЦВК развивается эмболизация фрагментом поврежденного катетера, при этом возможно возникновение тяжелых осложнений, включающих легочную эмболию, сепсис, аритмии и перфорацию миокарда. Несмотря на то что у многих пациентов эмболизация протекает бессимптомно, высокий риск возникновения подобных осложнений (до 49%) служит императивом для извлечения инородного тела.

Удаление инородных тел сердца и магистральных сосудов путем традиционного хирургического вмешательства весьма травматично. В ряде случаев требуется подключение аппарата искусственного кровообращения, что экономически затратно и при этом не гарантирует 100% успешного результата. С другой стороны, при не удаленном инородном интракардиальном или интрасосудистом эмболе возникает большая вероятность осложнений в виде септических процессов, жизнеугрожающих аритмий, тромбозов сосудов и развития тромбоэмболии [8]. Высокоэффективным способом удаления является эндоваскулярный захват и фиксация дислоцированных эмболов специальными ловушками с последующим удалением через пункционное отверстие магистрального сосуда. Данная методика у подростков и взрослых людей не требует проведения наркоза, что крайне важно для пациентов [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыков М. Ю., Гьокова Е. В., Дзампаев А. З. и др. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии. Онкопедиатрия 2014;1:25–31. [Rykov M. Yu., Gyokova E. V., Dzampaev A. Z. et al. Implantable port-system – the optimal venous access at pediatric oncology. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2014; 1:25–31. (In Russ.)].
2. Закиров И. И., Кумирова Э. В. Современное состояние проблемы долговременного венозного доступа в педиатрии (обзор литературы). Детская онкология 2006;2–3:11–5. [Zakirov I. I., Kumirova E. V.

- Long-term venous access: the current state of the problem. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2006; 2–3:11–5. (In Russ.)].
3. Nam S. H., Kim D. Y., Kim S. C., Kim I. K. Complications and risk factors of infection in pediatric hemato-oncology patients with totally implantable access ports (TIAPs). Pediatr Blood Cancer 2010;54(4):546–51.
4. Рыков М. Ю., Гьокова Е. В., Сузулева Н. А., Поляков В. Г. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии. Злокачественные опухоли 2013;2:71–8. [Rykov M. Yu., Gyokova E. V., Susuleva N. A., Polyakov V. G. Prevention

- of catheter-related infections in oncopediatria. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2013;2:71–8. (In Russ.)].
5. Буйденко Ю. В., Мещеряков А. А., Бредер В. В. и др. Имплантируемые инфузионные системы для длительного венозного доступа в онкологии. Вестник Московского онкологического общества 2010;2(565):2–4. [Buidenok Yu. V., Meshcheryakov A. A., Breder V. V. et al. Implanted port-systems for long-term intravenous access in patients with cancer. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Moscow Cancer Society 2010;2(565):2–4. (In Russ.)].

6. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Имплантируемые венозные порт-системы в онкопедиатрии. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. СПб., 2013. [Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Implanted venous port-system in oncopediatrics. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Saint-Petersburg, 2013. (In Russ.)].

7. Туробова Т.В., Турабов И.А., Вольхин И.В. Использование полностью имплантируемых устройств для полихи-

миотерапии и инфузионной терапии в детской онкологии. Детская онкология 2009;3–4:73–7. [Turobova T.V., Turabov I.A., Volykhin I.V. Use completely implanted devices for polychemotherapy and infusion therapy in children's oncology. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2009; 3–4:73–7. (In Russ.)].

8. Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Илюхин В.В. и др. Транскатетерное удаление инородных тел из полостей

сердца и магистральных сосудов. Материалы конференции в Республиканском специализированном центре хирургии им. акад. В. Вахидова. Ташкент, 2004. С. 49–50. [Zufarov M.M., Iskandarov F.A., Ilyukhin V.V. et al. Transcatheter removal of foreign bodies from the cavities of the heart and great vessels. Materials of the conference in the Republican Specialized Surgery Center named after acad. V. Vakhidov. Tashkent, 2004. Pp. 49–50. (In Russ.)].

ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере мы продолжаем нашу традицию публикации памятных снимков в области детской гематологии-онкологии. Текущий номер посвящен вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и мы рассказываем о первой аллогенной ТГСК у ребенка. Рассказывает **Людмила Степановна Зубаровская**.

Первые аллогенные ТГСК у детей в Российской Федерации (СССР) были выполнены в г. Санкт-Петербурге (Ленинграде) под руководством проф. Б.В. Афанасьева (трансплантационная группа № 725 Европейского регистра трансплантации крови и костного мозга) в тесной кооперации с проф. А. Цандером, руководителем Клиники трансплантации костного мозга, Гамбургский университет (Германия). Это были трансплантации костного мозга (ТКМ) от родственных совместимых доноров, проведенные с миелоаблативным режимом кондиционирования:

— пациент Л. П., проживавший в г. Ленинграде, 5 лет, диагноз «острый лимфобластный лейкоз», Rh(+), 3-й рецидив, дата ТКМ — 17 декабря 1991 г., трансплантация прошла без осложнений с достижением полной клинико-гематологической ремиссии;

— пациентка Ж. Б., проживавшая в Вологодской области, 8 лет, диагноз «острый миелобластный лейкоз», 1-я полная клинико-гематологическая ремиссия, дата ТКМ — 16 апреля 1992 г., операция прошла без осложнений. В 2010 г. у пациентки родился здоровый ребенок.

Эти трансплантации открыли новую захватывающую страницу в истории детской гематологии-онкологии России!



Проф. А. Цандер — руководитель Клиники трансплантации костного мозга, Гамбургский университет (Германия)



Проф. Т. Бюхнер (Мюнхен, Германия) консультирует пациентку Ж.Б. перед аллогенной ТКМ в 1992 г.



Проф. Б.В. Афанасьев с первым пациентом, которому была проведена аллогенная ТКМ, и врачами Клиники трансплантации костного мозга (снимок сделан в 1999 г.)



Пациентка Ж.Б. в 2010 г.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Российский журнал детской гематологии и онкологии», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал.

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1, с пометкой «Для НОДГО» или на электронный адрес podgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.

In the largest and longest clinical trial in CIDP
**GAMUNEX significantly improved
CIDP patient outcomes**



GAMUNEX is proven in clinical trials for indications: CIDP, primary humoral immunodeficiency, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет снизить гемодинамическую нагрузку в 2 раза по сравнению с 5% внутривенными иммуноглобулинами 2



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями 2,4



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом 5



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его длительное сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой 6



Гамунекс® обеспечивает выраженный и длительный клинический эффект при терапии хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии 3

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2014; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized Placebo-controlled trial. Lancet Neurol.2008; 4. Data on file. Talecris Biotherapeutics inc.; 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-C, 10% replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ЗАО «Р-Фарм», 123317, Москва
ул. Тестовская, дом 10
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

GRIFOLS

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.

гамунекс®



иммуноглобулин человека
нормальный 100 мг/мл

Аспергиллёз

Фузариоз

Устойчивый к флуконазолу

инвазивный кандидоз

Кандидемия

у пациентов без нейтропении

Сцедоспориоз

Инвазивный аспергиллёз занимает 1-е место в структуре ИГИ* у детей с онкогематологическими заболеваниями¹

- Вифенд – уровень рекомендаций А1 при инвазивном аспергиллёзе у детей (ECIL 4 для педиатрических пациентов, 2012 г.)²
- Наличие у Вифенда инфузионной и пероральных форм предоставляет возможность проведения ступенчатой терапии (лиофилизат для в/в 200мг, суспензия 40мг/мл, таб. 200мг)³



*ИГИ - инвазивные грибковые инфекции

Краткая информация по применению препарата Вифенд®

Международное непатентованное название: вориконазол

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат системного применения

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием дегидрирования 14α-стерола, опосредованного грибовыми цитохромом P450 – ключевого этапа биосинтеза эргостерола. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*), устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *S. glabrata* и *S. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших аутульными в последние годы, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Показания к применению:

- Инвазивный аспергиллёз;
- Кандидемия у пациентов без нейтропении;
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- Кандидоз пищевода;
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам.

Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Gilad, Liora Kornreich, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1092–1097 2. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, 2012 (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fung%20and%20antifungals.pdf>) 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®. Регистрационные номера: П № 015539; П № 015540; ЛП-002080.



ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из группы высокого риска (реципенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные с ретицидом майккоза);
- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как реципенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания: Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата. Противопоказано одновременное применение Вифенда и следующих препаратов: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозида, или хинидин; сиромимус; рифамицин; карбамазепин и длительно действующий барбитурат (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренс в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); алмагилды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; звероной продроявляемый (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина). Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Электронные нарушения, такие как гипокальциемия, гипонатриемия и гипонатриемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с прерывистыми состояниями: врожденное или приобретенное удлинение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Способ применения и дозы: назначение Вифенда следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь.

Взрослые и подростки от 12 лет до 18 лет: в первые сутки по 6 мг/кг каждые 12 часов (насыщающая доза), далее по 3-4 мг/кг каждые 12 ч (поддерживающая доза).
Дети от 2 до 12 лет и подростки от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг: в первые сутки 9 мг/кг 2 раза (насыщающая доза), далее по 8 мг/кг каждые 12 часов (поддерживающая доза).

Побочное действие: наиболее распространенными нежелательными реакциями являются зрительные нарушения, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легки или умеренно выражены. Зрительные нарушения (двузрение, изменение цвета зрения или фотофобия) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (токсической гепатит, печеночная недостаточность).

Взаимодействие с лекарственными препаратами. Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственно повышение или снижение концентраций вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

Эффективность, когда это особенно необходимо



WRU/FEAD/15013