

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



ISSN 2311-1267

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2015

3

Том 2
№

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

VI Межрегиональное
совещание НОДГО

Конкурс на лучшее
представление
клинического случая

Аспекты ТГСК у детей:
pro et contra

Трансплантация печени
пациенту с РТПХ



10th
SIOP 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 микробиоты ¹

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 НЕДЕЛЬ ²

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 biodiversity. 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

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

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., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий 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 .

3 ТОМ 2
'15

Статьи направлять по адресу:
117198, Москва,
ул. Саморы Машела, д. 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pf
E-mail: nodgo@yandex.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.
© РОО НОДГО, 2015

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. № 3. 1–76

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Издатель:
ООО «Графика»
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)

Яковья 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 гематолог 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 генерального директора – директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Министерства образования и науки России (Москва, Россия)

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

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

Цейтлин Григорий 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, Head of the Department of Research and Clinical Technologies 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 General Director – Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rehabilitation Treatment and Rehabilitation at TRSC Russkoe Pole at 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 Gouzel R., Head of the Children Oncologic Department at District Children Hospital (Nizhnevartovsk, Russia)

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

FOREIGN EDITORS

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, 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

Памяти Н.В. Станчевой.	8
--------------------------------	---

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

VI Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход»	9
68-я сессия Всемирной организации здравоохранения – впервые о детской онкологии	13
Обладателями премии «Призвание – 2015» стали врачи детские гематологи-онкологи	14
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Омске: всегда в движении	15
Семинар по программе «Дальние регионы» в Ростове-на-Дону: расширение сотрудничества	16
Официальное объявление о Конгрессе SIOP Asia	18

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

От редакции.	20
<i>Н.С. Грачёв</i>	
Опухоли головы и шеи в практике детского хирурга. Как мы можем помочь детям?	21

МНЕНИЕ

<i>М.А. Секерес</i>	
В попытках обмануть рак.	29

ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Применение пуповинной крови	31
---------------------------------------	----

ПОСТЕР

Проект «Энтеральное питание – детям страны»	32
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТГСК У ДЕТЕЙ: PRO ET CONTRA

<i>М.А. Масчан</i>	
Деплеция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров	34
<i>О.В. Паина, Н.В. Станчева, Е.В. Семенова, С.Н. Бондаренко, О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, А.Л. Алянский, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев</i>	
Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и подростков с резистентными формами острых лейкозов	39

FROM EDITION

In memory of our colleague N.V. Stancheva	8
---	---

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

VI Interregional Meeting of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists on Prospects for Pediatric Hematology/Oncology – Multidisciplinary Approach	9
68 th session of the World Health Organization – the first of the children's oncology	13
Award holders “Vocation –2015” become pediatric hematologists and oncologists.	14
Academic workshop in Omsk on the “Far Regions” program: always in motion.	15
Workshop in Rostov-on-Don on the “Far Regions” program: expansion of cooperation	16
Announcement of the 10 th SIOP Asia Congressoperation	18

SELECTED LECTURES

From edition	20
<i>N.S. Grachev</i>	
Tumors of the head and neck in child surgery. How can we help children?	21

OPINION

<i>M.A. Sekeres</i>	
Trying to fool cancer.	29

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT’S OPINION

The use of umbilical cord blood.	31
--	----

POSTER

Project “Enteral nutrition to the children of the country”.	32
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

TOPICAL ISSUES OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN: PRO ET CONTRA

<i>M.A. Maschan</i>	
Depletion of alpha/beta-T-cells is a robust platform for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation results improvement	34
<i>O.V. Paina, N.V. Stancheva, Ye.V. Semenova, S.N. Bondarenko, O.A. Slesarchuk, Ye.V. Babenko, N.Ye. Ivanova, A.L. Alyanskiy, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev</i>	
Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and adolescents with resistant forms of acute leukemia.	39

СОДЕРЖАНИЕ

<i>К.И. Киргизов, Е.А. Пристанскова, Н.В. Сидорова, В.В. Константинова, Б.Б. Пурбуева, О.С. Финк, О.Л. Благодирова, А.Л. Поспелов, С.В. Михайлова, А.А. Бологов, Е.В. Скоробогатова</i> Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер — эффективность миелоаблативного кондиционирования.	46
<i>А.С. Боровкова, Н.В. Станчева, С.В. Разумова, О.В. Паина, П.В. Кожокар, А.А. Рац, А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев</i> Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлер	51

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>А.Е. Кузнецова, А.В. Метелин, А.В. Филин, А.В. Семенков, Д.С. Бурмистров, О.В. Казакова, Н.А. Коротеева, Э.Ф. Ким, И.А. Ушакова, Ю.Р. Камалов, Е.Ю. Крыжановская, Т.Н. Галян, М.М. Морозова, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова</i> Родственная трансплантация левой доли печени при хронической реакции «трансплантат против хозяина»: первый клинический опыт	58
<i>Е.С. Уракова, К.С. Седов</i> Больничные клоуны: игра или профессия?	61

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ 65

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.М. Митрофанова, Н.Н. Меркулов, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева</i> Случай развития мультифокальной нефробластомы у ребенка 5 лет	68
От редакции	70
<i>М.А. Алябьева</i> Опыт комплексного лечения диссеминированной дисгерминомы яичника (описание клинического случая)	71

НАША ИСТОРИЯ

Детское отделение Московского областного онкологического диспансера	76
--	-----------

CONTENTS

K.I. Kirgizov, E.A. Pristanskova, N.V. Sidorova, V.V. Konstantinova, B.B. Purbueva, O.S. Fink, O.L. Blagonravova, A.L. Pospelov, S.V. Mikhailova, A.A. Bologov, E.V. Skorobogatova

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hurler syndrome – myeloablative conditioning efficiency 46

YA.S. Borovkova, N.V. Stancheva, S.V. Razumova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, A.A. Rats, A.V. Kozlov, Yu.G. Phedyukova, Ye.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen doses in patients with Hurler syndrome 51

PROBLEMS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

A. Ye. Kuznetsova, A.V. Metelin, A.V. Philin, A.V. Semenov, D.S. Burmistrov, O.V. Kazakova, N.A. Koroteeva, E.Ph. Kim, I.A. Ushakova, Yu.R. Kamalov, Ye.Yu. Kryzhanovskaya, T.N. Galyan, M.M. Morozova, V.A. Vasilieva, L.A. Kuzmina, E.N. Parovichnikova

Related transplant of left lobe of liver in the case of chronic graft-versus-host disease 58

Ye.S. Urakova, K.S. Sedov

Hospital clowns: the game or profession? 61

NEW DRUGS AND METHODS OF TREATMENT 65

CLINICAL CASES

D. Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.M. Mitrofanova, N.N. Merkulov, G.V. Tereshchenko, S.R. Varfolomeeva

A case of multifocal nephroblastoma in child of 5 years old 68

From edition 70

M.A. Alyabieva

Multimodal therapy of disseminated ovarian dysgerminoma (case report) 71

OUR HISTORY

The children's department of the Moscow Regional Cancer Dispensary 76

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие друзья!

Вы держите в руках очередной номер Российского журнала детской гематологии и онкологии (РЖДГО), который, как и предыдущий, посвящен трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (приглашенный главный редактор – проф. Б.В. Афанасьев). Вступление к этому номеру должно было быть другим, но произошло трагичное событие – ушла из жизни Наталья Васильевна Станчева, одна из лидеров ТГСК в России. По единодушному мнению редакции, этот номер будет посвящен ее памяти.

25 августа 2015 г. после тяжелой непродолжительной болезни в возрасте 37 лет ушла из жизни Наталья Васильевна Станчева – заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ).

Наталья Васильевна – выпускница Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, впоследствии ставшая педиатром, гематологом, всю себя самоотверженно посвятившая работе с одними из наиболее тяжелых пациентов: она лечила различные формы злокачественных заболеваний систем крови и наследственные болезни у детей. Наталья Васильевна активно занималась научной работой, ею выполнены практически первые в Российской Федерации (РФ) исследования по отдаленным результатам и качеству жизни детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В 2009 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Качество жизни и отдаленные осложнения у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», на ближайшее время была запланирована защита докторской диссертации.

С момента открытия НИИ ДОГиТ в 2007 г. она стала первой заведующей отделением трансплантации костного мозга, внесла огромный вклад в становление коллектива, на своем примере прививая сотрудникам высокие профессиональные и моральные качества – внимательность и чуткость к пациентам и их родителям, профессионализм, требовательность к работе, трудолюбие. Благодаря ее усилиям был налажен контакт клиники практически со всеми регионами РФ. Несмотря на болезнь, Наталья Васильевна до последних дней принимала участие в работе – консультировала пациентов, читала лекции студентам и курсантам кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии медицинского университета, писала статьи.

Прекрасный, обаятельный, красивый и очень мужественный человек, до последних дней не только ни разу не давая почувствовать окружающим трагизма сложившейся ситуации, она наоборот создавала вокруг себя особую атмосферу.

Светлая память о Наталье Васильевне Станчевой навсегда останется в коллективе НИИ ДОГиТ, у сотрудников университета, студентов, пациентов и их родителей, врачей-гематологов РФ, благотворительных организаций, работавших с НИИ ДОГиТ, и других людей, имевших счастливую возможность соприкоснуться с ней в жизни.

VI Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов «Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход»

4–7 июня 2015 г. в Москве состоялось одно из самых интересных и представительных событий в российском медицинском сообществе – VI Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) «Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход», которое собрало более 550 делегатов из Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья. Совещание является одним из этапов подготовки к Конгрессу Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia Congress), который состоится в Москве в 2016 г. Многие зарубежные гости планируют посетить это мероприятие, видя успех прошедшего Совещания.

Всего в VI совещании Общества приняли участие представители 93 центров и отделений детской гематологии-онкологии – врачи детские онкологи, гематологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, лучевые терапевты, медицинские психологи и представители других смежных медицинских специальностей. Традиционно совещание было совместно подготовлено НОДГО и Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), в стенах которого оно и прошло. В научно-организационный комитет вошли ведущие специалисты федеральных центров, представители зарубежных школ детской гематологии-онкологии, лидеры регио-

нального здравоохранения. В работе Совещания приняли участие такие видные гематологи-онкологи, как П. Мейерс (США), Т. Кулоцик (Германия), Т. Симон (Германия), Ш. Крейтлер (Израиль), Р. Саккарди (Италия), М. Минков (Австрия) и многие другие.

Всего в рамках научной программы было заслушано более 230 докладов в рамках 51 заседания. В этом году состоялись не только уже ставшие традицией симпозиумы, круглые столы, но и мастер-классы. Учитывая проведение Совещания в стенах ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, были организованы экскурсии по подразделениям центра (клинические и диагностические отделения, лаборатории, пансионат). Традиционно для определения и повышения качества докладов использовались анкеты по оценке сообщений. Собранные отзывы будут направлены на улучшение качества представляемых докладов на будущих мероприятиях.

В первый день Совещания (4 июня 2015 г.) состоялся ряд симпозиумов, поддерживаемых партнерами нашего форума. В рамках сателлитных симпозиумов были представлены данные по современным аспектам патогенетической и сопроводительной терапии в детской гематологии-онкологии и иммунологии. Необходимо отметить большой интерес, который вызвали симпозиум по хирургии (Т.А. Шароев, В.Е. Рачков, Н.С. Грачёв) с участием Й. Фукса (Германия) и круглый стол по опухолям печени (С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, А.В. Филин), для участия в котором



В президиуме церемонии открытия Совещания С.А. Румянцев, В.Г. Поляков, Н.Н. Володин



С.Р. Варфоломеева и М.Б. Белокурова в перерыве между симпозиумами



Конкурс постерных докладов – А.Г. Румянцев и И.С. Моисеев

собралось большое число слушателей. Большой блок заняли симпозиумы по противогрибковой терапии (Г.А. Новичкова, Г.Г. Солопова), которые представили самые актуальные данные по профилактике и терапии грозных осложнений. Традиционно состоялось обсуждение вопросов терапии гистиоцитарных расстройств с участием М.Л. Минкова (Австрия).

Второй день Совещания (5 июня) начался с образовательной сессии, на которой М. Филдинг (Австралия) представил современные аспекты ухода за центральными венозными катетерами, а А. Кулоцик (Германия) рассказал о прорывных технологиях, которые внедряются в терапию прогрессирующих форм Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей.

В продолжение работы Совещания состоялось одно из самых ответственных и волнительных мероприятий – церемония торжественного открытия нашего форума. На ней присутствовали почетные гости, в частности наши партнеры из БФ «Подари жизнь!» – учредитель Ч.Н. Хаматова и директор Е.К. Чистякова. Открыл Совещание президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев, который подчеркнул важность совместного принятия решений и легитимизации стандартов и рекомендаций.

Традиционно состоялось и награждение лауреатов премии «За верность профессии!». В 2015 г. ее победителями стали Е.П. Ерега (Хабаровск), Л.П. Привалова (Нижний Новгород), Р.З. Шаммасов (Казань). Члены



Залы были полны во время всех заседаний. Иногда приходилось организовывать дополнительные места

НОДГО высоко оценили заслуги специалистов перед профессией. Кроме того, состоялось награждение талантливых врачей, принявших участие в конкурсе слоганов (победитель – коллектив Кировского НИИГиПК со слоганом «Счастье жить!») и логотипа (победитель – отделение онкогематологии РДКБ г. Ижевска). Победу в фотоконкурсе одержала Е.В. Самочатова с работой «Моя кошка».

По завершению церемонии открытия впервые состоялся симпозиум в формате электронного театра, где ведущие специалисты лучевой диагностики (Г.В. Терещенко, Е.В. Феоктистова) представили уникальные случаи визуализации редких и сложных для диагностики состояний.



Ч.Н. Хаматова – гость церемонии открытия



Победитель премии «За верность профессии!» Р.З. Шаммасов



Победитель фотоконкурса Е.В. Самочатова

В этом году иностранным лектором симпозиума по лечению нейробластомы стал Т. Симон (Германия), который рассказал о возможностях персонализации и оптимизации лечения данного вида опухолей. Традиционно большое внимание привлекли симпозиумы по ОЛЛ (А.И. Карачунский, Г. Хенце), лечению лимфом (Е.В. Самочатова, Н.В. Мякова, М.Б. Белогурова), вопросам психологической (А.Е. Хаин) и паллиативной (Е.В. Полевиченко) помощи. Психологические и паллиативные аспекты разбирались совместно с гостями из Израиля Ш. Крейтлер. Гость Совещания А. Химмель (Германия) представила современные данные по биобезопасности гемотрансфузий на специализированном симпозиуме (Е.В. Жуковская).

Завершился день круглым столом о перспективах детской гематологии-онкологии с участием уникального гостя – Е.Б. Владимирской (Израиль).

Третий день Совещания (6 июня) открылся с лекции Т. Лернбехера (Германия) о диагностике инвазивных микозов, а далее состоялись 2 симпозиума, посвященные иммунодефицитам и нейтропениям у детей (А.Ю. Щербина), на которых выступили приглашенные лекторы Х. Окс (США) и Ю. Скокова (Германия). Большое внимание уделялось в этом году реабилитационным возможностям для детей с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями (Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин, В. Герайн (Германия)). В рамках симпозиума по острому миелоидному лейкозу (О.В. Алейникова,



Х. Окс, М.Л. Минков, А.Ю. Щербина с участниками Совещания

Г.А. Новичкова, А.А. Масчан) были показаны первые результаты регистрационного исследования в Российской Федерации и другие аспекты по улучшению результатов при данном заболевании. Современные данные по верификации опухолей почек представил С.Д. Попов (Великобритания) в рамках симпозиума по нефробластоме (М.Б. Белогурова). Х. Белес (Германия) изложил актуальные данные по диагностике и лечению метаболического синдрома у детей.

В завершении рабочего дня состоялся симпозиум по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, на котором одним из приглашенных лекторов стал О.И. Крыжановский (США). Информацию о современных достижениях в лечении сарком в своей лекции



Почетный гость – Е.Б. Владимирская



Дискуссия – Г. Хенце, Д.Ю. Качанов



Выступает Г.А. Новичкова



Симпозиум по итогам постерной сессии – К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева, Л.Г. Фечина, О.В. Алейникова



Церемония закрытия Совещания, выступление Vasiliev Groove

представил П. Майерс (США), который впервые посетил нашу страну.

Четвертый день Совещания открылся лекцией Р. Саккарди (Италия), который осветил вопрос терапии тяжелых аутоиммунных заболеваний и показал важность высокодозной химиотерапии. Продолжился день заседанием рабочей группы по лечению опухолей центральной нервной системы у детей (А.И. Карачунский, Э.В. Кумирова), на которой выступила лектор из Германии М. Вармут-Метц. В завершающий день состоялись симпозиумы по интенсивной терапии в детской гематологии-онкологии (Е.А. Спиридонова, В.В. Лазарев), которые продолжили обсуждение вопросов анестезиологии-реанимации, которые ранее поднимались на симпозиумах по катетерной технике (Д.Ш. Биккулова, Д.В. Литвинов).

Традиционно в рамках прошедшего совещания была организована постерная сессия, к участию в которой было отобрано 34 доклада. В этом году строгое жюри под председательством А.Г. Румянцева выбрало 6 лучших сообщений, которые были отмечены на соответствующем торжественном симпозиуме (С.Р. Варфоломеева, Л.Г. Фечина, О.В. Алейникова).

На отчетной конференции НОДГО (А.Г. Румянцев, С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов) были подведены итоги деятельности и дан старт подготовке к Конгрессу 2016 г. Кроме того, мы будем продолжать программы НОДГО, среди которых образовательные семинары по программе «Дальние регионы», программа стажировок «Лечим вместе», ежегодная публикация каталога детских гематологических и онкологических центров России (вышло 5-е издание каталога, включающее уже 77 центров детской гематологии-онкологии). На торже-

ственной церемонии закрытия состоялось красочное и громкое выступление наших гостей из музыкального коллектива Vasiliev Groove.

Межрегиональное совещание НОДГО остается знаковым событием в российском здравоохранении и по праву занимает ведущие позиции среди подобных мероприятий, программа совещаний с каждым годом расширяется и становится более насыщенной. Не зря Совещание прошло под лозунгом «Счастье жить!»: мы хотим быть счастливы и дарить счастье и выздоровление нашим самым главным пациентам – детям.

ЦИФРЫ и ФАКТЫ

VI Межрегиональное совещание НОДГО:

- 550** делегатов из РФ, стран ближнего и дальнего зарубежья (в 2014 г. – 465)
- 17** лекторов из стран дальнего зарубежья (в 2014 г. – 15)
- 51** заседание в научной программе (в 2014 г. – 39)
- 230** докладов и лекций (в 2014 г. – 195)

68-я сессия Всемирной организации здравоохранения – впервые о детской онкологии

С 18 по 26 мая 2015 г. в Женеве состоялась 68-я сессия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в которой приняли участие представители 194 стран. На заседании, состоявшемся в штаб-квартире ВОЗ, обсуждалась проблема вируса Эбола в Западной Африке, вопросы терапии инфекционных заболеваний и другие аспекты улучшения качества медицинской помощи во всем мире. Впервые на сессии ВОЗ обсуждались вопросы детской онкологии. Сегодня стало очевидным, что диагноз «злокачественное новообразование» (ЗНО) у ребенка не приговор, и большинство пациентов выздоравливают и продолжают жить. Однако, для огромной группы детей, живущих в развивающихся странах, качественная медицинская помощь по-прежнему недоступна, и они погибают от излечимых болезней. На сессии ВОЗ обсуждались 2 направления работы международного сообщества: трансляция технологии лечения в развивающихся странах и обеспечение высокого уровня качества жизни у излеченных пациентов. Для участия в работе сессии были приглашены президент НОДГО, генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академик РАН А.Г. Румянцев, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Центра проф. А.И. Карачунский и его заместитель проф. С.Р. Варфоломеева. Возглавила делегацию РФ министр здравоохранения проф. В.И. Скворцова.

Сессия «Детский рак: важность универсального подхода к лечению, сопровождению и поддержке», которая состоялась 18 мая, стала особым мероприятием. Она была организована Министерствами здравоохранения РФ, Германии, Филиппин и Ганы, а также Международным обществом детской онкологии (SIOP) и Международной организацией детского рака (ССИ).

Внимание ВОЗ к проблеме детской онкологии демонстрирует желание организации ориентировать внимание не только на онкологические заболевания у взрослых пациентов (Программа ВОЗ по профилактике рака у лиц 30–70 лет), но и на заболевших ЗНО пациентов в возрасте до 18 лет.

«Еще 20 лет назад в нашей стране выздоравливало 10 % пациентов, а сегодня более 80 %. Мы можем и готовы поделиться нашим опытом с другими странами», — сообщил на сессии академик Румянцев.

Основной целью заседания было формирование единых стандартов терапии детского рака как главного приоритета работы ВОЗ. Сегодня в этой работе большую роль играет и SIOP, Конгресс Азиатского подразделения которого состоится в Москве 25–28 мая 2016 г. Главной целью мероприятия станет трансляция опыта странам Азии, Океании и Ближнего Востока.



Во время сессии «Детский рак: важность универсального подхода к лечению, сопровождению и поддержке»

Особое место занимало обсуждение вопросов помощи родительским и пациентским организациям благодаря активной работе ССИ. Отдельная сессия, посвященная вопросам общественных программ, состоится и на Конгрессе в Москве (в рамках 10-го Конгресса SIOP Asia).

На сессии были сформулированы следующие задачи для улучшения ситуации с детской онкологией в мире.

- Решение вопросов гармонизации схем препаратов и доступности «орфанных» препаратов.
- Улучшение доступности к препаратам во всех странах.
- Улучшение ранней диагностики ЗНО у детей.
- Повышение квалификации врачей и медицинских сестер.

Мы надеемся, что работа по привлечению внимания к детской онкологии продолжится на самом высоком уровне, в том числе и благодаря активной работе НОДГО и всех центров детской гематологии-онкологии России.

Обладателями премии «Призвание-2015» стали врачи детские гематологи-онкологи

21 июня 2015 г. в День медицинского работника на Первом канале состоялась трансляция премии «Призвание – 2015». Премия лучшим врачам России «Призвание» – это главная медицинская премия России, которая является совместным проектом Первого канала и Министерства здравоохранения России и ежегодно вручается с 2001 г. Торжественная церемония по традиции проходит в канун Дня медицинского работника.

За 10 лет лауреатами премии стали более 300 врачей из всех регионов России, которые совершили настоящий прорыв в разработке новых методов лечения диагностики, сделали научные открытия и внесли огромный вклад в развитие медицинской науки. В 2003 г. лауреатом премии в номинации «Создание нового метода лечения» стал коллектив под руководством академика РАН А.Г. Румянцева за работы по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В 2015 г. высокой чести стать победителями премии в номинации «Создание нового метода лечения» удостоилась мультицентровая группа по лечению острого лимфобластного лейкоза «Москва–Берлин».



Торжественную награду из рук Ч.Н. Хаматовой и Е.В. Малышевой получил проф. А.И. Карачунский.

Как гласил пресс-релиз премии: «Номинанты – группа детских онкологов-гематологов под руководством доктора Карачунского. Выдвигаются за создание нового оригинального протокола лечения острой лимфобластной лейкемии у детей, названного «Москва–Берлин» и внедренного в клиниках России, Белоруссии, Германии, Армении и Узбекистана».

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Омске: всегда в движении

13–14 мая 2015 г. в Омске состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов областного здравоохранения. Семинар проходил на базе Областной детской клинической больницы г. Омска. В его организации принимали участие Министерство здравоохранения Омской области, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

Омская область является одним из крупнейших регионов Сибирского федерального округа, в котором проживает более 2 млн человек. Из них детского населения более 500 тыс. Помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается в 2 учреждениях областного значения — в отделении гематологии (заведующая — Н.С. Осмульская) Омской областной детской клинической больницы (главный врач — О.Ю. Горбунов, зам. главного врача — М.Ш. Адырбаев); в отделении химиотерапии для детей и взрослых (заведующий — Р.Х. Галиулин) Омского областного онкологического диспансера (главный врач — Д.М. Вьюшков). Каждое из отделений развернуто на 30 коек и оказывает помощь пациентам согласно профилю. Курирует их работу Министерство здравоохранения Омской области (министр — А.Е. Стороженко, заместитель министра — О.Н. Богданова).

В семинаре приняло участие 130 делегатов из Омской области. Особо необходимо отметить, что мероприятие привлекло внимание не только гематологов-онкологов и педиатров, но и хирургов и других специалистов, принимающих участие в лечении детских гематологических и онкологических заболеваний. В актовом зале Омской областной детской клинической больницы собрались коллеги из различных учреждений города и области. Особо стоит отметить большой интерес к семинару коллег из Министерства здравоохране-

ния Омской области и Омского государственного медицинского университета.

Семинар открыли проф. А.И. Карачунский, проф. С.Р. Варфоломеева, заместитель министра здравоохранения Омской области О.Н. Богданова, главный врач Омской областной детской клинической больницы О.Ю. Горбунов. В рамках семинара состоялись лекции по солидным новообразованиям у детей (проф. А.И. Карачунский, проф. С.Р. Варфоломеева), педиатрическому контролю в детской гематологии-онкологии (проф. С.Р. Варфоломеева), трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (к.м.н. К.И. Киргизов), контролю инфекций в стационаре (к.м.н. Г.Г. Солопова), хирургии в детской гематологии-онкологии (к.м.н. Н.С. Грачёв).

Утром первого дня состоялся обход в отделении гематологии областной больницы, которое, по словам проф. А.И. Карачунского, является одним из лучших и реализует модель стационарозамещающих технологий. Параллельно проходил круглый стол по инфекционному контролю (к.м.н. Г.Г. Солопова), обход в отделении хирургии (к.м.н. Н.С. Грачёв). Особое место в программе занял круглый стол по нутритивной поддержке. Тема нутритивной поддержки вызвала живой интерес у врачей. Завершился первый рабочий день круглым столом в детском отделении онкологического диспансера.

В программе второго дня состоялись лекции по редким анемиям (проф. Н.С. Сметанина), лимфопролиферативным заболеваниям (д.м.н. Н.В. Мякова), вопросам первичных иммунодефицитных состояний (проф. А.Ю. Щербина).

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



Открытие семинара — О.Н. Богданова, О.Ю. Горбунов, А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева



Образовательная лекция А.И. Карачунского

Семинар по программе «Дальние регионы» в Ростове-на-Дону: расширение сотрудничества

15 июня 2015 г. в Ростове-на-Дону прошел научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы», в рамках которого традиционно состоялась лекционная часть, консультация пациентов и подписание договора о сотрудничестве между Ростовским научно-исследовательским онкологическим институтом (РНИОИ), ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО. Традиционно организаторами семинара выступили ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

В настоящее время РНИОИ является крупным специализированным онкологическим центром (директор — д.м.н., проф. О.И. Кит), где получают помощь жители 13 территориальных образований Южного федерального и Северо-Кавказского округов. Клиническую базу института составляют 744 койки и клиничко-диагностическое отделение на 120 тыс. посещений в год. В течение года госпитализируется более 20 тыс. пациентов, из которых более 13 тыс. получают хирургическое лечение. В институте функционируют 18 профильных отделений, 8 клинических лабораторий и 3 экспериментальные лаборатории. В них трудятся 46 докторов наук, 41 профессор, 146 кандидатов наук. Активно работает и отделение детской онкологии (зав. отделением — д.м.н., проф. Ю.Ю. Козель), в котором получают помощь дети со злокачественными заболеваниями.



Открытие семинара. В президиуме А.Г. Румянцев, О.И. Кит, Ю.В. Пржедецкий

Всего в семинаре приняло участие 80 делегатов из РНИОИ, Ростовского государственного медицинского университета и Ростовской областной детской клинической больницы. Особо необходимо отметить, что семинар привлек внимание не только онкологов, гематологов и педиатров, но и хирургов, и других специалистов, принимающих участие в лечении гематологических и онкологических заболеваний.

В программе семинара состоялись лекции по вопросам детской гематологии-онкологии. Открыл семинар А.Г. Румянцев лекцией «Перспективы развития детской гематологии-онкологии», в рамках которой состоялась активная дискуссия — Александр Григорьевич ответил на вопросы, в числе которых были новые данные по персонификации терапии, о широком применении клеточных технологий и многом другом. С.А. Румянцев представил фундаментальную лекцию «Биномные и постгеномные технологии в онкологии», в которой были изложены данные по новейшим технологиям в лечении злокачественных новообразований.

Клинический блок лекций открыл А.И. Карачунский, который рассказал о современных достижениях в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков, а также представил информацию о работе группы по лечению опухолей костей и центральной нервной системы у детей. Продолжила программу семинара С.Р. Варфоломеева с информацией о новейших знаниях в диагностике и лечении нейроblastомы, опухолей печени и сарком мягких тканей у детей. Завершил лекционный день К.И. Киргизов с информацией о современных показателях и результатах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.

В рамках семинара состоялся обход в отделении детской онкологии, во время которого была обсуждена тактика ведения пациентов, ряд из них были приглашены на госпитализацию в Москву. Особое место в работе семинара заняло подписание договора о научно-клиническом сотрудничестве между РНИОИ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с участием НОДГО.

Мы надеемся, что эти шаги послужат улучшению качества оказываемой помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями в южных регионах страны.



**Комментарий ответственного секретаря НОДГО
к.м.н. Кирилла Игоревича
Киргизова:**

«Когда организуется каждый из семинаров по программе «Дальние регионы», то проходит большая подготовительная работа благотворительного фонда «Подари жизнь», ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и представителей регионального центра детской гематологии-онкологии. Само собой она ведется параллельно с ежедневной клинической и занимает много времени у всех участников, а, как известно, в детской гематологии-онкологии лишнего времени нет. И тем более приятно осознавать, что специалисты, которые готовят семинар «на местах», несмотря на загруженность, традиционно организуют прием нашей делегации на самом высоком уровне. Не стали исключением и семинары, которые состоялись

в Омске и Ростове-на-Дону. В этих городах работают увлеченные люди, которые ставят своей целью выздоровление всех пациентов. В каждом из городов нас встречали чистые и красивые отделения, где хочется работать и помогать детям!

Особо приятно, что помимо прямых лечебных обязанностей коллеги не забывают о научной, организационной и общественной работе. Так, в отделении гематологии в Омске нас поразили не только хорошие результаты терапии, но и активное участие общественности — например, хоккейная команда «Авангард» является добрым другом клиники и регулярно навещает пациентов. Радует и то, что омские врачи добились оплаты поиска неродственного донора для трансплантации от властей региона.

Врачи отделения детской онкологии РНИОИ проводят активную научную работу — они являются докторами и кандидатами наук. Мы надеемся, что подписание договора о сотрудничестве поможет этой работе.

Иногда судьба преподносит нам приятные встречи. Такие встречи ждали нас в Омске и Ростове-на-Дону — врачи детские гематологи-онкологи являются настоящими профессионалами своего дела и делают все возможное для помощи пациентам. Общие усилия во благо детей!»

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!

www.siopasia2016.org

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

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем нашу рубрику «Избранные лекции». В этом номере мы публикуем лекцию заведующего отделением онкологии и детской хирургии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева к.м.н. Н.С. Грачёва, которая была прочитана на научно-образовательном семинаре по программе «Дальние регионы» в Брянске. Лекция Николая Сергеевича посвящена вопросам опухолей головы и шеи у детей и как нельзя лучше показывает вариант работы мультидисциплинарной команды в деле лечения пациентов с одним из самых тяжелых недугов в детской гематологии-онкологии.



Комментарий главного редактора РЖДГО проф. Светланы Рафаэлевны Варфоломеевой:

«Мы предоставляем трибуну нашему коллеге, врачу-хирургу-онкологу, заведующему отделением онкологии и детской хирургии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Н.С. Грачёву. За то время, что он руководит отделением, были достигнуты большие успехи в организации хирургической службы, создании и активной работе научно-клинических групп.

Лекция Николая Сергеевича интересна для всех нас – тех, кто давно в профессии, и тех, кто только делает в ней первые шаги. Читайте, думайте, делитесь своими впечатлениями с коллегами и с нами. Счастливого путешествия в мир хирургической онкологии».

Опухоли головы и шеи в практике детского хирурга. Как мы можем помочь детям?

Н.С. Грачёв

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

Контактные данные: Николай Сергеевич Грачёв nick-grachev@yandex.ru

Данная статья рассказывает о ряде редких клинических случаев в области челюстно-лицевой онкологии у детей и о необходимости профилактики и раннего выявления данных заболеваний. Приводится ряд личных наблюдений автора и подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, челюстно-лицевая хирургия, дети, междисциплинарный подход

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-21-28

Tumors of the head and neck in child surgery. How can we help children?

N.S. Grachev

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

This lecture presents a series of rare clinical cases in the field of pediatric head and neck oncology. Lecture showing the importance of early diagnosing and prevention of these diseases. A series of author's unique cases are presented. These cases show the importance of multidisciplinary approach for treatment of this category of patients.

Key words: head and neck tumors, maxillofacial surgery, children, multidisciplinary approach

Отделение онкологии и детской хирургии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — уникальное место. Здесь работают хирурги самых разных специальностей. Это очень необычно, и особенно бросается в глаза, когда к нам приходят на стажировку врачи из других клиник, где существуют отделения различного хирургического профиля — абдоминальное, торакальное, челюстно-лицевой хирургии и др. Хирургам трудно понять, как можно работать, когда в одном хирургическом отделении трудятся врачи разных специальностей. Однако, проработав в таком формате уже 4 года, мы понимаем, что это дает дополнительные возможности для ротации пациентов, своевременного предоставления различных этапов комплексного лечения. Подобная организация хирургической службы — обычная практика в зарубежных клиниках.

Одним из аспектов такой совместной работы является работа группы хирургии головы и шеи, которой и будет посвящена моя лекция. Должен отметить, что данная группа является одной из трех, которые работают у нас в отделении, — организованы также торако-абдоминальная группа и группа онкологической ортопедии. Все они находятся в тесном контакте с детскими гематологами-онкологами, курирующими то или иное направление научно-клинической работы.

В начале лекции позвольте обратиться к опыту зарубежных коллег, где не существует такого узкого дробления специальностей, и как пример — оториноларингология и хирургия головы и шеи являются одной специальностью. В нашей же стране часто оториноларингология ассоциируется с сугубо терапевтической областью. ЛОР-врач за рубежом — это хирург, который выполняет операции на органах головы и шеи, включая операции при злокачественных новообразованиях (ЗНО).

Специалисты, с которыми нашей группе необходимо работать при лечении опухолей головы и шеи, это оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, офтальмологи, эндокринологи, дерматовенерологи, нейрохирурги, микрохирурги. Это достаточно тяжело, так как если одним пациентом занимается несколько врачей различных специальностей, у каждого из коллег может быть свое мнение и кто-то должен быть ответственным за конкретного больного. Так что часто возникает вопрос: кто должен заниматься опухолями головы и шеи?

Одними из самых распространенных опухолей головы и шеи сегодня являются: саркомы мягких тканей, остеосаркомы, саркомы Юинга, реже нейробластомы, рак щитовидной железы, назофарингеальный рак, кар-

цинома слюнных желез, герминогенные опухоли, новообразования кожи.

Основной особенностью нашей работы является то, что голова и шея — это сложная анатомическая зона с наличием многих важных анатомических структур на одном ограниченном пространстве, и часто большая инициальная распространенность опухоли (в особенности с прорастанием в вещество головного мозга) ставит вопрос о целесообразности хирургического лечения. Кроме того, высокий уровень травматизма после хирургического вмешательства может быть сопряжен с большой кровопотерей, а также иметь неудовлетворительные косметические результаты.

Чем онкохирургия отличается от общей? Это принципы абластики, антибластики и радикализма. Мы должны соблюдать эти каноны, учитывая все многообразие гистологических вариантов ЗНО. При выполнении лимфаденэктомии мы не должны нарушать принципы футлярности и фасциальности. Многие операции, называемые «лимфаденотомиями», к сожалению, оказываются просто биопсией лимфатических узлов шеи. Нередко подобные операции проводятся в тех случаях, когда должна выполняться фасциально-футлярная операция, хотя она более трудоемкая и достаточно сложна. Именно при выполнении этих требований можно говорить именно об онкохирургическом вмешательстве.

Модель работы мультидисциплинарной команды основана на взаимодействии врача-хирурга, который специализируется в области головы и шеи, врача-клинического онколога, врача-лучевого терапевта, специалиста в области лучевой диагностики и ангиографии, офтальмолога и, самое главное, педиатра и реабилитолога — тех специалистов, к которым пациенты попадают на реабилитацию. Реабилитация для подобных больных — это важный вопрос, который сейчас находится в процессе разработки. Когда только началась работа ЛРНЦ «Русское поле» в составе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было много вопросов с реабилитацией данных пациентов, что тогда говорить об отделениях в регионах и врачах на участках. Дети имеют шанс на выздоровление только при активном участии всех специалистов.

Есть пословица «Одна голова хорошо, а две — лучше» — я имею в виду всех тех специалистов, которые обсуждают судьбу ребенка. Мы видим, что в природе бывают случаи, когда две головы выглядят симпатично, а в жизни, как мы знаем, это не всегда хорошо. И, к сожалению, именно клинические примеры побудили меня рассказать об этом в лекции. Вот, например, ребенок 3 лет буквально имеет вторую голову (рис. 1). Это образование росло на протяжении 6 мес, а родители эту опухоль просто закрывали платочком, пока в крайне тяжелом и истощенном состоянии ребенок не попал к нам в клинику. И вы сами видите, что данное



Рис. 1. Пациентка А., 3 года. Диагноз «Альвеолярная рабдомиосаркома параменингеальной локализации». Вид до лечения



Рис. 2. Пациентка А., 5 лет. Вид после лечения и операции спустя 2 года

образование неоперабельно, так как оно слишком большое и такой массы опухоль удалить невозможно, разрушена пирамида височной кости. Кроме того, ребенок крайне истощен, у него выраженная анемия.

Особенность терапии данного пациента заключается в необходимости комбинированной терапии. На инициальном этапе больной была выполнена биопсия и установлен диагноз «Рабдомиосаркома параменингеальной локализации». После этого ребенок был переведен в отделение клинической онкологии, где получил полный курс химиотерапевтического лечения. Может ли терапия на этом этапе быть завершена, так как основной опухоли больше нет? Нет. Мы видим, что из огромного образования сформировался дефект, так как новообразование полностью разрушило пирамиду височной кости и часть лицевого скелета. В данном случае требуется реконструктивная операция, так как оставлять вещество головного мозга и сонную артерию в контакте с окружающей средой нельзя, это может вызвать менингит и последующую смерть пациента. Ребенку была выполнена реконструктивная операция по закрытию дефекта основания черепа и внутренней сонной артерии — они были полностью закрыты от воздействия внешней среды. В настоящий момент ребенок выглядит гораздо лучше (рис. 2). У ребенка кли-

ника пареза лицевого нерва с одной стороны, но ему проводятся реабилитационные мероприятия, и планируется еще одна реконструктивная операция.

Другой пример. Пациентка страдала эмбриональной рабдомиосаркомой мягких тканей щечной области больших размеров, опухоль была нерезектабельна (рис. 3). Ребенку 4 месяца. Было принято решение о комбинированном лечении. После этапа химиотерапии это образование стало намного меньше, что дало возможность удалить его и закрыть рану местными тканями.

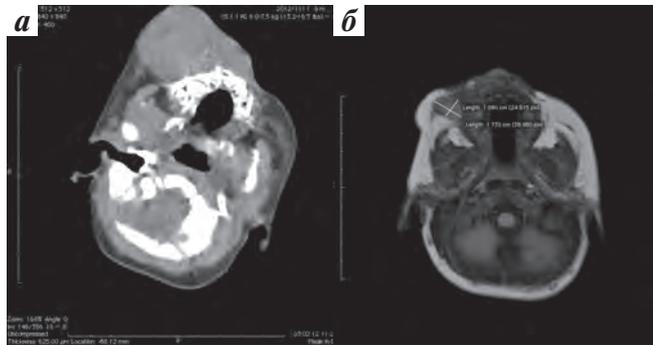


Рис. 3. Пациентка Г., 4 месяца. Диагноз «Эмбриональная рабдомиосаркома мягких тканей щеки». Данные визуализации до (а) и после полихимиотерапии (ПХТ) (б)

К сожалению, не во всех случаях удается добиться успеха. Ребенок (рис. 4) изначально проходил лечение аденоидных вегетаций, которые являются одним из самых частых заболеваний в практике ЛОР-врачей и педиатров. После 4 мес безуспешной терапии, при нарастании клинических проявлений (ребенок с трудом глотал и уже задыхался) его госпитализировали в стационар с подозрением на паратонзиллярный абсцесс. Врачи, однако, заподозрили ЗНО и направили ребенка к нам в центр. На момент поступления мы увидели серьезные разрушения костей основания черепа и интракраниальный рост опухоли. Все попытки лечения пациента оказались безуспешными. Его сейчас с нами нет. Этот случай является примером того, как под маской «простой болезни» скрывается ЗНО и из-за этого лечение начинается слишком поздно. И таких случаев много, когда у «узких» специалистов есть уверенность, что опухоли головы и шеи у детей не встречаются.

На рис. 5 представлен крайне интересный случай ребенка в возрасте 54 дней (на момент операции) с диагнозом «Рабдоидная опухоль орбиты». Из анамнеза заболевания известно, что опухоль имела врожденный характер, ребенок поступил в наш центр практически сразу после рождения. После курсов химиотерапии оставалось только хирургическое лечение — необходимо было провести экзентерацию орбиты у ребенка столь малого возраста, желательно с минимальной кровопотерей. Требовалась окклюзия *a. ophthalmica*, для чего

выполнена ангиография. Было проведено закрытие сосуда, оргауноносящая операция и последующее закрытие дефекта. После данного вида лечения идет речь об экзопротезировании (рис. 6).

Часто мы встречаемся со сложными сочетанными дефектами челюстно-лицевой области, например, вследствие осложнений проведенного лечения.



Рис. 4. Пациент К., 3 года. Данные визуализации новообразования с интракраниальным ростом



Рис. 5. Пациентка Е., 54 дня, до лечения. Диагноз «Экстраренальная рабдоидная опухоль орбиты, состояние после 4 курсов ПХТ, продолженный рост»



Рис. 6. Пациентка Е., 1 год. Через 1 год после операции

В данном случае (рис. 7) дефект лицевого скелета развился вследствие грибковой инфекции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Большая резекционная операция остановила местный деструктивный процесс, но теперь необходимо проводить реконструктивное вмешательство.

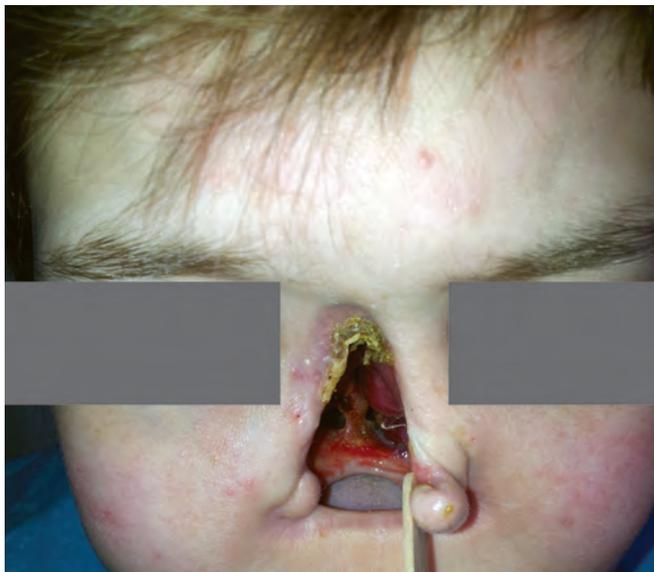


Рис. 7. Пациентка Ш., 13 лет. Диагноз «Мукормикоз полости носа и околоносовых пазух»

Важно отметить, что дефекты бывают не только косметические, но и функциональные. Часто функциональность может быть нарушена вследствие неправильно проведенной или нерадикальной операции по месту жительства. Часто попытка органосохраняющей операции приводит к продолженному росту опухоли, и необходимость больших расширенных радикальных резекций ставит нас перед проблемой сложных, часто многоэтапных реконструктивных операций.

Другой случай — это ребенок в возрасте 14 дней (рис. 8), который родился с опухолью, занимающей носоглотку, ротоглотку и растущей до основания черепа.

Данная опухоль для новорожденного достаточно большого размера. Удаление новообразования было технически непростым и ребенку требовалось последующее лечение. Этот случай — очередной пример в вопросе о междисциплинарном взаимодействии. Перед операцией мы обсуждали, что после удаления опухоли ребенку потребуются дальнейшее лечение по месту жительства в специализированном центре, что и произошло. Однако процесс перевода обратно занял около месяца, потребовалось много сил и времени, врачи крайне неохотно хотели заниматься этим пациентом. Так что одна из основных составляющих частей междисциплинарной работы — это открытое взаимодействие и партнерство, но, к сожалению, не всегда удается рассчитывать на это.

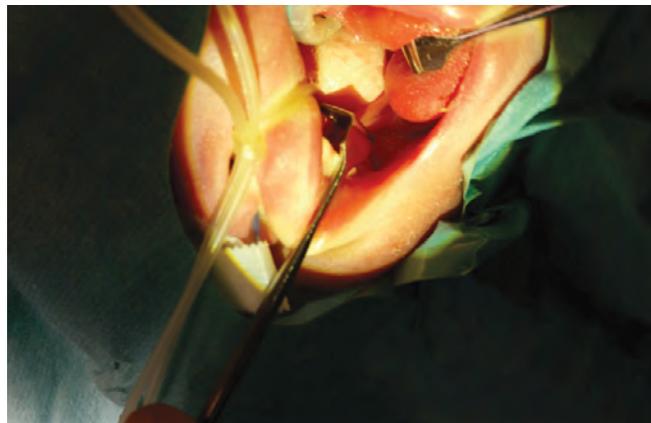


Рис. 8. Пациентка Ф., 14 дней. Диагноз «Хористия носороглотки». Вид опухоли снаружи и при осмотре из ротовой полости

Одной из особенностей в работе группы головы и шеи является большое разнообразие тканей, которые требуют восстановления, — это пластика не только мягких тканей (язык, глотка и др.), но и костных структур (стенки орбиты, челюсти и др.). Во время работы мы не всегда можем знать, какие именно ткани вовлечены в процесс, — результат часто зависит от того, какая у опухолевого процесса стадия, какой вариант противоопухолевой терапии планируется, какие осложнения развились.

Другим примером нашей работы служит ребенок со ЗНО оболочек периферических нервов. Заболевание имело рецидивирующий характер. Особенностью было расположение ЗНО рядом с глазом (рис. 9). Данному пациенту по месту жительства была проведена операция, через месяц зафиксирован продолженный рост. Мы понимаем, что для радикальной операции необходимо удаление образования вместе со слезным мешком и частью мягких тканей лобной области. При пластике для закрытия данного дефекта необходимо грамотно переместить лоскуты — создается специальный лоскут, которым удастся закрыть дефект.

Другой пример. Пациент Н., 2 года, поступил с новообразованием верхне-челюстной пазухи и полости носа. Мы пошли на инициальную биопсию, которую пытались сделать в объеме эксцизионной биопсии. Однако интраоперационно мы поняли, что образование имеет большее распространение, чем ожидалось, — прорастание в кожу средней зоны лица. По результатам патоморфологического исследования опухоли диагностирована рабдомиосаркома средней зоны лица, и пациент начал лечение в отделении клинической онкологии. По завершению консервативного этапа терапии было выполнено удаление остаточной опухоли и пластическая операция — перемещение мышечного лоскута и пластика местными тканями (рис. 10). Таким образом, ребенку удалось сохранить нос и щеку. Ребенок дышит сам и не имеет грубых эстетических деформаций.

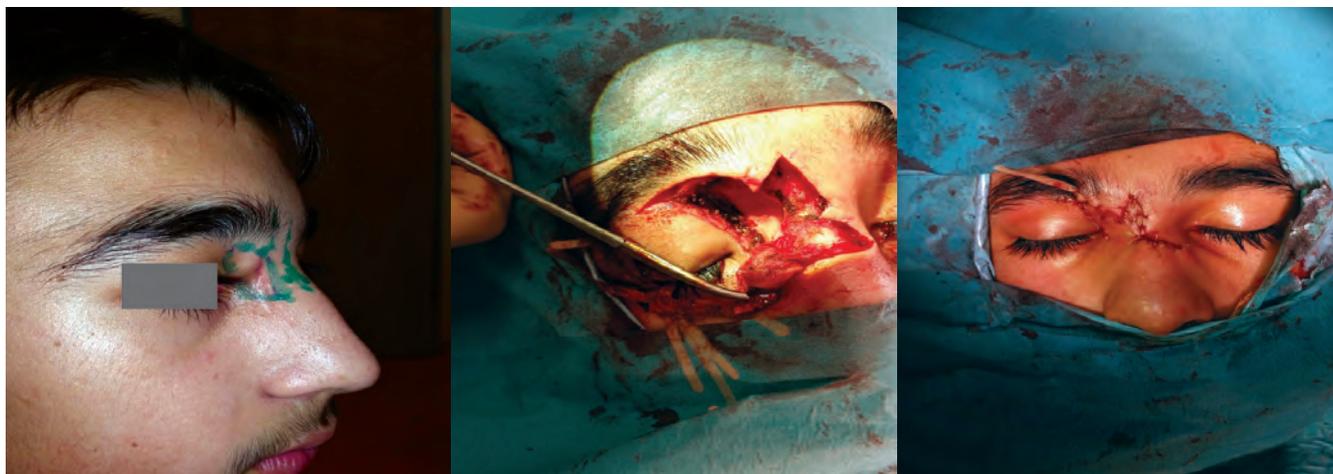


Рис. 9. Пациент Ч., 15 лет. Диагноз «Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, рецидив». Этапы оперативного лечения



Рис. 10. Пациент К., 2 года. Диагноз «Альвеолярная рабдомиосаркома средней зоны лица». Этапы оперативного лечения

Еще более интересным аспектом нашей работы является реконструкция лицевого скелета. Мы используем все варианты костной пластики с помощью аутоклеток и аллогенных материалов, композитных биосовместимых материалов. Сегодня человеку можно реконструировать все зоны лицевого скелета.

Приведу пример пациента с саркомой Юинга скуловой кости справа. Данному больному была проведена операция по удалению новообразования и установке титановой сетки — был создан каркас стенки орбиты. В результате (рис. 11) глаз стоит на месте, контур лица сохранен. К сожалению, болезнь прогрессировала, и через год пациент был признан инкурабельным в связи с диссеминацией процесса. Ребенок приехал для плановой операции по замене металлоконструкции, но при обследовании выявлена диссеминация (метастазы в обоих легких) и пациент был направлен на оказание паллиативной помощи по месту жительства, однако локального рецидива или продолженного роста в месте локализации первичной опухоли выявлено не было.

Еще один очень интересный случай ЗНО — альвеолярная рабдомиосаркома скуловой и щечной области. По результатам инициальной биопсии выяв-

но, что опухоли в скуловой и щечной зоне нет — она есть в лимфатических узлах. В ходе операции нас тревожили данные биопсии, и мы пошли на больший объем в область лица и увидели, что опухоль находится уже за скулой и в щечной области, была выполнена резекция опухоли. Проведено объемное вмешательство, затрагивающее скуловую кость, орбиту, подвижную ямку, часть скулы, однако благодаря этому удалось выполнить радикальную операцию — резекция проведена в пределах здоровых тканей. Далее была выполнена имплантация пластины для сохранения скулы — результат хороший. В целом, сегодня могут быть прооперированы все больше труднодоступных зон.

Встречаются в нашей практике и пациенты с доброкачественными образованиями. Представлен случай оссифицирующей фибромы полости носа с распространением в орбиту и с подрастанием к основанию черепа. Опухоль в данном случае росла, разрушая стенку носа, орбиты, челюсти и даже основания черепа. Операция была проведена двойным комбинированным доступом — трансназальным и коронарным. После удаления опухоли большого объема была выполнена пластика орбиты титановой пласти-

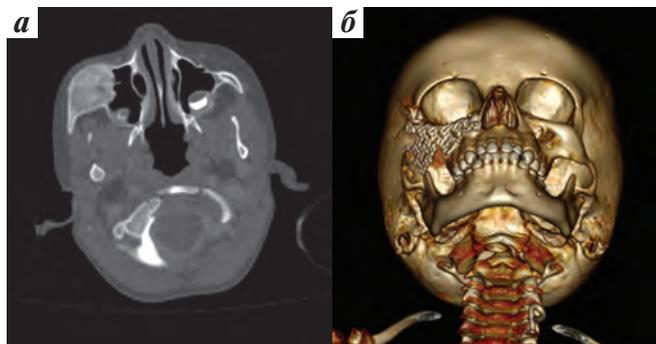


Рис. 11. Пациент Н., 3 года. Диагноз «Саркома Юинга скуловой кости справа». Визуализация до (а) и после (б) оперативного лечения

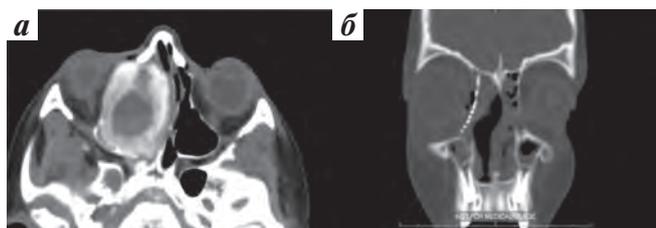


Рис. 12. Пациентка Г., 10 лет. Диагноз «Ювенильная оссифицирующая фиброма полости носа». Визуализация до (а) и после (б) оперативного лечения

ной, которая заместила дефект медиальной стенки орбиты (рис. 12).

Мы видим отсутствие глубоких эстетических дефектов, ребенок обладает бинокулярным зрением, он может самостоятельно дышать. Данному пациенту в другом центре была предложена операция — орбитофациальная резекция. Я считаю, что нужно продумать все возможные варианты, прежде чем делать ребенку калечащие операции на лице. Наш опыт и опыт коллег, работающих с взрослыми больными, показывает, что данные пациенты впоследствии плохо приспособлены к окружающей среде и труду — люди «без лица» скрыты для общества. Если есть возможность проведения органосохраняющей операции, то нужно выполнить именно ее.

Другой случай (рис. 13) из нашей практики начался с возникновения фурункула на губе. Врачами по месту жительства гнойник был вскрыт, назначено физиолечение, на фоне которого опухоль значительно увеличилась. Хирург иссек образование еще раз, но опухоль продолжала расти. Через несколько дней появилось кровотечение из образования, которое к тому времени занимало всю область верхней губы. Ребенок был направлен к нам в центр, куда поступил в крайне истощенном состоянии. Перед проведением биопсии мы выполнили ангиографию с окклюзией сосудов, питающих опухоль, и только после этого удалось удалить объем, внутри которого оказался тампон, который опухоль проросла полностью. В тканях преобладали признаки распада.

Другой случай показывает важность радикального проведения операции. Представлен ребенок с фибро-



Рис. 13. Пациентка М., 2 года. Диагноз «Герминогенно-клеточная опухоль верхней челюсти». Вид до (а) и после (б) лечения

мой, которому по месту жительства была выполнена нерадикальная операция. На данном примере можно полностью проследить цепочку от нерадикальной операции до плохого исхода. Тотальная резекция в зоне, где это возможно, — первичная задача. В данном случае требовалась радикальная операция — ортофасциальная резекция, которая крайне редко выполняется у детей. Было необходимо удалить подъязычную и подчелюстную области, часть полости рта, часть языка и височной ямки. На рис. 14 представлены этапы выполнения данной операции — видно саму опухоль, прорастающую к языку и в крылонебную ямку. После удаления образовался объемный дефект дна полости рта. Ребенок находится под наблюдением, ему наложены трахеостома и гастростома, проводится обучение ребенка и его мамы обращению с данными устройствами.

Другим аспектом является низкая онкологическая настороженность. После удаления ЗНО полости рта и проведения лучевой терапии у пациента появился дискомфорт, слизистое отделяемое, болезненность при надкусывании. При обращении к стоматологу в октябре, несмотря на онкологический анамнез, ставится диагноз «Воспаление слизистой щечной области» и назначается физиолечение, на фоне которого у ребенка на протяжении 2 мес появляется кровотечение, начинает расти плюск-ткань, и в декабре пациентка поступает в соматическое ЛОР-отделение с жалобами на то, что тяжело открывать рот. Хочу отметить, что прошло 3 мес с момента первых жалоб — ситуация, когда трагически долго верифицируется диагноз у детей. Опухоль становится неоперабельной, а физиолечение в этом только помогает. В ЛОР-отделении была сделана биопсия — верифицирована саркома. На момент поступления к нам в центр опухоль была распространена на нижнюю челюсть и корень языка. Мы начали химиотерапию, которую пациентка не перенесла. И здесь важно понять, что пациентка с онкологическим анамнезом, имея вторичную опухоль, не получала лечения 3 мес и все это происходило в одном из ближайших от Москвы регионе. Это трагедия и такого быть не должно.



Рис. 14. Ребенок К., 2 года. Диагноз «Десмоидная фиброма дна полости рта и основания черепа»

Представлен случай амелобластомы нижней челюсти, которая является доброкачественной опухолью. Однако она растет до больших размеров с разрушением тела нижней челюсти. У ребенка отмечались жалобы на невозможность жевать. В данном случае после удаления опухоли проводилась микрохирургическая реконструкция нижней челюсти лоскутом из подвздошного гребня с хорошим функциональным результатом (рис. 15). В настоящее время мы активно внедряем метод микрохирургической реконструкции костей лицевого скелета при онкологических операциях у детей, нами прооперирован уже не один ребенок.

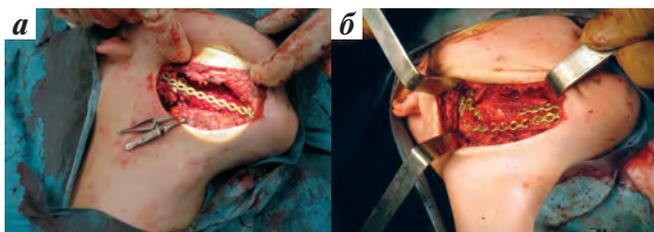


Рис. 15. Пациент П., 17 лет. Диагноз «Амелобластома нижней челюсти». Этапы оперативного лечения: а — зона резекции нижней челюсти и лицевой артерии и вены, подготовка к анастомозу; б — формирование нижней челюсти лоскутом подвздошного гребня на микрососудистых анастомозах

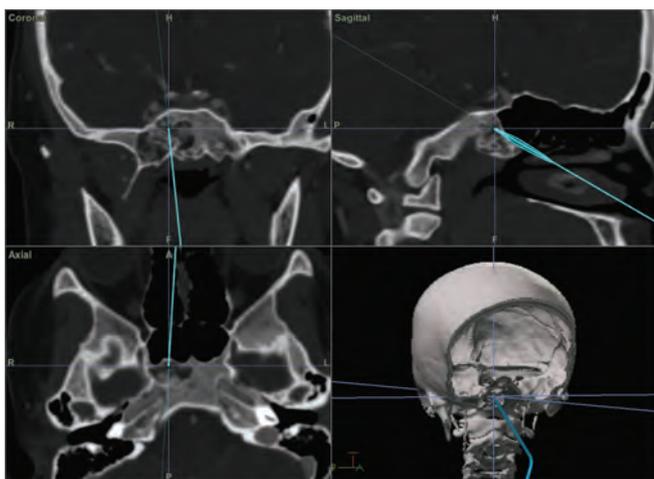


Рис. 16. Пациентка Ш., 14 лет. Диагноз «Новообразование тела клиновидной кости». Операция с применением навигационного оборудования

Активно внедряется и методика навигационного диагностического подхода, которая позволяет достаточно точно проводить биопсию опухолей труднодоступной локализации — основания черепа, подвижной ямки, крылонебной ямки, зрительного нерва. Под контролем навигации можно выполнять и операции по удалению новообразований подобной локализации, например юношеских ангиофибром носоглотки и основания черепа, проводить эндоскопические операции по удалению аденом гипофиза.

Одним из примеров использования данной техники является случай, когда пациентка 14 лет (рис. 16) обратилась с жалобами на головную боль к ЛОР-врачу. На компьютерной томографии было выявлено образование тела клиновидной кости, при этом пазухи были целыми. Родители ребенка обратились к другому ЛОР-врачу — пазухи не затронуты, в лечении не нуждается. Обратились к нейрохирургу — головной мозг не вовлечен в процесс, в лечении не нуждается. Встал вопрос, кто должен заниматься данным новообразованием, пришли к выводу, что это хирургия головы и шеи. Нами была выполнена операция с использованием навигационной техники, оказалось, что у пациентки незлокачественная опухоль. В настоящее время (через 2 года после операции) девочка чувствует себя хорошо, жалоб нет.

Другим примером лечения доброкачественного новообразования является данный случай (рис. 17). Лимфангиома росла на своде черепа, что угрожало жизни ребенка — происходило сдавление всех костей теменно-затылочной области. Пришлось оперировать, несмотря на то, что ребенку всего 3 месяца, и опухоль доброкачественная.

Часто возникает вопрос не о том, как удалить образование (в данном случае лимфангиому), а как ее смогли вырастить до такого размера (рис. 18) и кто ее наблюдал. Здесь имеется риск сдавления дыхательных путей. Важно вовремя обращаться в специализированные отделения, так как существуют разные варианты терапии — как оперативные, так и консервативные.

Отдельно хотелось бы упомянуть такое заболевание как рак щитовидной железы. Он встречается у детей



Рис. 17. Пациентка Ф., 3 месяца. Диагноз «Гигантская лимфангиома теменно-затылочной области». До начала лечения



Рис. 18. Пациентка Л., 6 лет. Диагноз «Гигантская лимфангиома шеи». До лечения

нечасто. Мы интенсивно работаем в направлении хирургического лечения данной формы рака. На успех влияют как техника операции, так и последующая реабилитация и, в ряде случаев, терапия радиоактивным йодом.



Рис. 19. Вид пациентки до (а) и через 3 нед после (б) паротидэктомии с пластикой лицевого нерва (гипоглоссо-фациальный анастомоз)

В заключение представлю случай ребенка с новообразованием околоушной области, которое росло в течение 5 лет. Все это время пациентка наблюдалась у стоматолога, консультировалась у челюстно-лицевого хирурга. Диагноз «Рак околоушной слюнной железы» был верифицирован только при появлении интенсивных болей. При операциях на околоушной слюнной железе часто приходится пересекать ветви лицевого нерва, связанные с опухолью. В данном случае с целью реабилитации мимической мускулатуры ребенку проведена реконструктивная операция на лицевом нерве (наложен гипоглоссо-фациальный анастомоз). На рис. 19 представлен вид ребенка до и после хирургического лечения.

В целом, мы постарались показать, что своевременное оказание квалифицированной помощи в рамках мультидисциплинарной команды способствует достижению хороших результатов в лечении детей с новообразованиями органов головы и шеи!

ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере нашего журнала в рубрике «Мнение» мы публикуем перевод статьи “Trying to Fool Cancer” из газеты The New York Times, автор – Микаэлла Секерес (Кливленд, штат Огайо, США). Предлагаем вам ознакомиться с данным обзором современного состояния проблемы генетической диагностики и узнать о том, что нас ждет в самом скором времени. Приглашаем вас к обсуждению данного вопроса на страницах РЖДГиО!

В попытках обмануть рак

М.А. Секерес

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Недавно в эфире одного из национальных каналов показали документальный фильм «Рак: Император всех болезней», снятый Кэном Бернсом, который показал, как много мы теперь знаем о генетических основах рака. В этом году, по словам президента Б. Обамы, исследования в области рака и средства, направленные на его изучение, будут сфокусированы на так называемой профилактической медицине, ее персонализации и таргетировании – использовании молекулярной характеристики рака для разработки препаратов, влияющих непосредственно на гены или на то, что продуцируют эти гены во время того, когда они подавляют нормальные клетки организма. Очень красивый концепт!

Проблема лишь в том, что рак редко является таким простым и его становится легко обмануть.

Три недавних исследования, которые опубликованы или представлены в прошлом или нынешнем году, знакомят с информацией по созданию политики профилактики рака в национальном масштабе.

Первое из них – за моим и моих коллег из клиники Кливленда авторством в содружестве с учеными из Японии. В исследовании проведен генетический анализ более 600 образцов от пациентов с раком костного мозга – миелодиспластическим синдромом и острой миелоидной лейкемией. Эти заболевания чаще встречаются у пациентов старше 60–70 лет и могут за считанные месяцы приводить к летальности в случае неоказания помощи. Как и другие опухолевые заболевания, они возникают вследствие накопления генетических мутаций в течение всей жизни индивида. Эти мутации могут приводить к тому, что клетка, например, начинает активно размножаться, подавляя окружающие клетки, формируя опухолевую массу, или напро-

тив она находится в «зародышевом» состоянии и не способна выполнять собственные функции, например, предотвращать кровотечения.

Мы обнаружили, что у пациентов с подобным заболеванием «накапливается» около 10 значимых генетических мутаций перед тем, как данную форму заболевания можно диагностировать.

Десять генетических мутаций. То есть, если вы хотите разработать препарат для лечения этих заболеваний, то какую мутацию вы выберете как «целевую»? Если ваш препарат будет воздействовать только на 9 из 10 мутаций, то лечение не будет эффективным – опухоль быстро разрастется.

Другой нашей задачей явилось определение порядка возникновения мутаций – какая возникла первой, а какая потом – в идеальном варианте нам необходимо было установить всю «дорогу зла». Мы делали это двумя путями: первый – путем фокусирования на 73 из 600 пациентов, у которых заболевание развивалось со временем, чтобы определить какие мутации возникли первыми; второй – используя статистические методы, сравнили частоту генетических вариантов у этих пациентов со здоровой популяцией. Генетические мутации, найденные в обеих группах, могут быть определены как приводящие к «запуску» процесса. Воздействие на эти мутации является лучшим способом лечения рака, ведь так?

Но что если эти «запускающие» мутации являются частью нормального генотипа индивида – так называемые «зародышевые» мутации, которые представлены как в нормальных, так и в раковых клетках? Их уничтожение может «посеять панику» в организме. Или эти мутации могут дать толчок к развитию вторичных му-

* Оригинальная статья Mikkael A. Sekeres “Trying to Fool Cancer” напечатана в газете The New York Times 28 марта 2015 г.

таций, что будет более опасным и поражение «запускающих» мутаций никак не повлияет на опухоль.

Второе исследование нашей группы, на этот раз совместно с японскими и немецкими коллегами, началось с визита в нашу клинику пары близнецов, когда им было около 70 лет. У них обоих был рак крови, который вызывал анемию и тромбоцитопению. Мы лечили их с помощью препарата, который имел низкий шанс эффективности (около 25 %), и надеялись на чудо.

В течение месяца их анализы крови нормализовались, гораздо быстрее и драматичнее, чем я ожидала. Мы также получили результаты генетических исследований, которые показали, что у них выявлена одна и та же мутация — мутация гена *DDX41*, расположенного на 5-й хромосоме. Данная мутация была выявлена как в опухолевых, так и в нормальных клетках, таким образом, мы узнали, что они должны были родиться с этими изменениями; эта мутация являлась «зародышевой».

Когда мы посмотрели в нашу базу данных, включающую более чем 1000 пациентов с подобными заболеваниями, мы выявили еще 8 человек с такой же мутацией, которые уже были пролечены препаратом, который я назначила моим пациентам-близнецам, и у всех из них анализы крови нормализовались. Это, казалось бы, говорит в пользу национальной антираковой политики, фокусированной на таргетных препаратах.

Действительно ли это так? Да, у близнецов была «запускающая» генетическая мутация, для которой мы выявили (случайно) препарат, обладающий хорошим лечебным эффектом и не имеющий серьезных побочных эффектов. Но, несмотря на улучшение в их анализах крови, исследования костного мозга после проведенной терапии показали, что опухолевые клетки никогда не исчезали из него, и один из близнецов умер от инфекции, связанной с его заболеванием, спустя несколько месяцев.



Иллюстрация — Борис Праматаров

Кроме того, когда мы изучили данные более чем 1000 других пациентов с этой же болезнью, смогли выявить мутацию только у 25 из них, что составляет 2,4 % всех пациентов с данным заболеванием, которым ежегодно американцы заболевают с частотой 4,5 случая на 100 000. Это замечательная новость для этих больных, но уж точно не та распространенность заболевания, вокруг которой мы должны строить национальную политику.

Одно из последних исследований должно было расставить все точки над «i». Исследователи из Гарварда и Массачусетского института технологий проанализировали результаты генетических исследований более чем у 17 000 пациентов с диабетом или заболеваниями сердца. Они обнаружили, что многие из них имели мутации, более часто ассоциированные со злокачественными заболеваниями крови и костного мозга, несмотря на то, что эти пациенты не имели каких-либо заболеваний крови. Больные с этими мутациями — 5,6 % в когорте 60-летних и 9,5 % в когорте 70-летних — были в 11 раз более подвержены развитию этих видов рака в дальнейшей жизни, по сравнению с теми, кто не имел этих мутаций. Но наличие мутаций не гарантировало развития злокачественных новообразований.

Последствия этого могут быть весьма существенными. Есть много генетических мутаций, связанных с раком, которые на самом деле не вызывают его у большинства людей, вероятно потому, что они не приводят к тем вторичным мутациям, которые необходимы для развития болезни. Информирование пациентов с наличием таких мутаций о том, что у них в последующей жизни может развиваться рак, безусловно, приведет к напрасному беспокойству на протяжении всей их жизни. Некоторые из них, возможно, даже получат таргетную терапию по поводу злокачественного новообразования, которого у них на самом деле нет.

Даже у пациентов, которые имеют генетическую мутацию и доказанное злокачественное новообразование, наличие мутации необязательно является причиной развития опухоли. Применение таргетных препаратов может просто привести к повреждению клеток, которые очень похожи на раковые, но не являются таковыми.

Без сомнения, методы лечения с использованием таргетных препаратов, направленных на определенные генетические аномалии, внесли огромный вклад в повышение выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, особенно при некоторых формах хронических лейкозов, меланоме, раке легких и раке молочной железы.

Но эти методы лечения не являются куративными. И мы не должны обманывать себя или своих пациентов, думая, что применение стандартной химиотерапии осталось в прошлом. Или что несколько дополнительных месяцев жизни, которые в большинстве случаев дают многие таргетные препараты, являются панацеей при лечении рака.

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня все больше делается для улучшения результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), пересматриваются показания для данного метода. Сегодня свой вопрос задают врачи Тульской областной детской больницы. Отвечает заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы д.м.н. **Елена Владимировна Скоробогатова.**

Вопрос

Сегодня мы все чаще слышим от родителей вопросы относительно заготовки аутологичной пуповинной крови (ПК), как «панацеи» от тяжелых заболеваний крови и других недугов (детский церебральный паралич, сахарный диабет и др.). Тем временем к нам начали поступать пациенты, которым при рождении заготавливалась ПК. Родители требуют сделать трансплантацию этой крови, даже в случае, если заболевание имеет стандартную группу риска. Есть ли какие-либо данные по этому вопросу? Какое место сегодня занимает ТГСК, где в качестве трансплантата используется аутологичная ПК?

Ответ

Действительно, ПК успешно применяется как источник стволовых клеток при аллогенных ТГСК. Однако важно отметить, что в последние годы данный вид клеток используется все реже, в том числе за счет расширения регистров доноров стволовых клеток (больше доступных полностью совместимых доноров)

и внедрения новых технологий по деплеции трансплантата (меньше риск развития осложнений при гаплоидентичных ТГСК). С одной стороны, ПК — это относительно легкодоступный источник с относительно низким риском развития реакции «трансплантат против хозяина», а с другой стороны, клеток может быть недостаточно, выше риск отторжения трансплантата и инфекционных осложнений, и как быть, если понадобятся трансфузии донорских лимфоцитов?

При ответе на вопрос об аутозаготовке ПК необходимо отметить, что при злокачественных заболеваниях речь сегодня идет именно об аллогенных ТГСК. Использование аутологичной ПК необоснованно.

Однако следует сказать, что у нас есть определенный опыт, когда ПК заготавливалась в случае, если у заболевшего ребенка рождался сиблинг, появлялся потенциальный донор, и ПК потом использовалась в том числе и в качестве ко-трансплантата (например, в комбинации костный мозг + ПК).

Центр нутритивной

Образовательный проект «Дальние регионы» – продолжение работы

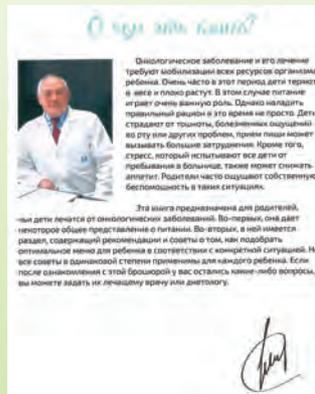
Ведущие специалисты делятся своим опытом организации нутритивной поддержки и помогают развивать этот вопрос в региональных центрах в рамках образовательного проекта «Дальние регионы».



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»!



Как накормить больного ребенка?
 Что можно сделать, чтобы еда стала более привлекательной?
 Как не нарушить необходимую ребенку низкомикробную диету?
 Как правильно использовать специализированные продукты лечебного питания?

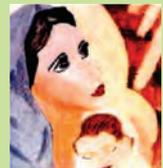
На эти и другие вопросы вы найдете ответы в книге «Питание детей с онкологическими заболеваниями», авторами которой стали врачи группы нутритивной поддержки ФНЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.



НОДГО

Общие усилия на благо детей!

Гематологические и онкологические заболевания требуют много сил от организма ребенка. Как само заболевание, так и последствия его лечения (оперативного, химио- или лучевой терапии) могут привести к истощению. Очень часто в этот период возникает дефицит массы тела. В этом случае хорошее питание играет очень важную роль. Из-за различных причин, связанных с самим заболеванием и лечением, прием пищи может вызвать большие затруднения.



поддержки – проект в России

ПОЧЕМУ БОЛЬНОЙ РЕБЕНОК ТЕРЯЕТ ВЕС?

В условиях отрицательного азотистого баланса за дефицит 1 г азота (6,25 г белка) организм расплачивается распадом 25 г мышечной массы. В подобных условиях пациенты ежедневно могут терять до 0,5–0,8 кг собственной мышечной ткани!

ПОСЛЕДСТВИЯ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

- нарушение процессов пищеварения;
- замедленное заживление ран;
- замедленная консолидация послеоперационных рубцов и переломов;
- пониженная устойчивость к инфекциям;
- анемия, лимфопения и гипопропротеинемия;
- образование отеков;
- снижение транспортной функции сыворотки крови.

При выборе метода нутритивной поддержки следует в первую очередь использовать физиологичный пероральный или зондовый вариант доставки питательных веществ, придерживаясь принципа:

«Если ЖКТ работает – используй его, если нет – заставь его работать»

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

- предотвращает дистрофические и атрофические процессы в слизистой оболочке ЖКТ;
- стимулирует моторику желудка и кишечника;
- восстанавливает и поддерживает ферментативную активность пищеварительных соков, а также гомеостазирующую функцию тонкой кишки;
- препятствует транслокации микрофлоры в проксимальные отделы кишечника и уменьшает риск контаминации и интоксикации организма;
- увеличивает мезентеральный и печеночный кровотоки;
- снижает частоту эрозивно-язвенных поражений ЖКТ;
- позволяет относительно быстро купировать катаболическую направленность обмена;
- снижает стоимость лечения в несколько раз по сравнению с применяемым парентеральным питанием;
- может применяться в качестве единственного источника питания в течение неограниченного времени.

Преимущества энтерального питания:

- полноценный состав;
- низкий риск водно-электролитной перегрузки;
- отсутствие гемотрансфузионных осложнений.

ВЫБОР МЕТОДА ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

СИПИНГ

Необходимое условие – сохранение глотательной функции и желание больного принимать питательные смеси

ПОКАЗАНИЯ:

- выраженная общая слабость;
- нарушение жевательной функции;
- поражение слизистых оболочек полости рта и пищевода;
- дисфагия на твердую пищу;
- субкомпенсированный стеноз выходного отдела желудка;
- индекс массы тела менее 16 кг/м²;
- гиперметаболический гиперкатаболизм;
- ранняя реабилитация.

ЗОНДОВОЕ ПИТАНИЕ

При необходимости проведения энтерального питания продолжительностью более 4-6 нед показано наложение гастро- или энтеростомы

ПОКАЗАНИЯ

- выраженная анорексия;
- нарушения глотания;
- плохая проходимость пищевода или желудка;
- тяжелый анастомозит;
- проксимальный свищ;
- кишечный стаз;
- коматозное состояние;
- искусственная вентиляция легких;
- пероральная алиментация менее 70 % от потребности.

Важнейшей задачей в преодолении онкологического заболевания является поддержание адекватного веса и потребление здоровой пищи, что способствует лучшей переносимости агрессивных методов терапии, устойчивости к инфекционным заболеваниям, снижению риска послеоперационных осложнений, улучшению самочувствия. Побочные эффекты по-разному проявляются для каждого ребенка и зависят от органов и систем организма, пострадавших при заболевании, продолжительности и вида лечения. Питание влияет как на физическое, так и на психическое состояние ребенка, его настроение, развитие чувства гнева, тревоги или страха.

В случаях, когда ребенок по тем или иным причинам не хочет, не может или не должен получать обычный рацион естественным путем, необходимо использовать дополнительное специализированное питание.



ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие друзья!

В этом номере рубрика «Оригинальные исследования/обзоры литературы» по предложению приглашенного главного редактора номера проф. Бориса Владимировича Афанасьева выглядит необычно – мы попросили представить лидеров направления свою точку зрения по актуальным вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Коллеги отстаивали свою точку зрения понравившимся им способом – это оригинальные статьи, либо материалы в формате «точка зрения».

В этом номере в формате "pro et contra" обсуждаются 2 вопроса. 1. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – возможные подходы к улучшению результатов терапии. 2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пациентам с синдромом Гурлера – какой режим использовать? С полной или сниженной интенсивностью?

Надеемся, что представленный вариант закрепится в нашем журнале и будет и дальше широко использоваться. Читайте, обсуждайте, принимайте участие в дискуссии!

Деплеция альфа/бета-T-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров

М.А. Масчан

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

Контактные данные: Михаил Александрович Масчан mmaschan@yandex.ru

В материале представлено мнение об эффективности деплеции альфа/бета-T-лимфоцитов, как надежной платформе для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от гаплоидентичных доноров. Представлены исторические аспекты разработки и оптимизации метода, а также преимущества данного вида деплеции на современном этапе. Показана эффективность деплеции альфа/бета-T-лимфоцитов как способа значимой редукции опасности реакции «трансплантат против хозяина» и, следовательно, инфекционных осложнений. Материал представлен в формате «личное мнение» и отражает позицию руководителя отдела ТГСК ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: дети, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, деплеция, реакция «трансплантат против хозяина», селекция, TCR альфа/бета лимфоциты

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-34-38

Depletion of alpha/beta-T-cells is a robust platform for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation results improvement

M.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

An opinion on alpha/beta-T-cells depletion as effective platform for haploidentical hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is presented in this article. Historical aspects of the method development and improvement, advantages of this type of depletion in the modern era are presented. Effectiveness of alpha/beta-T-cell depletion for significant reduction of the risk of graft-versus-host disease and infection complications is showed. Article presented in the format of personal opinion of the head of department of the Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, children, depletion, reaction of graft-versus-host disease, selection, TCR alpha/beta lymphocytes

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как медицинская технология, занимает особое место в терапевтическом арсенале детской гематологии/онкологии. С одной стороны, ТГСК является безальтернативным стандартом лечения ряда агрессивных гемобластозов, синдромов костномозговой недостаточности и врожденных иммунодефицитов, с другой стороны, ТГСК остается методом, ассоциированным с высоким риском развития тяжелых, подчас инвалидизирующих и смертельных осложнений. С точки зрения организации здравоохранения главной проблемой ТГСК как метода является ограниченная доступность, т. е. фактическая невозможность выполнения трансплантации всем нуждающимся в оптимальные сроки по отношению к ремиссии основного заболевания и соматическому статусу пациента. Оставляя за рамками обсуждения критическую ситуацию с количеством трансплантационных коек в Российской Федерации, отметим, что исторически ключевым фактором, определяющим доступность ТГСК, являлось наличие HLA-совместимых доноров, определяемое демографической ситуацией, наличием, размером и этногенетической структурой регистров неродственных доноров. Это ограничение связано с тем, что именно совместимость по антигенам главного комплекса гистосовместимости на ранних этапах развития ТГСК была признана необходимым условием для успеха трансплантации от аллогенных родственных, а затем и неродственных доноров. Парадигма HLA-совместимости легла в основу создания регистров неродственных доноров, суммарно объединяющих сегодня данные более чем 25 млн волонтеров из десятков стран. В странах с развитыми регистрами эффективность поиска неродственного донора достигает 85 %, а медиана длительности поиска — 45 дней. Эти данные заставляют думать, что создание качественных национальных регистров является ключом к обеспечению доступности трансплантации как метода, однако вместе с развитием регистров неродственных доноров пришло понимание, что этногенетический состав донорского пула не всегда точно отражает этническую структуру населения страны. Это существенно снижает шансы на идентификацию совместимого донора для этносов, ограничено представленных в регистрах в силу социокультурных причин. Кроме того, в реальности длительность трансграничного поиска донора составляет в среднем около 3 мес, что резко осложняет планирование трансплантаций и ведет к фактической селекции пациентов, т. е. отбору на трансплантацию от неродственного донора пациентов с более благоприятным течением основного заболевания и лучшим соматическим статусом. Создание национального регистра — дорогостоящий и долгий процесс, не решающий вопрос доступности трансплантации в перспективе нескольких лет. Развитие трансплантации пупо-

винной крови позволило в определенной степени отступить от жестких требований к HLA-совместимости трансплантата, однако естественное ограничение дозы клеток в образцах пуповинной крови делает этот метод относительно сложным в применении, особенно в популяции взрослых пациентов, так как успех трансплантации прямо коррелирует с дозой гемопоэтических предшественников в трансплантате. Необходимо отметить также, что ряд технических особенностей трансплантации пуповинной крови, в первую очередь — отсроченная миелореконституция, неблагоприятно сказывается на эффективности использования трансплантационных коек, неизбежно увеличивая средний койко-день и стоимость стационарного этапа ТГСК.

В значительной степени необходимость увеличить доступность трансплантации для всех нуждающихся пациентов явилась главным драйвером развития трансплантации от гаплоидентичных доноров.

История использования гаплоидентичных доноров насчитывает более трех десятилетий. Исторически гаплоидентичная трансплантация зарекомендовала себя как метод, сопряженный с наиболее тяжелыми осложнениями. При использовании стандартной фармакологической иммуносупрессивной терапии риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени составлял до 50 %, вероятность отторжения трансплантата — более 15 %, трансплантационная смертность — более 40 %. Фактически гаплоидентичные трансплантации в рамках стандартных протоколов профилактики РТПХ стали в определенной степени маргинальной технологией, терапией «последней надежды» с достаточно безнадежными результатами. Одновременно с первыми клиническими успехами аллогенной трансплантации костного мозга произошла расшифровка биологических механизмов аллореактивности и идентификация Т-лимфоцитов как главных эффекторов РТПХ. Очевидным следствием этих исследований стало развитие технологии деpleции Т-лимфоцитов как метода профилактики РТПХ. Идея Т-деpleции была предложена в середине 1980-х годов. Технически удаление Т-лимфоцитов из костного мозга осуществлялось с помощью фракционирования на основе физических характеристик. Эта методика позволяла добиться деpleции Т-лимфоцитов до 2 log. Основным результатом первых клинических исследований с использованием *ex vivo* Т-деpleции явилось принципиальное доказательство высокой эффективности метода в качестве профилактики РТПХ. Однако, помимо РТПХ, биологически Т-клеточная аллореактивность ассоциирована с рядом желательных эффектов трансплантации, таких как приживление (graft-facilitating activity) и реакция «трансплантат против лейкемии». Именно в связи с этим, несмотря на успех в профилактике РТПХ, общие результаты гапло-

идентичных трансплантаций на базе Т-деплеции оставались неблагоприятными. Главными причинами неудач являлись первичная недостаточность трансплантата, увеличение риска рецидива гемобластоза, особенно выраженное при хроническом миелолейкозе, и риска развития оппортунистических инфекций. Специфической проблемой Т-деплецированных трансплантаций стало развитие посттрансплантационной лимфопролиферации, ассоциированной с вирусом Эпштейн–Барра (ЭБВ-ПТЛЗ), так как селективное удаление Т-лимфоцитов из трансплантата вело к потере иммунологического надзора за пулом ЭБВ-инфицированных В-лимфоцитов, их неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации.

Следующим этапом развития технологии *ex vivo* Т-деплеции стала позитивная селекция CD34-позитивной фракции. Данная технология развивалась в середине 1990-х годов в нескольких академических центрах Европы и США, наиболее интенсивно в университете Перуджи, университете Тюбингена и Мемориальном онкологическом центре «Слоан Кеттеринг» в Нью-Йорке. Метод основан на высокоэффективной позитивной иммуномагнитной селекции гемопоэтических стволовых клеток и ранних миелоидных предшественников. В результате процедуры глубина деплеции Т-лимфоцитов достигает $> 4,5 \log$, а доза Т-лимфоцитов в трансплантате составляет несколько тыс. клеток на кг массы тела. Глубокая Т-деплегия обеспечивает практически полный контроль РТПХ, а деплегия В-лимфоцитов — эффективную профилактику ЭБВ-ПТЛЗ. Одной из особенностей CD34-селекции является малая суммарная клеточность, и как следствие — риск первичной недостаточности трансплантата. Главным результатом серии исследований стала демонстрация принципиальной возможности полного контроля РТПХ при трансплантации от доноров, несовместимых по одному гаплотипу, что само по себе явилось огромным успехом. Среди важнейших находок этих клинических исследований — подтверждение постулированного в лабораторных экспериментах эффекта «мегадозы» стволовых клеток, т. е. необходимости использования высоких доз ($> 10 \times 10^6/\text{кг}$) для обеспечения приживления трансплантата. Второй центральной находкой стало доказательство влияния на исход трансплантации НК-аллореактивности. Так, согласно данным F. Aversa et al., способность НК-клеток донора эффективно атаковать клетки-мишени реципиента ассоциирована с существенным снижением риска рецидива при остром миелобластном лейкозе. Неразрешенной проблемой оставалась поздняя иммунореактивация, особенно в популяции взрослых пациентов с естественной инволюцией тимуса, а также необходимость использования интенсивного режима кондиционирования для обеспечения приживления малоклеточного трансплантата. Главной причиной неудач

трансплантации явились оппортунистические инфекции, а риск трансплантационной смертности составил до 40 %.

Логическим развитием этих работ стала предложенная R. Handgretinger технология CD3/CD19-деплеции. Центральной идеей технологии является сохранение в трансплантате НК-клеток и миелоидных предшественников и комбинация негативной деплеции Т- и В-лимфоцитов с целью профилактики РТПХ и ЭБВ-ПТЛЗ соответственно. Авторы методики полагали, что высокая клеточность трансплантата облегчит приживление, а высокая доза НК-клеток увеличит противолейкемическую активность. Сравнение данной технологии с CD34-селекцией показало, что эффективное приживление возможно при использовании относительно неинтенсивных режимов кондиционирования, основанных на комбинации тиофосамида и мелфалана, без использования тотального облучения тела. Одной из важных находок стало раннее восстановление гранулоцитарного и тромбоцитарного роста, связанное, вероятно, с высоким содержанием коммитированных предшественников в трансплантате. Вместе с тем качество профилактики РТПХ было снижено, что частично обусловлено менее эффективной, в сравнении с CD34-селекцией, деплецией Т-лимфоцитов.

Одновременно с клиническими исследованиями CD34-селекции и CD3/CD19-деплеции появились многочисленные исследования, указывающие на потенциальную роль популяции Т-лимфоцитов, несущих гамма/дельта Т-клеточный рецептор, в противоопухолевом иммунитете. Опираясь на эти данные и результаты клинического применения CD3/CD19-деплеции, R. Handgretinger et al. разработали новую методику обработки трансплантата — TCR альфа/бета и CD19-деплецию. В основе методики лежит моноклональное антитело, селективно связывающееся с константным участком альфа/бета Т-клеточного рецептора и оптимизированная система мечения, позволяющая увеличить нагрузку магнитных наночастиц на клетку. Оптимизация методики позволила увеличить эффективность деплеции до показателя $> 4,5 \log$, сопоставимого с аналогичным параметром CD34-селекции, в то время как показатель сохранности CD34 в трансплантате повысился до $> 90 \%$. В результате TCR альфа/бета и CD19-деплеции формируется трансплантат с высоким содержанием стволовых клеток, коммитированных миелоидных предшественников, НК-клеток и гамма/дельта Т-лимфоцитов.

Методика TCR альфа/бета и CD19-деплеции стала коммерчески доступна в 2011–2012 гг., и в этот период были инициированы первые клинические исследования у детей в университете Тюбингена, университете Рима и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период 2012–2014 гг. было выполнено более 100 гаплотипичных транс-

плантаций с использованием нового метода процессинга трансплантата. Источником трансплантата во всех исследованиях являются стимулированные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) стволовые клетки периферической крови, однако существуют определенные отличия в составе кондиционирования, в частности в использовании тотального облучения тела при острых лейкозах и в отношении вида, дозы и тайминга введения анти-тимоцитарного глобулина. Опубликованные ранние результаты и собственный опыт свидетельствуют о ряде существенных позитивных эффектов, ассоциированных с TCR альфа/бета и CD19-деплецией. К наиболее значимым следует отнести эффективность приживления трансплантата, контроль РТПХ и низкую трансплантационную смертность. Так, согласно данным ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, вероятность первичного приживления превышает 95 %. Средний срок восстановления гранулоцитарного и тромбоцитарного роста составляет 14 и 15 дней соответственно, а в сообщениях R. Handgretinger и F. Locatelli — около 10 дней, что обусловлено систематическим использованием Г-КСФ. Частота развития острой РТПХ II–IV степени варьирует от 0 до 35 %, а тяжелой РТПХ III степени не превышает 15 %. Вариации в частоте РТПХ обусловлены, вероятно, режимом использования анти-тимоцитарного глобулина, а также деталями кондиционирования, в частности — применением ритуксимаба в работах университета Рима. Во всех сообщениях показатель трансплантационной смертности не превышает 10 %, случаи ранней смерти исключительно редки, что может быть обусловлено как выбором режимов кондиционирования, так и вкладом аллореактивности в «классические» проявления острой токсичности трансплантации, такие как синдром обструкции синусоидов (веноокклюзионная болезнь), острое повреждение легких, синдром повышенной проницаемости капилляров и др. Одним из позитивных эффектов является относительно ранняя реконституция количественных показателей клеточного иммунитета, в частности — содержания NK-клеток и Т-лимфоцитов. Восстановление показателей Т-лимфоцитов обусловлено, в основном, экспансией гамма/дельта-Т-лимфоцитов и олигоклональной экспансией резидуальных альфа/бета-Т-лимфоцитов, сохранившихся в трансплантате. Вместе с тем, необходимо отметить, что регенерация широкого репертуара Т-лимфоцитов отсрочена до +150-го дня, когда по мере восстановления тимической функции происходит восстановление субпопуляций наивных Т-лимфоцитов. Таким образом, в первые месяцы после трансплантации сохраняется высокий риск развития тяжелых вирусных инфекций, в первую очередь — цитомегаловирусной и аденовирусной инфекции. В целом, трансплантационная смертность в значительной сте-

пени обусловлена именно этими патогенами, особенно аденовирусной инфекцией, фармакологический контроль которой крайне затруднен, а фульминантное течение ограничивает возможность упреждающей терапии, традиционной для цитомегаловирусной инфекции. Как и при всех технических вариантах аллогенной трансплантации в педиатрии, главной причиной неуспеха трансплантации при гемобластозах остаются рецидивы. В опыте ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева кумулятивный риск рецидивов варьирует от 20 % при остром миелобластном лейкозе до 40 % при остром лимфобластном лейкозе. Разброс в частоте рецидивов может быть обусловлен как биологической чувствительностью соответствующих форм острых лейкозов к NK-аллореактивности, так и составом кондиционирования, точнее недостаточной эффективностью химиотерапевтического кондиционирования при ОЛЛ в контексте трансплантации с «отключенной» Т-клеточной аллореактивностью.

Таким образом, дальнейшее совершенствование гаплоидентичной трансплантации на платформе TCR альфа/бета и CD19-деплеции должно включать обеспечение контроля вирусных инфекций до момента полноценной функциональной иммунореконституции и предотвращение рецидива при гемобластозах.

С точки зрения профилактики вирусных инфекций определенные надежды возлагаются на новые противовирусные препараты, в частности — brincyclovir, показавший высокую эффективность и незначительную токсичность при профилактическом применении после аллогенной трансплантации. Разрабатываются методы адоптивной клеточной терапии и профилактики вирусных инфекций на основе селекции и *ex vivo* экспансии вирус-специфичных донорских лимфоцитов, а также переноса широкого иммунологического репертуара, ассоциированного с Т-клетками памяти. Окончательное место конкурирующих технологий контроля вирусных инфекций будет определяться не только эффективностью, но и рыночными факторами.

В отношении контроля рецидивов наибольшие надежды связаны с внедрением таргетной терапии и нового поколения иммунотерапевтических подходов, наиболее важными из которых являются биспецифичные антитела, такие как блинатумомаб, и генетически модифицированные Т-лимфоциты (chimeric antigen receptor (CAR)). Центральным механизмом таргетной иммунотерапии является перенаправление цитотоксической активности Т-лимфоцитов с помощью антигенов, экспрессированных на опухолевых клетках и не экспрессированных на критических тканевых структурах. Первые результаты применения биспецифичных антител и CAR-Т-клеток при В-линейных лейкозах показали беспрецедентную эффективность этих методов. Вопросом ближайшего будущего является их практическая интеграция в систему терапии гемобластозов

высокого риска. Исходя из механизмов активности таргетной иммунотерапии, трансплантация с TCR альфа/бета и CD19-деплецией возможно является идеальной платформой для внедрения таких подходов, так как в раннем посттрансплантационном периоде создаются оптимальные условия для эрадикации злокачественного клона: минимальная масса опухоли и отсутствие посттрансплантационной иммуносупрессии.

Безусловно, помимо TCR альфа/бета и CD19-деплеции, предложено несколько технологических платформ, позволяющих успешно выполнять трансплантации от гаплоидентичных доноров. Наиболее известными являются: использование высокодозного циклофосфида в раннем посттрансплантационном периоде, усиленная фармакологическая иммуносуп-

прессия, CD34-селекция с инфузией регуляторных Т-лимфоцитов. Каждый из этих подходов обладает как безусловными достоинствами, так и очевидными недостатками. В настоящее время адекватное сравнение альтернативных методов выполнения гаплоидентичной трансплантации не выполнено. Вполне вероятно, что для разных возрастных групп и нозологий преимущества окажутся на стороне одного из указанных методов. При проведении анализа важно будет выполнить не только сравнение эффективности и безопасности конкурирующих методик, но и фармакоэкономический анализ, корректно оценивающий не прямые расходы, а также стоимость излечения одного пациента, а не абстрактную стоимость «одной трансплантации».

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ho V.T., Soiffer R.J. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98(12):3192–204.
2. Leung W., Campana D., Yang J. et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118(2):223–30.
3. Booth C., Lawson S., Veys P. The current role of T cell depletion in paediatric stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 2013;162(2):177–90.
4. Aversa F., Tabilio A., Velardi A. et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339(17):1186–93.
5. Schumm M., Lang P., Bethge W. et al. Depletion of T-cell receptor alpha/beta and CD19 positive cells from apheresis products with the CliniMACS device. *Cytotherapy* 2013;15(10):1253–8.
6. Chaleff S., Otto M., Barfield R.C. et al. A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2007;9(8):746–54.
7. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012;39(6):664–73.
8. Bertaina A., Merli P., Rutella S. et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124(5):822–6.
9. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M. et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRalpha/beta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015;50 Suppl 2:S6–10.
10. Handgretinger R., Schumm M., Lang P. et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999;872:351–61; discussion 361–2.
11. Eyrich M., Leiler C., Lang P. et al. A prospective comparison of immune reconstitution in pediatric recipients of positively selected CD34⁺ peripheral blood stem cells from unrelated donors vs recipients of unmanipulated bone marrow from related donors. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(4):379–90.
12. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. 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.
13. Lankester A.C., Locatelli F., Bader P. et al. Will post-transplantation cell therapies for pediatric patients become standard of care? *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):402–11.

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и подростков с резистентными формами острых лейкозов

О.В. Паина, Н.В. Станчева, Е.В. Семенова, С.Н. Бондаренко, О.А. Слесарчук, Е.В. Бабенко,
Н.Е. Иванова, А.Л. Алянский, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

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

Контактные данные: Олеся Владимировна Паина paina@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из эффективных методов лечения части больных, страдающих злокачественными заболеваниями кроветворной системы. В связи с отсутствием у большинства российских пациентов совместимого по HLA-генам родственного и неродственного донора в Международном регистре доноров костного мозга актуален поиск альтернативных источников для проведения алло-ТГСК. Трансплантация от частично совместимого по HLA-генам родственного донора (гаплоидентичного) (гапло-ТГСК) – быстрый и универсальный метод лечения. В исследование включено 56 детей и подростков в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста – 9 лет) с резистентными формами острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) ($n = 32$) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) ($n = 24$), получивших гапло-ТГСК в период с декабря 2007 по июнь 2013 г. В режиме предтрансплантационной подготовки и профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) + антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) ($n = 20$), МАК + циклофосфан (ЦФ) ($n = 5$), режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) + АТГАМ ($n = 14$), РИК + Кэмпас ($n = 4$), РИК + ЦФ ($n = 13$). Все пациенты получали базовую иммуносупрессивную терапию такролимусом или циклоспорином А. В качестве гапло-трансплантата применяли: комбинацию стимулированных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) неманипулированного костного мозга (КМ) и периферических стволовых клеток крови (ПСКК) с позитивной селекцией CD34⁺-клеток ($n = 23$) или стимулированный Г-КСФ неманипулированный КМ ($n = 33$). Общая выживаемость (ОВ) в группе больных составила 33,3 %. Статистически достоверно лучшая ОВ ($p = 0,03$) отмечалась у пациентов, трансплантированных стимулированным Г-КСФ неманипулированным КМ – 45,5 % против 13 % при использовании комбинированного трансплантата. Также в статье описаны другие факторы, оказавшие влияние на результаты гапло-ТГСК (возраст, статус на момент гапло-ТГСК, используемый режим кондиционирования, применение посттрансплантационной терапии, восстановление кроветворения, клеточность трансплантата).

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических клеток у детей, посттрансплантационное введение циклофосфида, манипулированный и неманипулированный гапло-трансплантат

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-39-45

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and adolescents with resistant forms of acute leukemia

O.V. Paina, N.V. Stancheva, Ye.V. Semenova, S.N. Bondarenko, O.A. Slesarchuk, Ye.V. Babenko,
N.Ye. Ivanova, A.L. Alyanskiy, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

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

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the effective methods of treatment of patients with malignant disorders of hematopoietic system. Because of absence of related and unrelated donors at the majority of Russian patients, search for alternative grafts for allo-HSCT is actual now. HSCT from partially HLA-matched related (haploidentical, haplo-HSCT) is the fast and universal method of treatment. Fifty six children and young adults 1–21 years old (age median – 9 years old) with resistant forms of acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n = 32$) and acute myeloid leukemia (AML) ($n = 24$) were transplanted with haploidentical donor from December 2007 to June 2013. In preparative therapy and graft-versus-host disease (GvHD) prevention the following regimens were used: myeloablative conditioning regimen (MAC) + Antithymocyte Immunoglobulin (ATGAM) ($n = 20$), MAC + Cyclophosphamide (CpH) ($n = 5$), reduce-intensity regimen (RIC) + ATGAM ($n = 14$), RIC + Alemtuzumab ($n = 4$), RIC + CpH ($n = 13$). All patients received base immunosuppressive therapy with Tacrolimus and Cyclosporin A. The following types of haplo-transplants were used: combination of stimulated with G-CSF unmanipulated bone marrow (BM) and peripheral blood stem cells (PBSC) with positive CD34⁺ selection ($n = 23$) or stimulated with G-CSF unmanipulated BM ($n = 33$). Overall survival (OS) in this group of patients was 33.3 %. Statistically better OS ($p = 0.03$) was revealed in a group of patients transplanted

with G-CSF stimulated unmanipulated BM – 45.5 % versus 13 % in case of combined transplant. Other factors influenced on the results of haplo-HSCT (age, status at the moment of HSCT, conditioning regimen, posttransplant therapy, engraftment, cells dose) are described in the article.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children, post-transplantation administration of cyclophosphamide, manipulated or unmanipulated haploidentical transplant

Введение

Не вызывает сомнения, что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от совместимого родственного и неродственного донора у детей и подростков наиболее эффективна при проведении в ремиссии (ПР) острого лейкоза (ОЛ) – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в ПР1 – 60–80 %, в ПР2 – 40–50 %, в то время как в рецидиве она не превышает 10 % [1–3]. Тем не менее, для многих пациентов отсутствие родственного донора и длительность поиска неродственного донора являются препятствием к своевременному проведению алло-ТГСК.

Таким образом, поиск альтернативных источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для алло-ТГСК, к которым относятся образцы пуповинной крови и гаплоидентичный донор, чрезвычайно актуален. Однако, высокая вероятность развития осложнений, связанных с несовместимостью по генам HLA-системы, а именно тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ), неприживления как иммунной реакции клеток реципиента против клеток донора, ограничивало широкое внедрение гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) в клинику. В настоящее время результаты гапло-ТГСК приближаются к неродственной алло-ТГСК при ОЛ [4], гапло-ТГСК получает распространение в лечении солидных опухолей, идиопатической апластической анемии тяжелой степени, наследственных заболеваний, таких как анемия Фанкони [5, 6].

Свидетельства успешности гапло-ТГСК у детей при ОЛ получены при использовании CD34⁺-клеток, выделенных с помощью методов позитивной или негативной селекции *ex vivo*, – 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в полной ремиссии достигает 46 % [7, 8]. Результаты лечения рецидивов и резистентных форм ОЛ, так же как и при других вариантах алло-ТГСК, неудовлетворительны, 5-летняя ОВ не превышает 10 %. В дополнение к этому было показано, что приживление ГСК, полученных от гаплоидентичного донора с Т-клеточной селекцией *ex vivo*, как правило, сопровождается высоким риском инфекционных осложнений и увеличивает вероятность рецидива основного заболевания [9].

Разработка новых вариантов гапло-ТГСК связана с внедрением методов Т-клеточной деплеции *in vivo*, что имеет ряд преимуществ, основными из которых являются простота выполнения, отсутствие необходи-

мости в манипулировании с трансплантатом *ex vivo*, что значительно уменьшает вероятность потерь CD34⁺-клеток и контаминации трансплантата. Среди наиболее важных – наличие данных, свидетельствующих о модулирующих иммунный ответ с целью профилактики ОРТПХ свойствах циклофосфана (ЦФ), введенного в Д+3, Д+4 в дозе 50 мг/кг веса реципиента после гапло-ТГСК, а также моделирование клеточного состава трансплантата, полученного из костного мозга (КМ), путем изменения направления поляризации от Th1-лимфоцитов к Th2-лимфоцитам с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), вводимого донору в дозе 5 мкг/кг в течение 3 дней до миелоэкспузии и 4 дней до забора ГСК крови [10–12].

Показано, что при использовании неманипулированного трансплантата при гапло-ТГСК у детей 5-летняя БРВ в 1-й и 2-й ремиссии при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) составляет 82,5 и 59,4 %, остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) – 68,9 и 56,6 % соответственно [11, 12], в рецидиве при ОМЛ – 42,9 %, при ОЛЛ – 22,2 % [11–13].

Не вызывает сомнения, что возможности лечения рецидивов и резистентных форм ОЛ связаны с необходимостью комбинирования цитостатического и иммуноадаптивного эффектов. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) у больных с высокой предлеченностью позволяет снизить частоту токсических осложнений и является «плацдармом» для дальнейшей иммуноадаптивной терапии в посттрансплантационном периоде. С другой стороны, использование двухэтапных режимов кондиционирования (РК) позволяет существенно уменьшить опухолевую массу до момента введения трансплантата от гаплоидентичного донора, тем самым повышая частоту приживления ГСК. Таким образом, эффективность гапло-ТГСК зависит не только от способов заготовки трансплантата, но и от вариантов РК [14–19].

Несмотря на имеющиеся данные, опыт применения гапло-ТГСК у детей с использованием миелоаблативных РК (МАК) и неМАК-режимов с введением в ранний период после трансплантации ЦФ на Д+3 и Д+4 с целью индукции толерантности медикаментозным способом, особенно у детей, имеющих «продвинутое» стадии заболевания на момент проведения гапло-ТГСК, небольшой [11], что и объясняет цель нашего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность гапло-ТГСК у детей и подростков с резистентным течением ОЛ в зависимости от РК, профилактики оРТПХ с помощью ЦФ и способа заготовки ГСК.

Пациенты и методы

В исследование включено 56 детей и подростков в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста — 9 лет) с ОЛЛ ($n = 32$; 57,1 %) и ОМЛ ($n = 24$; 42,9 %), получивших терапию методом гапло-ТГСК в период с декабря 2007 по июнь 2013 г. Медиана наблюдения за пациентами составила 3,7 года.

Все больные в исследуемой группе находились в резистентном течении болезни или рецидиве. Части пациентов ($n = 15$; 26,8 %), учитывая сохраненный соматический статус, с целью редукции опухолевой массы перед началом кондиционирования провели химиотерапию (ХТ) с использованием резервных флударабинсодержащих схем. Большая часть реципиентов ($n = 41$; 73,2 %) имела крайне высокую предлежность, эти больные не получали ХТ, предшествующую гапло-ТГСК.

В качестве РК использовали МАК ($n = 25$; 44,6 %) — бусульфан (Bu, 16 мг/кг), ЦФ (2000 мг/м²), цитозар (Ara-C, 8000 мг/м²), ломустин (CCNU, 120 мг/кг). В дополнение к этому в РК включали антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) (60 мг/кг; $n = 20$) или ЦФ на Д+3 и Д+4 (100 мг/кг; $n = 5$).

РИК ($n = 31$; 55,4 %) состояли из флударабина фосфата (Flu, 150 мг/м²), Bu (8 мг/кг) или Flu (150 мг/м²), мелфалана (Mel, 140 мг/м²) ± АТГАМ (60 мг/кг; $n = 14$) или алемтузумаба (Кэмпас, 1,2 мг/кг; $n = 4$) или ЦФ в Д+3 и Д+4 (100 мг/кг; $n = 13$).

Всем пациентам проводили базовую иммуносупрессивную терапию (ИСТ) циклоспорином А (ЦСА, 3 мг/кг/сут, $n = 30$) или такролимусом (Такро, 0,03 мг/кг/сут, $n = 26$). Реципиентам, получившим ЦФ в периоде Д+3 и Д+4 после гапло-ТГСК, с Д–3 назначали ингибитор m-TOR — сиролимус (Сирол, 1 мг/м²/сут, $n = 18$). Характеристика больных, получивших гапло-ТГСК, представлена в табл. 1.

Трансплантат ГСК заготавливали двумя способами: 1) комбинация стимулированных Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/день в течение 4 дней КМ и ПСКК, подвергшихся позитивной селекции CD34⁺-клеток при помощи аппарата CliniMACS, Miltenyi Biotec ($n = 23$; 41 %); 2) стимулированный Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/день в течение 3 дней КМ ($n = 33$; 59 %). С целью проведения дальнейшего анализа были определены медианы клеточности по количеству CD34⁺ и CD3⁺-клеток, которые составили 7×10^6 /кг и 6×10^7 /кг соответственно. Наиболее часто в качестве гаплоидентичного донора использовали мать пациента ($n = 41$; 73,2 %), другими гаплоидентичными донорами были отцы ($n = 14$; 25 %) и брат ($n = 1$; 1,8 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики	N = 56
Медиана возраста, годы	9 (1–21)
Соотношение по полу, м:ж	32:24
Диагноз: ОЛЛ ОМЛ	32 (57,1 %) 24 (42,9 %)
Медиана наблюдения	3,7 года (1–41,6 мес)
Статус на момент трансплантации: пациенты с химиорезистентным течением ОЛ циторедуктивная ХТ проводилась циторедуктивная ХТ не проводилась	56 (100 %) 15 (26,8 %) 41 (73,2 %)
Совместимость по HLA-генам 3/6	56 (100 %)
РК: МАК + АТГАМ МАК + ЦФ РИК + АТГАМ РИК + Кэмпас РИК + ЦФ	20 (35,7 %) 5 (8,1 %) 14 (25 %) 4 (7,2 %) 13 (23,2 %)
Профилактика оРТПХ (базовая): ЦСА Такро Такро + Сирол	30 (53,6 %) 8 (14,3 %) 18 (32,1 %)

Ввиду крайне высокого риска развития рецидива ОЛ после гапло-ТГСК с целью сохранения ремиссии заболевания части пациентов ($n = 21$; 37,5 %) после отмены базовой ИСТ назначалась терапия с использованием химиопрепаратов ($n = 11$; 52,4 %) (6-меркаптопурин в дозе 50 мг/м², метотрексат в дозе 30 мг/м²), инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) в эскалирующих дозах 1×10^4 — 1×10^6 по количеству CD3⁺-клеток ($n = 8$; 38,1 %) или комбинация ХТ с ИДЛ ($n = 2$; 9,5 %).

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v.17 и Statistica 8.0. Выживаемость и кумулятивная вероятность анализированы по методу Каплана–Майера. С целью оценки конкурирующих рисков применялась программа «R», рекомендуемая к использованию Европейской ассоциацией трансплантации костного мозга (ЕВМТ). Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.06.2014. Сравнение выживаемости выполнялось при помощи log-rank теста, сравнительный анализ разности долей — точного теста Fisher. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Восстановление кроветворения

В общей группе больных после гапло-ТГСК приживление трансплантата зафиксировано у 46 (82,1 %) пациентов. Первичное непрживление трансплантата

наблюдали у 10 (17,9 %) реципиентов на фоне резистентного рецидива. Медиана восстановления гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила Д+19 (Д+10 – Д+34), лейкоцитов ($> 1,0 \times 10^9/\text{л}$) – Д+17 (Д+10 – Д+34), тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) – Д+17 (Д+10 – Д+41), медиана восстановления лимфоцитов ($> 0,3 \times 10^9/\text{л}$) – Д+29 (Д+14 – Д+50). После гапло-ТГСК полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 41 (73,2 %) пациента, к 60-му дню – у 46 (82,1 %) больных.

Выживаемость пациентов

Трехлетняя ОВ после гапло-ТГСК в общей группе составила 33,3 % (рис. 1). При этом 3-летняя ОВ пациентов младше 9 лет была равна 46,7 %, что достоверно отличалось от пациентов старше 9 лет – 18,5 % ($p = 0,01$). При сравнении ОВ пациентов, получивших Г-КСФ праймированный неманипулированный КМ и комбинированный трансплантат, она составила 45,5 % и 13 % соответственно ($p = 0,03$) (рис. 2). Значимое влияние на ОВ оказал объем опухолевой массы на момент гапло-ТГСК ($p = 0,02$): у пациентов после циторедуктивной ХТ, проведенной перед началом РК, ОВ составила 50 % против 26,8 % у больных без редукции опухолевой массы. Трехлетняя ОВ больных, получивших в ранний период после гапло-ТГСК один из вариантов терапии (ХТ – 90 %, ХТ + ИДЛ – 60 % или ИДЛ – 50 %), достоверно отличалась по сравнению с 8,6 % пациентов без терапии ($p = 0,000$) (рис. 3). Кроме того, удалось установить достоверное влияние на ОВ факта восстановления лимфоцитов до 30-го дня после гапло-ТГСК: пациенты, восстановившие лимфоциты до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$, имели ОВ, равную 42,9 % против 15,4 % без восстановления ($p = 0,00$). Отмечалось влияние на уровне тенденции РК на ОВ ($p = 0,06$). При использовании МАК ОВ составила 35 % против 20 % у реципиентов, получивших МАК + ЦФ; при РИК – 11,1 % против 61,5 % у больных, трансплантировавшихся с РИК + ЦФ (рис. 4). Не оказали значимого влияния на 3-летнюю ОВ тип донора (мать против отец/сibling), совместимость донора и реципиента по полу, клеточность трансплантата по количеству CD34⁺ и CD3⁺-клеток, день приживления по нейтрофилам, лейкоцитам и тромбоцитам. Трансплантационная летальность в общей группе составила 38 %, частота развития рецидивов – 39,3 % ($p = 0,07$). Все факторы и их значения представлены в табл. 2.

Осложнения

Одним из основных осложнений, возникающих после гапло-ТГСК, являлась оРТПХ. Из 46 пациентов, у которых зарегистрировано приживление гапло-трансплантата, клинические признаки оРТПХ наблюдались в 33 (71,7 %) случаях. Проявления оРТПХ I степени отмечались у 10 (30,3 %) больных, II–IV сте-

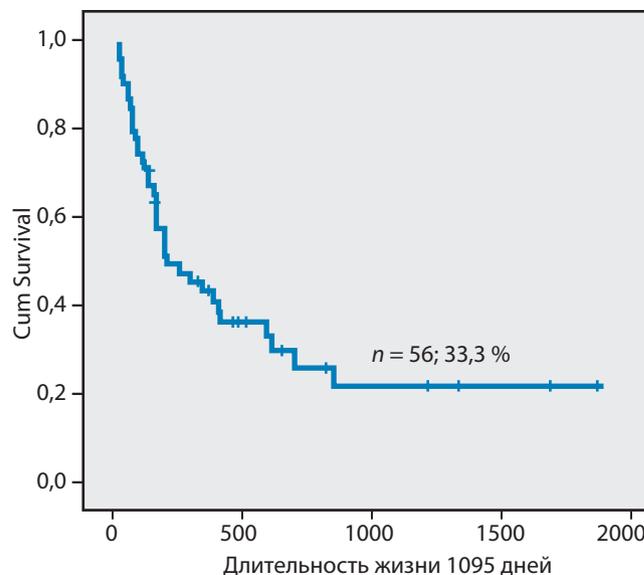


Рис. 1. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК (медиана наблюдения – 72 мес)

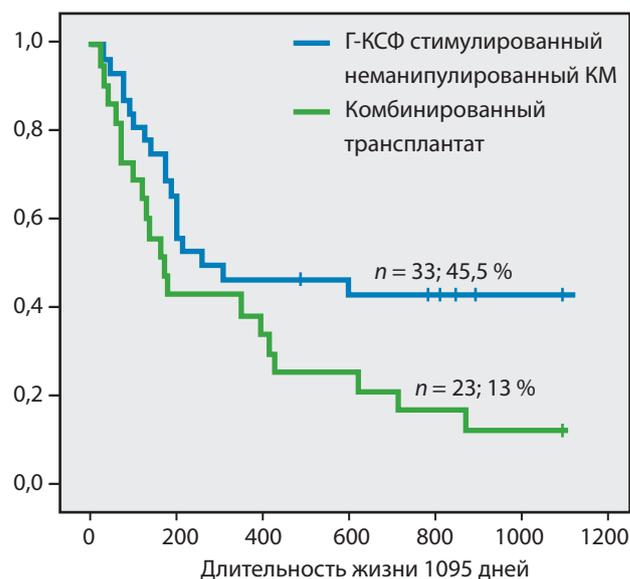


Рис. 2. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК в зависимости от способа заготовки трансплантата (медиана наблюдения – 72 мес)

пени – у 23 (69,7 %) реципиентов, при этом тяжелые степени оРТПХ (III–IV) наблюдались у 9 (27,3 %) человек. В группе пациентов со значимыми клиническими проявлениями оРТПХ 22 человека получили профилактику с использованием АТГАМ, 1 больной – с введением ЦФ после гапло-ТГСК. Острую РТПХ не наблюдали у 13 (28,3 %) реципиентов, 9 из которых после гапло-ТГСК получили введение ЦФ, у 4 больных использовали АТГАМ. Признаки хронической РТПХ имелись у 11 (23,9 %) человек, 10 больных развили распространенную форму, 1 пациент – локальную. Таким образом, в группе анализируемых

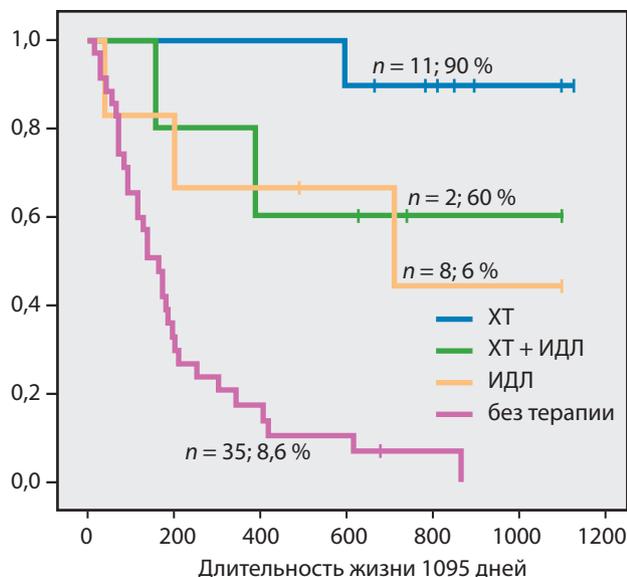


Рис. 3. Трехлетняя ОВ пациентов в зависимости от характера терапии после гапло-ТГСК (ХТ, ХТ + ИДЛ или ИДЛ) (медиана наблюдения – 72 мес)

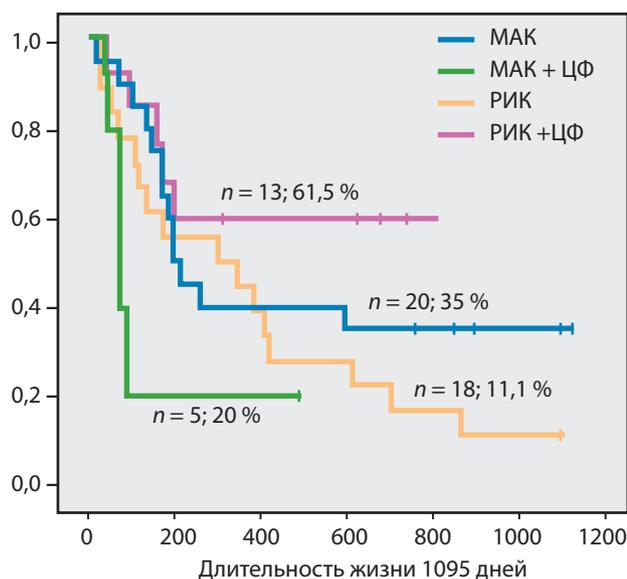


Рис. 4. Трехлетняя ОВ пациентов после гапло-ТГСК в зависимости от РК (медиана наблюдения – 72 мес)

больных тяжелые проявления оРТПХ и хронической РТПХ наблюдались в 27,3 % и 23,9 % случаев соответственно.

Из 56 пациентов у 22 (39,3 %) больных было зарегистрировано развитие рецидива ОЛ с медианой наступления 134,5 дня после гапло-ТГСК (Д+17 – Д+555).

Летальность, как связанная, так и не связанная с гапло-ТГСК, составила 38 %. Основной причиной смерти детей и подростков после гапло-ТГСК в анализируемой группе являлись рецидивы, развившиеся у 22 (39,3 %) человек. В дополнение к этому до 100-го дня

Таблица 2. Факторы, влияющие на ОВ пациентов после гапло-ТГСК

Фактор	Значение, %	p
ОВ в группе	33,3	
Возраст:		
< 9 лет	46,7	0,01
> 9 лет	18,5	
Статус на момент трансплантации:		
циторедуктивная ХТ проводилась	50	0,02
циторедуктивная ХТ не проводилась	26,8	
Используемый РК:		
МАК	35	0,06
МАК + ЦФ	20	
РИК	11,1	
РИК + ЦФ	61,5	
Способ заготовки ГСК:		
Г-КСФ праймированный	45,5	0,03
неманипулированный КМ	13	
комбинированный трансплантат	41	
Применение посттрансплантационной терапии:		
ХТ	90	0,00
ХТ + ИДЛ	60	
ИДЛ	50	
без терапии	8,6	
Восстановление лимфоцитов:		
Д+30 до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$	42,9	0,00
после Д+30 до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$	15,4	
Тип донора:		
мать	26,8	0,37
отец/сibling	50	
Клеточность трансплантата:		
по количеству CD34⁺-клеток		
> $7 \times 10^6/\text{кг}$	36,1	0,13
< $7 \times 10^6/\text{кг}$	28,6	
по количеству CD3⁺-клеток		
> $6 \times 10^7/\text{кг}$	44,4	0,38
< $6 \times 10^7/\text{кг}$	42,9	
Восстановление кроветворения:		
нейтрофилы		
Д+19 > $0,5 \times 10^9/\text{л}$	32	0,56
более Д+19 > $0,5 \times 10^9/\text{л}$	36,7	
лейкоциты		
Д+17 > $1 \times 10^9/\text{л}$	32	0,53
более Д+17 > $1 \times 10^9/\text{л}$	37,9	
тромбоциты		
Д+17 > $20 \times 10^9/\text{л}$	30,8	0,51
более Д+17 > $20 \times 10^9/\text{л}$	38,5	

причинами смерти послужили инфекционные осложнения – 13 (23,2 %) и ОРТПХ – 6 (10,7%) случаев.

Обсуждение

Наибольшая эффективность алло-ТГСК, в том числе от гаплоидентичного донора, показана при проведении трансплантации в ремиссии заболевания. Однако число детей и подростков, имеющих прогрессию заболевания или рецидив, достаточно велико. Преодоление лекарственной резистентности у этих пациентов невозможно путем интенсификации доз цитостатических препаратов, сопровождающейся увеличением токсичности терапии, без иммуноадаптивного воздействия, наблюдаемого при введении ГСК аллогенного донора. В этом случае преимущества гаплоидентичного донора не вызывают сомнений – скорость получения ГСК, возможность дополнительной заготовки трансплантата в нужное время, отсутствие экономических затрат.

До последнего времени отношение к иммуноадаптивному эффекту при ОЛ, особенно при ОЛЛ, было неоднозначным. В последние годы появились работы, доказывающие существование реакции «трансплантат против лейкоза» не только при ОМЛ, но и при ОЛЛ [17]. Вероятно, этот эффект может быть более выражен при проведении алло-ТГСК от частично совместимого по генам HLA-системы родственного донора и использованием РИК в качестве режима подготовки перед гапло-ТГСК.

Начиная с 2000 г., американскими и китайскими исследователями публикуются работы по применению комбинированного (КМ + ПСКК) гапло-трансплантата, способного вызвать приживление и ремиссию ОЛ у больных, отнесенных к "salvage"-группе [17]. Многообещающие результаты опубликованы исследовательской группой The John Hopkins and Fred Hutchinson Cancer Research Center у пациентов с ОЛ, отнесенных к высокой группе риска, получивших гапло-ТГСК с РИК и посттрансплантационным введением ЦФ в Д+3 и Д+4, где удалось достичь приживления в 87 % случаев с ОВ 41 %. При этом уровень ОРТПХ II–IV степени не превышал 27 %, хронической РТПХ – 15 %. Однако, отмечалась высокая частота развития посттрансплантационных рецидивов (55 %) при относительно низкой трансплантационной летальности (18 %). Вероятно, это связано с недостаточной редукцией опухолевой массы при применении РИК у группы "salvage" больных, и, возможно, с недостаточным иммунологическим эффектом «трансплантат против опухоли» после введения ЦФ, который вместе с другими блокирующими Т-клеточную аллореактивность иммуносупрессантами (Такро) уменьшает реакцию «трансплантат против лейкоза» [17].

По результатам проведенного нами исследования в группе пациентов с резистентными формами ОЛ, возможно добиться приживления трансплантата более

чем у 80 % больных с достижением полного донорского химеризма к 30-му дню после гапло-ТГСК. Трехлетняя ОВ этих пациентов составила 33,3 %. Очевидно, что развитие ОРТПХ сопряжено с проявлениями иммунологической реакции «трансплантат против лейкоза». Хотя в нашем исследовании частота развития тяжелой степени ОРТПХ не превышала 27 %, что соответствует литературным данным [13, 14] и может быть связано с применением медикаментозных способов в раннем периоде после гапло-ТГСК с целью индукции толерантности – введение ЦФ на Д+3 и Д+4 [10–14]. В нашем исследовании ОВ пациентов, получивших в качестве предтрансплантационной подготовки РИК с посттрансплантационным введением ЦФ, составила 61,5 %. Достоверная разница в ОВ при использовании Г-КСФ праймированного неманипулированного КМ (45,5 %) и комбинированного трансплантата (13 %) подтверждает возможность применения ГСК от гаплоидентичного донора без проведения *ex vivo* Т-клеточной деплеции. Отсутствие серьезных инфекционных осложнений до Д+100, повлекших летальный исход, вероятно связано с более быстрой Т-клеточной реконституцией. В нашем исследовании показано влияние восстановления лимфоцитов до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$ к Д+30. ОВ у таких больных составила 42,9 % против 15,4 % без восстановления.

Основной проблемой в группе пациентов, трансплантированных вне ремиссии, остаются посттрансплантационные рецидивы. По результатам итальянских исследователей, частота рецидивов у таких больных достигает 50 % [15, 17], в нашей группе – 39,3 %. Учитывая полученные нами результаты 3-летней ОВ при использовании одного из вариантов терапии после гапло-ТГСК (ХТ, ХТ + ИДЛ или ИДЛ), складывается впечатление о необходимости ее проведения с целью сохранения ремиссии заболевания в этой группе больных. Высокие показатели ОВ в группе пациентов, получивших в посттрансплантационном периоде только ХТ, требуют уточнения, поскольку могут быть связаны с небольшим числом пациентов и необходимостью дальнейшего наблюдения.

Заключение

Таким образом, гапло-ТГСК неманипулированного праймированного КМ является эффективным методом достижения ремиссии заболевания у детей и подростков с химиорезистентным течением ОЛ. С практической точки зрения существующие методы сепарации трансплантата не имеют преимуществ у детей и подростков. Применение ЦФ в качестве профилактики ОРТПХ в раннем посттрансплантационном периоде – доступный и эффективный метод, повышающий результаты гапло-ТГСК. Одним из основных факторов, влияющих на ОВ у пациентов с химиорезистентным течением ОЛ, является факт

применения одного из вариантов терапии после гапло-ТГСК (поддерживающая ХТ, иммуноадаптивная, вероятно таргетная/эпигеномная). С целью улучшения результатов гапло-ТГСК необходимо дальнейшее изучение и проведение многоцентровых исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. В кн.: Клиническая онкогематология под ред. М.А. Волковой, 2-е издание. М., 2007. [Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasiev B.V. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Clinical oncohematology. M.A. Volkova (ed.). M.: Medicine, 2007. (In Russ.)].
2. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;123(3):334–43.
3. Bitan M., He W., Zhang M.-J. et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 2014;123(10):1615–20.
4. Wang Y., Chang Y.-J., Xu L.-P. et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843–50.
5. Zecca M., Strocchio L., Pagliara D. et al. HLA-haploidentical T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(4):571–6.
6. Lang P., Teltschik H., Feuchtinger T. et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Brit J Haematol* 2014;165(5):688–98.
7. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L. et al. “Designed” grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(7):967–73.
8. Handgretinger R., Klingebiel T., Lang P. et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34⁺ progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(8):777–83.
9. Huang X.J. Current status of haploidentical stem cell transplantation for leukemia. *J Hematol Oncol* 2008;1:27.
10. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641–50.
11. Sawada A., Shimizu M., Isaka K. et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(8):754–64.
12. Liu H.-D., Xu L.-P., Liu K.-Y. et al. Long-term outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT for paediatric patients with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1519–24.
13. Adriana S., Valeria C.G., Roseane G. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning, T-cell replete grafts and post-transplant cyclophosphamide in pediatrics. *Blood* 2013;122:5510.
14. Raiola A.M., Dominietto A., Ghiso A. et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:117–22.
15. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M. et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1835–44.
16. Chang Y.J., Zhao X.Y., Xu L.P. et al. Early lymphocyte recovery predicts superior overall survival after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplant for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2013;54(12):2671–7.
17. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L. et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124:638–44.
18. Chang Y.-J., Zhao X.-Y., Huang X.-J. Immune reconstitution haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:440–9.
19. Shimoni A. Haploidentical stem-cell transplant: the challenge of immune reconstitution. *Leuk Lymphoma* 2013;54(12):2579–80.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер – эффективность миелоаблативного кондиционирования

К.И. Киргизов^{1,2}, Е.А. Пристанскова¹, Н.В. Сидорова¹, В.В. Константинова¹, Б.Б. Пурбуева¹, О.С. Финк¹,
О.Л. Благоданова¹, А.Л. Поспелов¹, С.В. Михайлова¹, А.А. Бологов¹, Е.В. Скоробогатова¹

¹ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов nodgo@yandex.ru

Актуальность. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с мукополисахаридозами является единственным радикальным методом терапии на сегодняшний день. Применение миелоаблативных режимов кондиционирования позволяет добиваться хорошего приживления трансплантата и значимо не компрометирует соматический статус пациента.

Цель исследования – показать эффективность алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с синдромом Гурлер (СГ).

Пациенты и методы. Мы проанализировали 23 алло-ТГСК у 22 пациентов с СГ, которые были выполнены в период 2002–2015 гг. ТГСК от неродственных доноров (10/10 и 9/10) были осуществлены 18 больным. Источник стволовых клеток: костный мозг – 73,9 % (n = 17); периферические стволовые клетки крови – 17,4 % (n = 4); пуповинная кровь (ПК) – 8,7 % (n = 2). Средний возраст пациентов – 1,86 года (10 месяцев – 3,8 года). Режим кондиционирования: бусульфан/треосульфан + флударабин + тиотепа/мелфалан и антитимоцитарный глобулин +/- ритуксимаб (в случае ТГСК от неродственного донора).

Результаты. После проведенной ТГСК на настоящее время живы 19 пациентов, из них полный донорский химеризм имеют 15 детей, у всех отмечен хороший ответ по основному заболеванию (лучший ответ коррелирует с минимальным интервалом между постановкой диагноза и проведением ТГСК). Первичное неприживление трансплантата было отмечено в 1 случае трансплантации клеток ПК. В 3 случаях зафиксировано отторжение трансплантата. Причинами смерти во всех случаях были инфекционные осложнения.

Отмечено улучшение результатов ТГСК за последние 5 лет, что связано с успехами контроля и терапии инфекционных и иммунных осложнений. Медиана наблюдения составила 48,62 (8–130) мес, общая выживаемость – 83,2 %, а бессобытийная – 71,5 %.

Выводы. Наши результаты показывают, что алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием с включением мелфалана у пациентов с СГ является эффективным методом терапии, целью которого служит остановка прогрессирования нейродегенеративных процессов. Оптимизация методов профилактики и лечения инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина» позволяет значимо улучшить результаты ТГСК.

Ключевые слова: синдром Гурлер, мукополисахаридоз, дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, миелоаблативное кондиционирование, реакция «трансплантат против хозяина», осложнения терапии, нейродегенеративное заболевание

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-46-50

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hurler syndrome – myeloablative conditioning efficiency

K.I. Kirgizov^{1,2}, E.A. Pristanskova¹, N.V. Sidorova¹, V.V. Konstantinova¹, B.B. Purbueva¹, O.S. Fink¹, O.L. Blagonravova¹, A.L. Pospelov¹, S.V. Mikhailova¹, A.A. Bologov¹, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Background. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for patients with mucopolysaccharidosis is the radical method of therapy nowadays. Myeloablative conditioning regimens allow to achieve good engraftment and do not compromise clinical status of a patient.

Aim – to show effectiveness of allo-HSCT with myeloablative conditioning for patients with Hurler syndrome (HS).

Patients and methods. We analyzed 23 allo-HSCT at 22 patients with HS which were performed in 2002–2015. HSCT from unrelated donors (10/10 and 9/10) were performed in 18 cases. Transplant: bone marrow – 73.9 % (n = 17); peripheral blood stem cells – 17.4 % (n = 4); cord blood (CB) – 8.7 % (n = 2). Age median – 1.86 y.o. (10 months – 3.8 years). Conditioning regimen: Busulphan/Treosulphan + Fludarabine + Thiotepa/Melphalan and Antithymocyte Immunoglobulin +/- Rituximab (in case of HSCT from unrelated donor).

Results. 19 patients are alive now. 15 patients have complete donor's chimerism now. All patients have good answer on general disease (best answer correlated with minimal interval between diagnosis and HSCT). Primary graft failure was in one case of CB transplantation. Graft rejection was diagnosed in 3 cases. Causes of death were infection complications in all cases.

Results improved during last 5 years – good infection control and therapy of infection and immune complications. Median of follow-up is 48.62 (8–130) months, overall survival 83.2 %, event-free survival – 71.5 %.

Conclusion. Our results suggested that allo-HSCT with myeloablative conditioning (with Melphalan inclusion) for the patients with HS is effective way of therapy to stop neurodegeneration processes. Optimization of prevention and treatment of infection complications and graft-versus-host disease allows to improve significantly results of HSCT.

Key words: Hurler syndrome, mucopolysaccharidosis, children, hematopoietic stem cell transplantation, myeloablative conditioning, graft-versus-host disease, complications of therapy, neurodegenerative disease

Актуальность

Алло-ТГСК на сегодняшний день является единственным радикальным методом излечения ряда наследственных заболеваний, особое место среди которых занимает мукополисахаридоз (МПС) [1]. МПС – группа метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов, вызванных недостаточностью лизосомных ферментов. Заболевания связаны с наследственными аномалиями обмена, проявляются в виде «болезни накопления» и приводят к различным дефектам костной, хрящевой, нервной и соединительной тканей [2].

Виды МПС

- I тип – синдром Гурлер (СГ);
- II тип – синдром Хантера;
- III тип – синдром Санфилиппо;
- IV тип – синдром Моркио;
- V тип – синдром Шейе;
- VI тип – синдром Марото–Лами;
- VII тип – синдром Слая.

Наиболее часто встречается МПС I типа – СГ, который является аутосомно-рецессивным заболеванием [3]. Дефицит фермента α-L-идуронидазы приводит к накоплению гепаран-сульфатов и дерматан-сульфа-

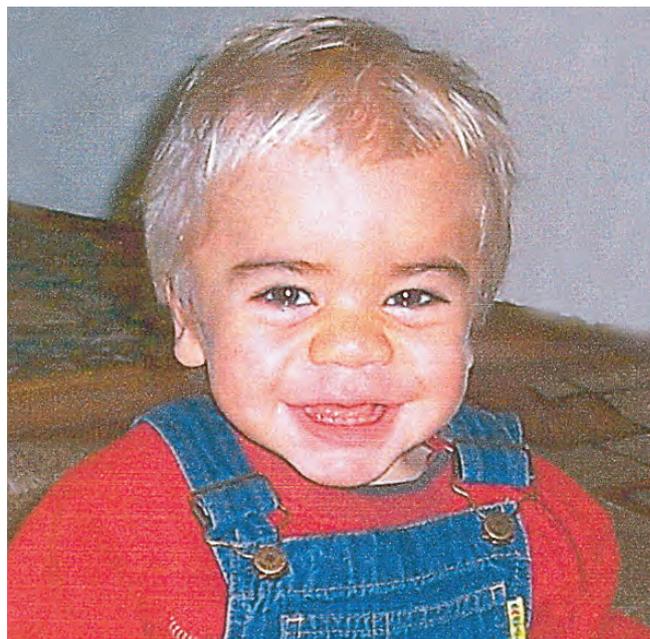


Рис. 1. Хобитус пациента с синдромом Гурлер

тов в тканях ребенка и вызывает поражение различных органов [4]. Заболевание характеризуется задержкой в моторном и умственном развитии, изменением лицевого скелета (рис. 1) и позвоночника (кифоз и сколиоз), грыжами, макроглоссией, гепатоспленомегали-

ей, помутнением роговицы, дефектом суставов, кардиальной дисфункцией и рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, а также органа слуха [5].

Сегодня трансплантация является единственным радикальным методом терапии, так как препарат для ферментозаместительной терапии (Ларонидаза) не проникает через гематоэнцефалический барьер и не способен остановить неврологическое прогрессирование заболевания [6]. В отличие от консервативной терапии, ТГСК позволяет в случае успеха наладить «производство» фермента в организме ребенка и его проникновение во все ткани организма. Первые сообщения об эффективности ТГСК при СГ датированы 1994 г., а клинические рекомендации были опубликованы в 2000 г. [7]. Своевременное выполнение ТГСК определяет успешный исход терапии – по современным критериям, ТГСК рекомендуется проводить пациентам до 2-летнего возраста с сохранной когнитивной функцией ($IQ > 70$) [1].

В контексте ТГСК ведущими задачами являются недопущение развития серьезных осложнений и обеспечение эффективной длительной функции трансплантата. Наличие более 2 факторов риска (таблица) увеличивает вероятность неблагоприятного исхода на 30 % [8].

Не менее важным является выбор адекватного режима кондиционирования [9]. В последние годы, несмотря на успехи применения режимов со сниженной токсичностью, прочное место занимают режимы полной интенсивности. Учитывая модификацию данных режимов (внедрение тресульфана) и улучшение качества сопроводительной терапии, а также ранней диагностики самого заболевания, удалось улучшить результаты терапии [10]. Кроме того, в большинстве протоколов циклофосфамид заменен на флударабин

Предтрансплантационные факторы риска у пациентов с синдромом Гурлер [8]

1. Гидроцефалия
2. Отставание в умственном развитии
3. Патология сердечно-сосудистой системы
а) нарушения на электрокардиограмме
б) анамнез сердечной недостаточности
в) снижение фракции выброса на эхокардиографии
4. Легочная недостаточность
а) интубация в анамнезе
б) обструкция верхних дыхательных путей
в) тяжелая пневмония
г) обструкция нижних дыхательных путей

с целью снижения токсичности, а для дополнительной миелоабляции (учитывая высокий потенциал отторжения) в терапию был добавлен мелфалан. Мелфалан и флударабин, в свою очередь, не обладают кардиотоксичностью [11].

Подбор донора и источника клеток остается крайне важным. Традиционно для СГ использовался совместимый родственный донор (СРД), не страдающий МПС [12]. Однако все чаще трансплантации выполняются от совместимого неродственного донора (СНД) как 10/10, так и 9/10. Костный мозг (КМ) и периферические стволовые клетки крови (ПСКК) используются примерно в одинаковом числе случаев [13]. Остается открытым вопрос о необходимости селекции и деплеции трансплантата в случае СГ – ряд исследований говорит об использовании $CD34^+$ -селекции, другие авторы настаивают на применении нативного трансплантата [14].

Многое сейчас делается для улучшения долгосрочных результатов терапии и улучшения качества жизни пациентов с СГ – это реабилитация, применение медикаментозных методов лечения осложнений ТГСК (например, терапия гормонами роста) и др. [15].

Таким образом, **целью исследования** явилось определение эффективности алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с СГ.

Пациенты и методы

В исследование были включены 22 пациента с СГ, которым выполнены 23 ТГСК. У всех больных, вовлеченных в исследование, диагноз выставлялся на основании клинической картины, активности α -L-идуронидазы и генетического исследования.

ТГСК выполнялись за период с 2002 по 2015 г. Средний возраст пациентов на момент алло-ТГСК составил 1,86 года (10 месяцев – 3,8 года). Большинство больных ($n = 18$) получили трансплантацию от СНД. При этом в 1 случае донор был с 9/10 НЛА-совместимостью. Среди пациентов, получивших ТГСК от СРД, у одного донором выступал полностью совместимый отец. В 73,9 % ($n = 17$) случаев источником клеток являлся КМ, в 17,4 % ($n = 4$) – ПСКК, а в 8,7 % ($n = 2$) – пуповинная кровь (ПК). Средняя доза $CD34$ -позитивных клеток составила $8,4 \times 10^6/\text{кг}$ ($5-10,5 \times 10^6/\text{кг}$) массы тела реципиента.

Основным режимом кондиционирования явилась комбинация тресульфана – $42 \text{ г}/\text{м}^2$, флударабина – $150 \text{ мг}/\text{м}^2$, мелфалана – $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ и антитимоцитарного глобулина в случае ТГСК от СНД. Для 6 пациентов с СНД в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) вводился ритуксимаб в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$. Первые 4 пациента, вовлеченные в исследование, получили бусульфан (начало 2000-х годов). Четверым пациентам в связи с отсутствием препарата в РФ мелфалан был заменен на тиотепу.

Восстановление лейкопоза фиксировалось при достижении числа лейкоцитов в периферической крови пациента выше 1,0 тыс./мкл. Оценка гемопоэтического химеризма проводилась на +30, +60, +90-й дни и далее по результатам предыдущих исследований, но не реже 1 раза в 6 мес в течение первых 2 лет от ТГСК. Число клеток донора выше 95 % расценивалось как полный донорский химеризм. Кроме того, пациентам выполнялось исследование активности α -L-идуронидазы как маркера эффективности трансплантации.

Профилактика РТПХ в случае родственных ТГСК проводилась комбинацией циклоспорина А и микофенолата мофетила до 2011 г. После микофенолата мофетил был заменен на метотрексат. В случае ТГСК от СНД циклоспорин А заменялся на такролимус. Тяжесть РТПХ оценивалась по стандартной шкале [16].

Результаты

У всех пациентов, получивших ТГСК, отмечалась токсичность различной степени выраженности. У большинства она была представлена кожной и печеночной формой не более II степени.

После проведенных ТГСК выжили 19 пациентов. Медиана наблюдения составила 48,62 (8–130) мес, общая выживаемость – 83,2 %, бессобытийная – 71,5 %. Причинами смерти во всех случаях были инфекционные осложнения (генерализованная инфекция легких). Летальные исходы зафиксированы в период до 2009 г. Восстановление лейкопоза констатировалось в среднем на 18-й (11–29-й) день. У всех пациентов, у которых не случилось отторжения, уровень α -L-идуронидазы находится в пределах нормы, что позволяет им вести нормальную жизнь (рис. 2).

У 54,5 % ($n = 12$) были отмечены признаки острой РТПХ до II степени.

У 4 из 19 выживших пациентов был зафиксирован смешанный гемопоэтический химеризм, при этом наблюдалась положительная динамика по основному заболеванию. Первичное неприживание трансплантата было зафиксировано в 1 случае трансплантации клеток ПК, пациент умер после повторной трансплантации КМ от неродственного донора. У 2 из 4 пациентов, в кондиционировании которых использовалась тиотепа, отмечался выраженный сдвиг химеризма, в 1 случае наблюдалось гемопоэтическое отторжение трансплантата и планируется повторная ТГСК. Также зафиксировано отторжение и у больного после трансплантации от СРД на фоне невозможности контроля химеризма по причине длительной неявки в клинику. Другие пациенты со смешанным химеризмом получали инфузии донорских лимфоцитов с положительным эффектом.



Рис. 2. Пациенты (сиблинги) с СГ после трансплантации от СНД

Дискуссия

Несомненно, своевременная алло-ТГСК является эффективным методом терапии при СГ. Сегодня удалось добиться увеличения общей выживаемости с 50 [6, 9] до 80 % и даже выше. Частота тяжелой острой РТПХ также снижается.

Девятнадцать пациентов, вовлеченных в исследование, живы на настоящий момент и не имеют признаков прогрессии основного заболевания. В свою очередь, у 4 пациентов зафиксировано гемопоэтическое отторжение или первичное неприживание трансплантата, что обуславливает необходимость проведения повторной ТГСК. Однако, учитывая низкую токсичность терапии, это представляется возможным. В сравнении с историческими данными и показателями европейских групп [17] наши результаты позволяют говорить об эффективности данного подхода в условиях РФ.

Важно отметить, что роль кондиционирования крайне высока. Это показывает неблагоприятный опыт применения препарата тиотепа в кондиционировании (4 случая). У половины пациентов, в кондиционировании которых содержался этот препарат, наблюдался смешанный химеризм, и в 1 наблюдении произошло отторжение трансплантата. В случае применения мелфалана отторжение произошло в 2 случаях из 18.

В нашем исследовании показана возможность применения неманипулированного трансплантата с меньшей вероятностью отторжения по сравнению с результатами ТГСК с CD34-селекцией [10]. Применение нативного трансплантата показано в рекомендациях Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ).

Эффективность миелоабляции с использованием тресульфана/бусульфана, флударабина и мелфалана показана как в этом, так и в других исследованиях [18]. Применение данных препаратов обусловлено необходимостью снижения токсичности, в том числе из-за

развития веноокклюзионной болезни [19]. У наших пациентов подобных осложнений не наблюдалось.

Выводы

Наши результаты показывают, что алло-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием у пациентов с СГ является эффективным методом терапии, целью которого служит остановка прогрессирования нейродегенеративных процессов. Результаты ТГСК в последние

годы становятся лучше за счет оптимизации кондиционирования, методов профилактики острой РТПХ и усиления инфекционного контроля. Учитывая высокий потенциал отторжения трансплантата у больных СГ, тресульфат, флударабин и мелфалансодержащий режим кондиционирования обеспечивает долгосрочную удовлетворительную функцию трансплантата при сниженном риске развития токсических осложнений и может быть рекомендован к использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:485–98.
2. Guffon N., Souillet G., Maire I. et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998;133:119–25.
3. Bach G., Friedman R., Weissmann B., Neufeld E.F. The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of alpha-L-iduronidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69:2048–51.
4. Russell C., Henderson G., Jevon G. et al. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet* 1998;53:349–61.
5. Polgreen L., Plog M., Tolar J. et al. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1005–11.
6. Fleming D.R., Henslee-Downey P.J., Ciocci G. et al. The use of partially HLA-mismatched donors for allogeneic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis-I. *Pediatr Transplant* 1998;2:299–304.
7. Souillet G., Guffon N., Maire I. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105–17.
8. Orchard P.J., Milla C., Braunlin E. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1239–46.
9. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J. et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:531–5.
10. Sauer M., Meissner B., Fuchs D. et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:375–81.
11. Grigull L., Beilken A., Schrappe M. et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:265–9.
12. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. и др. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия* 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E. et al. Results of the 20-year experience of transplantation of hematopoietic stem cells of children. *Pediatriya = Pediatrics* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
13. Peters C., Balthazor M., Shapiro E.G. et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996;87:4894–902.
14. Handgretinger R., Klingebiel T., Lang P. et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:777–83.
15. Polgreen L.E., Plog M., Schwender J.D. et al. Short-term growth hormone treatment in children with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:279–85.
16. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825–8.
17. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225–33.
18. Nguyen L., Fuller D., Lennon S. et al. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:979–87.
19. Bearman S.I. Veno-occlusive disease of the liver. *Curr Opin Oncol* 2000;12:103–9.

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлер

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

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

Контактные данные: Анастасия Святославовна Боровкова bonastasya@mail.ru

Актуальность. Синдром Гурлер является самым тяжелым вариантом течения мукополисахаридоза I типа с вовлечением центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем. Единственным радикальным методом терапии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Для данных пациентов остается нерешенным вопрос с высокой токсичностью трансплантации.

Цель работы — оценить эффективность и токсичность режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлер.

Материалы и методы. В исследование включено 8 пациентов. Медиана наблюдения составила 20 (1–60) мес. Шести пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, 2 пациентам трансплантация была выполнена от частично HLA- совместимых доноров с различием в гене локуса A. В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали режим кондиционирования сниженной интенсивности доз: флударабин — 150 мг/м², мелфалан — 140 мг/м² с включением антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) — 60 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м² в Д+1, Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилом (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней). Наиболее часто источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 6 (75 %) пациентов, в 2 случаях использовался костный мозг. Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию или селекцию CD34⁺-клеток на приборе CliniMACS с последующим введением в трансплантат CD3/CD19⁺-клеток в дозе 1,0 × 10⁶/кг веса реципиента при алло-ТГСК от полностью совместимого донора и 1,0 × 10⁶/кг веса реципиента при наличии несовместимости по HLA-системе.

Результаты. На момент анализа данных живы 6 пациентов (средний срок наблюдения — 20 (1–60) мес). Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК составила 75 %. У всех пациентов было зафиксировано первичное приживление трансплантата, с полным донорским химеризмом на Д+30. Активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах достигла нормального уровня в среднем 61,3 нМ/мг/18 ч на Д+30 и далее до Д+100 была на уровне 77,6 нМ/мг/18 ч (норма — 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч). В последующем у 2 больных зарегистрировано снижение донорского химеризма (на Д+60 и на Д+180). Ни у одного из пациентов не было отмечено тяжелого мукозита III–IV степени. От причин, связанных с трансплантацией, умерли 2 больных. Среди причин смерти: острая РТПХ IV степени с поражением желудочно-кишечного тракта IV степени, кожи III степени, печени II степени (Д+69 после алло-ТГСК) — 1 больной; TRALI-синдром, развившийся после трансфузии эритроцитарной взвеси, Д+45 после алло-ТГСК — 1 пациент.

Заключение. Проведение алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей с синдромом Гурлер является эффективным методом лечения, не вызывающим развития тяжелых токсических осложнений. Для профилактики отторжения трансплантата в случае снижения донорского химеризма возможно использование методов иммуноадаптивной терапии.

Ключевые слова: дети, синдром Гурлер, мукополисахаридоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнения, исходы терапии

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-51-57

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen doses in patients with Hurler syndrome

A.S. Borovkova, N.V. Stancheva, S.V. Razumova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, A.A. Rats, A.V. Kozlov, Yu.G. Phedyukova, Ye.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

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

Background. Hurler syndrome is the most severe type of mucopolysaccharidosis with central nervous system, cardio-vascular system and musculoskeletal system involvement. A unique method of radical therapy is allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT). A question on high toxicity of HSCT is still unsolved for these patients.

Aim – to estimate effectiveness and toxicity of conditioning regimen with reduce intensity in patients with Hurler syndrome.

Materials and methods. Eight patients were enrolled to the investigation. Follow-up median was 20 (1–60) months. 6 patients received allo-HSCT from full HLA-matched unrelated donors, 2 patients received HSCT from partially HLA-matched unrelated donors with mismatch in A locus. The following conditioning regimens with reduce intensity were used as preparative therapy: Fludarabine – 150 mg/m², Melphalan – 140 mg/m², Antithymocyte Immunoglobulin (ATGAM) – 60 mg/kg. For graft-versus-host disease (GvHD) prevention Cyclosporine A in dose 1.5 mg/kg² time per day with a combination with Methotrexate (10 mg/m² in days +1, +3, +6) or Mycophenolate mofetil (MMF) (15 mg/kg 2 times per day during 30 days) was used. The most common transplant source were peripheral blood stem cells (PBSC) – 6 (75 %) patients, in 2 cases bone marrow was used. Due to high level of T-cells in PBSC at 3 patients, the immunomagnetic CD3/CD19-depletion or CD34⁺-cells depletion with the help CliniMACs device was performed. The following transplantation of CD3/CD19⁺-cells in dose 1.0 × 10⁷/kg of recipients weight in case of full-matched unrelated donor or 1.0 × 10⁶/kg of recipients weight in case of mismatched unrelated donor was performed.

Results. Six patients are alive on a moment of analysis (median follow-up 20 (1–60) months). Overall survival of patients with Hurler syndrome after allo-HSCT is 75 %. All patients engrafted with complete donors chimerism on day +30. Alpha-L-iduronidase activity in leukocytes achieved normal level (average 61.3 nM/mg/18 h) on day +30. Activity was normal till day +100 – 77.6 nM/mg/18 h (normal indicator – 61.0–175.5 nM/mg/18 h). Mixed donor's chimerism was revealed on days +60 and +180 at two patients. No incidence of severe mucosytis III–IV gr. revealed. Two patients died due to transplant related causes. Causes of deaths: 1st patient – acute intestinal GvHD IV gr., III gr. skin GvHD, II gr. liver GvHD on day +69 from allo-HSCT, 2nd patient – TRALI-syndrome after packed red cells transfusion on day +45 after allo-HSCT.

Conclusion. Allo-HSCT with reduced intensity conditioning regimen for the patients with Hurler syndrome is effective method of treatment without severe toxic complication. Immunoadoptive therapy can be used for rejection prevention in case of mixed donor's chimerism.

Key words: children, Hurler syndrome, mucopolysaccharidosis, hematopoietic stem cell transplantation, complications, treatment outcomes

Актуальность

Мукополисахаридоз I типа – метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное дефицитом лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы, который приводит к нарушению деградации гликозаминогликанов (ГАГ). Заболевание имеет 3 клинические формы: синдром Гурлер, синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе. Синдром Гурлер – самая тяжелая клиническая форма с мультиорганным поражением (вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной системы), первые симптомы проявляются на первом году жизни (в 6–12 месяцев), без терапии дети погибают в возрасте 6–10 лет.

Единственным радикальным методом лечения синдрома Гурлер является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Первая успешная алло-ТГСК была выполнена в 1980 г. [1]. В настоящее время в мире произведено более 500 алло-ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер. Долгосрочная выживаемость после алло-ТГСК, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 85 % [2, 3].

При выполнении алло-ТГСК у детей с наследственными заболеваниями, в том числе с синдромом Гурлер, до сих пор не установлен оптимальный режим подготовки пациентов. Наиболее традиционным является применение миелоаблативных режимов кондиционирования (МАК), что, несомненно, увеличивает риск развития тяжелых осложнений, приводит к повышению летальности, связанной с трансплантацией. Это имеет принципиальное значение у больных с низким общесоматическим статусом, что всегда присутствует у детей с синдромом Гурлер старшего возраста, имеющих продвинутую стадию заболевания. Показано, что у реципиентов алло-ТГСК с общесоматическим статусом менее 80 % летальность после трансплантации составляет 28,3 % по сравнению с 16 % в группе детей, имевших статус Карновского (Ланского) 80–100 % [4]. Пациенты с синдромом Гурлер во время режима кондиционирования на фоне поражения миокарда и коронарных сосудов мукополисахаридами чаще развивают фатальные сердечно-сосудистые осложнения [5], ввиду специфического поражения имеют повышенный риск развития веноокклюзионной болезни печени [6]. Кроме того, в отдаленном периоде после алло-ТГСК нередко происходит нарастание неврологического дефицита, сопровождающегося нарушением поведения, связанных как с возрастом, так и, несомненно, с токсичностью МАК.

Данные различных исследований свидетельствуют, что применение режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК) у пациентов с синдромом Гурлер увеличивает вероятность отторжения трансплантата и, следовательно, ухудшает общую выживаемость (ОВ). Несмотря на это, изучение

возможности их применения с целью снижения токсичности является актуальным. Особое значение внедрение РИК приобретает при выполнении алло-ТГСК у пациентов старшего возраста, как правило, имеющих более значимые клинические проявления основного заболевания.

Цель работы – оценить эффективность и токсичность РИК у пациентов с синдромом Гурлер.

Материалы и методы

В исследование включено 8 пациентов с синдромом Гурлер, проходивших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2008 по 2015 гг. Всего выполнено 9 алло-ТГСК (8 первичных, 1 повторная).

Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных данных: клинических проявлений заболевания, оценки уровня активности альфа-L-идуронидазы лейкоцитов, содержания ГАГ в моче, молекулярно-генетического исследования. Медиана наблюдения равна 20 (1–60) мес. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (3–24) месяцев, на момент алло-ТГСК – 2 года 4 месяца (1 год 7 месяцев – 3 года 4 месяца). До алло-ТГСК все пациенты получали ферментозаместительную терапию препаратом Альдуразим в дозе 100 Ед/кг еженедельно, в среднем в течение 9 (4–19) мес.

Шести пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, 2 больным трансплантация была выполнена от частично HLA-совместимых доноров с различием в гене локуса A.

В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали РИК: флударабин – 150 мг/м², мелфалан – 140 мг/м² с включением антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) – 60 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м² в Д+1, Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилем (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней).

Источники трансплантата

Наиболее часто источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 6 (75 %) пациентов, в 2 случаях использовался костный мозг (КМ). Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию или селекцию CD34⁺-клеток на приборе CliniMACS с последующим введением в трансплантат CD3/CD19⁺-клеток в дозе 1,0 × 10⁷/кг веса реципиента при алло-ТГСК от полностью совместимого донора и 1,0 × 10⁶/кг веса реципиента при наличии несовместимости по HLA-системе.

Медиана дозы ядросодержащих клеток была равна $8,5 \times 10^8$ /кг массы тела реципиента ($3,3-53,2 \times 10^8$ /кг). Доза CD34⁺-клеток составила в среднем $8,3 \times 10^6$ /кг веса реципиента ($2,7-13,1 \times 10^6$ /кг), CD3⁺-клеток – $6,0 \times 10^7$ /кг ($0,1-56,0 \times 10^7$ /кг). Характеристика пациентов и результаты алло-ТГСК представлены в таблице.

Характеристики пациентов и результаты алло-ТГСК с РИК (начало)

Параметры	№ пациента							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	м	м	ж	м	ж	ж	ж	м
Возраст на момент постановки диагноза, месяцы	11	24	3	10	13	19	17	21
Активность альфа-L-идуронидазы до алло-ТГСК, нМ/мг/18 ч	8,4	2,2	1,3	1,73	1,2	0,08	0,54	1,32
Фракция выброса, %	62	71	60	67	69	71	65	67
Статус по шкале Карновского в модификации Ланского	80	70	80	80	90	80	90	80
Возраст на момент трансплантации КМ, месяцы	38	40	23	19	26	28	28	34
Время от постановки диагноза до трансплантации КМ, мес	26	15	19	9	13	8	11	12
Длительность ферментозаместительной терапии до алло-ТГСК, мес	13	7	19	8	13	5	10	4
Донор								
Полностью совместимый по генам HLA-системы (10/10)		+	+	+	+	+		+
Несовместимость по генам HLA-системы в локусе А	+						+	
Источник гемопоэтических стволовых клеток и режим кондиционирования								
ПСКК	+	+		+	+	+	+	
КМ			+					+
Flu + Mel + ATG	+	+	+	+	+	+	+	+
Профилактика РТПХ								
CsA + Mtx		+	+	+		+	+	+
CsA + MMF	+				+			
± CD3/CD19-деплегия	+							
± CD34 ⁺ -селекция + CD3/CD19 – 1×10^7 /кг						+		
± CD34 ⁺ -селекция + CD3/CD19 – 1×10^6 /кг							+	

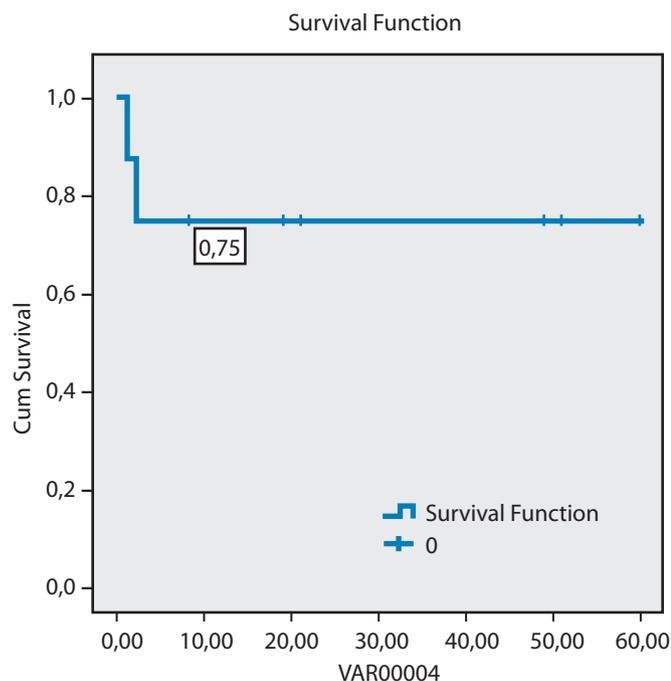
Примечание. Flu – флударабин, Mel – мелфалан, ATG – антитимоцитарный иммуноглобулин, CsA – циклоспорин А, Mtx – метотрексат, MMF – микрофенолата мофетил.

Характеристики пациентов и результаты алло-ТГСК с РИК (окончание)

Параметры	№ пациента							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Характеристики трансплантата и исход алло-ТГСК</i>								
CD34 ⁺ , × 10 ⁶ /кг	9,4	5,4	4,2	13,1	7,1	10,4	10,1	2,7
CD3 ⁺ , × 10 ⁷ /кг	0,1	21,0	9,4	50,0	56,0	1,0	0,1	2,6
Химеризм после алло-ТГСК, %	100	100	100	100	100	100	69	100 (после повторной трансплантации КМ)
Активность альфа-L-идуронидазы после алло-ТГСК, нМ/мг/18 ч (норма – 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч)	52,0	82,3	117,8	82,3	117,8	97,6	–	86
Активность альфа-L-идуронидазы после алло-ТГСК, мкмоль/л/ч (норма – более 1,96 мкмоль/л/ч)	–	–	–	–	–	–	6,83	–
Статус после алло-ТГСК	умер	жив	жив	жив	умер	жив	жив	жив
Длительность наблюдения, дни	45	1517	1554	1828	69	668	582	272

Результаты

На момент анализа данных живы 6 пациентов (средний срок наблюдения – 20 (1–60) мес). ОВ пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК составила 75 % (рисунок).



Трехлетняя ОВ пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК с РИК

Восстановление кроветворения

У всех пациентов было зафиксировано первичное приживление трансплантата, с полным донорским химеризмом на Д+30. Восстановление количества нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ происходило в среднем на 20-й день (12–23-й дни), восстановление количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ – на 22-й (11–25-й дни). Активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах достигла нормального уровня в среднем 61,3 нМ/мг/18 ч на Д+30 и далее до Д+100 была на уровне 77,6 нМ/мг/18 ч (норма – 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч).

В последующем у 2 пациентов зарегистрировано снижение донорского химеризма (на Д+60 и на Д+180).

В первом случае снижение донорского химеризма на Д+60 совпало с отменой базовой иммуносупрессивной терапии, выполненной в связи с появлением неврологической симптоматики, расцененной как проявление нейротоксичности циклоспорина А. Пациенту дважды было выполнено введение донорских лимфоцитов без эффекта с развитием вторичного отторжения гемопоэтических стволовых клеток донора на Д+228. В последующем больному была произведена повторная неродственная алло-ТГСК от того же донора с РИК (флударабин – 160 мг/м², бусульфан – 10 мг/кг, тимоглобулин – 4,5 мг/кг), профилактикой РТПХ с помощью циклофосфана в дозе 50 мг/кг/сут на Д+3, +4, такролимуса в дозе 0,03 мг/кг/сут, начиная с Д+5. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использованы ПСКК. Приживление транспланта-

та достигнуто на Д+30 с восстановлением полного донорского химеризма.

Второму пациенту после алло-ТГСК от частично совместимого донора с CD3/CD19-деплецией трансплантата в связи со снижением на Д+180 активности альфа-L-идуронидазы на фоне смешанного химеризма выполнены 2 инфузии донорских лимфоцитов. У больного сохраняется стабильный смешанный химеризм (60–69 %), достигнута нормализация активности альфа-L-идуронидазы.

Осложнения

Ни у одного из пациентов не было зафиксировано тяжелого мукозита III–IV степени.

Острая РТПХ II–IV степени развилась у 4 (50 %) пациентов, в том числе клинически значимая (III–IV степени) – у 2 (25 %) больных. В качестве терапии 1-й линии использовались глюкокортикостероиды в дозе 1–2 мг/кг, у 2 пациентов с острой РТПХ III–IV степени проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия с применением моноклональных антител. Полный клинический ответ достигнут у 3 (75 %) пациентов. Локализованная форма хронической РТПХ отмечалась у 3 (50 %) больных. Распространенной формы хронической РТПХ не зарегистрировано.

Нейротоксичность в раннем периоде после алло-ТГСК зарегистрирована у 3 (37,5 %) пациентов (энцефалопатия – 2, полинейропатия – 1). Артериальную гипертензию, связанную с посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией, наблюдали у 2 (25 %) больных.

Основным инфекционным осложнением была реактивация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, которая отмечалась у 5 (62,5 %) пациентов, что потребовало назначения ганцикловира в дозе 5 мг/кг веса ежедневно до снижения ЦМВ-ДНКемии менее 500 копий/мл.

Летальность

От причин, связанных с трансплантацией, умерли 2 пациента. Среди причин смерти: острая РТПХ IV степени с поражением желудочно-кишечного тракта IV степени, кожи III степени, печени II степени (Д+69 после алло-ТГСК) – 1 больной; TRALI-синдром, развившийся после трансфузии эритроцитарной взвеси, Д+45 после алло-ТГСК – 1 пациент.

Дискуссия

Алло-ТГСК является единственным радикальным методом лечения, позволяющим значительно уменьшить клинические проявления синдрома Гурлер, особенно изменения со стороны ЦНС.

По данным большинства исследований, у пациентов с синдромом Гурлер рекомендовано использование МАК. Однако их применение может быть ограничено в связи с большим риском развития токсических осложнений, особенно у пациентов старшей возрастной группы. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ), оптимальным сроком выполнения алло-ТГСК является возраст до 2 лет, когда отмечается меньшая степень мультиорганного вовлечения и возможность максимального сохранения функции ЦНС. В исследовании J.J. Voelens et al. пациенты, трансплантированные до возраста 17 месяцев, имеют лучшую бессобытийную выживаемость – 71 vs 55 % соответственно (до и после) [7].

Наша работа представляет опыт применения РИК у детей с синдромом Гурлер в условиях одного центра. Одной из причин выбора данного режима кондиционирования послужил старший возраст пациентов, медиана которого составила 28 мес. В мультицентровом исследовании, проведенном M. Aldenhoven et al. [8], медиана возраста была равна 13,5 месяца, по данным M. Hansen et al. [9] – 18 месяцев. Кроме этого, у пациентов нашего центра медиана времени от момента постановки диагноза до проведения алло-ТГСК была 14 мес, в то время как в работах других авторов – 5,2 мес [7].

Трехлетняя ОВ пациентов составила 75 %, что сравнимо с данными других исследований, где использовались МАК [7, 10]. У всех пациентов к Д+30 было зарегистрировано приживление трансплантата с достижением полного донорского химеризма. В раннем периоде после алло-ТГСК не было зафиксировано токсических осложнений III–IV степени. Летальность, связанную с алло-ТГСК, наблюдали у 2 пациентов: острая РТПХ IV степени – 1 пациент, TRALI-синдром – 1 больной.

Вероятность развития смешанного химеризма также сравнима с данными других исследований [7]. Кроме того, применение РИК в случае необходимости дает возможность проведения повторной алло-ТГСК с меньшим количеством осложнений.

Заключение

Проведение алло-ТГСК с применением РИК у детей с синдромом Гурлер является эффективным методом лечения, не вызывающим развития тяжелых токсических осложнений. Для профилактики отторжения трансплантата в случае снижения донорского химеризма возможно использование методов иммуноадаптивной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* 1981;2(8249):709–12.
2. Souillet G., Guffon N., Maire I. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105–17.
3. Prasad V.K., Kurtzberg J. Transplant outcome in mucopolysaccharidosis. *Semin Hematol* 2010;47(1):59–69.
4. Prasad V., Mendzibal A., Parikh S.H. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcome. *Blood* 2008;112(7):2979–89.
5. Peters C., Shapiro E., Anderson J et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998;91(7):2601–8.
6. Strasser S., McDonald G.B. Gastrointestinal and hepatic complication. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd ed., 2004. Pp. 635–664.
7. Boelens J.J., Aldenhoven M., Purtill D. et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121(19):3981–7.
8. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015;125(13):2164–72.
9. Hansen M.D., Filipovich A.H., Davies S.M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(4):349–53.
10. Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):618–25.

Родственная трансплантация левой доли печени при хронической реакции «трансплантат против хозяина»: первый клинический опыт

А.Е. Кузнецова¹, А.В. Метелин¹, А.В. Филин¹, А.В. Семенов¹, Д.С. Бурмистров¹, О.В. Казакова¹,
Н.А. Коротева¹, Э.Ф. Ким², И.А. Ушакова¹, Ю.Р. Камалов¹, Е.Ю. Крыжановская¹, Т.Н. Галян¹,
М.М. Морозова¹, В.А. Васильева³, Л.А. Кузьмина³, Е.Н. Паровичникова³

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., 2; ²Клиника ЕМС; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контактные данные: Алексей Владимирович Метелин Alex2799757@gmail.com

В мире накоплен скромный опыт случаев трансплантации солидных органов после трансплантации костного мозга вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина». В статье представлен первый российский клинический опыт лечения пациентки, страдающей данной патологией. Отдаленные результаты, отраженные в клиническом наблюдении, демонстрируют хорошие возможности трансплантации печени при лечении тяжелых необратимых поражений печени после трансплантации костного мозга.

Ключевые слова: родственная трансплантация фрагмента печени, трансплантация печени, реакция «трансплантат против хозяина», синдром малого трансплантата, регенераторная гипертрофия трансплантата, трансплантация костного мозга

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-58-60

Related transplant of left lobe of liver in the case of chronic graft-versus-host disease

A. Ye. Kuznetsova¹, A. V. Metelin¹, A. V. Philin¹, A. V. Semenov¹, D. S. Burmistrov¹, O. V. Kazakova¹,
N. A. Koroteeva¹, E. Ph. Kim², I. A. Ushakova¹, Yu. R. Kamalov¹, Ye. Yu. Kryzhanovskaya¹, T. N. Galyan¹,
M. M. Morozova¹, V. A. Vasilieva³, L. A. Kuzmina³, E. N. Parovichnikova³

¹Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B. V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., GSP-1, Moscow, 119991, Russia; ²Group of Companies European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow, 129090, Russia;

³Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

The experience of transplant of solid organs after the hematopoietic stem cell transplantation in case of graft-versus-host disease is very moderate now. The first Russian experience of the treatment of the patient with this pathology is presented in this article. Presented follow-up results show good opportunity of liver transplant in case of treatment of severe irreversible liver defeats after hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: related liver transplantation fragment, liver transplantation, graft-versus-host disease, small-for-size syndrome, regenerative hypertrophy of the graft, bone marrow transplantation

Введение

Случаи трансплантации солидных органов после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) крайне редки в практике. В данной публикации демонстрируется положительный опыт трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора пациентке с хронической РТПХ. Алло-ТКМ может сопровождаться нарушением функции печени различного генеза. К наиболее часто встречающимся формам поражения печени относят веноокклюзионную болезнь, РТПХ, лекарственные

и вирусные гепатиты [1–4]. Развитие РТПХ обусловлено иммунологическим конфликтом между активированными Т-лимфоцитами донора и антиген-презентирующими клетками реципиента. В зависимости от сроков развития (до или после 100 суток) различают острую и хроническую формы РТПХ. Частота развития хронической РТПХ составляет 25–80 %, а летальность при экстенсивных формах заболевания достигает 80 % [5, 6]. При устойчивых к терапии хронических формах РТПХ с поражением печени возможно развитие тяжелых необратимых морфофункциональных изменений, угрожающих жизни пациента с прогнозом 5-летнего

выживания менее 10 %. В таких ситуациях все чаще рассматриваются возможности трансплантации печени с хорошими отдаленными результатами лечения [7–9].

Характеристика клинического наблюдения

В июне 2012 г. в ФГБУ ГНЦ Минздрава России пациентке Б., 1990 г. р., была выполнена ТКМ от HLA-идентичного, анти-HVcor позитивного брата 1985 г.р. по поводу апластической анемии с наличием ПНГ-клона (ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Ранний посттрансплантационный период протекал без осложнений. С целью профилактики РТПХ использовались мезенхимные стромальные клетки, циклоспорин А, который в связи с нефротоксичностью был заменен на микофенолата мофетил. Через 2 мес после ТКМ у пациентки появились кожный зуд, желтуха, везикуло-папулезные сливные высыпания на щеках и шее (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка до выполнения трансплантации печени

Лабораторная картина характеризовалась повышением уровней общего билирубина (до 567 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции), ферментов цитолиза (аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 470 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 1135 Ед/л) и холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) до 3079 Ед/л, щелочная фосфатаза до 250 Ед/л). При комплексном обследовании в ФГБУ ГНЦ Минздрава России выявлено поражение печени смешанного генеза. В качестве этиопатогенетических факторов поражения печени рассматривались:

1. РТПХ: по данным гистологического исследования биоптата печени через 2 мес после ТКМ – картина РТПХ, по данным повторных биопсий, через 4 и 10 мес после ТКМ, – картина хронической формы РТПХ (рис. 2, 3).

2. Лекарственное поражение печени, в том числе циклоспориновая гепатотоксичность.

3. Вирусное поражение: в течение 3 мес после ТКМ в сыворотке крови регистрировались маркеры вирусного гепатита В (анти-HVcore и анти-HBe) при отрицательных результатах диагностики с помощью полимеразной цепной реакции. Комплекс лечебных мероприятий, включающих терапию преднизолоном, мезенхимными мультипотентными стромальными клетками, азатиоприном,

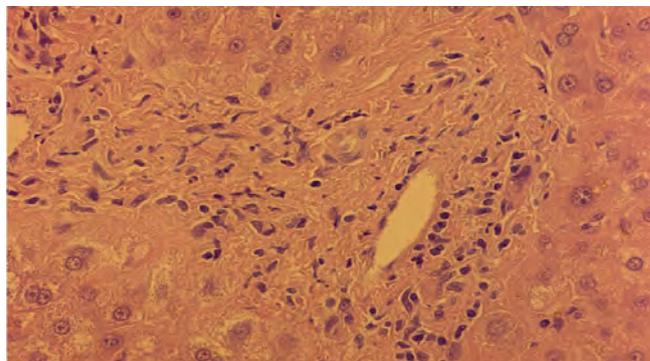


Рис. 2. Дистрофические и деструктивные изменения стенки желчного протока в портальном тракте группы лимфоцитов, проникновение отдельных из них в эпителий протока. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

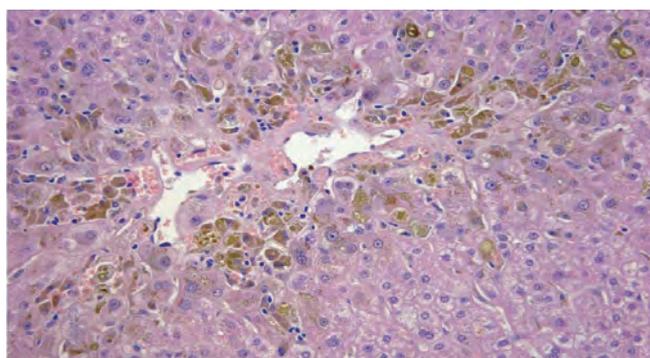


Рис. 3. Холестаз и дистрофические изменения паренхимы печени. Бурый пигмент в цитоплазме купферовских клеток. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

энтекавиром и 11 сеансов плазмафереза, оказался неэффективным. К сохраняющимся проявлениям цитолиза и холестаза присоединились признаки печеночно-клеточной недостаточности в виде гипоальбуминемии (альбумин – 25 г/л) и гипопротромбинемии (протромбин по Квику – 60 %). В связи с прогрессирующим характером поражения печени на фоне ремиссии апластической анемии пациентка направлена в ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для решения вопроса о трансплантации печени. С учетом тяжести поражения печени – 30 баллов по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – определены императивные показания к трансплантации печени. В качестве родственного донора фрагмента печени обследован брат 1982 г. р., идентичный по системе АВО.

18 декабря 2013 г. в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского пациентке выполнена ортотопическая трансплантация левой доли печени (ОТП) от живого родственного донора. В качестве индукционной терапии использовали моноклональные антитела к CD25 (базиликсимаб) с введением во время операции и на 4-е послеоперационные сутки в дозе 20 мг/сут. Базовый протокол иммуносупрессии был представлен циклоспорином А в дозе 5 мг/кг, метилпреднизолоном 150 мг/м², с последующей полной от-

меной последнего на 4-е послеоперационные сутки. В дальнейшем была произведена конвертация циклоспорина А на такролимус в дозе 0,1 мг/кг. Масса трансплантата составила 490 г, а ее отношение к массе тела реципиента GRWR (Graft-to-Recipient Weight Ratio) – 0,8. В ранние сроки посттрансплантационного периода были отмечены клинико-лабораторные проявления синдрома «малого по размеру трансплантата» в виде гипербилирубинемии (с повышением общего билирубина до 170 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции) и транзиторного асцита.

На фоне регенераторной гипертрофии трансплантата, регистрируемой при ультразвуковом исследовании, указанная симптоматика регрессировала к концу первого месяца послеоперационного периода (рис. 4). Пациентка

выписана на 41-е сутки после трансплантации в удовлетворительном состоянии при полной нормализации биохимических показателей.

Заключение

К моменту публикации статьи срок наблюдения после ОТП составил 1,5 года. По результатам контрольного амбулаторного обследования в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского функция трансплантата хорошая. По данным обследования в ФГБУ ГНЦ Минздрава России сохраняется ремиссия апластической анемии, кроветворение за счет донорского. Пациентка полностью адаптирована социально и физически (рис. 5).

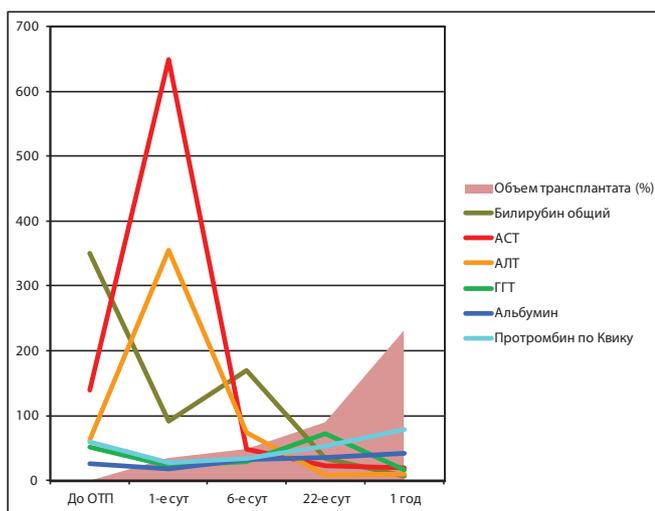


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей на фоне увеличения объема трансплантата



Рис. 5. Пациентка через год после ОТП

ЛИТЕРАТУРА

- McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplant, 40 years on. *Hepatology* 2010;51(4):1450–60.
- Tuncer H.H., Rana N., Milani C. et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012;18(16):1851–60.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332–46.
- Norvell J.P. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(1):8–15.
- Landfried K., Wolff D., Holler E. Pathophysiology and management of graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning. *Curr Opin Oncol* 2009;21 Suppl 1:S39–41.
- Garnett C., Apperley J.F., Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* 2013;4(6):366–78.
- Shimizu T., Kasahara M., Tanaka K. Living-donor liver transplantation for chronic hepatic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2006;354(14):1536–7.
- Barshes N.R., Myers G.D., Lee D. et al. Liver transplantation for severe hepatic graft-versus-host disease: an analysis of aggregate survival data. *Liver Transpl* 2005;11(5):525–31.
- Hashmi S., Taner T., Patnaik M. et al. Liver Transplantation for Hepatic Graft-Versus-Host-Disease: A United Network for Organ Sharing (UNOS) Database Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):S331.

Больничные клоуны: игра или профессия?

Е.С. Уракова, К.С. Седов

Автономная некоммерческая организация помощи детям, оказавшимся в тяжелых жизненных обстоятельствах
«Больничные клоуны»

Контактные данные: Константин Сергеевич Седов dr.clown.sedov@gmail.com

В статье представлен опыт некоммерческой организации «Больничные клоуны», которая первой в Российской Федерации внедрила методику психологической помощи пациентам с тяжелыми заболеваниями в форме посещения больничных клоунов. В статье описана работа больничных клоунов в качестве одной из форм поддержки пациентов в сложный период интенсивной терапии. Больничные клоуны в данном случае являются частью команды, которая помогает пациенту освоиться в непростой ситуации госпитализации в клинику.

Также в статье дана краткая характеристика процесса подготовки к работе больничным клоуном, дано описание процесса становления, профессионального роста и совершенствования. Отдельно отмечено международное сотрудничество, благодаря которому «Больничные клоуны» совершенствуют свои знания и помогают врачам лечить самых важных пациентов — детей. Чем отличается «рыжий» клоун от «белого»? Сколько времени длится подготовка больничного клоуна? В каких клиниках работают больничные клоуны? Читайте в нашем материале.

Ключевые слова: дети, гематология-онкология, больничные клоуны, помощь, поддержка

Hospital clowns: the game or profession?

Ye.S. Urakova, K.S. Sedov

“Hospital Clowns” — an Independent Non-Profit Organization for Children experiencing challenging life situations

Experience of non-profit organization “Hospital clowns” is presented in this article. “Hospital clowns” first in Russian Federation applied method of psychological help for patients with severe disease in a form of hospital clowns visits. The work of hospital clowns for supporting of patients during the period of intensive treatment is presented in this article. “Hospital clowns” in this case is a part of the team, that helping the patients to feel comfortable in case of entering the clinic.

Short characteristic of clown’s preparation to work, theirs professional growth and improvement are showed in article. International collaboration are also presented as the one the general ways to improve and to help physicians in theirs work - treating children. What is the difference between “redheaded” and “white” clowns? How long will it takes to train a hospital clown? Which institutions is covered by “Hospital clowns”? Read in our article!

Key words: children, hematology-oncology, hospital clowns, assistance, maintenance

Введение

Сегодня все большую роль в лечении детей отводят улучшению качества оказываемой помощи в том числе и за счет улучшения психологического статуса самого ребенка и его родителей [1]. Даже при самом внимательном отношении врачей, оказаться в больнице — это тяжелое испытание, в особенности для ребенка.

Ребенок, проходящий курс интенсивной терапии, переживает всю гамму негативных эмоций — он боится, он скучает, он испытывает чувство одиночества. Зачастую нахождение в стационаре — это тяжелый стресс, часто дети начинают отказываться от еды, игрушек и общения [2]. В конце концов, они перестают чувствовать себя счастливыми — это может оказывать влияние на успех лечения.

Как сделать пребывание в больнице для ребенка ярче, веселее, радостнее, как вернуть малышу детство, которое часто остается за стенами больницы? В России уже несколько лет на этот вопрос отвечает автономная некоммерческая организация (АНО) «Больничные клоуны». Единственная профессиональная организация, практикующая регулярную и системную реабилитацию детей с помощью средств больничной клоунады. Нравнодушные актеры в яркой одежде, огромных цветных ботинках, с красным клоунским носом приходят в ведущие российские больницы и дарят детям, которые находятся в непростой ситуации, настоящий праздник. Так «Больничные клоуны» помогают малышам преодолевать чувство постоянного стресса на любых этапах лечения не лекарствами, а счастливыми эмоциями. И это действительно работает!

В ряде последних публикаций был показан опыт больничных клоунов в снижении уровня стресса детей, находящихся в стационаре [3, 4]. Опыт работы ряда групп составляет более 10 лет [5]. В России проект «Больничные клоуны» организовал К.С. Седов в далеком 2008 г. Сегодня коллектив «Больничных клоунов» насчитывает уже 50 человек, регулярно посещающих детей в больницах Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Ростова-на-Дону и Орла.

Все «Больничные клоуны» — это профессиональные актеры, режиссеры и музыканты, а также, за редким исключением, люди других творческих профессий, получающие вознаграждение за свой труд. Прежде чем зайти в палату к ребенку, все они проходят специальное обучение, а также посещают тренинги и семинары по повышению мастерства, основам сестринского дела, педагогике и психологии.

Основными направлениями деятельности АНО «Больничные клоуны» являются:

- регулярная психосоциальная помощь в больницах и хосписах детям с тяжелыми заболеваниями и их родителям;
- помощь в социализации и гармонизации детей-сирот в детских домах и детских психиатрических больницах;
- содействие реабилитации детей, попавших в трудные жизненные ситуации в результате чрезвычайных ситуаций (работа «Больничных клоунов» в лагерях беженцев на границе с Украиной летом 2014–2015 гг.);
- обучение инициативных групп волонтеров из регионов России и стран ближнего зарубежья.

Оказание клоунской отвлекающей, психологической и адаптивной помощи помогает решить важнейшие задачи при лечении:

- сокращение длительности стрессовых состояний у детей при первой и последующих госпитализациях ребенка;
- сокращение сроков синдрома «госпитализма»;
- отвлечение и психологическая разгрузка ребенка в предоперационный период и непосредственно после операции;
- отвлечение и снятие болевого синдрома немедикаментозными методами при проведении медицинских манипуляций, которые ребенок оценивает, как агрессию.

Как работает «больничная клоунада»?

Когда мы рисуем образ клоуна в своем сознании, в первую очередь нам вспоминается яркий, шумный, бодрый и гудящий цирк. Атмосфера происходящего легкая и беззаботная. Однако человек, выбравший профессию больничного клоуна не просто весельчак, он — настоящий реабилитолог, смехотерапевт, помогающий детям почувствовать себя лучше, стать счастливее. Больничный клоун — это своеобразный герой, готовый

всегда соблюдать одно непреложное правило — быть партнером по радости, т. е. в любое время и при любых обстоятельствах находиться в хорошем настроении.

Не секрет, что в больницах существуют свои строгие правила: режим, соблюдение тишины и многое другое, но, кроме того, к каждому ребенку нужен свой, отдельный подход, поэтому, когда клоуны приходят в больницу, они принимают все правила этого учреждения. Перед посещением палаты врачи дают клоунам краткую информацию, как и с каким ребенком лучше себя вести, что пациент любит, а что — нет.

Клоун всегда готов к тому, что его зритель неожиданно поменяется, поскольку лечебно-диагностический процесс не терпит перерывов. Поэтому одним из самых востребованных качеств больничных клоунов является мобильность и стрессоустойчивость. Клоун входит в свой образ сразу, как только надевает нос, ведь в больнице ребенок может встретиться даже в лифте, когда клоун только поднимается в отделение.

Больничные клоуны всегда работают в паре — Белый и Рыжий. У каждого из них есть свои особенности, поэтому наблюдать за общением этих двоих — настоящее удовольствие. Белый клоун в паре главный, он ведет за собой Рыжего. Как правило, Белый клоун более строгий, серьезный. Рыжий, наоборот, хитрец, стремится нашалить и сделать вид, что не виноват.

На самом деле в клоунотерапии очень важен внешний вид — это те мелкие детали, из которых складывается ощущение, восприятие клоуна. Клоун — это яркое необычное пятно, которое появляется в больнице, и жить становится веселее сразу всем: родителям, детям и даже самим врачам. Обязательные атрибуты внешнего образа — огромные пестрые ботинки, шапочка и нос. Последнее в клоунотерапии далеко не просто так: в носу у клоуна точка тяжести, поэтому он смотрит на этот мир по-другому — через свой красный нос. Он любопытен и внимателен к любым деталям.

Среди реквизита больничного клоуна есть множество предметов, которые играют огромную роль при подготовке к процедурам и операциям, — муляжи и увеличенные проекции шприцов, сосок, градусников. Ребенок, увидевший шприц в непривычном ампула, начинает иначе относиться к болезненным процедурам, в голове появляются смешные ассоциации. С маленькими детьми в ход идут мыльные пузыри.

Основной, если не самый главный «козырь» клоуна — рукавичная или пальчиковая кукла. Она — незаменимый партнер клоуна в работе с детьми дошкольного, а иногда и школьного возраста.

В общем, когда клоун приходит на прием, он действительно серьезно подготовлен. При помощи насоса и шариков клоун может виртуозно смастерить любую фигурку: собачку, птичку или букву алфавита. Он может вытворять самые причудливые вещи, главное, что-

бы ребенку захотелось улыбнуться. В набор клоуна также входит цветная бумага для быстрых оригами и множество другого, абсолютно ничем неограниченного реквизита, который помогает клоуну раскрыть свой образ.

Все клоуны проходят специальный курс, называющийся «Школа больничных клоунов».

Зачем нужна «Школа больничных клоунов»?

Работа с тяжелобольными детьми в больнице требует специальной подготовки. Стать больничным клоуном-профессионалом невозможно без обучения, которое включает не только изучение фокусов, но и работу с психологической стрессоустойчивостью, повышение знаний в области медицины.

Ученики нашей «Школы больничных клоунов» проходят несколько серий тренингов и мастер-классов, в их числе занятия по актерскому мастерству, моделированию, развитию речи, санитарным и медицинским начальным знаниям.

Выпускники Школы проходят обязательную стажировку в больнице. В дальнейшем мы помогаем им совершенствовать свое мастерство: регулярно проводятся дополнительные мастер-классы, стажировки в других странах.

Обучение

Обучение в «Школе больничных клоунов» проходит в 2 этапа: семинары (3 блока) и стажировка. В течение нескольких блоков семинаров наши преподаватели делятся основами мастерства клоунады, а также особенностями больничной клоунады. Обучение основывается на программе, выработанной нами в процессе работы в течение 9 лет, часть упражнений заимствована у наших европейских коллег. В программу входят занятия по направлениям:

- создание образа и формирование характера Рыжего и Белого клоунов;
- партнерство;
- фокусы;



Больничные клоуны в деле (посещение пациентов в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

- моделирование из шаров;
- пластика.

Также проводятся лекции психолога, лекции врача-эпидемиолога и детского онколога. Обязательный элемент программы — моделирование ситуаций в больнице, отработка навыков коммуникации с детьми в самых непредсказуемых случаях.

Заключительным этапом обучения и экзаменом является стажировка: стажеры обязаны совершить около 16 выходов в паре с преподавателем и самостоятельно с коллегой (при этом преподаватель находится рядом), по результатам стажировки мы определяем готов ли стажер к регулярной работе в больнице.

Повышение квалификации и ревизии

Для больничных клоунов, прошедших обучение в Школе, регулярно проводятся различные семинары с целью повышения квалификации, включающие семинары с психологами, мастер-классы иностранных коллег, стажировки в других странах, выездные «Школы больничных клоунов».

Семинары для волонтеров России и регионов СНГ

Наши преподаватели проводят обучающие семинары для других регионов России и стран СНГ. Уже 3 года подряд в рамках таких семинаров АНО «Больничные клоуны» ежегодно собирает 80 волонтеров из Казахстана, Белоруссии, Украины, а также многих регионов России (Архангельск, Астрахань, Барнаул, Вологда, Воронеж, Красноярск, Томск, Псков, Пермь, Набережные Челны, Нижний Новгород, Новосибирск, Нальчик, Тольятти, Иваново, Магнитогорск, Ставрополь, Саратов, Самара, Хабаровск, Рязань и Южно-Сахалинск).

Преподаватели АНО «Больничные клоуны» делятся накопленным опытом, приобретенным в процессе регулярной профессиональной работы, и знаниями, полученными от голландских, израильских, швейцарских и французских коллег.



Больничные клоуны и дети — лучшие друзья

Заключение

Таким образом, больничные клоуны выполняют крайне важную функцию в стационаре — помогают маленьким пациентам радоваться жизни. При этом клоуны имеют специальную подготовку, включающую не только основы работы с больными, но и знание медицинских аспектов, что крайне важно в работе с детьми, получающими интенсивную терапию.



Список клиник, с которыми сотрудничает АНО «Больничные клоуны»

- *Москва и Московская область:*
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева;
Российская детская клиническая больница;
Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко;
Морозовская детская городская клиническая больница;
Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского;
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина;

- Эндокринологический научный центр;
Научный центр здоровья детей;
Московский областной онкологический диспансер
- *Санкт-Петербург:*
Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой;
Научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта;
Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера;
Городская клиническая больница № 31;
Детская городская больница № 1
- *Республика Татарстан:*
Детская республиканская клиническая больница
- *Ростовская область:*
Ростовская областная детская клиническая больница;
Детский дом-интернат для детей с физическими недостатками (г. Новочеркасск)
- *Орловская область:*
Детская областная клиническая больница;
Медицинский центр санатория-профилактория «Лесной».

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg A.R., Dussel V., Kang T. et al. Psychological distress in parents of children with advanced cancer. *JAMA Pediatr* 2013;167(6):537–43.
2. van der Geest I.M., van Dorp W., Hop W.C. et al. Emotional distress in 652 Dutch very long-term survivors of childhood cancer, using the hospital anxiety and depression scale (HADS). *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(7):525–9.
3. Ofir S., Tener D., Lev-Wiesel R. et al. The Therapy Beneath the Fun: Medical Clowning During Invasive Examinations on Children. *Clin Pediatr (Phila)* 2015 [Epub ahead of print].
4. Goldberg A., Stauber T., Peleg O. et al. Medical clowns ease anxiety and pain perceived by children undergoing allergy prick skin tests. *Allergy* 2014;69(10):1372–9.
5. Wolyniez I., Rimon A., Scolnik D. et al. The effect of a medical clown on pain during intravenous access in the pediatric emergency department: a randomized prospective pilot study. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(12):1168–72.

ОТ РЕДАКЦИИ



В сегодняшнем выпуске рубрики «Новые препараты и методы лечения» мы представляем сразу несколько материалов о лекарственных средствах. Ряд из них только входит в клиническое применение, а другие уже широко применяются на практике, в том числе и в Российской Федерации (РФ). Кроме того, в этой рубрике мы будем сообщать о научных работах, связанных с новыми препаратами, – в этом номере информация о защищенной диссертационной работе.

В первом материале рубрики представляем вам препараты, одобренные в 2014 г. Агентством по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) для применения в гематологии и онкологии. Ряд из этих препаратов уже нашел применение в федеральных центрах РФ и надеемся, что скоро мы сможем опубликовать первые данные об их использовании.

Дата одобрения	Препарат	Показание
22 декабря	Ниволумаб	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF (ускоренное одобрение)
19 декабря	Олапариб	Распространенный рак яичников с мутацией <i>BRCA</i> , рефрактерный к 3 и более линиям химиотерапии
16 декабря	Ланреотид	Нерезектабельные или распространенные гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли
12 декабря	Рамуцирумаб	В комбинации с доцетакселом для лечения больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), прогрессирующих на платиносодержащей химиотерапии
14 ноября	Бевацизумаб	В комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или топотеканом для лечения пациентов с платинорезистентным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком
5 ноября	Рамуцирумаб	В комбинации с паклитакселом для лечения больных распространенным раком желудка или гастроэзофагеального соединения
20 октября	Нетупитант	В комбинации с палоносетроном для лечения тошноты и рвоты у онкологических пациентов, получающих эметогенную химиотерапию
11 сентября	Энзалутамид	Кастрационно-резистентный рак предстательной железы, отсутствие предшествующей химиотерапии
4 сентября	Пембролизумаб	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF (ускоренное одобрение)
14 августа	Бевацизумаб	В комбинации с паклитакселом, цисплатином или паклитакселом и топотеканом для лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком шейки матки
30 мая	Панитумумаб	В комбинации с режимом FOLFOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин) в качестве 1-й линии терапии метастатического колоректального рака у пациентов с диким типом KRAS
29 апреля	Серитиниб	Распространенный НМРЛ с транслокацией <i>ALK</i> , рефрактерный к терапии кризотинибом
21 апреля	Рамуцирумаб	Распространенный рак желудка или гастроэзофагеального соединения, после прогрессирования на фторпиримидинах или препаратах платины
10 апреля	Дабрафениб	В комбинации с траметинибом для лечения пациентов с метастатической меланомой с мутациями <i>BRAF V600E/K</i>

Перечень ЖНВЛП в 2015 г.



Во втором материале рубрики представляем вам список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утвержденный правительством РФ с целью государственного регулирования цен на медикаменты. Данный список может помочь врачам в назначении данной группы препаратов.

Противоопухолевые и иммуностимулирующие препараты (МНН), вошедшие в Перечень ЖНВЛП в 2015 г. (в порядке упоминания в документе)

инфосфамид	паклитаксел	иринотекан
мелфалан	даунорубицин	третиноин
хлорамбуцил	доксорубицин	медроксипрогестерон
циклофосфамид	идарубицин	гозерелин
бусульфан	митоксантрон	лейпрорелин
кармустин	эпирубицин	трипторелин
ломустин	блеомицин	тамоксифен
дакарбазин	митомицин	фулвестрант
темозоломид	карбоплатин	бикалутамид
метотрексат	цисплатин	флутамид
пеметрексед	прокарбазин	оксалиплатин
ралтитрексид	бевацизумаб	анастрозол
меркаптопурин	ритуксимаб	филграстим
неларабин	трастузумаб	интерферон альфа
флударабин	цетуксимаб	интерферон бета
азациитидин	гефитиниб	интерферон гамма
гемцитабин	дазатиниб	пэгинтерферон
капецитабин	иматиниб	цепэгинтерферон
фторурацил	нилотиниб	азоксимера бромид
цитарабин	сорафениб	винбластин
сунитиниб	вакцина БЦЖ	винкристин
эрлотиниб	глатирамера ацетат	винорелбин
аспарагиназа	глутамил-цистеинил-глицин динатрия	этопозид
гидроксикарбамид	меглумина акридоацетат	доцетаксел
бортезомиб	тилорон	эверолимус

ОТ РЕДАКЦИИ



В одном из прошлых номеров нашего журнала мы сообщали информацию о новых препаратах-антителах. А тем временем была защищена диссертационная работа, посвященная этому вопросу. Об этом наш третий материал в рубрике.

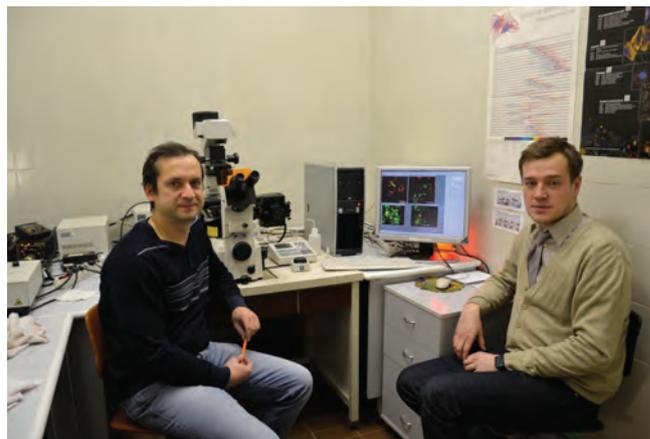
GD2-специфичные антитела – от науки к практике

В настоящее время успехи терапии злокачественных новообразований выросли за счет лучшего понимания гетерогенности отдельных видов рака, выделения групп риска, использования различных критериев, что тем самым интенсифицирует терапию у пациентов с высоким риском рецидива и снижает токсичность в группе пациентов с хорошим прогнозом. Результаты лечения одной из самых частых экстракраниальных солидных опухолей детского возраста – нейробластомы группы высокого риска – остаются неудовлетворительными, составляя 40–50 %. Тем самым делая привлекательным использование новых терапевтических подходов, например таких, как иммунотерапия. Работы в этой области в разных странах мира идут уже более 30 лет. Подобные исследования впервые проводятся и в Российской Федерации, но пока только на доклиническом уровне.

24 июня 2015 г. в ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (ИБХ РАН) состоялась защита кандидатской диссертации Игоря Игоревича Доронина «Противоопухолевые эффекты модифицированных фрагментов GD2-специфичных антител». Данная работа привлекла внимание не только актуальностью темы иммунотерапии рака, но и новыми подходами в изучении цитотоксических и противоопухолевых эффектов фрагментов GD2-специфичных антител. Работа проводилась в течение нескольких лет в группе липидных модуляторов иммунитета отдела иммунологии ИБХ РАН под руководством к.б.н. Р.В. Холоденко. В работе был представлен анализ цитотоксических эффектов GD2-специфичных антител на различных клеточных линиях *in vitro* и в мышинной модели *in vivo*. Была получена линия клеток гибридомы, секретирующая GD2-специфичные антитела, для этого использовали оригинальный подход иммунизации лабораторных животных KLH-модифицированными

ганглиозид-мимикрирующими пептидами. Была проведена работа по созданию и экспрессии рекомбинантных фрагментов GD2-специфичных антител, что является наиболее перспективным для изучения цитотоксических эффектов, индуцированных воздействием на опухолеассоциированный ганглиозид GD2. Впервые на мышинной модели было показано, что за счет монопегилирования Fab-фрагментов, приводящего к увеличению времени циркуляции антител в кровяном русле, происходит усиление противоопухолевого эффекта по сравнению с немодифицированными аналогами.

Данная работа является началом для создания и использования отдельных фрагментов GD2-специфичных антител в качестве нового и предположительно низкотоксичного инструмента противоопухолевой терапии. Кроме того, будут продолжаться исследования по разработке высокочувствительных методов диагностики GD2-позитивных опухолей.



На фото: к.б.н. Р.В. Холоденко (слева) и диссертант И.И. Доронин (справа) в лаборатории

ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере мы открываем новый раздел рубрики «Клинические наблюдения» – «Случай из практики», где будут публиковаться краткие описания интересных случаев. В этом номере представляем вам случай мультифокальной нефробластомы у ребенка в возрасте 5 лет. Приглашаем вас опубликовать свои случаи из практики!

Случай развития мультифокальной нефробластомы у ребенка 5 лет

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.М. Митрофанова, Н.Н. Меркулов, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Денис Юрьевич Качанов kachanov78@gmail.com

A case of multifocal nephroblastoma in child of 5 years old

D. Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.M. Mitrofanova, N.N. Merkulov, G.V. Tereshchenko, S.R. Varfolomeeva

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

Нефробластома (опухоль Вильмса) является одной из наиболее частых опухолей детского возраста, с пиком заболеваемости в возрасте от 1 до 5 лет. Примерно 10 % случаев нефробластомы представлены мультифокальным поражением, включающим билатеральные опухоли и мультифокальное поражение одной из почек [Dome J.S., 2009]. В нашей клинической практике мы встретили только 1 случай развития мультифокальной унилатеральной нефробластомы у ребенка 5 лет. Представленный случай интересен особенностями описа-

ния визуализационных исследований и гистологической картины образования, а также необходимостью дифференциальной диагностики с нефробластоматозом.

Заболевание у ребенка началось остро с абдоминального болевого синдрома, по поводу которого было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, выявившее наличие нескольких объемных образований в правой почке. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости выявлены характерные для нефробластомы множественные



Рис. 1. КТ органов брюшной полости

округлые с четкими контурами очаги, исходящие из правой почки, неоднородные по структуре (за счет включений различной плотности, кальцинатов), неравномерно накапливающие контрастный препарат, выходящие за контур почки (рис. 1). Данных за поражение контралатеральной почки и наличие отдаленных метастазов не выявлено. Проведенные в полном объеме обследования подтвердили наличие у ребенка опухоли правой почки, что позволило на основании клинико-рентгенологических данных установить диагноз мультифокальной нефробластомы справа, в связи с чем было начато проведение противоопухолевой терапии по протоколу SIOP-2001 (4 нед неoadъювантной терапии винкристином и актиномицином D). На 5-й неделе выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, тунорнефруретерэктомии справа. Особенностями интраоперационной картины явилось то, что опухоль действительно была представлена многоузловыми разнокалиберными образованиями, которые располагались практически по всей площади почечной ткани. В некоторых местах узлы имели достаточно тонкую капсулу, что представляло высокий риск нарушения ее целостности. Надпочечник был связан с опухолью частично, в результате чего удалось провести резекцию надпочечника. Опухоль была удалена вместе

с паранефральной клетчаткой радикально. Проведенное гистологическое исследование показало наличие мультифокальной нефробластомы правой почки, регрессивный тип, локальная стадия I (рис. 2). В дальнейшем, с учетом гистологического типа нефробластомы и локальной стадии процесса, ребенку проведено 4 нед адъювантной терапии.

Данный случай демонстрирует редкое опухолевое поражение почек и подчеркивает важность правильной интерпретации результатов визуализации для выбора оптимальной тактики ведения пациента.



Рис. 2. Гистологическая картина (макропрепарат). Почка с бугристой поверхностью. На разрезе визуализируются множественные опухолевые узлы белесовато-желтого цвета, с четкими границами, очагами кровоизлияний и некрозов

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем печатать работы молодых специалистов, присланные на конкурс “Case report – 2015”. Сегодня мы предлагаем вам ознакомиться со статьей М.А. Алябьевой.



Алябьева Мария Алексеевна в 2008 г. поступила на педиатрический факультет Российского государственного медицинского университета (ныне – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)). В 2010 г. она принимала участие в V международной (XIV всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Посещала научный кружок по гистологии и эмбриологии педиатрического факультета, научный кружок детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, научный кружок хирургии и эндоскопии факультета усовершенствования врачей. С 5-го курса Мария Алексеевна регулярно посещала студенческий научный кружок по онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Выступала на кружке с реферативными сообщениями, делала клинические разборы. В 2013 г. принимала участие в III международной (VIII всероссийской) практической конференции студентов и молодых ученых Гаазовские чтения «Спешите делать добро...». В 2014 г. окончила ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирого-

ва» Минздрава России по специальности «педиатрия». С сентября 2015 г. проходит обучение в клинической ординатуре ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии и онкологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) по специальности «гематология». В своей работе Мария Алексеевна показала опыт междисциплинарного взаимодействия в солидной онкологии на примере лечения пациентки со злокачественной герминогенной опухолью яичника. Научным консультантом работы выступил врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Евгений Сергеевич Андреев.

Опыт комплексного лечения диссеминированной дисгерминомы яичника (описание клинического случая)

М.А. Алябьева

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

Контактные данные: Мария Алексеевна Алябьева centrles.it@mail.ru

Герминогенно-клеточные опухоли являются редкими, но агрессивными новообразованиями у детей. Однако с использованием современных протоколов лечения достигнуты значительные успехи в выживаемости таких пациентов. В работе представлен разбор клинического случая диссеминированной дисгерминомы яичника с успешным применением комплексного лечения. Представлены литературные данные об эпидемиологии дисгерминомы яичника среди пациентов детского возраста, патогенезе дисгерминомы. Обсуждаются основные методы диагностики и принципы выбора тактики терапии.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, герминогенно-клеточные опухоли, дисгерминома, яичники, операция, полихимиотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-71-75

Multimodal therapy of disseminated ovarian dysgerminoma (case report)

M.A. Alyabieva

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

Germ-cell tumors are rare, but aggressive tumors in children. The introduction of modern treatment protocols has significantly improved survival in this group of patients. This paper presents the analysis of clinical case of disseminated ovarian dysgerminoma successfully treated using multimodal therapeutic approach. The epidemiology of ovarian dysgerminoma among pediatric patients and the pathogenesis of the disease are discussed based on the analysis of the literature data. We also discuss the basic principles of diagnosis and choice of tactics of treatment.

Key words: paediatrics, oncology, germ cell tumors, dysgerminoma, ovary, surgery, polychemotherapy

Введение

В структуре детской смертности летальность от онкологических заболеваний занимает 2-е место после несчастных случаев [1]. Герминогенно-клеточные опухоли являются редким заболеванием в детском возрасте — около 2,9 % всех злокачественных новообразований [2]. До недавнего внедрения протоколов лечения на основе препаратов платины 5-летняя выживаемость пациентов даже с локализованной стадией была не более 20 %, но с началом применения блеомицина, этопозида и цисплатина выживаемость достигает 90 % [3]. Герминогенно-клеточные опухоли в 9 % случаев локализируются в брюшной полости и имеют различное гистологическое строение: дисгерминома, незрелая тератома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, негестационная хориокарцинома [4]. Дисгерминома яичников диагностируется в 30 % случаев всех злокачественных герминативных опухолей [5]. Частота встречаемости новообразования пропорционально возрастает в пубертатном периоде с максималь-

ным пиком в возрасте от 15 до 19 лет и составляет две трети всех злокачественных новообразований яичников у женщин моложе 20 лет [6, 7]. Гистологически дисгерминома схожа с мужской тестикулярной семиномой и встречается билатерально у 15 % пациентов [8]. Хирургическое лечение, послеоперационная химиотерапия, лучевая терапия являются эффективными терапевтическими опциями, а при своевременной постановке диагноза возможен благоприятный прогноз с сохранением фертильности [6]. Так, при локализованной опухоли в яичнике, 5-летняя выживаемость составляет более 96 %, а при распространении процесса выживают не более 63 % пациентов [6, 9].

Гистологически дисгерминома состоит из примитивных, недифференцированных герминогенных клеток, берущих свое начало из премордиальных герминогенных клеток яичника. Точный патогенез развития опухоли до конца не определен, но перспективные исследования американских ученых указывают на потерю клетками функции гена опухолевого супрессора

TRC8/RNF139, что возможно и является одной из причин канцерогенеза [6, 10]. Опухоль имеет лимфатический и гематогенный пути метастазирования. При метастазировании по лимфатической системе поражаются лимфатические узлы (ЛУ) забрюшинной области, малого таза, при гематогенном распространении — легкие, печень и кости [10].

Как и большинство новообразований брюшной полости у детей, дисгерминома яичника не имеет специфических симптомов, а клиническая картина во многом зависит от объема опухоли, степени вовлечения в патологический процесс соседних анатомических структур и органов, наличия метастазов. Зачастую, одним из первых симптомов при обнаружении новообразования является пальпируемая опухоль в брюшной полости (35 %) и увеличение живота в размерах [9, 10]. Имеют место и паранеопластические синдромы: гипертермия, интоксикация, абдоминальный синдром, снижение веса, желтушность кожных покровов (обструктивная гипербилирубинемия), кишечная непроходимость, симптомы обструкции мочевыводящих путей, вагинальное кровотечение, асцит [9, 10]. Опухоль может обладать необычайно быстрым ростом и манифестировать увеличением размеров живота, болевым синдромом, вызванным разрывом опухоли с гемоперитонеумом или перекрутом яичника (5–10 %) [6]. Гормонально-активная опухоль может проявляться нарушениями менструального цикла [8]. При биохимическом исследовании крови в 20–36 % случаев отмечается повышение плацентарной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 60 % случаев [11]. Иногда отмечается повышение бета-хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), но практически никогда опухоль не продуцирует альфафетопротеин (АФП) [8]. Использование инструментальных методов обследования — ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) — позволяет выявить опухоль в брюшной полости, определить степень инвазии в соседние анатомические структуры, обнаружить метастатическое поражение.

Поскольку клинические, лабораторные и инструментальные исследования не являются специфичными, практически во всех случаях с целью гистологической верификации патологического процесса показано хирургическое лечение в объеме биопсии или удаления опухоли [8]. Дисгерминома в 75–80 % случаев диагностируется на I стадии заболевания, в таком случае используется только хирургическое лечение в объеме односторонней резекции маточной трубы и яичника [6]. При распространенном опухолевом процессе и метастазировании перед радикальным хирургическим лечением проводится предоперационная химиотерапия с целью редукции объема опухоли и санирования метастатических очагов. Полихимиотерапевтическое

лечение (ПХТ) проводится согласно протоколу MAKEI-96 с использованием различных комбинаций химиотерапевтических препаратов в зависимости от объема поражения. Цисплатинсодержащие протоколы терапии позволяют добиться устойчивой ремиссии у 80 % пациентов, включая больных с обширными и метастазирующими опухолями [2, 6]. Лучевая терапия также является эффективной терапевтической опцией, однако применение ее ограничено в связи со значительными нарушениями фертильности [6]. Полная клиническая ремиссия определяется как нормализация уровня опухолевых маркеров и отсутствие резидуальных опухолевых структур. Большинство рецидивов происходит в течение первых 2 лет после лечения, что требует интенсификации терапии. После завершения комплексного лечения необходим контроль опухолевых маркеров и повторные инструментальные исследования области первичной локализации опухоли [2].

Клинический случай

Пациентка в возрасте 13 лет поступила в отделение онкогематологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагнозом «Объемное образование брюшной полости (левого яичника?), опухолевый асцит, двусторонний плеврит. Дыхательная недостаточность». Из анамнеза известно, что за 10 дней до заболевания отмечено нарастание массы тела, за 4 дня бабушкой было замечено увеличение размеров живота. Заболевание началось остро — с повышения температуры тела до пиретических цифр (39,6 °C). Получала симптоматическую терапию (антигриппин), без эффекта. На 3-й день болезни отмечалась однократная рвота, дизурия (мочевыпускание малыми объемами 2–3 раза в сутки).

На 6-й день от начала заболевания пациентка поступила в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности, вызванной выраженным полисерозитом. Жалобы на боли в животе. При осмотре живот резко увеличен в объеме. При пальпации в левой половине живота определяется образование, занимающее всю левую половину, смещаемое, безболезненное. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности (II–III степени) пациентка госпитализирована в отделение реанимации. Дыхательная недостаточность обусловлена гидротораксом и гидроперитонеумом.

В ходе проведенных лабораторных исследований выявлен лейкоцитоз ($19,12 \times 10^9/\text{л}$, нормальные значения — $4-9 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($16,798 \times 10^9/\text{л}$, нормальные значения — $1,8-6,5 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемия (до 26 г/л , нормальные значения — $38-54 \text{ г/л}$), гиперурикемия (мочевая кислота 739 мкмоль/л , нормальные значения — $120-320 \text{ мкмоль/л}$), повышение ЛДГ в 7 раз (1774 Е/л , нормальные значения — до 279 Е/л), повышение креатинина до $62,8 \text{ мкмоль/л}$ (нормальные значения — $27-$

60 мкмоль/л). Повышение онкомаркеров: раковый эмбриональный антиген (СА-125) — 805,2 Ед/мл (нормальные значения — 0–35 Ед/мл), нейронспецифическая енолаза — 163 нг/мл (нормальные значения — 16,3 нг/мл). При УЗИ выявлено образование в брюшной полости размерами 163 × 96 × 129 мм, гидроторакс. При КТ органов брюшной полости обнаружено крупное, неоднородное, кистозно-солидное объемное образование с наличием кровотока, размерами 155 × 118 × 100 мм, с возможным вовлечением левого яичника, слабо контраст-позитивное, гидроторакс, увеличение ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, гепатоспленомегалии (рис. 1). При КТ органов грудной клетки выявлен гидроторакс, патологически измененные ЛУ средостения, наддиафрагмальное пространство, подключичной области справа.



Рис. 1. КТ органов брюшной полости и малого таза (до оперативного лечения). На серии томограмм органов брюшной полости определяется крупное, неоднородное, кистозно-солидное объемное образование с наличием кровотока, размерами 155 × 118 × 100 мм, слабо контраст-позитивное. Возможно, исходит из левого яичника. Признаки внутрибрюшной лимфаденопатии, гидроторакса

Проведена костномозговая пункция — данных за поражение костного мозга нет.

В связи с наличием у пациентки выраженного плеврита и асцита было решено выполнить плевральную пункцию и лапароцентез с забором жидкости и последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Больной выполнены плевральная пункция и лапароцентез. По результатам цитологического исследования плевральной и асцитической жидкости диагноз поставить не удалось, так как были обнаружены опухолевые клетки по морфологическим и иммунофенотипическим характеристикам не относящиеся к гемопоэтическим клеткам.

Имеющиеся клинические признаки у пациентки — фебрильная лихорадка, боли в животе, дизурия, рвота — не являлись специфическими. Возраст данной больной (13 лет) характерен как для дисгерминомы яичника, так и для лимфомы. Так, пик заболеваемости лимфомой Беркитта наблюдается в 7 и 11 лет [12]. Максимальная частота встречаемости дисгерминомы — в возрасте от 15 до 19 лет [6, 7].

Однако быстрое развитие симптомов, выраженный полисерозит, лимфаденопатия, указывали на возможную онкогематологическую патологию, которая не подтвердилась при цитологическом исследовании асцитической и плевральной жидкости, анализе костного мозга. Учитывая топографию опухоли, повышение уровня онкомаркера СА-125, данные инструментальных исследований, рассматривался дифференциальный диагноз герминогенно-клеточной опухоли брюшной полости, возможно исходящей из яичника. Таким образом, клинические признаки, данные лабораторных и инструментальных исследований оказались неспецифическими и не указывали на лимфому. Ввиду необходимости гистологического исследования субстрата для верификации диагноза было принято решение о проведении хирургического этапа терапии в объеме удаления опухоли единым блоком с левым яичником и трубой, биопсия контралатерального придатка, сальника и других визуально измененных участков брюшной полости.

Выполнена срединная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости — большое количество асцитической жидкости с геморрагическим содержимым. Всю нижнюю половину брюшной полости занимала гигантская опухоль размерами 20 × 13 × 15 см синюшного цвета с капсулой, исходящая из левого яичника (рис. 2). Выявлено, что имеется дефект капсулы опухоли с массивным обсеменением серозной оболочки в дугласовом пространстве, на передней стенке прямой кишки, задней стенке влагалища, в подпузырном пространстве, в области фаллопиевой трубы справа. Учитывая диссеминацию патологического процесса, выполнить радикальное оперативное вмешательство не представлялось возможным. Выполнено удаление левой фаллопиевой трубы, левого яичника с опухолью, проксимальная резекция большого сальника, биопсия образования.



Рис. 2. Интраоперационное фото опухоли левого яичника. Гигантская опухоль левого яичника размерами 20 × 13 × 15 см вывихнута в рану. Образование синюшного цвета, плотное, с капсулой. По задней стенке опухоли, в месте прилегания к прямой кишке и дугласову пространству, выявлен дефект капсулы размером 3 × 5 см

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования установлен диагноз «Смешанная герминативно-клеточная опухоль — анаплазированная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы. Метастазы в сальник, выделенный ЛУ. Имплантаты/метастазы в пространстве перед и за маткой» (рис. 3, 4). Таким образом, на основании данных анамнеза, клинических, данных физикального исследования, лабораторной, инструментальной диагностики, цитологического исследования плевральной и асцитической жидкостей, гистологического и иммуногистохимического исследования установлен диагноз «Злокачественная смешанная герминативно-клеточная опухоль левого яичника (анаплазиро-

ванная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы), T3N1M1, стадия по FIGO IV (метастазы в сальник, забрюшинные, внутригрудные, подключичные ЛУ, имплантационные метастазы по брюшине малого таза, опухолевый асцит, опухолевый двусторонний плеврит)».

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. На 8-е сутки от операции ребенку начато проведение специфической терапии по протоколу MAKEI. При контрольном исследовании после 6-го курса зафиксирован полный ответ на терапию. На КТ органов грудной клетки структурных изменений не выявлено. На КТ органов брюшной полости патологических объемных образований не определяется (рис. 5). При проведении МРТ органов

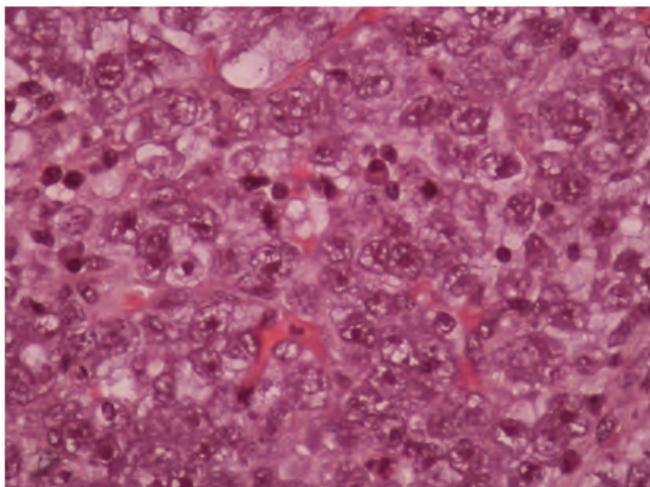


Рис. 3. Гистологическая картина материала. Неопластические крупные клетки, с обильной светлой или амфифильной цитоплазмой. Ядра полиморфны, преимущественно вакуолизированы, с крупными нечеткими ядрышками. Митотическая активность — до 5 и более фигур митозов (в том числе патологических) в одном поле зрения при увеличении $\times 400$

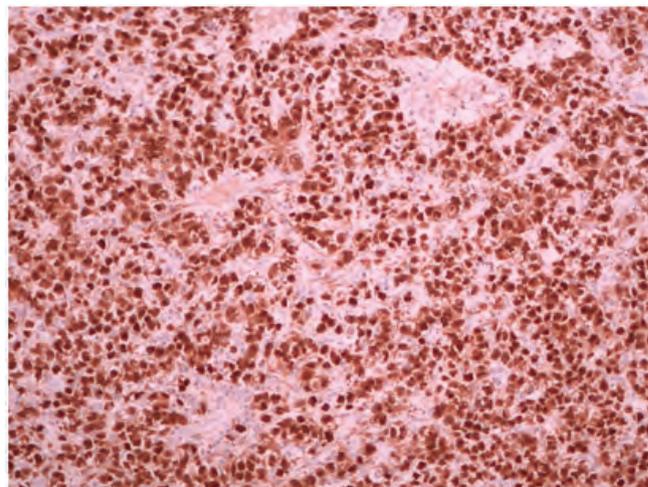


Рис. 4. Гистологическая картина материала. Иммуногистохимическая окраска с Oct $3/4$, $\times 100$. Клетки опухоли диффузно экспрессируют Oct $3/4$



Рис. 5. КТ органов брюшной полости и малого таза (после операции и 6 курсов ПХТ). Достоверных признаков остатков опухоли в дугласовом пространстве не визуализируется. Увеличения ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства живота, области малого таза не выявлено. Признаков наличия свободной жидкости в брюшной полости нет

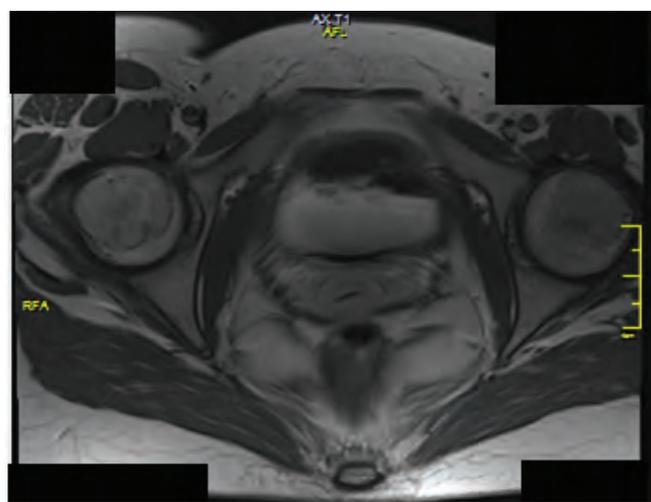


Рис. 6. МРТ (после операции и 6 курсов ПХТ). На серии томограмм в дугласовом пространстве достоверных признаков остатков опухоли не определяется. Правый яичник обычно расположен. ЛУ забрюшинного пространства не увеличены. Свободной жидкости в области малого таза не определяется

малога таза признаков остаточной опухоли в дугласовом пространстве не определяется (рис. б).

Заключение

Результат лечения пациентки с диагнозом «Злокачественная смешанная герминативно-клеточная опухоль левого яичника (анаплазированная дисгерминома с фокусами эмбриональной карциномы)» продемонстрировал успехи комплексного программного лечения дисгерминомы яичника с применением курсов ПХТ, радикального хирургического лечения при своевременном начале адекватной терапии. Прогностическими факторами при данном заболевании являются уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ, первичная локализация, наличие или отсутствие внелегочного метастатического пораже-

ния внутренних органов (костный мозг, печень, селезенка) [13]. Данная пациентка имеет промежуточный прогноз, поскольку уровень АФП и β -ХГЧ не повышен, уровень ЛДГ превышает нормальные показатели менее, чем в 10 раз, отмечена немедиастинальная первичная локализация опухоли, отсутствует метастатическое поражение внутренних органов. Пятилетняя выживаемость пациентов промежуточной группы – 80–83 % [14].

Несмотря на то, что постановка окончательного диагноза возможна только с учетом данных морфологического исследования, необходимо провести полное клиническое обследование с учетом данных анамнеза, осмотра, лабораторных данных и инструментальных исследований для установления верного диагноза, стадии заболевания и выбора адекватной тактики терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2014. Atlanta, GA: American Cancer Society. <http://www.cancer.org/>.
2. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11(3):263–71.
3. Mangili G., Sigismondi C., Lorusso D., Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2814–5.
4. Hanif J. Intra-abdominal tumors in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14(8):478–80.
5. Weinberg L.E., Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):285–9.
6. Michener C.M., Huh W.K., Wu A.Y. et al. Ovarian Dysgerminomas. Medscape, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/253701>.
7. Bidus M.A., Elkas J.C., Rose G.S. Clinical Gynecologic Oncology, 8th ed: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2012. Pp. 329–356.
8. Beryl R.B., Steven R.G., Yvette S.G. Gynecologic Ultrasound: A Problem-Based Approach: Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2014. Pp. 56–57.
9. Hyseni N., Llullaku S., Jashari H. et al. Advanced ovarian dysgerminoma infiltrating both ovaries and uterus in a 7-year-old girl. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:910852.
10. Florette K., Teri A. Ovarian Dysgerminomas Pathology Overview of Ovarian Dysgerminomas. Medscape, 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1951026>.
11. Eleftherios P.D., Hervert A.F., Hans L. et al. Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Washington, DC: AACCC Press, 2002. P. 52.
12. Young G., Toretsky J., Campbell A., Eskenazi A. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2144–54.
13. Leman E., Gonzalgo M. Prognostic features and markers for testicular cancer management. *Indian J Urol* 2010;26(1):76–81.
14. Steyerberg E.W., Habbema J.D. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42(7):820–6.

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем нашу традицию публикации памятных снимков в области детской гематологии-онкологии. Сегодня наш рассказ посвящен детскому отделению Московского областного онкологического диспансера (г. Балашиха).

Детское отделение Московского областного онкологического диспансера (МООД) существует с самого момента создания онкологического центра, а именно с 1967 г.

Это третье на тот момент в СССР и единственное на территории Московской области специализированное отделение, где оказывается помощь детям, страдающим онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

В настоящее время лечение в отделении могут получать дети в возрасте от 0 до 14 лет, а также подростки с 15 до 18 лет. Терапия проводится по современным протоколам в тесном сотрудничестве с ведущими федеральными онкологическими центрами. Такое взаимодействие позволяет осуществлять лечение в полном объеме, включая химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое лечение и другие современные методы.

Основой успешной работы на протяжении уже почти 50 лет является кадровый состав отделения.



У истоков начала работы отделения и до настоящего времени помощь маленьким пациентам оказывал уникальный врач, прекрасной души человек — Алла Ефимовна Молочкина. Свой трудовой путь она начала в далеком 1963 г., работая с маленькими пациентами в детском саду. В 1969 г.

Алла Ефимовна заняла должность врача-педиатра в детском отделении МООД, где и работает по настоящее время.

Залогом любой успешной работы является только совместный коллективный труд. Команда врачей в составе врача-гематолога Аллы Ефимовны Молочкиной, врача-радиолога Калерии Викторовны Семенцовой, врача-онколога Лидии Николаевны Гнатюк на протяжении долгих лет осуществляла лечение маленьких пациентов, страдающих столь тяжелым недугом. На счету у этих людей тысячи спасенных жизней. Начиная в конце 1960-х годов, на заре эры онкогематологии в СССР, работая в сложных условиях, эти люди обеспечивали становление онкологической службы на территории Московской области. Они сталкивались со



всеми проблемами такой новой и сложной специальности — детская онкология.

Алла Ефимовна воплощала в себе не только талант детского онколога, но и опытного цитолога.

Ей неоднократно объявляли благодарность за хорошие показатели в работе и безвозмездную сдачу крови.

В настоящее время Алла Ефимовна продолжает работу в МООД, осуществляя поликлинический прием. Накопленный богатый опыт позволяет ей уже при первичном осмотре выявлять пациентов с подозрением на злокачественное заболевание и определять тактику их дальнейшего ведения. Кроме того, Алла Ефимовна ведет катamnестический прием группы пациентов, окончивших специфическую терапию, своевременно выявляя возникшие у них проблемы и направляя на лечение и обследование.

Хочется пожелать Алле Ефимовне и ее коллегам здоровья и успехов в работе. Молодое поколение врачей с удовольствием перенимает опыт старших коллег и учится у них трудолюбию, целеустремленности, настойчивости, а главное — любви к делу, которому собираешься посвятить всю жизнь.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Российский журнал детской гематологии и онкологии», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал.

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными 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 подрисовочной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях 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 nodgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.

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, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием дегидрогеназы эргостерола. Он имеет широкий спектр противогрибкового действия: активен в отношении *Sarodha* spp. (включая штаммы *S. 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 актуальными в последнее время, 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 *S. krusei*);
 - Кандидоз пищевода;
 - Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
 - Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или неэффективности 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/4/Documents/ECIL%20and%20Paediatric%20guidelines%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 «грозных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммунной системы, микробной и нейтропенией, из группы высокого риска (рецидивы трансплантации гематопоэтических стволовых клеток, болезни с рецидивной койкозой).
 - Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как рецидивы трансплантации гематопоэтических 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, пимозид или хинидин; сиромимус; рифампицин; карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенбарбитал); рифабутин; эфавиренз в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); амалодипин; спорынол (эргостерин, дигидроэргостерин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверофоб (пропранолол (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина)). Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозогалактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Электронные нарушения, такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденной или приобретенной удлиненной интервала QT, кардиомиопатии, 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, мигрень, диарея, тошнота, диспепсия, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легки или умеренно выражены. Серьезные нарушения (затуманенное зрение, изменение цветового зрения или фотофобия) являются проходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (печеночный гепатит, печеночная недостаточность).

Взаимодействие с лекарственными препаратами. Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственное повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

Эффективность, когда это особенно необходимо



WRUVEAD15013