

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2015

4

Том 2
№

Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Гематологические
и онкологические
заболевания у подростков
и молодых взрослых

Клинические рекомендации

Конкурс “Case report – 2015”



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)

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 .

4 ТОМ 2
'15

Издатель:

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

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2015

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pf
E-mail: nodgo@yandex.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2015. № 4. 1—116

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
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 генерального 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 генерального 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, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский 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)

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 General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies 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 General 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, General 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)

ОТ РЕДАКЦИИ

Обращение президента НОДГО А.Г. Румянцева	8
<i>Йоахим Шуц</i>	
У детской гематологии-онкологии блестящие перспективы	9

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

IX Международный симпозиум по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии памяти Р.М. Горбачевой	12
X Ежегодный конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество»	13
Конференция Европейского общества клинического анализа клеток	14
VI Съезд детских онкологов России	15
47-й Конгресс Международного общества детских онкологов (SIOP) глазами сотрудников ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	15
III Межрегиональная научно-практическая конференция «Диагностика и лечение анемий в XXI веке»	17
VII Съезд педиатров стран СНГ	17
FDA разрешило к применению в США вакцины MavVax	17
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Якутске: тесное сотрудничество	18
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Краснодаре: развитие успешной модели	20
Проблемы социальной реабилитации: интервью с мамой ребенка	21

НАШИ ЮБИЛЕИ 23

ПРОГРЕСС В ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

<i>Дж. Кавалло</i>	
Необходимость включения подростков и молодых взрослых, страдающих раком, в процесс планирования их терапии	25

ПОСТЕР

Официальное объявление о Конгрессе SIOP Asia	28
Возможности дистанционного образования	30
Круглый стол «Роль питания в реабилитации детей с тяжелыми заболеваниями»	32
Резолюция круглого стола	33

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская, Н.И. Тапильская, Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторovich, Л.И. Шац, Э.Д. Чавпецова</i>	
Возможности применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у девочек пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями	34
<i>А.А. Винокуров, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцева</i>	
Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения	42

FROM EDITION

Accession of president NSPHO A.G. Rumyantsev	8
<i>Joachim Schütz</i>	
At the pediatric hematology-oncology bright prospects.....	9

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

IX Raisa Gorbacheva Memorial Meeting Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cellular therapy	12
X Annual Congress of the Russian Association of perinatal medicine specialists “Modern perinatology: organization, technology, quality”	13
Conference of the European Society for Clinical Cell Analysis	14
VI Russian Pediatric Oncology Congress	15
47 th Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) the eyes of employees Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev	15
III Interregional Scientific and Practical Conference “Diagnosis and treatment of anemia in the XXI century” ..	17
VII Congress of Pediatricians of CIS	17
FDA approved for use in the USA vaccine MabVax	17
Academic workshop in Yakutsk on the “Far Regions” program: close cooperation	18
Academic workshop in Krasnodar on the “Far Regions” program: the development of successful model	18

PROGRESS IN PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY IN THE 21ST CENTURY

<i>J. Cavallo</i>	
The Importance of Including Adolescents and Young Adults With Cancer in Their Advance Care Planning. . .	25

POSTER

Announcement of the 10 th SIOP Asia Congressoperation	28
Features of distance education	30
Round table “The role of nutrition in the rehabilitation of children with serious illnesses”	32
Resolution of the round table	33

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

<i>M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, A.S. Lisyanskaya, N.I. Tapilskaya, G.G. Radulesku, T.D. Viktorovich, L.I. Shats, E.D. Chavpetsova</i>	
Possible applications analogues of gonadotropin-releasing hormone puberty in girls with cancer	34
<i>A.A. Vinokurov, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev</i>	
Prevention of male infertility in the treatment of tumors. Problems and solutions	42

А.Н. Чернов, Н.Н. Яцков, В.В. Скакун

Исследование чувствительности клеток интракраниальных неоплазий к химиопрепаратам 51

А.Е. Хаин, Н.С. Никольская, Е.А. Стефаненко, Н.В. Клипина

Информационные потребности пациентов подросткового возраста и их родителей на стационарном этапе лечения в детской онкологии-гематологии. 58

С.В. Шариков

Создание образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений 65

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

Г.И. Серик, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Д.В. Давыдов, Н.С. Грачёв, С.Р. Варфоломеева

Организационные аспекты лечения ретинобластомы у детей в Российской Федерации на основе анкетирования региональных центров детской гематологии-онкологии 74

Ж.Б. Шеховцова

Как это работает? Группа Eurocord 77

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Н.В. Мякова, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) 79

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.В. Федорова

Дифференциальный диагноз нейробластомы и опухоли Вильмса: клиническое наблюдение и обзор литературы. 91

А.М. Сулейманова

Трудности дифференциальной диагностики образований печени у детей раннего возраста на примере метастатической формы нейробластомы (4S стадии): описание клинического случая. 98

А.Н. Чижкова

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных 104

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.С. Бурмистров, А.В. Филин, А.В. Метелин, А.В. Семенков, И.А. Ушакова, Т.Н. Галян, Е.Ю. Крыжановская, М.М. Морозова, О.В. Казакова, Н.А. Коротеева

Поликистозная билиарная гамартома печени у ребенка: клиническое наблюдение. 108

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ И ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

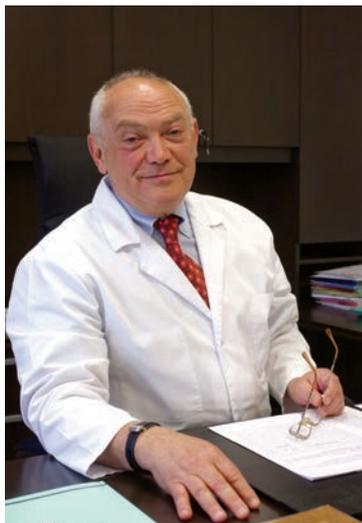
А.Ф. Карелин, Т.В. Степанова, Н.Б. Юдина

К 25-летию Воронежского областного детского онкогематологического центра 111

НАША ИСТОРИЯ 114

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА 2016 г. 116

<i>A.N. Chernov, N.N. Yatskov, V.V. Skakun</i> Research of the intracranial neoplasia cell sensitivity to chemotherapy drugs	51
<i>A.E. Khain, N.S. Nikolskaya, E.A. Stefanenko, N.V. Klipinina</i> The information needs of adolescent patients and their parents to inpatient treatment in pediatric oncology-hematology	58
<i>S.V. Sharikov</i> Creating a learning environment for the children in long-term care in hospitals of medical facilities	65
PROBLEMS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY	
<i>G.I. Serik, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, D.V. Davydov, N.S. Grachev, S.R. Varfolomeeva</i> Organizational aspects of the treatment of retinoblastoma in children in the Russian Federation on the basis of survey of regional centers of pediatric hematology-oncology	74
<i>Zh.B. Shekhovtsova</i> How it works? Group Eurocord	77
CLINICAL GUIDELINES	
<i>N.V. Myakova, A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev</i> Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma (Lymphogranulomatosis).	79
CLINICAL CASES	
<i>D.V. Fedorova</i> The differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor: a clinical observation and review of the literature	91
<i>A.M. Suleymanova</i> Difficulties of differential diagnosis of liver tumors in young children by the example of metastatic neuroblastoma (4S stage): case report	98
<i>A.N. Chizhkova</i> The differential diagnosis of thrombocytopenia in neonates	104
CASE STUDY	
<i>D.S. Burmistrov, A.V. Filin, A.V. Metelin, A.V. Semenov, I.A. Ushakova, T.N. Galyan, Ye.Yu. Kryzhanovskaya, M.M. Morozova, O.V. Kazakova, N.A. Koroteeva</i> Multicystic biliary hamartoma of the liver in child: case report.	108
REGIONAL PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY CENTERS AND DEPARTMENTS	
<i>A.F. Karelin, T.V. Stepanova, N.B. Yudina</i> By the 25 th anniversary of the Voronezh Regional Children's Oncohematology Center	111
OUR HISTORY	114
PLAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL EVENTS IN THE FIELD OF CHILDREN HEMATOLOGY-ONCOLOGY IN THE RUSSIAN FEDERATION 2016	116



Дорогие друзья!

Вы держите в руках очередной номер «Российского журнала детской гематологии и онкологии» (РЖДГО), который посвящен вопросам гематологии-онкологии у подростков и молодых взрослых.

В последние годы большое внимание приковано к диагностике, лечению и реабилитации пациентов этой возрастной группы. Это касается не только нашей страны, во всем мире проблема лечения подростков и молодых взрослых стоит очень остро. Как лечить больного — по педиатрическим протоколам? Или по протоколу для взрослых пациентов? Принципиальная разница состоит в целях лечения. Если задача детской гематологии-онкологии — это излечение больного, то для взрослых — продление жизни, т. е. фактически лечение длительно протекающего хронического заболевания.

Этот выбор всегда сложный и зачастую болезненный. Подбор программы терапии заключается в выборе ее эффективности и токсичности. Больной должен быть готов не только к агрессивному лечению, но и выдерживать все, порой очень жесткие, правила санитарно-эпидемического

режима. Таким образом, лечение данной группы больных — это обоюдоострая проблема как для врача, так и для пациента.

Именно этим вопросам и будут посвящены сразу два номера РЖДГО. Таким образом, подход к терапии становится действительно мультидисциплинарным. Это показано в текущем номере издания, где помимо медицинских вопросов раскрываются и социальные — обучение в больничных стенах, психологическая помощь и многое другое. Интереснейшие материалы представлены по материалам беседы с лидерами в этой области — Й. Шуцем и К. Федтнером.

Трибуна для обмена мнениями и опытом всегда предоставлена вам, дорогие коллеги и читатели! Тема подростковой гематологии-онкологии необъятна, и мы ждем ваших отзывов и комментариев, для того чтобы понимать, как продолжать наш разговор.

В 2016 г. хочу пожелать всем вам новых свершений, высокой активности и творческого успеха!

*Всегда Ваш,
А.Г. Румянцев*

ЙОАХИМ ШУЦ: «У ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ БЛЕСТЯЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ»



В конце сентября ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с визитом посетил Йоахим Шуц, который является руководителем Секции изучения влияния окружающей среды и радиации Международного агентства по изучению рака (МАИР) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Йоахим Шуц специализируется на изучении популяционных данных по эпидемиологии злокачественных новообразований (ЗНО). Сегодня под его руководством реализуются такие проекты, как изучение эпидемиологических основ развития рака яичек; заболеваний, связанных с длительным воздействием асбеста или электромагнитного поля; радиации.

В рамках своего визита Йоахим Шуц провел встречи с руководством ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – генеральным директором, президентом НОДГО, академиком РАН, проф. А.Г. Румянцевым и медицинским директором проф. Г.А. Новичковой, где были намечены планы развития взаимодействия. Й. Шуц прочитал лекцию по эпидемиологии рака и влиянию радиации на организм. Йоахим любезно согласился ответить на вопросы нашего журнала. Представляем вам интервью.

— *Спасибо за то, что согласились дать интервью. Это большая честь для нас. В мае 2015 г. в рамках заседания ВОЗ прошла специальная сессия по детской онкологии. Это был первый случай, когда детской онкологии уделили столько внимания. Почему, по Вашему мнению, сегодня к теме детской онкологии проявляет такой интерес ВОЗ?*

— Это действительно показывает большое внимание к детскому раку. Конечно, как мы знаем, сегодня детский рак не так распространен в сравнении с другими заболеваниями у детей или опухолями у взрослых. Есть риск упустить отдельные моменты при организации ранней диагностики или в деле его профилактики. Детский рак является частью большой группы так называемых неинфекционных заболеваний, которая включает в себя все виды ЗНО, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, диабет. Сегодня мы многого добились в деле лечения детского рака. Глядя на показатели выживаемости по всему миру, и в особенности при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) (во многих странах мы видим цифры более 90 %), мы видим большой успех в деле лечения еще недавно фатальных заболеваний, в том числе и в России. Однако если Вы посмотрите на Африку и Восточную Азию, то там выживаемость при ЗНО у детей не превышает 50 %. И, делаясь технологиями с этими странами, мы можем улучшить эти показатели и спасти

больше жизней. Улучшение выживаемости при ЗНО у детей – важная тема для ВОЗ.

— *Что, по Вашему мнению, мы можем сделать для улучшения результатов лечения детского рака как во всем в мире, так и в развивающихся странах?*

— Нам следует сделать 3 вещи. Прежде всего, нам необходимо лучше знать картину заболеваемости в мире. Ежегодно регистрируется около 160 000 новых случаев детских онкологических заболеваний, но я считаю, что это недооцененная картина. Кроме того, сегодня в развивающихся странах выявление ЗНО у детей недостаточно эффективно, как и меры по их предупреждению. Есть мнение, что сегодня рак развивается и вследствие современных условий жизни, что более актуально для развитых стран. Мы думаем, что происходит значительный недоучет случаев гематологических и онкологических заболеваний у детей в развивающихся странах. Если мы учтем, что случаев детского рака в развивающихся странах гораздо больше, чем принято считать, это даст новое понимание причин развития данных заболеваний у детей. Второе – это образование, которое крайне важно, так как это позволяет улучшить результаты лечения. Если Вы работаете в маленькой клинике и видите лишь несколько случаев в год, трудно получить достаточный опыт. Для решения этой проблемы должны формироваться образовательные центры и экспертные группы. И третья

позиция, которая, по моему мнению, является самой важной, связана с тем, что не все подходы к терапии в развитых странах могут применяться в странах развивающихся — адаптация протоколов позволит добиться лучшей выживаемости в странах с лимитированными ресурсами.

— *Вы являетесь руководителем секции радиации и окружающей среды МАИР ВОЗ. Какие цели ставит ваше подразделение?*

— Моя секция работает в области изучения влияния окружающей среды и радиации на развитие рака, а также роли вредных привычек в появлении онкологических заболеваний. В своей работе мы показали, что за треть, а может и половину случаев, несут ответственность окружающие нас условия, однако для остальных случаев рака такую зависимость установить не удастся. Таким образом, наша основная задача — поиск причин развития рака в условиях окружающей среды и радиационных воздействий. Как я говорил ранее, не все случаи связаны с влиянием внешних факторов. Это объясняется тем, что, даже зная о влиянии окружающих условий на запуск онкологического процесса, мы не можем оценить этот риск в полной мере, у нас нет конкретной шкалы. В качестве примера можно привести воздействие радиации. Мы знаем, что радиация вызывает рак, но то как воздействуют на организм ее низкие дозы до сих пор достоверно неизвестно — не существует объективной шкалы оценки этого риска. И если получится найти такой механизм оценки, мы сможем сказать, связаны ли эпизоды онкологических заболеваний с воздействием радиации или нет. Другим примером является воздействие иных вредных условий, окружающих нас, — например, наличие на рабочем месте асбеста и пестицидов, которые могут при определенных концентрациях способствовать развитию рака. Сегодня приоритетом в работе нашей секции является вовлечение в работу развивающихся стран — это связано с тем, что в условиях ограниченных ресурсов гораздо хуже обстоит ситуация с защитной экипировкой, очисткой загрязнений и других мер по защите людей от вредных воздействий, в том числе и на рабочем месте. И сегодня в таких регионах, как Африка, необходимо прикладывать большие усилия, чтобы начать эту работу: требуется построение инфраструктуры, инициация исследований и многое другое.

— *Какие исследования в области детской онкологии Вы бы рекомендовали выполнить для расширения наших знаний о причинах возникновения детского рака?*

— Большое число исследований, которые были запущены в конце 80-х, начале 90-х годов XX века, показывают определенное влияние образа жизни родителей, их работы и иных факторов (в том числе и радиации) на развитие рака у детей. Одним из факторов сегодня являются электромагнитные поля.

И даже после 25 лет исследований мы не можем выделить ведущий фактор. Говоря о названных выше причинах, таких как курение родителей, их условия работы, воздействие радиации, электромагнитного поля, можно утверждать, что все эти факторы имеют лишь ограниченное влияние на развитие детских онкологических заболеваний. Сегодня требуются исследования, которые будут вовлекать не только Европу и Северную Америку, но и все страны мира для нахождения генетических и иных предрасполагающих факторов. Одним из исследований, которые мне хотелось бы выделить, является изучение зависимости развития лейкемии у детей и наличие предшествующей инфекции, но даже в нем нет прорывных данных в последние годы. Поэтому у ученых еще есть возможность сделать открытие в области изучения рака. И именно у детской гематологии-онкологии блестящие перспективы в этом плане.

— *В ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева работает группа по изучению эмбриональных опухолей (руководитель — проф. С.Р. Варфоломеева) и одним из направлений ее работы является изучение предрасполагающих генетических родительских факторов в развитии детского рака. Что, по Вашему мнению, сегодня является основным? Генетические факторы? Или их общее влияние с окружающей средой?*

— Это очень важная часть работы и очень хорошо, что она в вашем Центре ведется, ведь одна только эпидемиология не может дать ответы на все вопросы. Мы знаем, что имеются определенные генетические аномалии, которые приводят к развитию онкологических заболеваний у детей, но для развития большинства таких недугов требуется комбинация генетических предрасполагающих факторов и последующей их реализации из-за воздействия окружающей среды. Современные исследования в этом направлении показывают, что требуется дальнейшая совместная работа для определения всего пути от предрасположенности до реализации патологического процесса. Одним из примеров такой ситуации можно назвать ОЛЛ у детей. Сегодня существует гипотеза, что большинство случаев ОЛЛ является комбинацией первичной генетической мутации (которая могла случиться еще до беременности) и повторной мутации, произошедшей уже у конкретного ребенка. Это означает, что у большей части детей никогда не разовьется заболевание, а кто-то заболеет. И, конечно, в этом отношении ОЛЛ является отличной «мишенью» для профилактики, а в будущем — для так называемой превентивной терапии ОЛЛ у детей. Повторюсь, что это та область науки, которая требует продолжения работы и привлечения лучших умов.

— *Какие перспективные опции терапии, которые могут появиться в ближайшее время, Вы могли бы назвать? Какие новые препараты появятся в ближайшее время?*

— Для меня это достаточно сложный вопрос, потому как МАИР не занимается непосредственно разработкой терапевтических подходов для лечения рака. Мы не ассоциированы ни с одной из клиник, поэтому наша основная задача — это анализ данных по эффективности лечения по всему миру. Если в одном месте были достигнуты успехи в лечении, эти успешные методы могут быть транслированы на другие регионы как можно быстрее.

— *Возвращаясь к вопросу о профилактике. Сегодня в нашей стране все большее внимание уделяется лечению и профилактике рака у подростков и молодых взрослых. Почему эта группа стала так важна в последние годы, и какие новые данные есть по этому вопросу? В чем отличия данной группы пациентов от взрослых и детей? Какие особые меры профилактики и лечения могут применяться для этих больных?*

— Я могу согласиться с тем, что эта группа пациентов действительно очень важна, уровень их заболеваемости отличен как от детей, так и от взрослых. В данном случае есть большие различия не только в причинах развития, но и в характере заболевания. Нельзя сравнивать опухоль головного мозга у взрослого, юноши и ребенка. Это разные заболевания с различными подходами к лечению и предрасполагающими факторами. Сегодня необходимо определить ответственного за их лечение. Кроме того, есть несколько видов онкологических заболеваний, которые специфичны для этой возрастной группы. Например, рак яичек, который крайне характерен для мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Именно пациенты этой возрастной группы требуют все больше внимания, так как необходима организация международных исследований для получения как можно большего объема данных.

— *Что касается лечения этих пациентов: какие протоколы, по Вашему мнению, мы должны использовать?*

«Взрослые» или адаптированные «детские»? Опыт по успешному использованию «детских» протоколов, например, есть у группы Москва–Берлин (руководитель — проф. А.И. Карачунский).

— Я полностью доверяю врачам группы и поддерживаю эту работу. Первые результаты достаточно обнадеживающие и я согласен, что подход по применению «детских» протоколов у подростков и молодых взрослых может использоваться.

— *Читателями нашего журнала являются молодые детские гематологи-онкологи. Какие советы Вы могли бы дать молодым коллегам и всему профессиональному сообществу?*

— Я уверен, что молодые врачи должны принимать активное участие в жизни профессионального сообщества, ведь оно помогает маленьким пациентам выжить, иначе они могут потерять целую непрожитую жизнь. И даже если число заболевших не так велико, мы понимаем, что все равно это потерянные жизни. Такая работа является очень благодарной для сохранения будущего наших детей. Мы не должны отступать в постоянной работе по улучшению результатов и достижению успеха. Результаты сегодня гораздо лучше, но впереди еще много работы, ведь группа выживших пациентов становится все больше и мы должны оценивать поздние эффекты, что также требует улучшения схем терапии. В будущем (принимая во внимание генетические факторы и условия окружающей среды) мы, надеюсь, сможем найти способы первичной профилактики рака, но это потребует большой работы не только от врачей у постели пациента, но и от ученых в лабораториях, организаторов здравоохранения и специалистов в области изучения эпидемиологии рака. Впереди много работы! А я хочу от имени всех детей поблагодарить детских гематологов и онкологов за их работу!

— *Спасибо!*

IX Международный симпозиум по трансплантации гемопэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии памяти Р.М. Горбачевой

18–20 сентября 2015 г. в Сочи состоялся IX Международный симпозиум по трансплантации гемопэтических стволовых клеток (ТГСК), генной и клеточной терапии памяти Р.М. Горбачевой. В рамках мероприятия состоялись выступления лидеров трансплантации из Европы и России.

Открыл симпозиум проф. Б.В. Афанасьев. Состоялись лекции членов НОДГО – А.А. Масчана, Г.А. Новичковой, Г.Г. Солоповой, Д.Н. Балашова.

Особо необходимо отметить симпозиум, посвященный вопросам ТГСК у детей, на котором своим мнением делились лидеры направления – проф. О.В. Алейникова, проф. А.А. Масчан, проф. Б.В. Афанасьев. Состоялись лекции М.А. Масчана, К.И. Киргизова, О.В. Паиной. И.В. Парамонов представил доклад о развитии донорства костного мозга в России. Симпозиум наметил пути улучшения результатов терапии в России и странах СНГ за счет снижения числа осложнений, улучшения организационной составляющей и оптимизации издержек.

В рамках 2-го и 3-го дня симпозиума состоялись выступления лидеров направления, среди которых президент Европейской группы трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow

Transplantation – EBMT) в 2010–2015 гг. проф. А. Мадригал (Великобритания), проф. Т. Бюхнер (Германия) и др.

В рамках мероприятия работал стенд НОДГО, на котором можно было подать заявление на вступление в члены Общества, подписаться на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» и получить информацию по Конгрессу SIOP Asia – 2016, который пройдет в Москве.



Х Ежегодный конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество»

28–29 сентября 2015 г. в Москве состоялся Х Ежегодный конгресс Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», в котором активное участие принимали члены НОДГО, врачи детские гематологи-онкологи и иммунологи.

В рамках Конгресса состоялось сразу несколько симпозиумов, которые вызвали большой интерес у сообщества специалистов перинатальной медицины. В рамках симпозиума «Неонатальная онкология» (председатели: проф. С.Р. Варфоломеева, к.м.н. Д.Ю. Качанов) свои доклады представили Т.В. Шаманская, Г.М. Муфтахова, М.В. Телешова, Л.Л. Панкратьева.

Симпозиум по первичным иммунодефицитам (председатель проф. А.Ю. Щербина) был представлен докладами Н.Б. Кузьменко, И.Н. Смирновой,

Ю.А. Родиной, Е.В. Дерипапы, А.Л. Козловой, С.А. Дибировой. Не меньший интерес вызвал симпозиум по вопросам гематологии в практике врача-перинатолога (председатели: проф. Н.С. Сметанина, проф. В.М. Чернов).

Одним из ярких и долгожданных событий стало вручение премии в области перинатологии «Первые лица», где в номинации «Технология года» (подноминация «В области ранней диагностики врожденных патологий») победу одержали специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с работой «Методы оценки степени тяжести и современные методы ведения пациентов с жизнеугрожающими симптомами при 4S стадии нейробластомы». Премию получали проф. С.Р. Варфоломеева, к.м.н. К.В. Добренъков и Г.М. Муфтахова.

На вопросы нашего корреспондента любезно согласилась ответить лауреат премии в области перинатологии «Первые лица» Г.М. Муфтахова.

— *Уважаемая Гузель Маратовна! Позвольте поздравить Вас с присуждением премии, и спросить, какие чувства Вы сейчас испытываете?*

— Хочу поблагодарить коллег-врачей перинатальной медицины за высокую оценку нашего скромного труда. Отмечена работа большой группы ученых и врачей под руководством академика РАН А.Г. Румянцева, который вдохнул в нас страсть к знаниям, научному поиску. Спасибо медицинскому директору ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Г.А. Новичковой за ее смелость и бескорыстное служение детям. Я учусь у своих учителей не только профессии, но и многим человеческим качествам и жизненным принципам.

— *Что Вы можете пожелать своим коллегам — номинантам премии?*

— Совершенствовать свои профессиональные навыки и стремиться к достижениям лучших результатов в лечении детей.



Конференция Европейского общества клинического анализа клеток

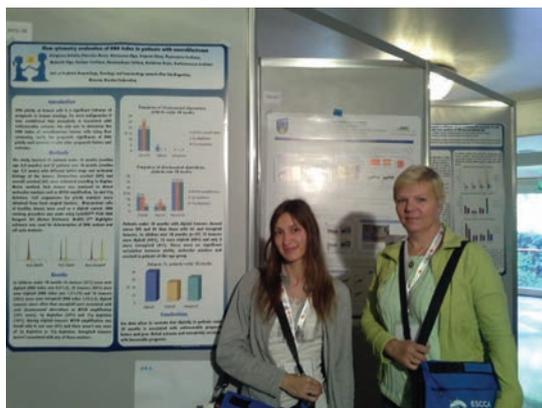
С 30 сентября по 2 октября 2015 г. на Сицилии (Италия) состоялась конференция Европейского общества клинического анализа клеток (European Society for Clinical Cell Analysis – ESCCA). ESCCA является научным обществом, основанным для реализации программ и деятельности Европейской рабочей группы клинического анализа клеток (European Working Group on Clinical Cell Analysis – EWGCCA).

EWGCCA была образована в 1996 г. для того, чтобы установить сотрудничество между 16 европейскими центрами в области проточной цитометрии. Конференция ESCCA является большим событием для специалистов в области цитометрии. И служит поводом не только для обмена опытом, но помогает получить новые знания в области онкологии и клеточной биологии, гематологии, иммунологии. ESCCA является платформой для обмена информацией между специалистами в области проточной цитометрии, служит хорошим посылом для поиска новых перспектив сотрудничества и взаимодействия.

Мероприятие в этом году включало в себя 11-й Европейский курс по клинической цитометрии и 15-ю Европейскую конференцию в области клинического анализа клеток. Пленарные заседания с участием известных экспертов чередовались с учебными курсами и представлением устных докладов и постерных презентаций специалистов в области гематологии, онкологии и иммунологии из разных стран. Большое количество докладов было посвящено оценке минимальной остаточной болезни при различных гематологических/онкологических заболеваниях (острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, множественная миелома). На конференции были представлены новые методы и возможности в диагностике различных заболеваний. Большой интерес вызвала презентация фирмы IQ Products, показавшая возможность быстрого (за 1,5–

2 ч) и точного (чувствительность 0,02 % фетальных клеток в крови матери) определения с помощью проточной цитометрии в периферической крови матери эритроцитов плода, что может быть использовано в диагностике наследственных заболеваний (талассемия, серповидноклеточная анемия, различные гемоглобинопатии) на ранних стадиях развития ребенка.

Специалисты ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (клинико-диагностическая лаборатория – руководитель к.м.н. С.А. Плясунова, лаборатория физиологии и патологии стволовых клеток – руководитель д.б.н. Е.Ю. Осипова, Н.А. Хрипкова и др.) впервые приняли участие в международной конференции столь высокого уровня. Темой устного доклада, вызвавшего большой интерес аудитории, послужило определение субпопуляций лимфоцитов недоношенных новорожденных, родившихся на разных сроках гестации. Также совместно с сотрудниками отделения клинической онкологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был сделан постерный доклад «Определение ДНК-индекса методом проточной цитометрии у пациентов с нейробластомой». Данная презентация не только подтвердила важность мультидисциплинарного взаимодействия в области изучения и лечения различных опухолей, но и представила первые результаты работы научной группы по изучению и лечению опухолей симпатической нервной системы (нейробластомы) в оценке влияния индекса ДНК на прогноз заболевания. Проведенное исследование показало, что в настоящее время, несмотря на использование различных молекулярно-биологических маркеров для оценки влияния на прогноз заболевания, индекс ДНК является важным предиктором прогноза в группе пациентов с нейробластомой в возрасте младше 18 месяцев. Работа в этой области будет продолжаться.



Сотрудники лаборатории физиологии и патологии стволовых клеток ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Н.А. Хрипкова и Е.Ю. Осипова на постерной сессии ESCCA 2015



Выступление Н.А. Хрипковой на конференции ESCCA 2015

VI Съезд детских онкологов России

1–3 октября 2015 г. в Москве состоялся VI Съезд детских онкологов России, в котором активное участие принимали члены НОДГО – врачи детские гематологи-онкологи. На съезде обсуждались вопросы патогенетической и сопроводительной терапии в детской онкологии.

Съезд проходил под руководством президента Российского общества детских онкологов (РОДО) академика РАН В.Г. Полякова с участием президента НОДГО академика РАН А.Г. Румянцева, исполнительного директора НОДГО профессора С.Р. Варфоломеевой и ответственного секретаря НОДГО к.м.н. К.И. Киргизова.



47-й Конгресс Международного общества детских онкологов (SIOP) глазами сотрудников ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

8–11 октября 2015 г. в Кейптауне (Южно-Африканская Республика) состоялась 47-й Конгресс Международного общества детских онкологов (*International Society of Paediatric Oncology – SIOP*). В работе Конгресса приняли участие 1432 делегата из 95 стран мира.

Как и во время предыдущих конгрессов SIOP, помимо основной научной программы были организованы специальные образовательные сессии, сессии для молодых ученых, заседания Международного общества детских хирургов-онкологов (*International Society of Paediatric Surgical Oncology – IPSO*) и Общества детских лучевых терапевтов (*Paediatric Radiation Oncology Society – PROS*). Отдельное внимание было уделено вопросам сестринского ухода за пациентами с онкологическими и гематологическими заболеваниями, а также встречам родительских организаций из различных стран мира.

Президент SIOP Дж. Перилонго (Падуа, Италия) в своем приветственном обращении к делегатам Конгресса особо подчеркнул, что ежегодные встречи сообщества являются не просто научным форумом, на котором можно получить представление о современных достижениях детской гематологии-онкологии, но и местом, где врачи самых разных специальностей встречаются, чтобы продемонстрировать свою решимость в борьбе с катастрофическими болезнями у детей, позволяя рассматривать SIOP как уникальное мировое сообщество.

Особенностью данного Конгресса явилось повышенное внимание к проблемам молодых ученых. В структуре SIOP в 2014 г. был создан специальный комитет, посвященный молодым исследователям (*SIOP Young Investigators Network – SIOP YI-NET*), который в настоящий момент объединяет 11 исследователей из 5 стран. В рамках Конгресса в Кейптауне были организованы специальные сессии, во время которых молодые исследователи могли познакомиться с принципами подготовки научных публикаций и выступлений, правилами написания исследовательских протоколов.

В ходе традиционных встреч с экспертами в области детской гематологии-онкологии участники Конгресса смогли обсудить вопросы проведения терапии у пациентов с местно-распространенными формами нейробластомы, различными вариантами сарком мягких тканей. В центре внимания были проблемы лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом и остеонекрозами, обусловленными терапией злокачественных новообразований (ЗНО).

Сессии, организованные IPSO, были посвящены вопросам оказания хирургической помощи пациентам с различными видами солидных новообразований, включая опухоли почек, саркомы мягких тканей и редкие опухоли. Отдельного внимания заслуживает сессия, в ходе которой обсуждалось современное состояние проблемы развития эндоскопической хирургии в детской онкологии. Международными экспертами в дан-

ном вопросе, в частности Й. Фуксом (Тюбинген, Германия), было подчеркнуто, что, несмотря на широкое внедрение данных методик, их применение требует высокого профессионального уровня от оперирующего хирурга.

Заседания PROS охватывали огромное количество вопросов — от внедрения новых методик лучевой терапии в практику детской онкологии до оценки поздних эффектов у пациентов с опухолями центральной нервной системы. Следует обратить внимание, что отдельные заседания как IPSO, так и PROS, были ориентированы на организацию междисциплинарного взаимодействия при лечении солидных опухолей у детей. На примере сарком мягких тканей было убедительно продемонстрировано, что обеспечение своевременного и адекватного локального контроля требует детального обсуждения каждого пациента совместно детским онкологом, детским хирургом и лучевым терапевтом.

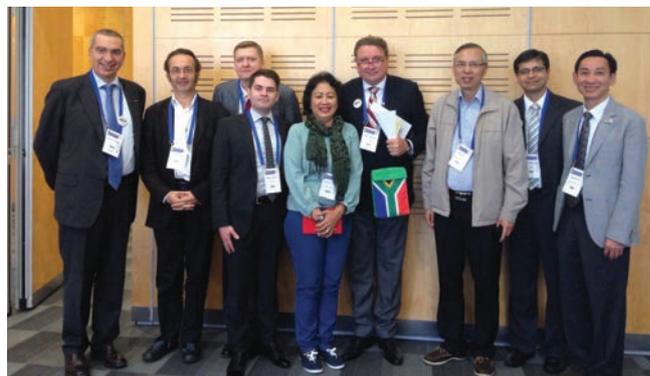
Программа Конгресса была насыщена как пленарными сессиями, так и лекциями ведущих специалистов в области детской гематологии и онкологии. В ходе мероприятия было представлено 245 докладов и 8 лекций экспертов международного уровня. Одним из интереснейших событий Конгресса явилось выступление С. Группа из Детского госпиталя Филадельфии (США), посвященное развитию иммунотерапии в лечении ЗНО у детей. На примере терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза с применением Т-лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами было убедительно продемонстрировано, что иммунотерапия может привести к революционным изменениям в лечении целого ряда ЗНО.

Говоря о Конгрессе в Кейптауне, нельзя не упомянуть о событии, которое может оказать влияние на развитие всей детской онкологии-гематологии в мире. Речь идет об активном участии в работе Конгресса сотрудников Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая помощника генерального директора по инфекционным болезням и психическому здоровью О.П. Честнова (Женева, Швейцария). В своем выступлении он подчеркнул важность обеспечения доступности качественной медицинской помощи детям в различных регионах мира, и в первую очередь, необходимость улучшения доступности помощи в странах с низким уровнем экономического развития. От лица ВОЗ О.П. Честнов гарантировал обеспечить

поддержку начинаниям SIOP в вопросе трансляции технологий эффективного лечения в странах с низким уровнем экономического развития.

Российская Федерация на Конгрессе была представлена членами Национального общества детских гематологов, онкологов России (НОДГО), специалистами различных научных и лечебных учреждений. Сотрудниками Центра детской гематологии и онкологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбург были доложены результаты исследований при нейробластоме и острых лейкозах у детей. Врачи Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) представили результаты исследований в области редких сарком мягких тканей, гепатобластомы и нейробластомы. Помимо участия в научной программе Конгресса сотрудниками ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева К.И. Киргизовым и Д.Ю. Качановым были проведены рабочие встречи в рамках подготовки 10-го Конгресса азиатского подразделения SIOP (SIOP Asia — 2016) с президентом SIOP Дж. Перилонго, континентальным президентом SIOP в Азии Ч.-К. Ли (Гонконг) и помощником генерального директора ВОЗ по инфекционным болезням и психическому здоровью О.П. Честновым.

Следующий конгресс SIOP пройдет в октябре 2016 г. в Дублине (Ирландия).



В рамках Конгресса SIOP — 2015 состоялась встреча, посвященная организации Конгресса SIOP Asia — 2016, который состоится в Москве. Встреча прошла с участием президента SIOP проф. Дж. Перилонго, вице-президента SIOP Ф. Доца, президента SIOP Asia проф. Ч.-К. Ли, президента ССИ Б. Пау и помощника генерального директора ВОЗ О.П. Честнова

III Межрегиональная научно-практическая конференция «Диагностика и лечение анемий в XXI веке»

15–17 октября 2015 г. в Рязани состоялась III Межрегиональная научно-практическая конференция «Диагностика и лечение анемий в XXI веке».

Конференция проходила в стенах Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (РязГМУ) и была организована благодаря усилиям Научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НКЦ ДГОИ) РязГМУ, Министерства здравоохранения Рязанской области, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и НКО «Ассоциация врачей-гематологов». Председателями организационного комитета стали академик РАН А.Г. Румянцев и д.м.н. Р.Е. Калинин.

Конференция стартовала с приветственных слов ректора РязГМУ Р.Е. Калинина и директора НКЦ ДГОИ РязГМУ В.Г. Демихова. В первом пленарном заседании состоялись сообщения проф. С.Р. Варфоломеевой, проф. В.М. Чернова и к.м.н. К.И. Киргизова.

Далее в программе прозвучали лекции лидеров направления лечения незлокачественных заболеваний — проф. Н.С. Сметаниной, проф. Е.В. Жуковской, проф. В.М. Чернова, проф. К.И. Пшеничной, проф. Е.В. Полевиченко, проф. В.Г. Демихова, Г.С. Овсянниковой и др.



VII Съезд педиатров стран СНГ

23–24 октября 2015 г. в Сочи состоялся VII Съезд педиатров стран СНГ, на который съехались представители более 10 стран содружества и дальнего зарубежья.

В программе Съезда обсуждались самые актуальные вопросы патогенетической терапии, питания и развития ребенка. Одними из наиболее интересных пунктов программы стали лекция академика РАН А.Г. Румянцева и симпозиум по детской гематологии-онкологии, на котором выступили лидеры направления — академик РАН Н.Н. Володин, проф. Г.А. Новичкова, проф. С.Р. Варфоломеева, проф. Н.С. Сметанина, проф. А.Ю. Щербина, к.м.н. Н.С. Грачёв, к.м.н. К.И. Киргизов.



FDA разрешило к применению в США вакцины MabVax

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) разрешило к применению в США вакцины **MabVax** в качестве орфанного препарата с терапевтической целью для лечения рецидивов или прогрессирующих форм нейробластомы (НБ) у пациентов группы высокого риска, достигших ремиссии или имеющих минимальную остаточную болезнь (МОБ) после проведенного лечения. Бивалентная вакцина предназначена для выработки таргетного иммунного ответа к двум наиболее часто встречающимся антигенам клеток НБ — GD2 и GD3.

Результаты недавно опубликованного в журнале *Clinical Cancer Research* исследования I фазы показали обнадеживающие результаты при использовании вакцины на небольшой когорте пациентов с рецидивом НБ¹. Выработка антител против GD2 и GD3 была отмечена у 12 из 15 пациентов, а исчезновение МОБ было задокументировано у 6 из 10 больных, у которых оценивался ответ.

¹Kushner B.H., Cheung I.Y., Modak S. et al. Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with-glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1375–82.

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Якутске: тесное сотрудничество

2–3 сентября 2015 г. в Якутске состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов республиканского здравоохранения. Семинар проходил на базе Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) – главный врач В.С. Петров, заведующая отделением детской гематологии – С.А. Кондратьева. В организации семинара принимали участие Министерство здравоохранения Республики Саха, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

В семинаре участвовали более 100 делегатов со всей Республики. Мероприятие привлекло внимание не только гематологов-онкологов и педиатров, но и врачей других специальностей, принимающих участие в лечении детских гематологических и онкологических заболеваний.

Традиционно семинар собрал ведущих лекторов в области детской гематологии-онкологии. Открыли семинар представители Министерства здравоохранения Республики Саха Л.И. Вербицкая и Д.А. Чичахов, а также проф. А.И. Карачунский.

В первый день семинара состоялись лекции по опухолям костей у детей (проф. А.И. Карачунский), педиатрическому сопровождению в детской гематологии-онкологии (проф. С.Р. Варфоломеева), о послед-

них достижениях в лечении злокачественных новообразований у детей (к.м.н. К.В. Добреньков) и организационных аспектах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (к.м.н. К.И. Киргизов).

Активное участие в семинаре принял Благотворительный фонд «Праздник жизни» (руководитель – А.Н. Атласова), состоялась встреча с родителями пациентов, на которой были обсуждены актуальные вопросы и проблемы.

Матери поделились своим горьким опытом преодоления болезни, а сотрудники фонда рассказали о своих успехах в совместной работе с врачами-детскими онкологами/гематологами, направленной на снижение травмирующего влияния болезни на жизнь семьи.

В программе 2-го 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 Республике Саха (Якутия). Наша цель неизменна – одинаково качественная помощь детям на всей территории Российской Федерации.





Комментарий ведущего научного сотрудника ФНЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, детского онколога Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) Константина Викторовича Добренькова:

Сегодня в Якутске -50°C . Когда мы были там в сентябре 2015 г., стояла теплая безветренная погода. Нас встречала земля, богатая традициями и легендами. Трудно представить себе, что спустя всего несколько месяцев вместо легкого ветерка на улице будут пронизывающий холод и сильный ветер, сбивающий с ног. И в этих тяжелых условиях продолжается не только обыденная жизнь города, но и борьба с детским раком. Врачи, медсестры, родители объединились против страшной болезни в желании победить смерть.

Для меня встреча на Якутской земле была особенно важной. Читая выписки больных, я не уставал удивляться грамотности и рациональности коллег. С какими бы сложными заболеваниями не сталкивалась команда под руководством С.А. Кондратьевой, они с честью выходят из любой ситуации. Поэтому информация, переданная в ходе семинара, организованного НОДГО, упала на подготовленную почву и вызвала живой отклик. Особого уважения заслуживает готовность специалистов из различных отдаленных районов приехать на семинар, несмотря на то, что для этого им пришлось преодолеть сотни километров на вертолетах. В целом семинар оставил чувство завершенности и за-

интересованности со стороны слушателей и участников.

Одной из самых интересных тем для обсуждения было участие регионального центра в мультицентровых исследованиях, в частности, по лечению нейробластом, гепатобластом и других злокачественных новообразований у детей. Обращает на себя внимание то, что в практику Республики Саха (Якутия) внедрен принцип мультицентрового подхода к терапии.

Пациенты получают основную, наиболее интенсивную часть терапии в нашем федеральном центре, затем направляются в Якутск для продолжения лечения. Это сотрудничество не дает сбоев, что свидетельствует о высоком качестве оказываемой специалистами помощи в регионе.

Большое внимание привлекли лекции профессора А.И. Карачунского, который поделился опытом лечения острого лимфатического лейкоза, опухолей костей, а также принял участие в обсуждении вопросов инфекционного контроля. Большой интерес вызвал круглый стол по организации нутритивной поддержки. Врачами были заданы вопросы, демонстрирующие хорошее знание предмета обсуждения. Были проконсультированы пациенты с наиболее сложными клиническими состояниями.

Нельзя не сказать теплых слов о фонде «Праздник жизни» под руководством А.Н. Атласовой, который много лет опекает детей с жизнеугрожающими заболеваниями. В ходе семинара были проведены встречи с родителями пациентов, активно участвующими в работе фонда. В ходе живой дискуссии удалось обсудить наиболее значимые вопросы общественной деятельности, посвященной помощи детям с онкологическими заболеваниями и их семьям.

Необыкновенно насыщенной и плодотворной получилась наша поездка. Спасибо тебе, Якутск. До новой встречи.

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Краснодаре: развитие успешной модели

21–22 октября 2015 г. в Краснодаре состоялся Окружной научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Южного (ЮФО) и Северо-Кавказского федеральных округов (СКФО). Семинар в подобном формате прошел уже во 2-й раз и, как оказалось позже, формат себя полностью оправдал. Мероприятие состоялось на базе Краснодарской краевой детской клинической больницы (ККДКБ). В его организации принимали участие администрация и Министерство здравоохранения Краснодарского края, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, ККДКБ и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Партнерами семинара стали компании MSD, Пфайзер, Алекссион, Астеллас, Бакстер, Нутриция и авиакомпания «ЮТэйр».

На церемонии открытия семинара присутствовали руководители здравоохранения Краснодарского края и ККДКБ. Состоялось вручение грамот лидерам детской гематологии ЮФО и СКФО. Доклады о помощи детям в округах представили В.В. Лебедев (Краснодар) и И.М. Юнусова (Махачкала). Со вступительным словом выступили академик РАН А.Г. Румянцев и начальник управления организации медицинской помощи женщинам и детям Министерства здравоохранения Краснодарского края Т.Н. Перепелкина.

В рамках семинара состоялись лекции и круглые столы при участии лидеров российской детской медицины – А.Г. Румянцева, Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, Д.Ю. Качанова, Н.С. Грачёва,

Г.Г. Солоповой, К.И. Киргизова. Программа была составлена как для врачей-педиатров, так и для детских гематологов-онкологов, хирургов и других специалистов, принимающих участие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Особо необходимо отметить лекцию С.В. Шарикова об образовательных технологиях в стационарах, которые являются неотъемлемой частью лечебного процесса в детской гематологии-онкологии.

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



**Комментарий заведующей
отделом инфекционного
контроля ФНКЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
к.м.н. Галины Геннадьевны
Солоповой:**

«В последние годы становится ясно, что успех в лечении детей с гематологическими, онкологическими, иммунологическими и другими тяжелыми заболе-

ваниями зависит от реализации мультидисциплинарного подхода в стационаре, т. е. от уровня взаимодействия врачей разного профиля.

Проведение подобных семинаров очень ценно, поскольку позволяет собрать в одном зале совершенно разных врачей: гематологов, онкологов, педиатров, хирургов, эпидемиологов и других специалистов, принимающих участие в лечении детей. Важно, что в рамках этого семинара в аудитории Краснодарской краевой детской клинической больницы было много студентов и молодых врачей, потому что в образовательной программе такой необходимый цикл, как «инфекционный контроль», отсутствует, а здесь мы смогли поделиться этими знаниями со всеми присутствующими».

Проблемы социальной реабилитации: интервью с мамой ребенка



Сегодня все больше внимания в нашей работе уделяется аспектам не только патогенетического лечения, но и сопроводительной терапии, реабилитации и социальной адаптации пациентов и самое главное их семей. Если вопросы терапии могут решаться на уровне профессионального сообщества, то социальные вопросы делают проблему детской гематологии-онкологии общественной. Как быть, если возникают вопросы на работе? Что делать, если необходима реабилитация? Эти и многие другие вопросы встают перед родителями.

Мама ребенка со злокачественным новообразованием, которая столкнулась с такими проблемами, согласилась дать интервью РЖДГиО.

— *Вера Юрьевна, спасибо большое, что согласились рассказать о том, что Вас беспокоит! Вы говорили, что на работе предвзято отнеслись к Вам из-за болезни ребенка?*

— Когда заболел ребенок, пришлось непрерывно в течение полугода находиться на больничном по уходу за ним. После того, как я вышла на работу, выяснилось, что сменился руководитель. При знакомстве с ним я сообщила ему о диагнозе своего ребенка и о том, что лечиться нам необходимо вдали от дома — отъезды возможны 1 раз в месяц. Он с пониманием отнесся к такой ситуации, но после первой же поездки в Якутск (семья проживает в г. Мирный, Республика Саха (Якутия)) на следующий курс химиотерапии, на работе начались трудности. Руководитель открыто выражал свое недовольство моим длительным нахождением на больничном листе из-за болезни ребенка, рекомендовал написать заявление на увольнение.

— *Был ли руководитель в курсе тяжести состояния ребенка, наличия инвалидности?*

— Да, всю информацию я до него донесла.

— *Возможно Вам предлагали другую должность с более удобным графиком работы?*

— К сожалению, нет. Было сразу объявлено, что это недопустимо. В итоге, чтобы я не потеряла рабочее место, на очередной курс лечения с ребенком поехал муж. Мне часто говорили, что если я постоянно беру больничный, меня надо уволить. Как объяснить коллегам, что болела не я, а ребенок? Члены коллектива или поддерживали руководство, или просто не обращали на проблему внимания.

— *Как дела обстоят сейчас? Сохраняются ли проблемы?*

— Сейчас, спустя 2 года, все стало спокойней и после 2 лет просьб и оправданий больничный лист дают

без затруднений, работаю на прежней должности. Но сейчас больно вспоминать, как однажды руководитель вызвал меня, кричал, чтобы я вообще не приходила на работу, уходила на пенсию. Я объясняла, что я прихожу работать, а не в гости лично к нему.

— *На какой должности Вы работаете?*

— Я работаю инспектором по исполнению административного законодательства.

— *А какие трудности у вас были со школой?*

— В республике детей принимают в школу строго по прописке. В нашем городе было несколько школ и наиболее близкая к нам не соответствовала прописке.



Администрация школы была готова нас принять, но просила разрешение от властей.

— **Вы обращались в какие-либо органы для получения этого разрешения?**

— Я обращалась в местный ГОРОНО в отдел муниципального образования, где мне сказали, что в первый класс ребенок идет строго в ту школу, к которой прикреплен по прописке.

— **Вы говорили им, что ребенок имеет инвалидность?**

— Да. Я рассказывала, что ребенок — инвалид, что проводилось оперативное лечение. Что школа, в которую ребенок распределен по прописке, находится далеко, ребенку тяжело преодолевать такие расстояния. Он ходит медленно, а еще необходимо перейти 2 дороги по пешеходному переходу. Мне порекомендовали подождать до 1 июля и если в той школе, куда мы хотим пойти, будет свободное место, то возможно нас возьмут.

— **Скажите, кто будет помогать ребенку добираться до школы?**

— Я думаю, мы постараемся справиться сами. Но очень хочется дать ребенку больше самостоятельности.

— **Вы говорили, что в школе нет пандуса?**

— Да, это в воскресной школе такое. Когда мы записывались в воскресную школу, нам официально не заявляли, но тихо говорили, что примут после полного выздоровления и когда начнет ходить. Нас захотели принять только в одной школе.

— **А в Санкт-Петербурге (где проходил этап терапии — прим. редактора)?**

— В Санкт-Петербурге в Научно-исследовательском детском ортопедическом институте им. Г.И. Турнера нас приняли без каких-либо проблем, мы направили заявку и нас пригласили. Нам ничего не пришлось ждать.

— **Часть лечения вы проходили в отделении Национального центра медицины в Якутске?**

— Да. В отделении детской онкологии замечательные врачи, всегда нас ждали и встречали.

— **Как обстоят дела с реабилитацией по месту жительства? С кем из специалистов по реабилитации занимается ребенок?**

— Мы сами занимаемся дома. На плановые осмотры приходим каждые полгода. Реабилитацию проходим в Санкт-Петербурге.

— **Были ли у Вас проблемы с получением квоты?**

— Нет. Мы с этим не сталкивались.

— **Есть ли у Вас пожелания и предложения для того, чтоб улучшить Вашу жизнь и жизнь родителей, которые столкнулись с такой проблемой после лечения?**

— Хочется пожелать главного — здоровья. Потому что проблемы, которые создают другие люди, не так тяжелы, как проблемы со здоровьем. Я это начала понимать, когда прошло какое-то время.

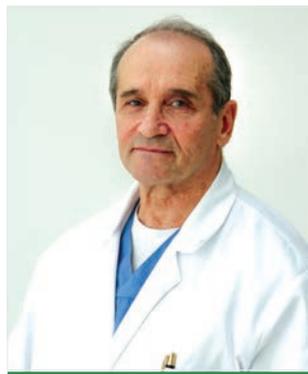


Комментарий д.м.н., профессора, заместителя директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главного редактора РЖДГО Варфоломеевой Светланы Рафаэлевны

Уважаемые коллеги!

Мы долго думали, размещать ли это интервью. За огромными усилиями врачей и родителей мы часто не замечаем, что в исходе лечения ребенка ждет не только выздоровление, но и серьезная длительная реабили-

тация, в которой должны, именно должны, а не могут, принимать участие все службы региона: социальные, медицинские, образовательные. В конце концов есть профсоюзные организации, трудовые инспекции, которые должны защищать интересы родителей больных детей. На мой взгляд, большая роль в защите интересов детей и их семей лежит на плечах уполномоченных по правам ребенка в регионах. Многие родители не хотят говорить об этих проблемах — страх, беспомощность, чувство отверженности преследуют их. Давайте начнем говорить о проблемах семьи, наша площадка является легитимным полем обсуждения подобных ситуаций. В отношении конкретного ребенка усилия семьи и врачей дали положительный результат. Но сколько таких печальных историй, о которых мы не узнаем. Сколько слез скрыто за родительскими улыбками. Там, где страх, нет места счастью, а именно счастливая жизнь семей наших детей и есть залог их окончательного выздоровления.



НА СТРАНИЦАХ НАШЕГО ЖУРНАЛА МЫ ХОТИМ ПОЗДРАВИТЬ С ЮБИЛЕЕМ ВЫДАЮЩЕГОСЯ ВРАЧА, УЧЕНОГО И ПРЕКРАСНОГО ЧЕЛОВЕКА – ГРИГОРИЯ ЯНКЕЛЕВИЧА ЦЕЙТЛИНА.

Григорий Янкелевич – врач-педиатр, детский онколог, заслуженный работник здравоохранения РФ, доктор медицинских наук. Родился в Москве 21 ноября 1940 г. В 1976 г. окончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и начал работать в отделении детской онкологии Онкологического научного центра (в настоящее время НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина), которым руководил проф. Лев Абрамович Дурнов. В клинике в это время работали известные детские онкологи – проф. А.Ф. Бухны, проф. В.И. Лебедев и др. Большое внимание Григорий Янкелевич уделял не только лечебной, но и научной работе.

С успехом защитил кандидатскую (1982 г.) и докторскую (1994 г.) диссертации. В настоящее время является руководителем отдела социально-психологической реабилитации и разработки коррекционных образовательных программ Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Григорий Янкелевич в медицине человек не случайный – еще в юности он решил стать онкологом. Продолжая учебу в школе рабочей молодежи, пошел работать санитаром в одну из московских больниц – хотелось приобрести опыт в медицине, стаж для поступления в институт, да и зарабатывать на жизнь приходилось – годы были нелегкие. Потом служба в армии, неудача при поступлении в медицинский институт. Тогда он поступил на химический факультет Московского государственного педагогического института им. В.И. Ленина, учился на вечернем отделении, работал; окончил учебу в 1967 г., 3 года проработал научным сотрудником в Институте органической химии АН СССР. Уже в возрасте 30 лет понял, что химия – не для него и поступил в медицинский институт.

Занимаясь лечением детей, страдающих тяжелыми онкологическими заболеваниями, Григорий Янкелевич ясно осознал, что после такого агрессивного лечения с тяжелейшими осложнениями, с массой социальных проблем, необходима длительная реабилитация. Поэтому, когда проф. Л.А. Дурнов предложил Григорию Янкелевичу возглавить первое в СССР профильное отделение реабилитации, открытое в НИИ детской онкологии (НИИ ДОГ) в 1990 г., он с радостью согласился. Реабилитационное отделение было расположено в ближайшем Подмоскowie на территории бывшей госдачи с прекрасными природными условиями – 40 гектаров леса, лугов, с огромным проточным прудом и липовым парком – федеральным памятником парковой культуры.

В отделении реабилитации, которое практически играло роль реабилитационного центра, поскольку туда поступали дети, не только лечившиеся в НИИ ДОГ, но и из многих регионов страны, был реализован комплексный подход, когда кроме задач коррекции и лечения осложнений и поздних эффектов специальной терапии проводилась психолого-социальная реабилитация больных детей в содружестве с Московским городским психолого-педагогическим университетом и Институтом практической психологии и психоанализа. Были открыты арт-терапевтические мастерские керамики, ткачества, рисования, игровой экологии; дети готовили концерты, ставили спектакли.

Будучи по первому образованию педагогом, Григорий Янкелевич большое внимание уделял академической реабилитации. В 2000 г. по его инициативе и при его активном участии в НИИ ДОГ была открыта госпитальная школа, первое в нашей стране образовательное учреждение, «встроенное» в профильный онкопедиатрический центр (работает по настоящее время). Часть этой школы со штатом учителей находилась в реабилитационном отделении, и кроме традиционных учебных занятий в процессе обучения применялись современные компьютерные технологии при изучении биологии, физики, английского языка. В мае 2004 г. состоялся первый выпуск с вручением свидетельств об окончании 9 класса и аттестатов зрелости нашим детям.

В отделении реабилитации НИИ ДОГ были заложены основы семейной реабилитации в детской онкологии: на бюджетной основе, наравне с больными детьми, на реабилитацию принимались их братья и сестры (сиблинги). Поскольку дети госпитализировались без родителей, в Москве на базе Центра детского творчества

«На Вадковском» был открыт Семейный клуб, где до настоящего времени проводится разносторонняя работа по социальной реабилитации с родителями и детьми.

В октябре 2004 г. отделение реабилитации было закрыто по распоряжению директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина академика М.И. Давыдова.

В 2006 г. Г.Я. Цейтлин принят на работу в НИИ ДГиО (в настоящее время ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, директор — академик РАН А.Г. Румянцев). По инициативе и под руководством Григория Янкелевича проведена работа по организации и осуществлению нутритивной поддержки детей с онкологическими, гематологическими и иммунными заболеваниями, получающих химиолучевое и оперативное лечение, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Впервые в практике отечественной детской гематологии/онкологии разработаны организационно-методические принципы клинического питания детей на различных этапах специальной помощи, создана группа нутритивной поддержки, в которую входят врачи-нутрициологи и специально подготовленные медицинские сестры.

Еще одной важной инициативой Г.Я. Цейтлина является создание в 2014 г. в ЛРНЦ «Русское поле» первой в отечественной детской гематологии/онкологии медико-социальной службы (МСС). Штат службы составляют 5 специалистов по социальной работе с высшим образованием. Работа МСС организована по 2-уровневой модели: на первом уровне специалисты по социальной работе выявляют социальные проблемы и оказывают разностороннюю помощь приехавшим в Центр семьям. Если при этом выявляются проблемы, для решения которых необходимо обращение в администрацию, органы соцзащиты, здравоохранения, образования и пр. по месту жительства семьи, специально подготовленный сотрудник МСС готовит необходимые документы, письма, заявления и взаимодействует с местными органами. Работа МСС показала практическую эффективность такой организации.

Свою научную и практическую деятельность Григорий Янкелевич сочетает с педагогической работой, читая лекции врачам и медицинским сестрам по различным проблемам детской онкологии, а также в течение 15 лет преподавая на кафедре социальной медицины (заведующий кафедрой — член-корр. РАО, профессор А.В. Мартыненко) Московского гуманитарного университета, где разработал и издал курс «Медико-социальная работа в онкологии».

Г.Я. Цейтлин вместе с клиническим психологом М.А. Гусевой в 2006 г. учредили Автономную некоммерческую организацию «Дети». Основная цель работы — реабилитация детей с онкологическими заболеваниями и их семей. Впервые в России с 2006 г. АНО «Дети» проводит зимний и летний профильный реабилитационный лагерь с участием болеющих детей и сиблингов. Этот опыт транслирован в различные регионы РФ; аналогичные программы стали проводиться в Ростове-на-Дону, Владивостоке, Челябинске и Самаре.

Г.Я. Цейтлин — член ученого совета ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; член НОДГО; член Международного центра исследования качества жизни; член редколлегии «Российского журнала детской гематологии и онкологии».

Опыт своей научной и практической работы Г.Я. Цейтлин обобщил более чем в 200 научных публикациях по различным проблемам детской онкологии, в многочисленных докладах на российских и международных конференциях; является научным руководителем 3 кандидатских диссертаций (1998, 1999, 2015 гг.).

Г.Я. Цейтлин пользуется большим уважением своих пациентов, их родителей и коллег.

Уважаемый Григорий Янкелевич!

Желаем Вам долгих лет жизни, интересной работы, новых научных достижений, улыбок близких и крепкого здоровья.

Необходимость включения подростков и молодых взрослых, страдающих раком, в процесс планирования их терапии*

Дж. Кавалло по материалам беседы с К. Федтнером

Контакты: nodgo@yandex.ru

Авторы перевода: Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, К.И. Киргизов

Три года назад проводилось исследование, вовлекающее подростков и молодых взрослых в возрасте от 16 до 28 лет с метастатическими или рецидивирующими формами рака или ВИЧ/СПИД, целью которого было сравнение эффективности 2 ранее разработанных систем расширенного планирования лечебных мероприятий: одной, разработанной специально для подростков и молодых взрослых, и другой — только для подростков. Это исследование выявило большую озабоченность подростков и молодых взрослых выбором плана лечения — они хотят иметь возможность рассказать своим родным и близким о своих последних днях [1].

Результатом исследования стала программа «Озвучиваю свои решения» — гид по планированию для подростков и молодых взрослых (Voicing My Choices™ — A Planning Guide for Adolescents & Young Adults), который включает в себя следующие вопросы: принятие медицинских решений, таких как желаемый вариант интенсивной терапии, поддержка во время болезни и кто будет принимать решения, если они не смогут это сделать при ухудшении состояния и что они хотят, чтобы было сделано после их смерти. Данный буклет может быть просмотрен и загружен на сайте agingwithdignity.org.

Согласно данным Национального института рака (National Cancer Institute), более чем у 69 000 подростков и молодых взрослых в возрасте 15–39 лет в 2011 г. был выявлен рак, что превышает число заболевших детей в возрасте до 15 лет более чем в 6 раз. Только катастрофы, суициды и домашнее насилие забрали больше жизней в этой возрастной группе [2].

Имея возможность принимать участие в формировании их собственного плана терапии и определении желаний в конце жизни, когда они еще достаточно здоровы для этого, молодые пациенты чувствуют свою независимость и контроль над ситуацией, что в свою очередь дает шанс составить достойное завещание и чувствовать себя менее одиноко или изолированно, — так считает Крис Федтнер, директор Департамента медицинской этики,

врач и директор программы расширенной помощи в детской больнице Филадельфии и профессор педиатрии, медицинской этики и публичного здоровья в Школе медицины Перельмана Университета Пенсильвании.

Несмотря на то, что последние желания в основном фокусируются в области помощи взрослым пациентам, в последние 10 лет со стороны врачей происходит движение в сторону обсуждения подобных желаний и у молодых больных, — говорит доктор Федтнер. Издание ASCO Post побеседовало с доктором Федтнером о важности разговора со взрослыми и молодыми взрослыми о последних желаниях и тех этических дилеммах, которые этот разговор рождает.

Эмоционально сложный разговор

Пожалуйста, расскажите о том внимании, которое сегодня привлечено к вопросам ухода из жизни подростков и молодых взрослых с терминальной стадией рака.

Работники здравоохранения обсуждают необходимость разговора с детьми, взрослыми и молодыми взрослыми о состоянии их здоровья в сочувственной, но правдивой форме в течение последних 40 лет. Около 10 лет назад появились первые попытки создать концепцию расширенного планирования терапии и адаптировать этот план для молодых взрослых.

Однако это звучит хорошо только в теории, но существуют проблемы, требующие решения, такие как запись этих указаний и нахождение способа психологически выдержать эти тяжелые беседы. Даже если этически все делается верно, эмоционально это является слишком большой нагрузкой на врачей.

Многие врачи считают эти разговоры крайне депрессивными и расстраивающими, но в то же время они могут повлечь за собой позитивные исходы как для подростков, так и для молодых взрослых, которым дается возможность говорить об этом, привлекать членов семей, чтобы они знали об их последних желаниях.

*Оригинальная статья “The Importance of Including Adolescents and Young Adults With Cancer in Their Advance Care Planning” (A Conversation With Chris Feudtner, MD, PhD, MPH. By Jo Cavallo. The ASCO Post: August 10, 2015, Volume 6, Issue 14) переводится и публикуется с особого разрешения авторов и издателя ASCO Post.

Контроль ситуации

Является ли одним из основных преимуществ таких разговоров развитие чувства контроля собственной жизни у подростков и молодых взрослых?

Это является одним из преимуществ обсуждения расширенного плана терапии. Взрослые и молодые взрослые обычно говорят, что эти беседы дают им право голоса и некий контроль. Они чувствуют себя в силах влиять на судьбу и разделять понимание реальной ситуации; а понимая эту ситуацию, они могут рассказать о том, что их сейчас больше всего заботит.

Это их опыт; они являются теми, кто как никто вовлечен в ситуацию, и это дает им повод разговаривать об этом. В общем-то, да — это способ контроля, но именно это и дает молодым пациентам понимание того, кем они являются, и оставляет шанс написать завещание, где они расскажут о своих надеждах, какими их нужно запомнить, а также несколько слов для родных.

Когда говорить: раньше или позже?

Как онкологу начать трудный диалог с его пациентом, и когда он должен начинаться?

Некоторые врачи с неохотой идут на этот диалог, потому как считают, что время еще не настало или это может расстроить пациента и его семью. Но мы должны смотреть на это как на некую часть медицинской помощи, которая может быть улучшена, и искать пути, чтобы сделать эти разговоры более простыми.

Например, врачи могут начать разговор со слов: «Я обещаю, что буду всегда говорить прямо. Когда не происходит ничего, о чем нужно беспокоиться, я должен буду поговорить о том, только на случай если что-то пойдет не так, как помочь, если ты серьезно заболеешь и у тебя не будет возможности сказать мне об этом».

Врач также может сказать следующее: «Многие пациенты с раком хотели бы поговорить о том, что будет, если что-то пойдет не так и им станет хуже, как тогда им будут оказывать помощь». Можно также использовать и те рекомендации, которые есть в брошюре «Озвучиваю свои решения» для помощи в организации таких бесед.

Если врачу тяжело проводить такие беседы, необходимо прибегнуть к помощи кого-либо из мультидисциплинарной команды клиники, потому как уровень комфорта ведущего беседу врача имеет большое влияние на открытость подростков и молодых взрослых при подобных разговорах.

Что касается сроков того, когда необходимо говорить о смерти и процессе ухода из жизни, мы не знаем точного ответа. Нет никаких доказательств того, чтобы в какой-либо период сказать «время настало». Что я могу сказать точно — пока взрослые и молодые взрослые чувствуют себя относительно здоровыми, они

плохо концентрируются на подобных разговорах. Им кажется ужасной беседа о том, что может случиться серьезное ухудшение, и они даже не хотят представлять этого. Им кажется, что они здоровы, они думают, что это повод сказать им о том, что они не поправятся. Более того, это может вызвать у них депрессию.

Я не уверен, что когда-нибудь мы установим лучшее время для такой беседы, но среди врачей есть мнение, что начинать подобную дискуссию необходимо скорее раньше, чем позже, и это похоже на правду. Такой разговор должен быть проведен в более ранние сроки, так как он не несет потенциального вреда. Но вы должны помнить, что взрослые и молодые взрослые являются индивидуальностями и они должны подсказать, когда такой разговор будет полезным и взаимным.

Этика независимого принятия решения пациентом

Если пациент не достиг возраста 18 лет, Вы должны получать разрешение от родителей, прежде чем сможете начать подобные обсуждения с больным?

Этот вопрос поднимает тему права на независимость в принятии решений пациентом. В частности, ребенок или подросток в течение длительного времени имеет свой формирующийся потенциал независимости. И как в такой ситуации с одной стороны уважать эту независимость, в то же время, признавая ответственность и авторитет родителей, направленные для защиты благополучия их ребенка. С теоретических и практических позиций не имеет смысла игнорировать родителей, не вовлекая их в разговор. Так хочется отнестись к ним с глубоким уважением за их приверженность к своим детям и к их полномочиям для принятия решений по лечению до тех пор, пока они не достигли возраста 18 лет.

В то же время вы должны быть осведомлены, что это стрессовая ситуация для родителей, и возможно разговор может стать трудным не только потенциально для подростков и молодых взрослых, но так же для их родителей. Таким образом, все, что мы хотим сделать, это поддержать их всех, когда этот разговор состоится, и помочь им осознать, что пусть разговор будет трудным, но речь пойдет о том, о чем они уже думали и беспокоились. Если они в результате беседы смогут понять и услышать друг друга через те проблемы и вопросы, с которыми они сталкиваются, это позволит им объединиться и поддерживать друг друга, а не находиться в стороне.

С какими еще этическими проблемами могут столкнуться врачи в результате начала обсуждения последних дней жизни с их маленькими пациентами?

Существуют 2 основные проблемы. Одна из них — как соблюсти баланс в процессе формирования независимости в подростковом возрасте и тем, что нужно

не только уважать эту независимость, но и позволить им ее формировать. Если вы не будете вовлекать молодых подростков в обсуждение того, через что они должны пройти, и обсуждение того лечения, которое они должны получить, и добиваться их участия в этом разговоре, то в будущем это может привести к тому, что при прогрессии заболевания подросток неожиданно окажется в ситуации, когда он должен будет справляться с неизбежностью происходящего и принимать все решения самостоятельно.

Для молодых пациентов лучше, если они получают способность делать правильный выбор в отношении своего здоровья путем предоставления им информации о тех будущих решениях, которые они смогут принимать от своего лица. И эта информированность может в действительности привести к тому, что решения будут приниматься не за них, а они сами будут участвовать в принятии этих решений.

Некоторые люди называют это «информированным согласием», но я хотел бы расширить эту концепцию. Это скорее «информированный вклад», под которым подразумевают, что это не просто предоставление кому-либо возможности согласиться или нет, но пациент может разговаривать о том, что важно для него в отношении лечения или помощи в последние дни жизни. Информированность о том, как правильно ему поступать, и дает ему возможность быть вовлеченным в процесс принятия решений.

Другими словами, до того как дети или подростки развиты настолько, что могут давать согласие или отказ в отношении конкретного вида лечения, они могут быть уже настолько готовы и полны желания получить возможность вносить вклад в отношении того, какое лечение они хотят получить.

Второй важной этической проблемой является честность по отношению к ним в виде степени их вовлеченности в принятие решений в соответствии с их ожиданиями.

Мы должны быть уверены, что мы не даем им избыточных обещаний и не искажаем наши обязательства, а уважаем их выбор.

Если мы собираемся получать согласие пациентов, то мы также должны уважать и их несогласие в том, чего они в конце своей жизни не хотели бы. А так как мы часто не готовы выполнять нелепые просьбы паци-

ентов, мы должны быть осторожны, чтобы не давать пустых обещаний.

Суть в том, если мы собираемся привлечь подростков в принятие решений о том, что будет для них лучшим вариантом лечения, мы должны привлечь их с предельной честностью, уверяя, что мы будем выполнять все наши обещания, опираясь на их предпочтения и взгляды. Лучше просто показать наше несогласие с желаниями молодых пациентов, чем дать обещание, до выполнения которого он не доживет.

Чувство взаимосвязи

Помогает ли подросткам и молодым взрослым включение их в процесс принятия решения о помощи в последние дни жизни?

Я не верю, что мы можем в полной мере понять, что происходит в умах людей в конце их жизни, когда они понимают, что умрут. Если судить по моей практике, то я заметил, что иногда, когда пациенты угасают, они часто становятся изолированными и одинокими. После разговора о том, что может случиться, начинается обсуждение того, как бы они хотели, чтобы за ними ухаживали, что позволит им сохранить сильную взаимосвязь с теми, кто их любит. Это дает им возможность не чувствовать себя в изоляции. И из-за этой сохраняющейся взаимосвязи больные становятся более спокойными. Я думаю, что люди хотят верить в то, что дорогой для них человек готов к уходу из жизни. Поскольку легче справиться с потерей именно при таких ощущениях. Но я не знаю, правда ли это. Нашей целью является выяснение того, можем ли мы помочь людям чувствовать себя окруженными заботой, а не изолированными; спокойными, а не пребывающими в состоянии паники в процессе умирания. У нас нет научных доказательств, что проведение подобных бесед при оказании помощи в последние дни жизни приводит к тому, что пациенты чувствуют себя неизоллированными и спокойными. Но у нас есть причины думать, что это правда. Научные данные говорят о том, что проведение научных разговоров не расстраивает людей и вызывает чувство признательности за то, что они состоялись.

К. Феттнер не декларирует конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiener L., Zadeh S., Battles H. et al. Allowing adolescents and young adults to plan their end-of-life care. *Pediatrics* 2012;130:897–905.

2. National Cancer Institute: A snapshot of adolescent and young adult cancers. Available at: <http://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/adolescent-young-adult>. Accessed July 14, 2014.

10^й КОНГРЕСС

АЗИАТСКОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ
МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

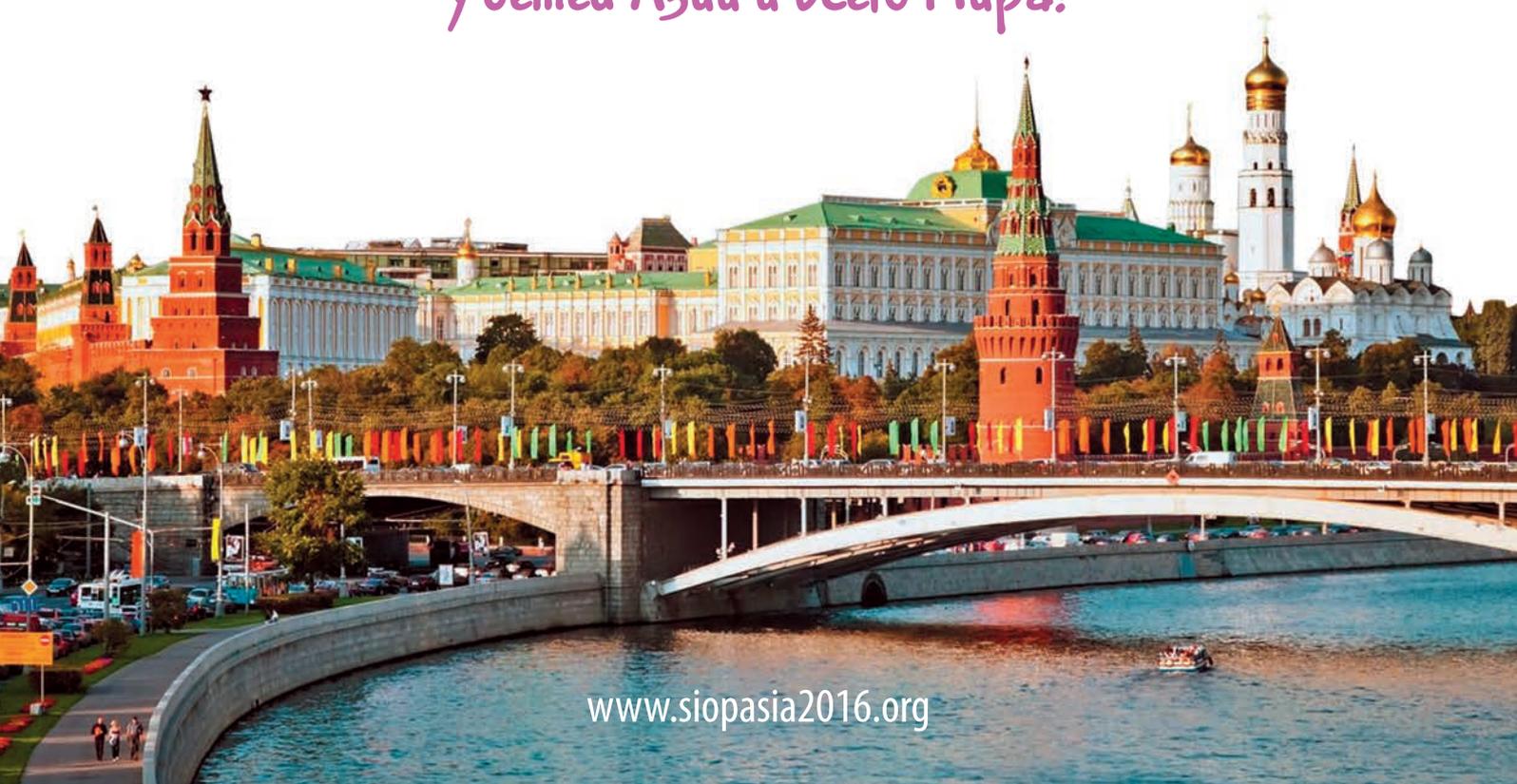


10th
SIOP Asia
Congress

25–28 мая 2016 г.
Москва

Дни надежды

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



Дорогие коллеги и друзья!

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

VII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) будет проводиться в составе Конгресса 24–28 мая 2016 г.!

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

Регистрация и подача тезисов на сайте Конгресса/Совещания.

www.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

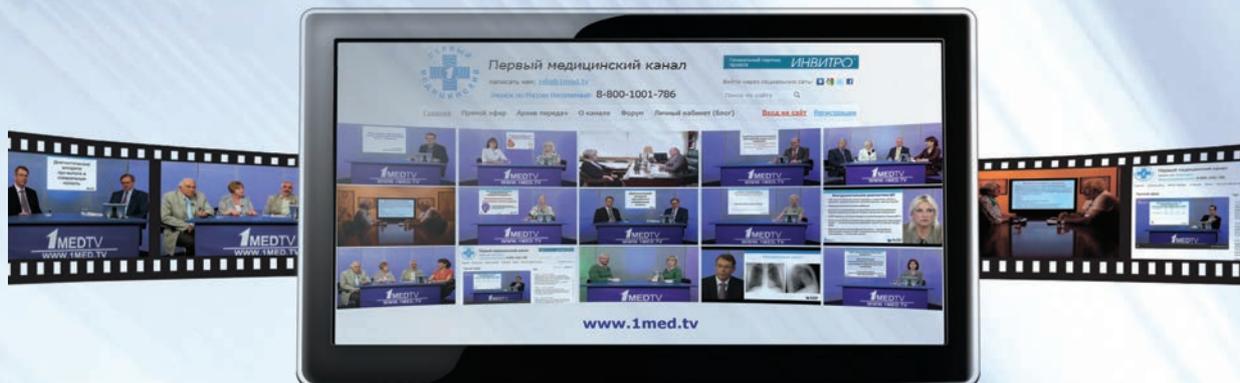
Терапия и уход

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

Эпидемиология

Поздние эффекты

Общественные и родительские организации – аспекты взаимодействия



Первый медицинский канал

Совместный проект ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и Первого медицинского канала – Школа «Детская гематология-онкология: вызов XXI века на стыке медицины, общества и экономики»

КАК ПОДКЛЮЧИТЬСЯ К ТРАНСЛЯЦИИ

Для участия в трансляции 1MEDTV Вам необходим персональный компьютер или ноутбук, на котором установлена программа Adobe Flash Player последней версии, доступ к сети Интернет (рекомендуемая скорость подключения компьютера или мобильного устройства 1 Мб/с и более), наушники или колонки

Алгоритм подключения к трансляции 1MEDTV

1. Зайдите на сайт Первого медицинского канала – www.1med.tv
2. Введите логины (e-mail) и пароль, указанный на карте доступа
3. На сайте можно ознакомиться с расписанием трансляций, идущих в прямом эфире
4. Нажмите на вкладку «Прямой эфир», появится страница трансляции
5. В чате или по телефону горячей линии 8-800-1001-786 Вы сможете задавать вопросы лектору
6. Записи уже прошедших трансляций доступны в Архиве передач



Руководитель Школы –
Румянцев Александр Григорьевич,
академик РАН, д.м.н., профессор,
директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, главный детский
специалист-гематолог Минздрава России
Темы лекций:
«Достижения и перспективы развития
детской гематологии-онкологии
в РФ. Вводная лекция»
«Интерпретация общего анализа крови
у детей»
«Опухоли иммунной системы у детей»



Новичкова Галина Анатольевна,
д.м.н., профессор, заместитель
директора и медицинский директор
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Темы лекций:
«Пароксизмальная ночная
гемоглобинурия»



Проведены 2 прямые трансляции клинических разборов из ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках цикла «Лучшие клиники России». Клинические разборы проводились в формате мультидисциплинарного обсуждения с привлечением широкого спектра специалистов различных направлений (врачи гематологи-онкологи, детские хирурги, патологи, специалисты визуализации и лучевой терапии).

Лекторы Школы «Детская гематология-онкология: вызов XXI века на стыке медицины, общества и экономики»



Самочатова Елена Владимировна
д.м.н., профессор кафедры детской гематологии и онкологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель директора ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заслуженный врач России

Темы лекций:
«Цитопенические состояния у детей. Классификация, основные подходы к диагностике и лечению»
«Лимфаденопатии у детей»
«Лимфомы у детей и подростков»



Добренков Константин Викторович
к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center), Нью-Йорк, США

Темы лекций:
«Иммунотерапия солидных опухолей на примере нейробластомы»



Щербина Анна Юрьевна
д.м.н., профессор кафедры гематологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Темы лекций:
«Нейтропении у детей. Диагностика и лечение»



Карачунский Александр Исаакович
д.м.н., профессор, руководитель отделения детской онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Темы лекций:
«Острый лимфобластный лейкоз»
«Контролируемые проспективные мультицентровые клинические исследования – магистральный путь развития научной медицины»



Цейтлин Григорий Янкелевич
д.м.н., заведующий отделением реабилитации и восстановительного лечения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора по научной и медико-социальной работе ЛРНЦ «Русское поле», профессор кафедры социальной медицины АНО ВО «Московский гуманитарный университет»

Темы лекций:
«Медицинская реабилитация в детской гематологии, онкологии и иммунологии»



Солопова Галина Геннадьевна
к.м.н., заведующая отделом инфекционного контроля ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Темы лекций:
«Инфекционный контроль в детской гематологии-онкологии»



Качанов Денис Юрьевич
к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Темы лекций:
«Современные принципы учета и регистрации онкологических и гематологических заболеваний у детей. Канцер-регистры в РФ»
«Опухоли печени у детей. Вопросы дифференциальной диагностики, подходы к диагностике и лечению»

«Опухоли у детей первого года жизни»
«Педиатрический контроль в детской онкологии»
«Опсхлонус/миоклонус в детской гематологии»
«Опухоли почек у детей»
«Нейрогенные опухоли: современная диагностика и основы лечения»
«Место лабораторной диагностики в процессе верификации злокачественного новообразования у детей»

Комментарий Д.Ю. Качанова:

«На мой взгляд, Первый медицинский канал является уникальным для нашей страны образовательным ресурсом, который может быть полезен широкой медицинской общественности, начиная от врачей-специалистов и заканчивая студентами медицинских вузов. Предложенный формат лекций позволяет не только получить информацию о современном состоянии обсуждаемой проблемы, но в прямом эфире задать вопрос ведущим специалистам нашей страны. Кроме того, чрезвычайно важно, что все представленные лекции могут быть доступны не только в прямом эфире, но и в архиве передач. Все это делает Первый медицинский канал интереснейшей мультимедийной библиотекой национального уровня».



Жарков Павел Александрович
к.м.н., врач-гематолог консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Темы лекций:
«Тромботические осложнения терапии в детской гематологии-онкологии»



Жуков Николай Васильевич
д.м.н., профессор, руководитель отделения лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Темы лекций:
«Современные тенденции в развитии онкологии»



Киргизов Кирилл Игоревич
к.м.н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-гематолог/координатор поиска отделения трансплантации костного мозга ФГБУ РДКБ Минздрава России, ответственный секретарь НОДГО

Темы лекций:
«Аутоиммунные заболевания у детей: чему может научить опыт детских гематологов-онкологов?»
«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при солидных опухолях»
«Аспекты современной лабораторной диагностики в детской гематологии-онкологии»

В рамках проекта «Центр нутритивной поддержки» 3 декабря 2015 г. на базе ЛРНЦ «Русское поле» прошел круглый стол «Роль питания в реабилитации детей с тяжелыми заболеваниями».

Для маленьких пациентов и их родителей прошел благотворительный концерт. Дети получили удовольствие от общения и игр с персонажами любимых мультфильмов, а родители послушали песни Дмитрия Маликова, который специально приехал в этот день, чтобы порадовать пациентов «Русского поля». Отличным завершением праздника стали подарки со специализированным питанием и игрушками от группы компаний «ФармЭко» и «Нутриция Эдванс».



Параллельно с праздником прошел круглый стол, на котором ведущие специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, представители Общественной палаты ЦФО, территориального ФОМС МО, а также родители пациентов обсудили острые вопросы, связанные с реабилитацией детей, а именно:

1. Недостаточная осведомленность медицинского персонала о лечебном питании и показаниях к его применению.
2. Отсутствие реабилитации как таковой после выписки из ЛПУ (отсутствуют обеспечение специализированным питанием, психологическая и социальная помощь ребенку и родителям).
3. Необходимость обеспечить детей с редкими и онкологическими заболеваниями специализированным лечебным питанием в условиях стационара и амбулаторно.

Решение о включении специализированного лечебного питания во все программы лечения и реабилитации детей с онкологическими/орфанными заболеваниями поддержали все участники круглого стола.

По итогам заседания было подготовлено обращение в областные и федеральные органы здравоохранения, которое поможет включить энтеральное питание в стандарты лечения и реабилитации.

В завершение заседания круглого стола участникам было предложено попробовать мороженое, приготовленное из продукта компании «Нутриция Эдванс» «Нутринидринк», которое, судя по пустым креманкам на столах, очень понравилось всем присутствующим на мероприятии.



Резолюция круглого стола

Участники круглого стола «Роль питания в реабилитации детей с тяжелыми заболеваниями», состоявшегося 3 декабря 2015 г., заслушали и обсудили вопросы повышения эффективности лечения детей, страдающих орфанными/онкологическими заболеваниями и необходимости проведения полноценной реабилитации, включая специализированную нутритивную поддержку, в стационарных и амбулаторных условиях.

На современном этапе развития медицины стало очевидным, что успехи лечения определяются не только показателем выживаемости, но и качеством жизни. Обеспечение достойного качества жизни является актуальной проблемой, имеющей большое медико-социальное и экономическое значение.

В медицинской практике существуют случаи, когда различные категории тяжелобольных пациентов по тем или иным причинам лишаются возможности оптимального естественного (перорального) приема пищи. Наиболее часто это наблюдается при врожденных аномалиях развития, генетически обусловленных нарушениях обмена веществ, различных онкологических заболеваниях, требующих объемных хирургических вмешательств и агрессивной радио- и химиотерапии, синдроме приобретенного иммунодефицита и др.

Следствием быстро развивающейся недостаточности питания, как правило, являются возрастающая угроза развития различных опасных для жизни осложнений, более медленное выздоровление, увеличение сроков пребывания в стационаре и расходов на их лечение, а также повышенный риск летального исхода.

Отсутствие адекватной реабилитации, включая нутритивную поддержку, увеличивает риск развития осложнений и невозможность возвращения к нормальной полноценной жизни.

Именно в этой связи одной из важнейших составляющих интенсивного лечения и реабилитации детей с орфанными, онкологическими и гематологическими заболеваниями является своевременное назначение им адекватной питательной поддержки, в первую очередь наиболее физиологичным и наименее затратным методом энтерального питания.

Нерешенной проблемой отечественного здравоохранения является проведение питательной поддержки тяжелобольных пациентов, находящихся в домашних условиях (последствия объемных операций, злокачественные заболевания, осложнения полихимиотерапии и т. д.). Определенная часть этих больных по различным причинам (нарушение глотания и прохождения пищи, короткая кишка, воспалительные заболевания кишечника, отсутствие аппетита и др.) лишены возможности оптимального питания естественным путем и при отсутствии необходимой по жизненным показаниям питательной поддержки обречены на голодную смерть. Длительное содержание этих больных в стационарных условиях для проведения необходимой питательной поддержки с одной стороны может ограничивать возможность оказания медицинской помощи другим пациентам, а с другой – является весьма дорогостоящим.

В результате обсуждения участники круглого стола пришли к заключению, что в настоящее время требуют неотложного решения следующие вопросы.

1. Включение лечебного/энтерального питания во все медико-экономические стандарты лечения на госпитальном и амбулаторном этапах лечения.
2. Включение энтерального питания в программу дополнительного обеспечения пациентов с онкологическими заболеваниями, в первую очередь пациентов, получающих химио- и лучевую терапию.
3. Организация (выездной службы) структуры Home Care в Московской области, Российской Федерации.
4. Развитие образовательных программ в области лечебного питания.
5. Создание рабочей группы для выполнения принятых решений в следующем составе:
 - Румянцев А.Г., академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО;
 - Варфоломеева С.Р., профессор, главный детский онколог ЦФО, исполнительный директор НОДГО;
 - Литвинов Д.В., главный врач ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
 - Булыгина Т.В., медицинский директор ООО «Нутриция Эдванс»;
 - Каприн А.Д., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
 - Бабий В.Е., председатель совета директоров ГК «ФармЭко», член Общественной палаты ЦФО.

Возможности применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у девочек пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями

М.Б. Белогурова^{1,2}, Ю.В. Диникина^{1,3}, А.С. Лисянская⁴, Н.И. Тапильская¹, Г.Г. Радулеску²,
Т.Д. Викторovich², Л.И. Шац^{1,2}, Э.Д. Чавпецова²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3; ³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁴ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Маргарита Борисовна Белогурова deton.hospital31@inbox.ru

Последние достижения в области диагностики и лечения онкологических заболеваний у детей привели к увеличению уровня выживаемости пациентов. На сегодняшний день все большее число исследований посвящено изучению осложнений в период и после проведения противоопухолевой терапии. Одним из серьезных побочных эффектов у пациенток, достигших полового созревания, является меноррагия в период тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивным лечением. На сегодняшний день вопросы эффективной профилактики данного осложнения активно обсуждаются и в мировой литературе все большее внимание уделяется препаратам группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ). Выбор препаратов данной группы является не случайным: перспективным направлением является возможность сохранения репродуктивного здоровья путем гормональной гонадопротекции. Однозначных данных по эффективности препаратов данной группы на сегодняшний день не получено, и они все еще являются предметом продолжающихся исследований. В данной статье хотелось бы суммировать имеющиеся международные данные и личный опыт использования аГРГ у подростков с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, подростки, детская онкология, меноррагия, фертильность, химиотерапия, миелосупрессия, репродукция, гонадотоксичность, гормонотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-34-41

Possible applications analogues of gonadotropin-releasing hormone puberty in girls with cancer

M.B. Belogurova^{1,2}, Yu. V. Dinikina^{1,3}, A.S. Lisyanskaya⁴, N.I. Tapilskaya¹, G.G. Radulesku²,
T.D. Viktorovich², L.I. Shats^{1,2}, E.D. Chavpetsova²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; ²City Clinical Hospital № 31; 3 prosp. Dinamo, St. Petersburg, 197110, Russia; ³Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; ⁴Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

Recent diagnostic and therapeutic advances in pediatric oncology have led to increased survival rates in children with malignancies. Today many investigations are devoted to the adverse effects during and after anticancer treatment, possible methods of their prevention and control. Menorrhagia is a serious complication in post-pubertal females who suffer from thrombocytopenia during myelosuppressive treatment. The issues of the effective prevention of this complication is highly discussed and a great interest is devoted to Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues. This option was not chosen by chance: the perspective method of prevention ovarian function is hormonal gonadoprotection. There are no definite data about the effectiveness of GnRH analogs yet, and it remains controversial. In this issue we'd like to summarize international data and our experience of the use of GnRH agonists in adolescents during chemotherapy.

Key words: analogues of gonadotropin-releasing hormone, adolescents, pediatric oncology, menorrhagia, fertility, chemotherapy, mielosuprescia, reproduction, gonadal toxicity, hormoneotherapy

За последние годы прогноз у детей и подростков с онкологическими заболеваниями значительно улучшился [1], что привело к увеличению популяции людей, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте. На сегодняшний день уровень выживаемости по многим нозологическим формам достигает 80 % [2, 3], что вызвало увеличение мирового интереса к изучению вопросов качества жизни пациентов в период проведения противоопухолевого лечения и в отдаленные сроки после его завершения.

Режимы комбинированной химиотерапии (ХТ) и лучевое лечение являются стандартными методами борьбы с онкологическими заболеваниями. Одним из серьезных осложнений в период проведения лечения у пациенток, достигших полового созревания, могут быть тяжелые жизнеугрожающие маточные кровотечения в моменты химиоиндуцированной тромбоцитопении. Говоря об использовании препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) с целью профилактики меноррагии, важно подчеркнуть наличие 2-го аспекта его возможного применения — сохранение овариальной функции и будущей фертильности у пациенток молодого возраста с онкологическими заболеваниями. Овариальная токсичность является одним из частых побочных эффектов и может привести к транзиторной аменорее или ранней менопаузе [4]. Пациентки, несмотря на сохранение менструального цикла, после завершения лечения находятся в группе риска по развитию преждевременного истощения яичников (ПИЯ) и, как следствие, бесплодия [5].

За весь период противоопухолевого лечения эпизодов панцитопении у пациенток может быть несколько. Их длительность и тяжесть в первую очередь будут зависеть от режимов цитотоксической терапии. Лечение панцитопении путем назначения колониестимулирующих факторов, эритропоэтинов позволяет улучшать качество жизни и продолжить проведение противоопухолевого лечения. Тем не менее на сегодняшний день специфические факторы, стимулирующие выработку тромбоцитов, в широкой клинической практике отсутствуют. Переливание тромбоцитарной массы является ограниченным методом и может быть ассоциировано с развитием осложнений [6, 7]. У девочек, достигших полового созревания, следует помнить о высоком риске развития меноррагий в период тромбоцитопении после миелосупрессивных режимов ХТ. Геморрагические осложнения представляют 2-ю по частоте причину смертности у взрослых пациенток с лейкозом и другими онкологическими заболеваниями, поэтому проблема профилактики гиперменореи высокоактуальна. Важно подчеркнуть, что девочки, достигшие полового созревания, до начала противоопухолевого лечения должны быть консультированы врачом-гинекологом с целью оценки менструальной

функции, данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов репродуктивной системы, гормонального статуса [7].

Меноррагия у пациенток с тромбоцитопенией может купироваться консервативно с использованием различных препаратов: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, аГРГ [8]. Продолжительное непрерывное назначение КОК может предотвращать развитие эпизодов кровотечения, однако такие гастроинтестинальные осложнения противоопухолевого лечения, как тошнота, рвота, диарея, могут прерывать равномерное всасывание стероидных гормонов, что может приводить к труднокупируемым прорывным кровотечениям [9]. Кроме того, использование КОК может быть ассоциировано с повышенным риском тромбозов (тромбоз глубоких вен, веноокклюзионная болезнь, тромбоз легочных артерий) [10, 11]. Таким образом, при выборе группы препарата следует учитывать ожидаемый риск тромбозов, ввиду того, что при онкологических заболеваниях пациенты изначально могут иметь склонность к гиперкоагуляции [10].

Некоторые авторы отмечали развитие гипербилирубинемии и дисфункций печени при использовании КОК [10, 11].

Механизмом действия аГРГ пролонгированного действия, обуславливающим его возможное использование с целью профилактики меноррагий, является десенситизация рецепторов ГРГ, что приводит к эффекту «медикаментозной псевдоменопаузы». По данным Meigow et al., в результате происходит подавление аутокринной стимуляции пролиферации эндометрия [7]. Важно подчеркнуть, что только при продолжительном и непрерывном использовании аГРГ возможно достигнуть вышеописанного эффекта [10]. Более подробный механизм действия аГРГ и другие возможные побочные эффекты будут описаны ниже в аспекте рассмотрения вопроса гормональной гонадопротекции у пациенток данной группы.

По результатам анализа литературных данных по профилактике и лечению маточных кровотечений при гематологических заболеваниях, выполненного Quaas и Ginsburg, отмечено, что использование аГРГ является высокоэффективным методом [12]. Meigow et al. провели ретроспективное исследование по оценке и сравнению эффективности депо-медроксипрогестерона ацетата и аГРГ, использованных с целью профилактики меноррагии в период проведения миелосупрессивной ХТ у пациенток с онкологическими заболеваниями (средний возраст составил $29,82 \pm 8,8$ года, возрастной диапазон — 12–51 год). В результате исследования авторы сделали вывод, что у пациенток с нормальной овариальной функцией при развитии ХТ-индуцированной тромбоцитопении частота развития эпизодов меноррагии тяжелой или умеренной сте-

пени будет составлять до 40 %. В группе пациенток, получавших аГРГ ($n = 39$), не отмечено ни одного случая маточного кровотечения умеренной или тяжелой степени, тогда как в группе с использованием депомедроксипрогестерона ацетата ($n = 39$) – 9 (21,4 %) случаев и 8 (40 %) наблюдений в группе контроля ($n = 20$). Кроме того, наименьшее число неотложных гинекологических консультаций по причине тяжелого маточного кровотечения в период госпитализации зарегистрировано в группе больных с использованием аГРГ. Таким образом, в исследовании продемонстрировано преимущество гормональной терапии до начала противоопухолевого лечения у молодых пациенток репродуктивного возраста и клиническое преимущество аГРГ [7]. Согласно рекомендациям по профилактике и лечению тяжелых менструальных кровотечений у пациенток подросткового возраста, получающих противоопухолевую терапию, аГРГ имеют наибольшую клиническую эффективность [8].

Вторым важным аспектом использования аГРГ у пациенток с онкологическими заболеваниями является их возможное использование с целью профилактики овариальной токсичности и, как следствие, нарушения фертильности. По данным Американского общества клинической онкологии (ASCO) [13], для пациентов с онкологическим заболеванием сохранение репродуктивной функции имеет большое значение. В исследовании Patridge et al. было показано, что 29 % женщин с раком молочной железы при принятии решения о выборе терапии беспокоятся о будущей фертильности [14]. Специалисты (онкологи, лучевые терапевты, гематологи, хирурги, детские онкологи), работающие с данной когортой больных, должны обсуждать вопрос вероятного бесплодия до начала лечения. Интересным фактом является то, что 97 % онкологов поддерживают идею сохранения репродуктивной функции, тем не менее лишь 10 % реализуют ее на практике. Врач иногда и не догадывается, насколько важен вопрос сохранения фертильности для многих пациентов, и в большинстве случаев больные могут не поднимать эту тему перед началом терапии ввиду нескольких причин: подавленность по поводу основного диагноза, отсутствие знаний о возможных осложнениях предстоящего лечения со стороны репродуктивной функции, беспокойство о необходимости отсрочки противоопухолевой терапии для использования методик сохранения фертильности, что может ухудшить прогноз основного заболевания [13]. В связи с вышеизложенным, специалисты должны быть готовы к обсуждению вопросов бесплодия, как одного из потенциальных рисков предстоящего лечения и предоставить информацию об имеющихся на сегодняшний день методах сохранения репродуктивной функции. Что касается пациентов детского и подросткового возраста, то данная проблема обсуждается

с родителями (законными представителями) ребенка. Проблема будущего бесплодия сложна для осознания пациентами подросткового возраста, однако может быть весьма травматична во взрослом состоянии [13].

На сегодняшний день разработаны различные методы сохранения репродуктивной функции для пациенток, которым предстоит проведение противоопухолевого лечения. В работе Ю.В. Диникиной, выполненной под руководством д.м.н., проф. М.Б. Белогуровой и д.м.н., проф. Н.И. Тапильской, подробно описано влияние ХТ/лучевой терапии на овариальный резерв, функцию яичников, матку, а также представлены данные по распределению химиотерапевтических агентов и доз лучевой терапии согласно степени риска повреждения овариальной функции [15]. При оценке показаний для сохранения репродуктивной функции следует учитывать возраст пациентки (у молодых пациенток риск развития ПИЯ существенно ниже), токсичность режимов ХТ, а также суммарные дозы лучевой терапии и поля облучения [15, 16]. Согласно рекомендациям ASCO [13] и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [16], существуют следующие методы сохранения фертильности для женщин с онкологическими заболеваниями: криоконсервация эмбриона, ооцитов, ткани яичника с последующей трансплантацией, а также подавление овариальной функции аГРГ. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют однозначные рекомендации по сохранению репродуктивной функции у детей. Существующие методы являются экспериментальными и ограничиваются половой незрелостью детей. Много исследований посвящено криоконсервации ткани яичника у детей, однако данные о проведении аутотрансплантации ткани яичника и наступлении беременности после завершения терапии отсутствуют ввиду слишком молодого возраста участниц исследований [13].

По данным зарубежных авторов, риск развития ПИЯ у женщин, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте, составляет 8 % по сравнению с < 1 % у здоровой популяции [17]. В исследовании Ortin 94 % девочек в возрасте до 15 лет, получавших ХТ, сохранили овариальную функцию [18]. Однако период наблюдения после завершения лечения составил лишь 9 лет, что не отражает истинных данных по сохранению репродуктивной функции в отдаленные сроки [19].

В мировой литературе все больше внимания уделяется медикаментозным методам сохранения фертильности, а именно использованию аГРГ с целью подавления овариальной функции в период проведения противоопухолевой терапии [2, 4, 13, 16, 20–23].

ГРГ, также известный как рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, является полипептидом, синтезируемым гипоталамусом. Он ответственен за

выработку гонадотропных гормонов гипофиза – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. На сегодняшний день синтетические аГРГ представлены различными препаратами, имеющими различные характеристики фармакокинетики, фармакодинамики, показания, пути введения: трипторелин, бусерелин, нафарелин, гозерелин, лейпрорелин. У женщин, получающих препараты данной группы, в течение 3–8 нед развивается аменорея со снижением уровня половых гормонов плазмы крови. Через 6–10 нед после отмены препарата менструальный цикл восстанавливается. В случае отсутствия наступления менструаций в этот временной интервал следует оценить эндокринный статус ввиду исключения развития вторичной аменореи вследствие гонадотоксичной терапии [24].

Возможность назначения препаратов, которые могут минимизировать повреждение яичников в период проведения ХТ, очень привлекательна, более того, применение данного метода не исключает использование других методов. Клинические наблюдения показали, что девочки препубертатного возраста менее чувствительны к повреждающему действию ХТ, что дало рациональное начало использованию аГРГ, обусловленное механизмом их действия.

В мире проведено большое количество доклинических исследований, посвященных изучению влияния аГРГ на яичники у мышей, крыс, приматов при воздействии химиотерапевтическими агентами. Зарубежные авторы показали, что аГРГ могут снижать истощение овариального резерва в результате воздействия ХТ у крыс [25, 26]. В своих исследованиях Атауа продемонстрировал, что аГРГ защищают от бесплодия, ассоциированного с ХТ, увеличивая частоту наступления беременностей и число имплантаций, тем самым снижая необходимость повторных спариваний [27]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании на обезьянах-резус был доказан защитный эффект аГРГ против циклофосфамид-индуцированной потери фолликулов [28]. Imai et al. отметили снижение гонадотоксичного эффекта противоопухолевой терапии при назначении аГРГ, независимо от гипогонадотропного статуса: прямая *in vitro* защита клеток гранулезы яичника от повреждающего воздействия доксорубина [29]. Противоположные вышеизложенным данным факты представил Letterie, указавший на отсутствие защитного эффекта аГРГ у крыс [30]. В работе Blumenfeld продемонстрировано отсутствие протективного воздействия аГРГ на яичники крыс при лучевом воздействии [31].

Каким образом можно объяснить потенциальный механизм уменьшения гонадотоксичного эффекта ХТ при использовании аГРГ?

На сегодняшний день в литературе описано несколько механизмов:

1. Подавление секреции ФСГ. Гонадотоксичные химиотерапевтические препараты (например, алкилирующие агенты) могут увеличивать уровень апоптоза развивающихся фолликулов, тем самым уменьшая секрецию половых гормонов, продуцируемых этими фолликулами на разных стадиях созревания и дифференцировки. В результате снижается уровень половых гормонов плазмы крови, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению секреции ФСГ. Увеличение секреции ФСГ в свою очередь приводит к рекрутированию фолликулов из покоящегося пула, которые далее подвергаются токсическому воздействию противоопухолевых препаратов, в конечном итоге приводя к существенному апоптозу фолликулов. Этот «замкнутый» цикл может быть прерван путем назначения аГРГ ввиду их возможности препятствовать повышению концентрации ФСГ и тем самым снижению числа фолликулов, вступающих в фазу созревания [21, 32]. Некоторые авторы отрицают данную теорию. Несмотря на то, что механизм роста примордиальных фолликулов до конца не изучен, нет сомнений в том, что этот процесс является ФСГ-независимым; ФСГ-рецепторы не экспрессируются, пока фолликулы не вступят в фазу роста и не достигнут многослойных стадий [33]. Растущие фолликулы составляют менее 10 % всех фолликулов и после инициации роста они достигают овуляции или атрезии, таким образом, этот механизм не может служить объяснением длительного протективного эффекта [34]. Кроме того, в литературе обсуждается, что создание гормонального статуса, схожего с препубертатным, не может оказывать эффективного защитного действия на гонады при проведении ХТ, так как нарушение овариальной функции и наступление ПИЯ отмечаются и у пациенток, получавших противоопухолевое лечение и в препубертатном возрасте [33]. Большой повреждающий эффект ХТ у взрослых обусловлен меньшим овариальным резервом в период проведения лечения. У молодых пациенток ХТ-индуцированная потеря фолликулов недостаточна для того, чтобы вызвать развитие аменореи или овариальной недостаточности, однако со временем естественная потеря фолликулов может привести к ПИЯ [19].

2. Уменьшение маточно-овариального кровотока. Высокие концентрации эстрогена значительно усиливают овариальную перфузию на моделях крыс при овариальной гиперстимуляции; при использовании аГРГ отмечено значительное дозозависимое ингибирование данного эффекта [35]. Снижение маточно-овариального кровотока приводит к уменьшению общего кумулятивного воздействия на яичники химиотерапевтических агентов по сравнению с группой контроля с нормальным эстрогеновым статусом, что обуславливает снижение гонадотоксичности [21]. Oktay et al. предполагают, что если аГРГ вызывают снижение кро-

вотока в яичниках, этот механизм может быть реализован и в других органах и тканях (даже опухолевой), что может приводить к снижению общей эффективности терапии и органной токсичности данного препарата [33]. По результатам исследований других авторов, изменений маточно-овариального кровотока при использовании аГРГ при проведении доплерографии выявлено не было [36].

3. Активация ГРГ-рецепторов. В работе Blumenfeld et al. показано, что гонады человека содержат ГРГ-рецепторы [37]. Однако в работах других авторов описано наличие рецепторов ГРГ только в преовуляторных фолликулах и желтом теле, но не в примордиальных фолликулах [38]. Доказательством прямого эффекта аГРГ, независимо от гипогонадотропного статуса, могло бы быть исследование Imai et al., где было продемонстрировано защитное действие аГРГ от доксорубин-индуцированного повреждения клеток гранулезы *in vitro* [29]. Однако источником клеток гранулезы являлись зрелые фолликулы и остается вопросом, будет ли иметь место подобный эффект на примордиальные фолликулы [19]. Ввиду того, что овариальный резерв составляют примордиальные, промежуточные и мелкие первичные фолликулы, механизм защитного действия через рецепторы ГРГ весьма сомнителен [19].

4. Стимуляция сфингозин-1-фосфата. Еще одним механизмом возможного защитного действия аГРГ является стимуляция сфингозин-1-фосфата — внутригонадной молекулы, защищающей клетки от апоптоза, развивающегося на фоне накопления церамида, который синтезируют многие типы соматических клеток в ответ на лучевое или химиотерапевтическое воздействие [21, 39, 40].

5. Защита недифференцированных стволовых клеток. Революционные данные о наличии митотической активности герминативных клеток яичника, которые непрерывно обновляют пул незрелых фолликулов, были представлены Johnson et al. [41]. Данное наблюдение полностью противоречит существующим представлениям о репродукции. Имеется предположение о наличии возможного защитного эффекта аГРГ на недифференцированные герминативные стволовые клетки, которые в последующем могут образовывать примордиальные фолликулы. Возможность формирования фолликулов *de novo* приводит к снижению концентраций ФСГ и восстановлению регулярного менструального цикла, овуляции [2, 21].

Вышеуказанные сведения о возможных механизмах протективного действия аГРГ являются предположительными и активно дискуссионными в зарубежной литературе.

Для решения вопроса о возможности использования аГРГ важно понимать, что потенциальный риск развития побочных эффектов не превышает ожидаемую пользу. Наиболее частыми побочными эффектами

являются: головные боли, частая смена настроения, бессонница, депрессия, сухость слизистых, акне, мышечные боли. Согласно результатам исследования, проведенного Demeestere et al., симптомы гипоестрогенности отмечались у 75,5 % пациенток на фоне терапии аГРГ [20]. Высоковероятное снижение костной плотности (остеопения), развивающееся в результате гипоестрогенного статуса пациенток, должно учитываться при назначении препаратов данной группы, и является одним из наиболее серьезных побочных эффектов аГРГ, что в сочетании с применением стероидных гормонов в схемах ХТ у больных лейкозами и лимфомами может стимулировать развитие аваскулярных некрозов. При длительном их применении некоторые авторы рекомендуют добавление препаратов кальция, витамина D₃. Более того, рационально выполнять денситометрию до начала лечения и в период его проведения [24]. В исследовании Johansen [42] у пациенток отмечалось снижение минеральной плотности костей на 2–6 % после 6 мес использования аГРГ и наблюдалось ее восстановление к исходным значениям через 6 мес. Работы других авторов свидетельствуют только о частичном восстановлении костной плотности после прекращения использования аГРГ [43, 44]. Еще одним нечастым побочным эффектом аГРГ является формирование овариальных кист, частота которого составляет 9,3 % по результатам исследования Qublan [45]. Точный механизм на сегодняшний день не описан, тем не менее возможным объяснением может являться инициальный транзиторный «эффект вспышки», отмечаемый в течение первой недели использования препарата. Кроме того, он может обуславливать менструальноподобные кровотечения у пациенток в течение первых 10–14 дней терапии аГРГ. В настоящее время продолжают исследования по комбинированному использованию агонистов и антагонистов ГРГ во избежание развития данного эффекта [46].

На сегодняшний день однозначных рекомендаций по использованию аГРГ с целью сохранения будущей фертильности в мировой литературе нет. Проведено большое количество исследований по применению препаратов данной группы для предотвращения истощения овариального резерва в результате проведения гонадотоксичной терапии как у детей, достигших полового созревания, так и у взрослых. Более того, зарубежными авторами опубликованы систематические обзоры и выполнен метаанализ многих существующих рандомизированных исследований во всем мире. Lucia Del Maestro et al. выполнили анализ 9 клинических исследований, проведенных за период с 1992 по 2013 г. Во всех из них проводилось сравнение групп пациенток с онкологическими заболеваниями с/без назначения аГРГ в период лечения с целью оценки частоты наступления ПИЯ и частоты восстановления менструального цикла [4]. Из 765 больных зарегистрировано

225 случаев ПИЯ: 89 (22 %) случаев у 401 пациентки, получавших аГРГ, и 136 (37 %) случаев среди 364 больных группы контроля. После расчета отношения шансов развития ПИЯ для всех 9 исследований ($OR = 0,06-2,03$) авторы сделали вывод, что в целом отмечено значительное снижение риска ПИЯ у исследуемой группы пациенток, получавших аГРГ в период проведения ХТ ($OR = 0,43$; $p = 0,013$) [4]. Blumenfeld et al. провели большое клиническое исследование, включающее 111 пациенток в возрасте 14–40 лет с лимфомой Ходжкина: 65 женщин получали аГРГ в течение всего периода проведения ХТ, группу контроля составили 46 пациенток. Основным значимым различием при сравнении 2 групп был уровень ПИЯ, который составил менее 10 % в группе с использованием аГРГ против > 40 % в группе контроля [47].

Группа авторов из Китая выполнила оценку 4 рандомизированных контролируемых исследований на разных языках для изучения эффекта аГРГ на овариальную функцию при проведении различных режимов гонадотоксичной ХТ у женщин репродуктивного возраста. Общее число рандомизированных участниц составило 157. По результатам проведенного анализа авторы сделали вывод об эффективности использования внутримышечных и подкожных форм аГРГ [23]. Bansal et al. провели метаанализ 12 исследований, 9 из которых включали пациенток с онкогематологическими заболеваниями, 3 – с раком молочной железы, 1 – с раком яичников. Используемыми аГРГ были трипторелин (7 статей), гозерелин (3 статьи), леупролид, диферелин, бусерелин (по 1 статье). Большинство женщин получали аГРГ каждые 4 нед в течение всего периода проведения ХТ. В исследованиях описывалось начало использования аГРГ за 2 нед до начала противоопухолевой терапии во избежание эффекта «вспышки». Возраст больных варьировал от 14 до 50 лет [48]. Из 810 пациенток, получавших ХТ, 432 получали аГРГ. В исследуемой группе сохраненная овариальная функция отмечена у 335 (77,54 %) пациенток, тогда как ПИЯ или персистирующая аменорея были диагностированы у 97 (22,46 %) женщин. В группе контроля отмечено следующее распределение: 146 (38,82 %) против 230 (61,18 %) соответственно. Относительный риск сохранения овариальной функции в группе с использованием аГРГ составил 1,99. В 7 исследованиях из 12 оценивался уровень наступления беременности: из 172 пациенток исследуемой группы беременность наступила у 48 (27,98 %) и у 31 (19,3 %) из 162 пациенток группы контроля. Относительный риск наступления беременности при использовании аГРГ составил 1,45 [48]. По результатам исследования, проведенного Demeestere et al., оценивающего эффективность аГРГ для предотвращения ХТ-индуцированной овариальной недостаточности у пациенток с лимфомой Ходжкина, авторы

сделали вывод об отсутствии значимого снижения риска развития ПИЯ [20].

Важно отметить, что использование аГРГ с целью сохранения репродуктивной функции может иметь место не только у пациенток со злокачественными новообразованиями, но и у больных, получающих гонадотоксичные режимы ХТ по поводу других заболеваний, например при системной красной волчанке [49].

Таким образом, опираясь на результаты международных исследований и говоря об эффективности препаратов данной группы для сохранения фертильности, можно сделать следующие выводы.

1. Терапия аГРГ ограничена возрастом пациенток на момент проведения цитотоксичной терапии: доступна только для лиц, достигших половой зрелости.

2. Снижает ХТ-ассоциированную потерю фолликулов, но не исключает ее.

3. Дозозависимый эффект (эффективность аГРГ снижается с увеличением агрессивности ХТ).

Согласно данным ASCO, однозначные рекомендации по использованию аГРГ с целью сохранения фертильности на сегодняшний день отсутствуют, поэтому этот вопрос остается предметом продолжающихся исследований (A.S. Loren, 2013). Авторы рекомендаций ESMO, ссылаясь на противоречивые результаты проводимых исследований, также придерживаются мнения, что использование аГРГ не может являться надежным методом для сохранения репродуктивной функции, но не исключают возможность его применения [16].

На сегодняшний день общепринятым термином является «снижение овариального резерва», но важно понимать, что он включает в себя 3 составляющие (качество ооцитов, их количество и репродуктивный потенциал), которые могут иметь различный исход при повреждении яичника [50]. Целью оценки овариального резерва является определение прогностически значимой информации для выбора необходимых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или других методов лечения.

Методы определения овариального резерва делятся на биохимические анализы и УЗИ яичников. Биохимические тесты в свою очередь могут быть разделены на базальные измерения (ФСГ, эстрадиол, ингибин В, антимюллеров гормон (АМГ)) и провокационные тесты (тест с нагрузкой кломифена цитратом). Скрининговые тесты имеют набор характеристик, включающих чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение, негативное прогностическое значение. ФСГ – наиболее часто используемый тест для диагностики истощения овариального резерва, однако число антральных фолликулов и АМГ имеют наибольшее прогностическое значение [50]. На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать тот или иной тест определения ова-

риального резерва, как единственный критерий для использования ВРТ.

В детском онкологическом отделении ГКБ № 31 г. Санкт-Петербурга с 2010 г. в стандарт оказания медицинской помощи девочкам, достигшим полового созревания, введено использование препарата Бусерелин-депо с целью профилактики меноррагии на фоне ХТ-ассоциированной тромбоцитопении, а также как возможности сохранения фертильности. Бусерелин-депо – препарат, являющийся синтетическим аналогом природного ГРГ. Механизм действия обусловлен конкурентным связыванием с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение концентрации половых гормонов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз препарата приводит (в среднем через 12–14 дней) к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза. Снижает образование ЛГ, ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в гонадах, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений у женщин («медикаментозная псевдоменопауза» обратимого характера). После внутримышечного введения C_{max} в плазме достигается примерно через 2–3 ч и сохраняется на уровне, достаточном для ингибирования синтеза гонадотропинов гипофизом, не менее 4 нед.

За период с сентября 2010 по сентябрь 2014 г. 15 больным проводилась противоопухолевая терапия в комбинации с Бусерелином-депо. Все пациентки (родители/законные представители) были информированы об использовании метода профилактики маточных геморрагий и гормональной протекции яичников в период проведения ХТ, предупреждены о возможных побочных эффектах, было получено информированное согласие. Препарат вводился внутримышечно перед

началом ХТ в дозе 3,75 мг каждые 28 дней. Средний возраст больных составил 13,9 (12–19) года со следующими нозологическими формами онкологических заболеваний: В-лимфобластная лимфома, остеогенная саркома, аденокарцинома правого надпочечника, В-крупноклеточная лимфома, герминогенноклеточная опухоль правого яичника, незрелая тератома, лимфома Ходжкина, медуллобластома, агрессивный фиброматоз, альвеолярная рабдомиосаркома, приобретенная апластическая анемия, Т-лимфобластная лимфома. Средняя длительность терапии Бусерелином-депо составила 4,3 мес, минимальная длительность – 2 мес, максимальная – 6 мес. В первые 10 дней у 2 пациенток имели место менструальноподобные кровотечения, не обильные, кратковременные, не требовали гемостатической терапии, купировались самостоятельно. Других побочных эффектов на фоне всего периода проведения гормонотерапии выявлено не было. Оценка по определению овариального резерва у пациенток данной группы до настоящего времени не проводилась, ввиду слишком короткого срока наблюдения после завершения противоопухолевой терапии.

В заключение, опираясь на международные данные и опыт нашего отделения, хотелось бы подчеркнуть, что аГРГ являются высокоэффективным методом профилактики меноррагии в период ХТ-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, данный метод может быть использован как дополнение к существующим методам сохранения фертильности, однако на сегодняшний день он все еще остается экспериментальным. Для подтверждения наличия гонадопротективного эффекта у препаратов данной группы требуется проведение дальнейших проспективных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения после завершения терапии.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brenner H., Coebergh J.W., Parkin D.M. et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: Leukaemias and lymphomas. *Ann Oncol* 2007;18(9):1569–77.
2. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):543–52.
3. Michaeli J., Weitraub M., Gross E. et al. Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:139193.
4. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675–83.
5. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И. и др. Нарушение фертильности как осложнение лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте (обзор литературы). *Евразийский онкологический журнал* 2014;1:77–86. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Tapilskaya N.I. Violation of fertility as a complication of cancer treatment in children and adolescents (review). *Yevraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology* 2014;1:77–86. (In Russ.).]
6. Brown J., Demetri G. Challenges in the development of platelet growth factors: low expectations for low counts. *Curr Hematol Rep* 2002;1(2):110–8.
7. Meirou D., Rabinovici J., Katz D. et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depot medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006;107(7):1634–41.
8. Committee opinion no. 606: Options for prevention and management of heavy menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):397–402.
9. Hanker J.P. Gastrointestinal disease and oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(6 Pt 2):2204–7.
10. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacotherapy* 2011;31(11):1092–110.

11. Kline R., Fennewald L., Vore M. et al. Oral contraceptives a cause of hyperbilirubinemia in stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(5):436–40.
12. Quaas A.M., Ginsburg E.S. Prevention and treatment of uterine bleeding in hematologic malignancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134(1):3–8.
13. Loren A.S., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10.
14. Patridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4174–83.
15. Диникина Ю.В. Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. СПб.: [б.н.], 2011. 145 с. [Dinikina Yu.V. Optimization methods of fertility preservation for girls with cancer pathology. Dissertation for the degree of Ph.D. SPb.: [unnumbered], 2011. 145 p. (In Russ.)].
16. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr, Orrecchia R. et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
17. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890–6.
18. Ortin T., Shostak C., Donaldson S. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):873–80.
19. Beck-Fruchter R., Weiss A., Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553–61.
20. Demeestere I., Brice P., Peccatori F. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(7):903–9.
21. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007;12(9):1044–54.
22. Clowse M.E., Behera M.A., Anders C.K. et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(3):311–9.
23. Chen H., Li J., Cui T., Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD008018.
24. Slater C.A., Liang M.H., McCune J.W. et al. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8(1):3–10.
25. Ataya M., McKanna J., Weintraub A. et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985;45(8):3651–6.
26. Bokser L., Szende B., Schally A. Protective effects of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Br J Cancer* 1990;61(6):861–5.
27. Ataya K., Ramahi-Ataya A. Reproductive performance of female rats treated with cyclophosphamide and/or LHRH agonist. *Reprod Toxicol* 1993;7(3):229–35.
28. Ataya K., Rao L.V., Lawrence E., Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52(2):365–72.
29. Imai A., Sugiyama M., Furui T. et al. Direct protection by gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63(2):102–6.
30. Letterie G.S. Anovulation in the prevention of cytotoxic-induced follicular attrition and ovarian failure. *Hum Reprod* 2004;19(4):831–7.
31. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol* 2007;32(1):23–34.
32. Lobo R.A. Potential options for preservation fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353(1):64–73.
33. Oktay K., Sönmez M., Oktem O. et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12(9):1055–66.
34. Sönmez M., Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251–66.
35. Kitajima Y., Endo T., Nagasawa K. et al. Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5. *Endocrinology* 2006;147(2):694–9.
36. Yu N., Chan C., Tang O. et al. Effect of pituitary downregulation on antral follicle count, ovarian volume and stromal blood flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler prior to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2004;19(12):2811–5.
37. Blumenfeld Z. Gynecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(5):359–70.
38. Janssens R., Brus L., Cahill D. et al. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod Update* 2000;6(5):505–18.
39. Kolesnick R.N., Krönke M. Regulation of ceramide production and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 1998;60:643–65.
40. Tilly J.L. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(11):838–48.
41. Johnson J., Canning J., Kaneko T. et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428(6979):145–50.
42. Johansen J., Riis B., Hassager C. et al. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):701–6.
43. Fogelman I. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the skeleton. *Fertil Steril* 1992;57(4):715–24.
44. Scialli A., Jestila K., Simon J. Leuprolide acetate and bone mineral density measured by quantitative radiography. *Fertil Steril* 1993;59(3):674–6.
45. Qublan H., Amarin Z., Tahat Y. et al. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. *Hum Reprod* 2006;21(3):640–4.
46. von Wolff M., Kämmerer U., Kollmann Z. et al. Combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but does not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up. *Fertil Steril* 2011;95(1):452–4.
47. Blumenfeld Z., Avivi I., Eckman A. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008;89(1):166–73.
48. Banzal A., Patel F., Rai B. et al. Gonadotropin releasing hormone analogues for ovarian function preservation in young females undergoing chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(5):2185–90.
49. Somers E.C., Marder W., Christman G.M. et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2761–7.
50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(6):1407–15.

Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения

А.А. Винокуров, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Алексей Алексеевич Винокуров a_vinokurov@inbox.ru

Одним из основных побочных эффектов противоопухолевой терапии является мужское бесплодие. В статье рассмотрены причины, механизмы и нарушения, возникающие после лечения цитостатическими препаратами, а также способы сохранения репродуктивной функции. Представлен опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в решении данной проблемы.

Ключевые слова: мужское бесплодие, химиотерапия, криоконсервация спермы, онкофертильность, гонадотоксичность, онкология у подростков и молодых взрослых, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз, опухоль яичка, алкилирующие препараты, сперматогенез, цитостатики, бесплодие после химиотерапии, бесплодие у подростков, лучевая терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-42-50

Prevention of male infertility in the treatment of tumors. Problems and solutions

A.A. Vinokurov, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev

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

One of the main side effects of anticancer therapy is male infertility. The article deals with the causes, mechanisms and effects, occurring after treatment with cytotoxic drugs, as well as ways to preserve the reproductive function. The experience of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev in solving this problem.

Key words: male infertility, chemotherapy, sperm cryopreservation, oncofertility, gonadal toxicity, adolescent and young adult oncology, Hodgkin's lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, testicular cancer, alkylating agents, spermatogenesis, cytostatics, infertility after chemotherapy, infertility in adolescent, radiation therapy

Введение

За последние годы число пациентов, полностью излечившихся от опухоли, стремительно растет и качество жизни после противоопухолевой терапии приобретает особую значимость. Несмотря на это, проблемы отдаленной токсичности по-прежнему остаются нерешенными до конца. Основной причиной отдаленных и отсроченных нарушений является низкая специфичность полихимиотерапии (ПХТ). Влияние большинства цитостатических препаратов распространяется не только на опухолевые клетки, но и на все быстрообновляющиеся клетки организма, к которым также относятся репродуктивные ткани. В статье будут рассмотрены основные причины и способы сохранения мужской репродуктивной функции перед началом противоопухолевой терапии, а также способы профилактики бесплодия.

Регуляция сперматогенеза. Причины и механизмы возникновения бесплодия после химиотерапии

Рассматривая индуцированные нарушения сперматогенеза, нельзя не уделить внимание процессам регуляции и роста мужских половых клеток, объединенных термином «сперматогенез». Продукция мужских половых клеток начинается с 13–13,5 лет при достижении гонадами объема 10–12 мл [1, 2]. До начала полового созревания сперматозоиды не вырабатываются, а клетки сперматогенеза пребывают в толще герминативного (зародышевого) эпителия в дремлющем состоянии. Гистологическая структура яичка представлена различными типами клеток, обеспечивающими рост сперматозоидов и выработку стероидных гормонов. Сперматогенез и стероидогенез протекают в 2 функционально различных отделах яичка, но при этом неразрывно связаны друг с другом. Основные

функции яичек и их отделов, прежде всего, зависят от гипоталамических структур и гипофиза (эндокринная регуляция) (рис. 1), а также местных регуляторных механизмов (паракринных и аутокринных).

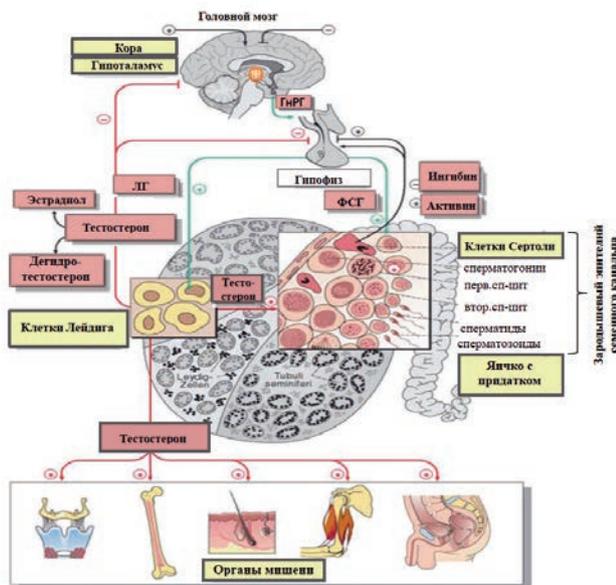


Рис. 1. Гормональная регуляция сперматогенеза (цитируется по [3]): + показывает положительную связь; — обозначает отрицательную связь; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; перв.сп-цит — первичный сперматоцит; втор.сп-цит — вторичный сперматоцит

В яичке находятся 2 типа наиболее важных для сперматогенеза клеток: клетки Лейдига и клетки Сертоли. Клетки Лейдига находятся в интерстиции яичка и непрерывно синтезируют тестостерон, не имея возможности его запастись. Скорость их пролиферации низка, что делает их менее уязвимыми для цитостатиков. Регуляция активности и пролиферации клеток Лейдига осуществляется при помощи ЛГ. Повышение или снижение уровня ЛГ в плазме крови свидетельствует о нарушении работы клеток Лейдига.

Клетки Сертоли располагаются в канальцевом отделе яичка, в толще герминативного эпителия, где происходит сперматогенез. Основная функция клеток Сертоли — поддержание роста и созревания сперматозоидов из стволовых клеток сперматогенеза. У каждой клетки Сертоли с помощью межклеточных связей (эктоплазматических выростов) сформированы контакты с определенным числом сперматозоидов и зародышевых клеток. У человека на 1 клетку Сертоли приходится 10 зародышевых и около 2 сперматозоидов [4]. Клетки Сертоли управляют и регулируют процессы, происходящие до окончательного созревания сперматозоида и выхода его в просвет семявыносящего канальца.

Между собой клетки Сертоли образуют плотные контакты, формирующие гематотестикулярный барьер.

Функция барьера в защите зародышевых клеток от иммунной системы и создании особых условий для деления и созревания сперматозоидов. Гематотестикулярный барьер непроницаем лишь для некоторых молекул токсичных метаболитов, образующихся на периферии или в интерстициальном пространстве. Большинство цитостатических препаратов без труда проникают сквозь его толщу, нарушая функцию и межклеточные связи. Гибель клеток Сертоли и остановка сперматогенеза возникают не сразу, а спустя непродолжительное время, и по этой причине после начала цитостатического лечения сперматозоиды еще могут продуцироваться и определяться в эякуляте [5, 6].

Использование цитостатических препаратов в период полового созревания нарушает дифференцировку клеток Сертоли, снижает тестикулярный объем и вызывает различные дефекты сперматогенеза [7].

ФСГ регулирует функцию клеток Сертоли. Уровни ФСГ и ингибина В в сыворотке крови косвенно отражают активность клеток Сертоли, что широко используется в клинической практике в качестве маркера различных нарушений сперматогенеза [8].

Влияние опухолевого процесса на сперматогенез

Неоднократно было замечено, что собственно опухолевый процесс способен нарушать сперматогенез, в редких случаях вызывая транзиторную опухоль-ассоциированную азооспермию. Чаще нарушения сперматогенеза наблюдаются при лимфоме Ходжкина (ЛХ), неходжкинской лимфоме (НХЛ), остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), опухолях яичка [9, 10] и проявляются снижением показателей спермограммы [11–13]. По разным данным, инициальные нарушения сперматогенеза встречаются от 25 до 70 % при ЛХ и других опухолях [6, 14–17]. Неспецифическое влияние опухоли на сперматогенез происходит при длительном субфебрилитете, потере веса, значительной распространенности опухолевого процесса или очага и других системных нарушениях [18–20]. Благодаря развитию вспомогательных методов оплодотворения в настоящее время даже крайне низкие показатели сперматогенеза не являются ограничением для сохранения половых клеток до начала лечения [21].

Влияние цитостатиков на сперматогенез

Среди многообразия применяемых цитостатиков отдельно можно выделить группу алкилирующих препаратов, в том числе препаратов платины. Доказано, что алкилирующие препараты характеризуются самым сильным гонадотоксическим эффектом. Изучение алкилирующих препаратов началось в 40-х годах прошлого века, когда впервые было отмечено их влияние на мужскую репродуктивную систему [22]. И по сей день они ввиду своей высокой противоопухолевой эффективности применяются практически повсеместно.

С началом эры комбинированной химиотерапии научные работы в данной области не теряли своей актуальности, вызывая интерес многих специалистов. Благодаря этому гонадотоксические эффекты многих цитостатических препаратов уже известны, тогда как некоторые до сих пор изучаются (таблица). К изучаемым можно отнести ингибиторы протеинкиназ, получивших широкое распространение в комбинированных противоопухолевых протоколах. Изолированное влияние ингибиторов протеинкиназ

на репродуктивную функцию подростков и взрослых практически не изучено. Немногочисленные публикации единичных случаев не в состоянии объективно отразить их отдаленные эффекты на сперматогенез. Более того, в рамках монотерапии их использование крайне сужено, что в известной степени затрудняет изучение. Тем не менее авторы единогласны, утверждая, что таргетные препараты способны существенно нарушать сперматогенез при длительном применении [23, 24].

Влияние противоопухолевых препаратов на сперматогенез (цитируется по [25] (дополненная))

Тип препарата	Название	Влияние на фертильность	Механизм влияния	Источник
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид Хлорметин Хлорамбуцил Мелфалан	Длительная азооспермия	A	[26]
	Ифосфамид Бусульфан	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами	A	[26]
	Кармустин	Азооспермия у подростков после лечения, проводимого в пубертатный период	A	[26]
	Тиотепа	Вызывает длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами, временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии	A	[26]
Препараты платины	Цисплатин	Редко обратимая длительная азооспермия	B	[27]
	Карбоплатин	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами	B	[26]
	Оксалиплатин	Длительность азооспермии определяется дозой препарата. Высокая вероятность восстановления сперматогенеза	B	[26]
	Метилгидразин Прокарбазин	Длительная азооспермия	C	[26]
	Дакарбазин	Длительное нарушение продукции сперматозоидов, возможны необратимые нарушения	C	[26]
Антиметаболиты	Меркаптопурин	Временное снижение продукции сперматозоидов, возможны непрогнозируемые эффекты	D	[26, 28]
	Флударабин Метотрексат	Временное снижение продукции сперматозоидов, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов	E F	[26, 29]
	5-Фторурацил	Временное снижение продукции сперматозоидов, вызывает хромосомные aberrации и нарушения структурной организации хромосом	G	[26]
	Гемцитабин	Влияние на фертильность, возникновение структурных повреждений гонад у мышей	G	[30]

Влияние противоопухолевых препаратов на сперматогенез (цитируется по [25] (дополненная)) (окончание таблицы)

Тип препарата	Название	Влияние на фертильность	Механизм влияния	Источник
Цитотоксические антибиотики и их аналоги	Дактиномицин Блеомицин Даунорубин Эпирубицин Митоксантрон	Временное снижение концентрации сперматозоидов, у мышей вызывает хромосомные aberrации в сперматогониях	H I J	[26]
	Доксорубин (адриамицин)	Способен вызывать длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами. Вызывает временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии	J	[26]
	Митомицин	Интраперитонеальное применение у самцов мышей снижает концентрацию и подвижность сперматозоидов, способен повреждать стволовые клетки сперматогенеза	K	[31]
Растительные алкалоиды и препараты растительного происхождения	Винбластин Винкристин	Вызывает длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами. Временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии, возможны непрогнозируемые эффекты	L	[26]
	Этопозид	Временное снижение концентрации сперматозоидов, возможны непрогнозируемые эффекты	M	[26]
	Паклитаксел	Снижение фертильности у самцов мышей, сочетающееся с тестикулярной дегенерацией	N	[26]
	Доцетаксел	Тестикулярная дегенерация	N	[26]
Ингибиторы протеинкиназы	Иматиниба мезилат	Снижение концентрации сперматозоидов у человека, в экспериментах на крысах снижение массы гонад и количества подвижных сперматозоидов	O	[26, 32]

* *Примечание. А – в результате связывания алкилирующих препаратов возможно возникновение фрагментации ДНК, нарушение транскрипции/синтеза ДНК, либо возникновение большого числа нерепарируемых мутаций (пояснения в тексте); В – связываются алкильными группами с основаниями ДНК, что приводит к фрагментации ДНК при репарации ферментами, пытающимися заменить алкилированные основания. Нарушают синтез ДНК, транскрипцию рибонуклеиновой кислоты (РНК) с поврежденной ДНК. Повреждение ДНК путем образования поперечных сшивок блокирует возможность ее расхождения для синтеза или транскрипции. Выпадение нуклеотидов при репарации приводит к возникновению мутаций; С – повреждает ДНК за счет образования свободных радикалов кислорода, воздействующих на сульфгидрильные группы белков, связанных с ДНК; D – нарушает обмен пуринов, способен ингибировать синтез ДНК, РНК и белков; E – внутри клетки рефосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (основного метаболита). Последний ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эpsilon), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Частично связывает РНК-полимеразу II и тормозит синтез белка (главным образом в S-фазе клеточного цикла). Активирует механизм фрагментации ДНК и апоптоз лимфоцитов; F – угнетает синтез редуктазы фолиевой кислоты, приводит к угнетению синтеза ДНК и остановке клеточной репликации; G – противоопухолевая активность обусловлена превращением основного вещества в активные метаболиты в тканях. Действие метаболитов связано с блокадой реакции метилирования, что приводит к дефициту тимидина (фторурацила) и ингибированию синтеза ДНК. 5-фторуридина трифосфат встраивается в РНК вместо уридина трифосфата, что приводит к нарушению процессинга РНК и синтеза белка; H – интеркалирует между парами азотистых оснований гуанин-цитозин ДНК и препятствует движению РНК-полимеразы, нарушая таким образом транскрипцию. Имеются сведения об ингибирующем влиянии на топоизомеразу II. Противоопухолевый эффект не зависит от фазы клеточного цикла; I – подавляет синтез нуклеиновых кислот (преимущественно ДНК) и белка. Взаимодействие с ДНК сопровождается индукцией лабильности ее молекулы, разрывом одной или обеих цепочек с последующим образованием свободных радикалов. Комплексы с ДНК влияют на функцию топоизомеразы II, нарушают третичную структуру ДНК; J – подавляет синтез ДНК и РНК: интеркалирует в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований (нарушается матрица и изменяется пространственная структура), вызывает расщепление ДНК вследствие образования свободных радикалов. Помимо этого, противоопухолевое действие возможно обусловлено измене-*

нием клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран и взаимодействием с топоизомеразой II; К – после проникновения в клетку проявляет свойства би- и трифункционального алкилирующего агента и избирательно ингибирует синтез ДНК. В высоких концентрациях вызывает супрессию синтеза клеточной РНК и белка, особенно в поздних (G_1 и S) фазах митоза. Обладает относительно слабой иммунодепрессивной активностью, оказывает миелосупрессивное действие с относительно поздним токсическим влиянием на все 3 ростковых элемента костного мозга (поздняя форма токсических эффектов проявляется в поражении стволовых клеток); L – связывается с тубулином, тормозит образование митотического веретена и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы. После внутривенного введения быстро распределяется в ткани; M – оказывает фазоспецифичное цитотоксическое действие (влияет на клетки в поздние S- и G_2 -фазы клеточного цикла). Действие на клетки является дозозависимым. В высоких концентрациях (10 мкг/мл и более) вызывает лизис клеток, входящих в стадию митоза. В низких концентрациях (0,3–10 мкг/мл) тормозит вступление клеток в профазу митоза. Преобладающим макромолекулярным эффектом этопозида является влияние на ДНК. Ингибирует активность топоизомеразы II, воздействуя на пространственную (топологическую) структуру фермента, тем самым нарушает процесс репликации ДНК, тормозит клеточный цикл, задерживает пролиферацию клеток. Может подавлять транспорт нуклеотидов, препятствуя таким образом синтезу и восстановлению ДНК; N – оказывает цитотоксическое антимитотическое действие. Активирует сборку микротрубочек из тубулиновых димеров и стабилизирует их, предохраняя от деполимеризации. Вследствие этого ингибирует динамическую реорганизацию микротубулярной сети в интерфазе и в период митоза. Индуцирует аномальное расположение микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза; O – подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз Vcr-Abl-позитивных клеточных линий, а также молодых лейкоэмических клеток с положительной филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). В исследованиях по образованию колоний, проведенных *ex vivo*, показано, что иматиниб ингибирует Vcr-Abl-позитивные колонии, полученные от больных ХМЛ. В исследованиях *in vivo* ингибирует опухолевый рост Vcr-Abl мышинных миелоидных клеток, подвергшихся трансфекции, и Vcr-Abl-позитивных лейкозных линий, полученных от больных ХМЛ при бластном кризе. Иमतиниб ингибирует также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-Kit (Kit, CD117), а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые этими факторами. *In vitro* иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих c-Kit-мутации.

Гонадотоксичность противоопухолевой терапии у подростков

Влияние ПХТ на репродуктивную функцию подростков и взрослых существенно не отличается. Возникновение бесплодия тесно связано с кумулятивной дозой алкилирующих препаратов, длительностью терапии и схемой лечения.

Некоторые исследователи полагают, что проведение противоопухолевой терапии до наступления по-

лового созревания не оказывает существенного влияния на репродукцию, подчеркивая большую резистентность гонад к химиотерапии у подростков, по сравнению с взрослыми [33]. Однако имеющиеся наблюдения за пациентами после терапии ЛХ, свидетельствуют обратное, показывая, что химиотерапия до наступления полового созревания может приводить к полной и необратимой утрате репродуктивных функций [34–37]. Сходные нарушения сперматогене-

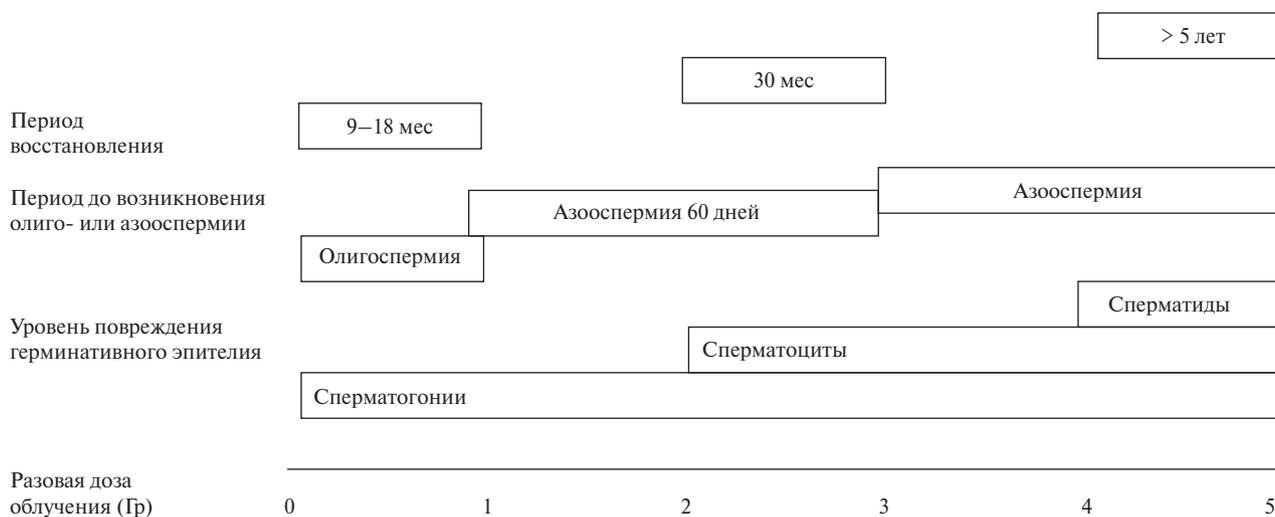


Рис. 2. Повреждение сперматогенеза после однократного облучения; эффект дозы радиации на повреждение стволовых клеток сперматогенеза (цитируется по [48])

за выявлены и у подростков, получавших лечение по поводу ОЛЛ [38], сарком [39], опухолей центральной нервной системы [40].

Гистологические исследования образцов тестикулярной ткани подростков, получавших лечение в препубертатный и пубертатный периоды, выявили аплазию герминативного эпителия [41, 42]. В работе E. Puscheck et al. [43] показано, что, несмотря на нормальный уровень половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон), в ткани яичка определяются структурные изменения (интерстициальный фиброз и повреждение семявыносящих канальцев), характерные для тяжелых токсических повреждений.

После проведения лучевой терапии изменения основных показателей сперматогенеза выявляются при однократном облучении гонад дозами менее 0,1 Гр, при лучевой нагрузке 2–3 Гр повреждаются сперматоциты и сперматиды, после доз 4–8 Гр наблюдается необратимая азооспермия [44, 45].

Фракционированное облучение в дозах до 1 Гр вызывает снижение концентрации сперматозоидов на 1–2 года, дозы от 1 до 3 Гр приводят к азооспермии у большинства мужчин [46]. Тотальное облучение тела перед трансплантацией костного мозга вызывает азооспермию у 80–90 % мужчин [47] (рис. 2).

Способы сохранения репродукции перед химиотерапией. Криоконсервация половых клеток

В настоящее время не существует эффективного способа медикаментозной протекции гонад. Исследования, ставившие целью замедление или полную остановку сперматогенеза, не достигли результата [49, 50]. По этой причине криоконсервация спермы остается единственным действенным и безопасным методом сохранения сперматозоидов перед началом химиолучевого лечения. В криоконсервированном состоянии, при условии соблюдения всех необходимых температурных требований, сперматозоиды способны храниться десятилетиями, практически не теряя оплодотворяющую способность [51–55].

Проведенная криоконсервация половых клеток производит значительный психологический эффект, вселяя в пациента уверенность в завтрашнем дне, будущем отцовстве и существенно усиливая веру в положительный исход терапии [56, 57].

Кроме перечисленного, криоконсервация исключает повреждения наследственного материала в процессе ПХТ. Как уже было отмечено, цитостатические препараты оказывают повреждающее воздействие на наследственный материал сперматозоидов, приводя к длительной нестабильности сперматогенеза или бесплодию. Заранее сохраненный наследственный материал защищен от любых токсических воздействий и даже при условии самостоятельного (спонтанного) восстановления имеет ряд преимуществ.

Стоит отметить, что спонтанное восстановление сперматогенеза, наблюдаемое у пациентов, излеченных от опухолей, редко можно трактовать как полноценное возвращение к норме. Чаще восстановление сопровождается нарушениями, существенно снижающими естественную оплодотворяющую способность клеток. Однако рождение здоровых детей без наследственной патологии и зачатых естественным путем — не редкость [6]. Оценки отдаленных генотоксических эффектов у потомства излеченных пациентов в сравнении с популяцией не выявили значимых различий [58–65].

Опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сохранении репродукции пациентов

В 2012 г. при поддержке руководства ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была начата работа по сохранению репродуктивных клеток юношей и девушек с опухолевыми заболеваниями. В ее процессе был получен уникальный опыт, внедренный в практику и реализуемый на сегодняшний день.

Репродуктивные нарушения и сопутствующие им клинические проявления у девушек-подростков описаны в публикациях Л.И. Папуши и др. [66, 67], юношей-подростков — в публикациях А.А. Винокурова и др. [5, 6, 68].

За весь период из клинических отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были направлены на криоконсервацию 30 человек, средний возраст которых составил 16 (15–17) лет. Криоконсервация была

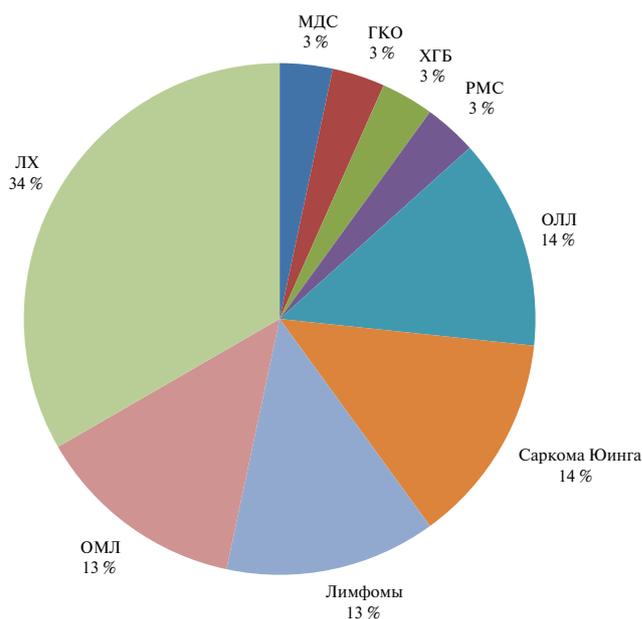


Рис. 3. Соотношение пациентов, направленных на криоконсервацию половых клеток: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром; ГКО — герминогенноклеточные опухоли; ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; РМС — рабдомиосаркома

проведена в 80 % случаев (24 пациента), в криоконсервации было отказано 20 % (6 человек) больных: по причине цитостатической терапии в анамнезе (вторичная азооспермия) – 2 пациента, либо исходного отсутствия сперматогенеза (первичная азооспермия) – 6 юношей. Заболевания, при которых была рекомендована криоконсервация половых клеток, и их соотношение представлены на рис. 3.

Работа над проблемой сохранения фертильности у юношей сопряжена с трудностями, которые условно можно разделить на несколько групп: связанные с информированием, клиническими, физиологическими, юридическими, этическими и финансовыми ограничениями.

В рамках проводимой работы удалось сформировать прочное взаимодействие с сотрудниками клинических отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, благотворительными организациями, а также медицинскими учреждениями, реализующими хранение и транспортировку биологического материала; ведется работа по исследованию репродуктивных нарушений у излеченных пациентов.

Сегодня, получив направление лечащего врача, пациент имеет возможность бесплатно и максимально быстро сдать половые клетки на хранение, не тратя время на самостоятельный поиск криобанка, и получить информацию о репродуктивных нарушениях после окончания терапии. Среднее время, требующееся для проведения криоконсервации, составляет 1–2 дня, что существенно сокращает период задержки противоопухолевого лечения.

Заключение

Накопленные знания о гонадотоксичности цитостатиков являются не только подтверждением, но и обоснованием необходимости проведения криоконсервации. Большинство руководств по противоопухолевой терапии содержат данные о риске бесплодия и четкие рекомендации о необходимости информирования больных об этом до начала терапии. Однако до сих пор низкая информированность пациентов приводит к значительной распространенности проблемы. Эффективность и доступность криоконсервации позволяет большинству молодых людей сохранить половые клетки, сводя риск вторичного бесплодия к минимуму. Информирование пациентов старших возрастных групп не вызывает особых затруднений, тогда как работа с юношами-подростками является несравненно более сложной и трудновыполнимой задачей, требующей комплексного подхода.

Сегодня, благодаря отработанной системе и слаженной работе специалистов различных отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мы способны не только излечивать пациентов от опухоли, но и заботиться о возможности сохранения их важнейшей функции – способности к деторождению.

Отдельно хочется поблагодарить врачей отделения гематологии-онкологии старшего возраста и нейроонкологии за существенный вклад в проводимую работу, руководителей структурных подразделений (Н.В. Мякову, П.Е. Трахтмана, А.В. Пшонкина), сотрудников криобанка Biologic и всех тех, кто остается безразличен к решению данной проблемы.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Hirsch M., Lunenfeld B., Modan M. et al. Spermarche the age of onset of sperm emission. *J Adolesc Health Care* 1985;6(1):35–9.
- Nielsen C.T., Skakkebaek N.E., Richardson D.W. et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(3):532–5.
- Nieschlag E., Behre H. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 16–17.
- Zhengwei Y., McLachlan R., Bremner W., Wreford N. Quantitative (stereological) study of the normal spermatogenesis in the adult monkey (*Macaca fascicularis*). *J Androl* 1997;18(6):681–7.
- Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. *Клиническая онкогематология* 2013;6(3):258–73. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and male fertility disorders. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2013;6(3):258–73. (In Russ.)].
- Винокуров А.А., Варфоломеева С.П., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н. Оценка гонадотоксичности терапии по схеме ВЕАСОПР-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология* 2011;4(3):235–9. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.P., Tarusin D.I., Moiseeva T.N. Assessment of gonadal toxicity of Hodgkin's lymphoma in young males treated by ВЕАСОПР-14 protocol. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2011;4(3):235–9. (In Russ.)].
- Steger K., Rey R., Louis F. et al. Reversion of the differentiated phenotype and maturation block in Sertoli cells in pathological human testis. *Hum Reprod* 1999;14(1):136–43.
- von Eckardstein S., Simoni M., Bergmann M. et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2496–501.
- Chung K., Irani J., Knee G. et al. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 Suppl 1:S7–11.
- Williams D., Karpman E., Sander J. et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009;181(2):736–40.
- Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer* 1986;57(10):1986–7.
- Padron O.F., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr, Agarwal A. Effects of cancer

- on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience. *Fertil Steril* 1997;67(2):326–31.
13. Viviani S., Ragni G., Santoro A. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1389–92.
14. Bahadur G., Ozturk O., Muneer A. et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005;20(3):774–81.
15. Gandini L., Lombardo F., Salacone P. et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod* 2003;18(4):796–801.
16. Rofeim O., Gilbert B. Normal semen parameters in cancer patients presenting for cryopreservation before gonadotoxic therapy. *Fertil Steril* 2004;82(2):505–6.
17. Rueffer U., Breuer K., Josting A. et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12(9):1307–11.
18. Buch J.P., Kolon T.F., Maulik N. et al. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil Steril* 1994;62(1):186–8.
19. Dousset B., Husenet F., Daudin M. et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997;12(7):1476–9.
20. Fedder J., Ellerman-Eriksen S. Effect of cytokines on sperm motility and ionophore-stimulated acrosome reaction. *Arch Androl* 1995;35(3):173–85.
21. Meistrich M.L. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):261–6.
22. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. *Cancer* 1948;1(3):383–98.
23. Seshadri T., Seymour J.F., McArthur G.A. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(20):2134–5.
24. Mariani S., Basciani S., Fabbri A. et al. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. *Fertil Steril* 2011;95(3):1120.e15–7.
25. Trottmann M., Becker A.J., Stadler T. et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;52(2):355–67.
26. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
27. Colpi G.M., Contalbi G.F., Nerva F. et al. Testicular function following chemoradiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 Suppl 1:S2–S6.
28. Meistrich M.L., Finch M., da Cunha M.F. et al. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res* 1982;42(1):122–31.
29. Chatterjee R., Haines G.A., Perera D.M. et al. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000;15(4):762–6.
30. Abu-Baker S.O. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs. *Pak J Biol Sci* 2009;12(8):607–15.
31. Savkovic N., Green S., Pecevski J., Maric N. The effect of mitomycin on the fertility and the induction of meiotic chromosome rearrangements in mice and their first generation progeny. *Can J Genet Cytol* 1977;19(3):387–93.
32. Heim C., Minniear K., Dann C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal. *Reprod Toxicol* 2011;31(4):454–63.
33. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996;78(9):2020–4.
34. Shafford E.A., Kingston J.E., Malpas J.S. et al. Testicular function following the treatment of Hodgkin's disease in childhood. *Br J Cancer* 1993;68(6):1199–204.
35. Aubier F., Flamant F., Brauner R. et al. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol* 1989;7(3):304–9.
36. Ben Arush M.W., Solt I., Lightman A. et al. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(3):239–45.
37. Dhabhar B.N., Malhotra H., Joseph R. et al. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3):306–10.
38. Nurmio M., Keros V., Lähteenmäki P. et al. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2119–22.
39. Meistrich M.L. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70(11):2703–12.
40. Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R. et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):2071–8.
41. Sherins R.J., Olweny C.L., Ziegler J.L. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978;299(1):12–6.
42. Green D.M., Brecher M.L., Lindsay A.N. et al. Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9(3):235–44.
43. Puscheck E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):173–80.
44. Kinsella T.J., Trivette G., Rowland J. et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7(6):718–24.
45. Giwercman A., von der Maase H., Berthelsen J.G. et al. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):596–603.
46. Hahn E.W., Feingold S.M., Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology* 1976;119(1):223–5.
47. Socie G., Salooja N., Cohen A. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(9):3373–85.
48. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):12–7.
49. Meistrich M.L., Shetty G. Inhibition of spermatogonial differentiation by testosterone. *J Androl* 2003;24(2):135–48.
50. Meistrich M.L., Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008;136(6):691–701.
51. Feldschuh J., Brassel J., Durso N., Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril* 2005;84(4):1017.
52. Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H. et al. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod* 2004;19(6):1448–9.
53. Clarke G.N., Liu D.Y., Baker H.W. Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertil Steril* 2006;86(3):721–2.
54. Agarwal A., Ranganathan P., Kattal N. et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004;81(2):342–8.
55. Saito K., Suzuki K., Iwasaki A. et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104(3):521–4.
56. Schover L.R., Brey K., Lichtin A. et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1880–9.
57. Janssens P.M., Beerendonk C.C., Blokzijl E. et al. Cryopreservation of semen of adolescents and young adult men with cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(40):1981–4.
58. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):29–33.
59. Byrne J., Rasmussen S.A., Steinhorn S.C. et al. Genetic disease in offspring of long-

- term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):45–52.
60. Dodds L., Marrett L.D., Tomkins D.J. et al. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ* 1993;307(6897):164–8.
61. Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21(4):716–21.
62. Kenney L.B., Nicholson H.S., Brasseux C. et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/ National Institutes of Health Report. *Cancer* 1996;78(1):169–76.
63. Meistrich M.L., Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):1069–71.
64. Senturia Y.D., Peckham C.S. Children fathered by men treated with chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(4):429–32.
65. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M. et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012;30(3):239–45.
66. Папуша Л.И., Младова Е.С., Хилькевич Л.В. и др. Сохранение фертильности у пациенток, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):70. [Papusha L.I., Mladova E.S., Khilkevich L.V. et al. Preservation of fertility in of patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(3):70. (In Russ.)].
67. Поварова А.А., Гаврилов В.М., Младова Е.С. и др. Возможности ВРТ у пациен-
- ток с онкологическими заболеваниями. Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии – 2015». Сборник материалов конференции. С. 35. [Povarova A.A., Gavrilov V.M., Mladova E.S. et al. Features of assisted reproductive technology in patients with cancer. International scientific-practical conference “Reproductive Technologies in Oncology – 2015”. Conference materials. P. 35. (In Russ.)].
68. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. и др. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология* 2013;58(2):11–8. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. et al. Fertility of adolescents and young men treated for Hodgkin’s lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2013;58(2):11–8. (In Russ.)].

Исследование чувствительности клеток интракраниальных неоплазий к химиопрепаратам

А.Н. Чернов¹, Н.Н. Яцков², В.В. Скакун²

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»; Республика Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 28;

²Белорусский государственный университет; Республика Беларусь, 220030, Минск, пр. Независимости, 4

Контактные данные: Александр Николаевич Чернов al.chernov@mail.ru

Введение. Статья посвящена персонализированному подбору химиопрепаратов на культуре клеток интракраниальных опухолей, полученных от пациентов.

Материалы и методы. На первичных культурах клеток интракраниальных опухолей (пилочитарная астроцитомы, анапластическая астроцитомы, глиобластома и медуллобластома), взятых от 98 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, оценивали их чувствительность к химиопрепаратам (винкристину, карбоплатину, метотрексату, темозоломиду, цитарабину, циклофосфамиду, цисплатину и этопозиду) по окрашиванию клеток трипановым синим в камере Горяева. Применяя метод главных компонент (МГК) и двухфакторного дисперсионного анализа устанавливали зависимости химиочувствительности от фактора «пациент», типа опухоли и механизма действия химиопрепаратов.

Результаты. На основе данных о чувствительности клеток нейроэпителиальных новообразований к химиопрепаратам у конкретного пациента применение статистических методов анализа позволяет выявить в группе пациентов лиц с высокой, умеренной или низкой химиочувствительностью, больных, у которых химиопрепараты действуют односторонне и эффективно или разнонаправленно и обладают слабым цитотоксическим действием на опухоль. Применение метода двухфакторного дисперсионного анализа позволило установить, что главным фактором, влияющим на чувствительность клеток опухолей к химиопрепаратам, является фактор «пациент».

Выводы. Применение МГК создает научную основу для индивидуального подбора схем (протоколов) терапии у данного контингента больных.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, химиопрепараты; факторы, влияющие на чувствительность клеток; статистические методы, двухфакторный дисперсионный анализ, метод главных компонент

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-51-57

Research of the intracranial neoplasia cell sensitivity to chemotherapy drugs

A.N. Chernov¹, N.N. Yatskov², V.V. Skakun²

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus; 28 Akademicheskaya St., Minsk,

220072, Republic of Belarus; ²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus; 4 Prosp. Nezavisimosti,

Minsk, 220030, Republic of Belarus

Introduction. The article is devoted to the personalized selection of chemotherapy for intracranial tumor cell cultures obtained from patients.

Materials and methods. In the primary cell cultures of intracranial tumors (pilocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma and medulloblastoma), taken from 98 patients aged 3 months to 17 years, were evaluated their sensitivity to chemotherapeutic drugs (vincristine, carboplatin, methotrexate, temozolomide, cytarabine, cyclophosphamide, cisplatin and etoposide) by staining the cells with trypan blue in Goryaev chamber. Using principal component analysis and two-factor analysis of variance was adjusted depending on the chemosensitivity factor "patient", the type of tumor, and the mechanism of action of chemotherapy.

Results. Based on cell sensitivity to chemotherapeutic drugs neuroepithelial tumors particular patient applying statistical methods of analysis allows to identify individual patients at high, moderate or low chemosensitivity, patients with chemotherapy and effectively act unidirectionally or differently and have weak cytotoxic effect on the tumor. Application of the method of two-way analysis of variance revealed that the main factor affecting the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs is a factor of the "patient".

Conclusions. Application of principal component creates a scientific basis for the selection of individual schemes (protocols) therapy in this group of patients.

Key words: brain tumor, chemotherapy, factors affecting the sensitivity of cells, statistical methods, two-factor analysis of variance, principal component analysis

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования по распространенности, инвалидизации и смертности вышли на 2-е место вслед за патологией сердечно-сосудистой системы [1]. Однако онкологическая ситуация продолжает ухудшаться. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число новых случаев рака в ближайшие 20 лет (к 2032 г.) увеличится на 70 % и составит около 25 млн в год, а смертность от рака достигнет 13,2 млн пациентов в год [2]. Среди онкологических заболеваний 1,9 % приходится на опухоли центральной нервной системы. Данные неоплазии являются наиболее трудно излечиваемыми при самой высокой смертности пациентов – 73,9 % среди онкологических заболеваний [3]. Еще более сложная ситуация среди детского и подросткового контингента пациентов. К наиболее частым нейроэпителиальным новообразованиям у данной группы лиц относятся медуллобластома, эпендимомы и высокозлокачественные глиомы [4]. Операционное удаление интракраниальных неоплазий не всегда возможно из-за опасности повреждения жизненно важных центров или диффузной их локализации, что делает актуальным совершенствование методов лучевой и химиотерапии. Наиболее эффективными для лечения нейроэпителиальных опухолей признаны следующие химиопрепараты: цисплатин, карбоплатин, темозоломид, этопозид, метотрексат, цитарабин [5–8].

Одним из подходов к повышению эффективности химиотерапии служит определение *in vitro* чувствительности клеток опухолей, взятых от конкретного пациента, к цитостатическим средствам. Реализация этого направления строится с привлечением ряда методических приемов: [3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н тетразолия бромид]ного теста – МТТ [7, 9–11], дифференциального окрашивания на цитотоксичность (differential staining cytotoxicity assay – DiSC) [9], колониеформирующего метода (colonic formation assay – CFA) [12], пролиферативного теста [7, 13], оценки лекарственной чувствительности стволовых опухолевых клеток человека (human tumor stem cell drug sensitivity assay – HTDA) [12]. Указанные варианты требуют дорогостоящей аппаратуры, реактивов, относительно сложных расчетов либо продолжительны по времени, что констатирует отсутствие простого способа оценки химиочувствительности опухолевых клеток. Поэтому авторы применили простой вариант метода оценки гибели неопластических клеток по окрашиванию трипановым синим при воздействии химиопрепаратов. Такая модификация метода обладает достаточно высокой чувствительностью (65,6 %), специфичностью (56,8 %) и прогностической значимостью (78 %), что позволяет прогнозировать эффективность терапии у пациентов [14].

Применение статистических методов анализа, дисперсионного анализа и метода главных компонент (МГК) (principle component analysis – PCA) к данным, констатирующим индивидуальную чувствительность клеток опухолей пациентов к химиопрепаратам, позволяет выявить общие закономерности и факторы, от которых зависит химиочувствительность. В литературе найдено несколько работ, посвященных оценке чувствительности клеток неоплазий к химиопрепаратам с привлечением МГК [8, 15]. В указанных работах химиочувствительность опухолевых клеток определялась на основании уровня экспрессии генов, связанных с прогнозом пациентов. Однако применение МГК для определения восприимчивости клеток неоплазий к цитостатическим препаратам на основании данных о персонифицированной чувствительности культур клеток, полученных из образцов опухолей больных, авторами выполнено впервые.

Цель работы – с помощью методов двухфакторного дисперсионного анализа и МГК выявить факторы, влияющие на чувствительность клеток нейроэпителиальных опухолей к химиопрепаратам.

Материалы и методы

Группы пациентов

Эксперименты выполнены на первичных культурах клеток интракраниальных неоплазий, взятых у 98 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (медиана – $8,1 \pm 0,9$ года, 63 мальчика и 35 девочек), находившихся на лечении в ГКБ скорой медицинской помощи г. Минска в 2008–2012 гг. Больных разделили на 4 группы в соответствии с гистологическим типом опухоли. В 1-ю вошли 42 пациента с пилоцитарной астроцитомой (GrI; 22 мальчика и 20 девочек; медиана возраста – $7,9 \pm 0,7$ года). Вторая группа включала 9 больных анапластической астроцитомой (GrII; 5 мальчиков и 4 девочки; медиана возраста – $8,6 \pm 1,6$ года). Третья группа включала 9 пациентов с глиобластомой (GrIV; 9 мальчиков; медиана возраста – $10,3 \pm 1,9$ года). Четвертую группу составили 38 детей с медуллобластомой (GrIV; 27 мальчиков и 11 девочек; медиана возраста – $5,7 \pm 0,6$ года).

Получение *in vitro* первичной культуры клеток нейроэпителиальных неоплазий

Поступавший из клиники опухолевый материал в условиях ламинарного бокса (Lobconco, США) механически измельчали до мелких частиц в растворе Хэнкса (Sigma-Aldrich, США), содержащим 4 % сульфат гентамицина (Белмедпрепараты, Республика Беларусь (РБ)). Клетки подвергали 10 мин трипсинизации 0,25 % раствором трипсина (Sigma-Aldrich, США) при 37 °С. Обработанный таким способом материал подсчитывали в камере Горяева и переносили в количестве 500 тыс. кл/мл в чашки Петри (d = 35 мм, Nunc, Дания) с 2 мл среды

Игла в модификации Дульбекко (ДМЕМ, Sigma-Aldrich, США), содержащей 10 % эмбриональную телячью сыворотку. Опухолевые клетки культивировали в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °С, 95 % влажности и 5 % CO₂) в течение 2 сут.

Обработка культур опухолевых клеток химиопрепаратами

Спустя 2 сут после посева в чашки с культурой внесли химиопрепараты: винкристин (Vegopharm, РФ; 2,4 × 10⁻⁹ М) [10], цисплатин (Vegopharm, РФ; 3,3 × 10⁻⁶ М) [10], карбоплатин (Vegopharm, РФ; 10,8 × 10⁻⁶ М), метотрексат (Ebewe Pharma, Австрия; 11,0 × 10⁻⁵ М), темозоломид (Orion Pharma, Финляндия; 10,3 × 10⁻⁶ М), цитарабин (Белмедпрепараты, РБ; 4,1 × 10⁻⁶ М), этопозид (Ebewe Pharma, Австрия; 1,6 × 10⁻⁶ М) [10] и циклофосфамид (Белмедпрепараты, РБ; 30,6 × 10⁻⁶ М) [10]. Приведенные концентрации цитостатических средств были пересчитаны из терапевтических на площадь чашки Петри (10 см²).

Оценка чувствительности клеток к химиопрепаратам

По прошествии 1 сут после воздействия химиопрепаратов на посевах неопластических клеток оценивали их чувствительность к цитостатическим средствам на основе изучения гибели клеток, визуализируемой по поглощению 0,2 % раствора трипанового синего (Alta Aesar, Германия) в камере Горяева (Минимед, РФ) [16]. Общее количество посевов составило 3144.

С целью сравнительного анализа чувствительности клеток к химиопрепаратам и учета спонтанной их гибели в необработанных посевах рассчитывали индекс цитотоксичности (ИЦ) химиопрепаратов по формуле:

$$N_{\%} = (1 - \text{Опыт/Контроль}) \times 100$$

где N_% – ИЦ препаратов, опыт – выживаемость клеток при действии химиопрепаратов, контроль – выживаемость клеток в контроле [17].

Статистическая обработка данных

Каждый эксперимент проводили не менее чем в 3 (3–5) независимых повторах. Результаты представляли как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего для выборки объема *n* ($M \pm m$). Для сравнения 2 групп со сравнительно большим объемом выборки (*n* > 50) по выраженности количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA one-way) и F-критерий (Фишера) [18]. Предварительно каждую выборку проверяли на нормальность (распределение Гаусса) по критерию Колмогорова–Смирнова/Лиллифора и на однородность дисперсий по F-критерию. Вариабельность признаков оценивали по величине стандартного квадратического отклонения (σ, «сигма»). Достоверность различий по указанному параметру оценивали с помощью относительного стандартного отклонения и F-критерия. Используя двухфакторный дисперсионный анализ с повторениями (ANOVA two-way) попарно оценивали достоверность зависимости между фактором «пациент» и ИЦ химиопрепаратов. Применяя двухфакторный дисперсионный анализ без повторений (ANOVA two-way) попарно оценивали достоверность между ИЦ химиопрепаратов и такими факторами, как гистологический тип. С помощью МГК установлены профили цитотоксичности химиопрепаратов у групп пациентов с нейроэпителиальными новообразованиями. Исходные данные представлены в виде двумерной таблицы значений ИЦ, где строки содержат результаты для пациентов, а колонки – для химиопрепаратов. Для оценки целесообразности применения МГК использовался критерий правдоподобия для проверки гипотезы о диагональном виде ковариационной матрицы исходных данных [19]. Перед применением МГК выполнена процедура стандартизации данных (центрирование и шкалирование). Анализ данных с использованием МГК выполнен в MatLab.

Таблица 1. ИЦ обособленного односуточного действия химиопрепаратов на клетки нейроэпителиальных опухолей

Серия экспериментов	Пилоцитарная астроцитома	Анапластическая астроцитома	Глиобластома	Медуллобластома
Винкристин	39,2 ± 19,7	36,8 ± 16,7	38,1 ± 19,7	37,8 ± 19,2
Карбоплатин	46,6 ± 25,6	55,0 ± 26,0	33,8 ± 18,2	39,9 ± 19,9
Метотрексат	46,4 ± 21,4	29,7 ± 17,7	43,2 ± 22,8	41,6 ± 19,5
Темозоломид	52,5 ± 13,8	46,0 ± 18,2	33,6 ± 19,0	34,2 ± 18,5
Циклофосфамид	46,0 ± 20,5	44,2 ± 23,9	37,7 ± 24,4	45,7 ± 21,3
Цисплатин	51,0 ± 23,8	44,0 ± 23,9	45,8 ± 15,7	47,3 ± 23,4
Цитарабин	46,1 ± 22,0	45,3 ± 17,3	41,0 ± 21,4	41,1 ± 21,6
Этопозид	46,8 ± 19,3	49,7 ± 23,0	51,1 ± 18,3	39,2 ± 21,3

Примечание. Здесь результаты представлены как среднее арифметическое ИЦ ± среднее квадратическое отклонение.

Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для проведения описательной статистики и оценки достоверности различий между 2 группами данных использовали программу StatPlus 2005 пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Чувствительность к химиопрепаратам изучена на первичных культурах клеток пилоцитарной и анапластической астроцитом, глио- и медуллобластом. Табл. 1 документирует индивидуальную чувствительность клеток интракраниальных неоплазий к химиопрепаратам, которая представлена величиной среднего квадратического отклонения и вариабельностью ИЦ химиопрепаратов, значения которого находились в широком диапазоне.

Применение двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями (ANOVA two-way) позволило выявить, что основным фактором, оказывающим влияние на химиочувствительность, является фактор «пациент» (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что наибольшее достоверное воздействие на ИЦ химиопрепаратов фактор «пациент» оказывал для лиц, страдающих пилоцитарной астроцитомой ($p = 1,4 \times 10^{-140}$), наименьшее – для пациентов с глиобластомой ($p = 7,4 \times 10^{-13}$) и анапластической астроцитомой ($p = 7,6 \times 10^{-13}$), промежуточное – для пациентов с медуллобластомой. Данные табл. 2 позволяют установить зависимость степени

влияния механизма действия цитостатических средств от фактора «пациент». Показано, что действие химиопрепаратов, принадлежащих к группе I (цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид), в наибольшей мере зависело от фактора «пациент». Среди типов новообразований действие цитостатических средств группы I зависело от фактора «пациент» в наибольшей степени – у лиц с пилоцитарной астроцитомой, в наименьшей – у больных глиобластомой.

Применение МГК позволило определить координаты химиочувствительности опухолевых клеток всех пациентов в Z-мерном пространстве главных компонент. Матрица диаграмм рассеяния для ИЦ, построенная на основе исходных данных, представлена на рис. 1.

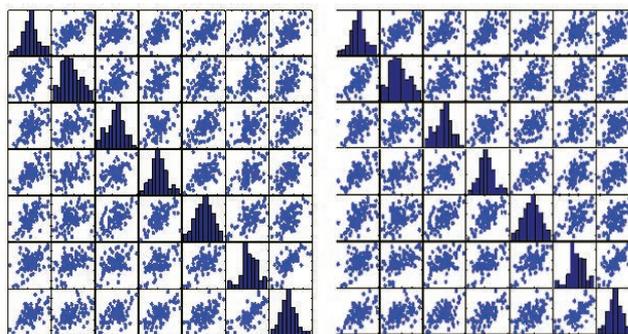


Рис. 1. Матрица диаграмм рассеяния для ИЦ химиопрепаратов (слева направо и сверху вниз: диаграммы/гистограммы (по диагонали) ИЦ для цисплатина, карбоплатина, метотрексата, цитарабина, этопозид, циклофосфамида, винкристина)

Таблица 2. Зависимость ИЦ химиопрепаратов от фактора «пациент» и гистологического типа опухоли

Тип опухоли	df	ИЦ химиопрепаратов, уровень значимости, p	Группы химиопрепаратов в зависимости от механизма действия, уровень значимости, p		
			I	II	III, IV
Фактор «пациент» и гистологический тип	679	$4,4 \times 10^{-187}$	$2,3 \times 10^{-66}$ (194)	$5,0 \times 10^{-44}$ (97)	$1,7 \times 10^{-41}$ (97)
Пилоцитарная астроцитомы	287	$1,4 \times 10^{-140}$	$7,1 \times 10^{-58}$ (82)	$1,8 \times 10^{-35}$ (41)	$3,2 \times 10^{-34}$ (41)
Анапластическая астроцитомы	56	$7,6 \times 10^{-13}$	$2,4 \times 10^{-6}$ (16)	$4,8 \times 10^{-2}$ (8)	$1,7 \times 10^{-3}$ (8)
Глиобластома	56	$7,4 \times 10^{-13}$	$3,6 \times 10^{-5}$ (16)	$2,0 \times 10^{-3}$ (8)	$1,9 \times 10^{-5}$ (8)
Медуллобластома	259	$6,8 \times 10^{-45}$	$2,0 \times 10^{-12}$ (74)	$3,9 \times 10^{-12}$ (37)	$2,3 \times 10^{-9}$ (37)

Примечание. Жирным шрифтом обозначены достоверные значения уровня значимости $p < 0,05$. В столбце df и в скобках – число степеней свободы для посевов опухолей пациентов, подвергнутых воздействию химиопрепаратов. Цифры в столбцах, например, $4,4 \times 10^{-187}$ указывают на достоверность фактора «пациент». Цифры I, II, III и IV означают группы химиопрепаратов в зависимости от фазы клеточного цикла и механизма действия. К группе I были отнесены цисплатин, карбоплатин и циклофосфамид – эти препараты алкилируют дезоксирибонуклеиновую кислоту и действие их не зависит от фазы клеточного цикла. К группе II отнесены метотрексат и цитарабин, действие которых реализуется в S-фазе цикла. К группам III и IV отнесены этопозид и винкристин соответственно, действие которых зависит от G2- и M-фаз цикла.

Пример расположения пациентов в пространстве первых 3 главных компонент представлен на рис. 2.

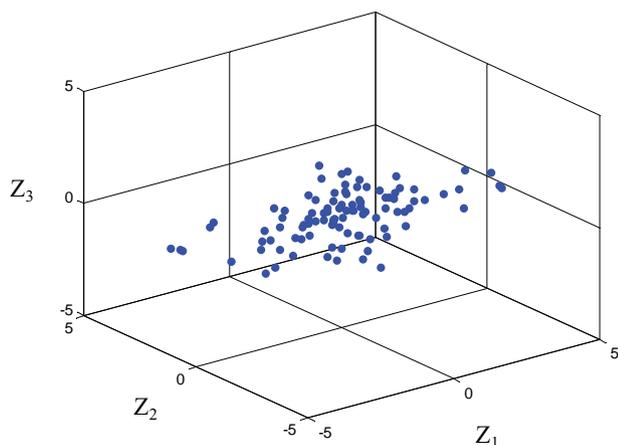


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для пациентов в пространстве первых 3 главных компонент

Относительная доля разброса, приходящаяся на первую главную компоненту, — 62,4 %, на 2-ю — 9,1 % и на 3-ю — 8,3 %. Для определения профилей кластеров данных в направлениях осей главных компонент выделены пороговые значения $T_1 = g(Z_1)$ и $T_2 = g(Z_i)$, $i = 1, 2, 3$, $g(Z_i)$ — среднеквадратическое отклонение по главной компоненте i . Пороговые значения выбраны из условия примерного разбиения данных на равные группы. Результаты анализа данных в терминах первых 3 главных компонент представлены на рис. 3.

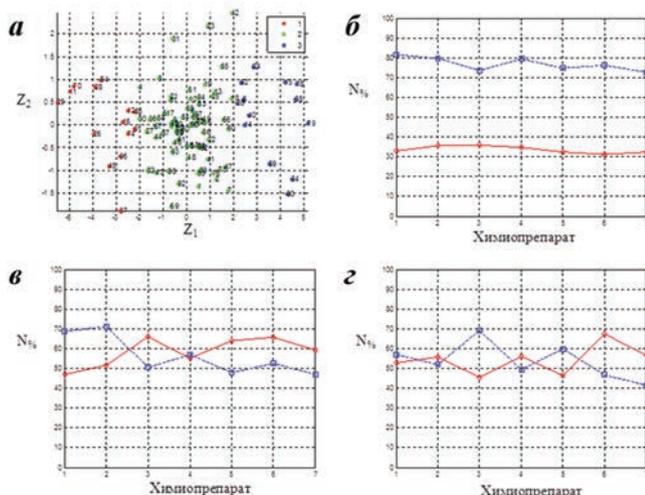


Рис. 3. Диаграмма расположения групп пациентов в пространстве первых 2 главных компонент (а) и средние профили ИЦ химиопрепаратов в положительном ($-□-$) и отрицательном ($-◇-$) направлениях осей главных компонент Z_1 (б), Z_2 (в) и Z_3 (г). Цифрами на рис. а обозначены номера пациентов; на рис. б–г химиопрепараты: 1 — цисплатин, 2 — карбоплатин, 3 — метотрексат, 4 — цитарабин, 5 — этопозид, 6 — циклофосфамид, 7 — винкристин

МГК позволяет выявить главные компоненты (факторы), от которых в наибольшей степени зависит чувствительность клеток опухолей к химиопрепаратам у пациентов и сформировать в соответствии этим компонентам группы пациентов. Данные по первой главной компоненте (рис. 3б) констатируют наличие групп пациентов в зависимости от чувствительности клеток их опухолей к применению *in vitro* химиопрепаратов: клетки пациентов с «высоким» профилем (ИЦ — 70–80 %) оказались в наибольшей степени чувствительны ко всем цитостатическим средствам; клетки лиц «среднего» профиля (ИЦ — 50–60 %) проявляли одинаково умеренную чувствительность к химиопрепаратам за исключением винкристина; клетки пациентов «низкого» профиля (ИЦ — 30–40 %) в наибольшей степени были чувствительны к карбоплатину, в наименьшей — к цитарабину. Применение статистических методов анализа позволило сгруппировать пациентов в зависимости от чувствительности клеток их опухолей к линейке используемых препаратов и на основании этого выявить общие закономерности химиочувствительности для каждой из указанных групп. Использование МГК даст возможность клиницистам выявлять группы пациентов с различным уровнем химиочувствительности, а в пределах каждой группы — наиболее и наименее эффективные химиопрепараты, основываясь на персонализированной чувствительности клеток неоплазий. Эти данные помогут клиницистам не назначать один и тот же препарат больным, попавшим в разные группы по эффективности, а подбирать для каждой группы пациентов наиболее эффективные химиопрепараты и избегать назначения заведомо неэффективных.

Анализ данных в координатах главной компоненты Z_2 позволил выделить другие кластеры данных (рис. 3в). Анализ данных по 2-й главной компоненте (рис. 3в) позволяет выявить группы пациентов с антагонистическим характером воздействия химиопрепаратов. Это даст возможность клиницистам в случае одинакового диагноза (например, у всех лиц — медуллобластома) подобрать или скорректировать протоколы химиотерапии: выбрать такие химиопрепараты, которые оказывают наибольший цитотоксический эффект на опухоль у конкретного пациента, и исключить из терапии препараты с низкой эффективностью или комбинации химиопрепаратов, проявляющих взаимоингибирующий эффект на клетки опухоли. Анализ групп больных в координатах главной компоненты Z_3 также выявляет кластеры пациентов с диаметрально противоположной чувствительностью к химиопрепаратам (рис. 3г). В этом случае наибольшие различия в ИЦ между группами больных наблюдали не для цисплатина и карбоплатина, как на рис. 3в, а для циклофосфамида и винкристина (рис. 3г).

В последние годы МГК находит применение в онкологии, главным образом для оценки общей или безрецидивной выживаемости онкологических пациентов в зависимости от экспрессии маркерных генов [15, 20, 21] или предсказания чувствительности, устойчивости неопластических клеток к химиопрепаратам [8]. J.M. Grunda et al. использовали МГК для выявления 2 групп среди 19 пациентов с глиобластомой, существенно отличающихся по продолжительности безрецидивного периода ($p = 0,005$) и общей выживаемости ($p = 0,015$) в зависимости от экспрессии 24 генов. Экспрессия восьми из которых (*RAD54B*, *mTOR*, *DCTD*, *APEX2*, *TK1*, *RRM2*, *SLC29A1*, *ERCC6*) коррелировала с исходом пациентов со 100 % частотой. Высокий уровень экспрессии указанных генов коррелировал с плохим прогнозом пациентов, а низкий — с благоприятным [20]. Применение МГК позволяет выявить из группы тех онкологических пациентов, которые оказались чувствительными или резистентными к проводимой химиотерапии на основании ряда признаков. Например, в работе M. Bredel et al. [15] использование МГК позволило разделить 31 пациента с глиобластомой на группы «чувствительных» и «устойчивых» к темозоломиду и нитрозомочевине в зависимости от экспрессии 186 генов, отвечающих за гибель (36), развитие (35), движение и морфологию (35) клеток, клеточный цикл (35), рост, пролиферацию (35) и межклеточные взаимодействия (10). В другом исследовании [8] МГК в сочетании с преобразованием Фурье для инфракрасной спектроскопии (FTIR) применяли для выявления групп чувствительных и резистентных клеток, устойчивых к цисплатину в клеточных линиях A2780 карциномы яичников человека. По мнению авторов, такая технология может стать новым инструментом в диагнозе опухолей и определении стадий

злокачественности раковых тканей [8]. Результаты авторов статьи согласуются и дополняют исследования выше цитируемых авторов и показывают возможность определения пациентов по группам в зависимости от ответа *in vitro* клеток их опухолей на применяемые химиопрепараты. Впервые для анализа МГК были использованы культуры клеток, полученные от пациентов детского и подросткового возраста, страдающих опухолями головного мозга (медуллобластомой, глиобластомой, анапластической астроцитомой), а в качестве основного показателя для анализа применили профиль цитотоксической эффективности всех тестируемых химиопрепаратов для конкретного пациента.

Выводы

Применение МГК к данным о персонализированной чувствительности клеток нейроэпителиальных опухолей к химиопрепаратам позволяет выявить: 1) группы пациентов с высокой, средней и низкой восприимчивостью клеток неоплазий к цитостатическим препаратам; 2) препараты с противоположно направленной цитотоксической эффективностью в группе больных. Это даст возможность клиницистам использовать индивидуальный подход к выбору наиболее эффективных химиопрепаратов для конкретного пациента, заблаговременно удаляя из протоколов низкоэффективные цитостатические средства или их комбинации. Использование методов двухфакторного дисперсионного анализа статистически подтверждает, что основным фактором, влияющим на химиочувствительность клеток неоплазий, является фактор «пациент». Дополнительно восприимчивость клеток опухолей к химиопрепаратам зависит от гистологического типа новообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rutkowski S., von Bueren A., von Hoff K. et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res* 2007;13(9):2651–7.
2. The World of Health Organization [Electronic resource], 2012. Mode of access: <http://www.who.int/cancer/about/facts/ru>. Data of access: 23.03.2015.
3. International agency for research of cancer, Globocan, the World of Health Organization [Electronic resource], 2012. Mode of access: www.globocan.iarc.fr. Data of access: 23.03.2015.
4. Safdie F., Brandhorst S., Wei M. et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One* 2012;7(9):e44603.
5. Konoplia N.E., Strongin Iu.S., Talabaev M.V., Aleinikova O.V. Effectiveness of intensive chemotherapy in the treatment of medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in children. *Vopr Onkol* 2008;54(2):157–63.
6. Tomlinson F.H., Lihou M.G., Smith P.J. Comparison of *in vitro* activity of epipodophyllotoxins with other chemotherapeutic agents in human medulloblastomas. *Brit J Cancer* 1991;64(6):1051–9.
7. Yung W.K. *In vitro* chemosensitivity testing and its clinical application in human gliomas. *Neurosurg Rev* 1989;12(3):197–203.
8. Zendehele R., Masoudi-Nejad A., Mohammadzadeh J. et al. Cisplatin resistant patterns in ovarian cell line using FTIR and principle component analysis. *Iranian J Pharmaceutical Res* 2012;11(1):235–40.
9. Иншаков А.Н. Фармакодинамическое моделирование чувствительности опухолевых клеток хронического лимфолейкоза и множественной миеломы к химиопрепаратам *in vitro*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2012. [Inshakov A.N. Pharmacodynamic modeling of the sensitivity of tumor cell chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma to chemotherapy drugs *in vitro*. Dissert. PhD: 14.01.12. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. M., 2012. (In Russ.)].
10. Свирновский А.И., Сергиенко Т.Ф., Пасюков В.В. и др. Разработка принципов создания диагностического набора

- для оценки лекарственной чувствительности лейкозных клеток. Проблемы здоровья и экологии 2011;3:94–100. [Svirnovskiy A.I., Sergienko T.F., Pasyukov V.V. et al. Development of guidelines for creating a diagnostic kit for evaluating drug sensitivity of leukemic cells. *Problemy zdoroviya i ekologii* = *Problems of Health and Environment* 2011;3:94–100. (In Russ.)].
11. Jordan J.P., Hand C.M., Markowitz R.S. et al. Test for chemotherapeutic sensitivity of cerebral gliomas: use of colorimetric MTT assay. *J Neurooncol* 1992;14(1):19–35.
12. Fiebig H.H., Maier A., Burger A.M. Clonogenic assay with established human tumour xenografts. *Eur J Cancer* 2004;40(6):802–20.
13. Апшкальные Д.Л., Круминия Г.А., Кикут Р.П. и др. Результаты клинического применения методов индивидуальной чувствительности химиотерапевтических препаратов для лечения глиом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 1980;6:7–12. [Apshkalne D.L., Kruminiya G.A., Kikut R.P. et al. The clinical application of individual sensitivity of chemotherapeutic agents for the treatment of gliomas. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* = *Problems of Neurosurgery* named after N.N. Burdenko 1980;6:7–12. (In Russ.)].
14. Чернов А.Н., Калюнов В.Н. Оценка индивидуальной чувствительности клеток нейроэпителиальных опухолей к химиопрепаратам *in vitro*. *Евразийский онкологический журнал* 2015;1:84–96. [Chernov A.N., Kalyunov V.N. Evaluation of the sensitivity of individual cell neuroepithelial tumors to chemotherapy drugs *in vitro*. *Yevraziyskiy onkologicheskiy zhurnal* = *Eurasian Journal of Oncology* 2015;1:84–96. (In Russ.)].
15. Bredel M., Bredel C., Juric D. et al. Tumor necrosis factor- α -induced protein 3 as a putative regulator of nuclear factor- κ B-mediated resistance to O₆-alkylating agents in human glioblastomas. *J Clin Oncol* 2006;24:274–87.
16. Божкова В.П., Викторов И.В., Брежестовский Л.А. и др. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. М.: Наука, 1988. [Bozhkova V.P., Viktorov I.V., Brezhestovskiy L.A. et al. Guide culturing neural tissue. *Methods. Equipment. Problems*. М.: Nauka, 1988. (In Russ.)].
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. [Guidelines for conducting pre-clinical studies of drugs. Part one. Ed.: A.N. Mironov. М.: Grif & K, 2012. (In Russ.)].
18. *Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences* (G. van Belle, P.J. Heagerty, L.D. Fisher, T.S. Lumley, eds.). John Wiley and Sons Inc., 2004.
19. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С. и др. *Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности*. М.: Финансы и статистика, 1989. [Ayvazyan S.A., Bukhshtaber V.M., Yenyukov I.S. et al. *Applied statistics. Classification and dimension reduction*. М.: Finansy i statistika, 1989. (In Russ.)].
20. Grunda J.M., Fiveash J., Palmer Ch.A. et al. Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome. *Clin Cancer Res* 2010;16:2890–2.
21. Watanabe T., Suzuki T., Natsume M. et al. Discrimination of genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by statistical analysis based on gene expression profiling in the mouse liver as determined by quantitative real-time PCR. *Mutation Res* 2012;747:164–75.

Информационные потребности пациентов подросткового возраста и их родителей на стационарном этапе лечения в детской онкологии-гематологии

А.Е. Хаин, Н.С. Никольская, Е.А. Стефаненко, Н.В. Клипинина

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

Контактные данные: Алина Евгеньевна Хаин khain.alina@gmail.com

Введение. Актуальность изучения проблемы информирования пациентов, в частности информационных потребностей, обусловлена влиянием представлений о заболевании и лечении на соблюдение медицинских рекомендаций. В последние годы все больше дискуссий разворачивается вокруг проблемы информирования пациентов в педиатрии, касающихся предоставления информации не только родителям/опекунам, но и самим пациентам с учетом их возрастных особенностей. Результаты нашего предыдущего исследования согласованности представлений об информировании родителей и врачей показали определенный уровень недоверия между врачами и родителями/опекунами, расхождения во мнениях, что определило актуальность изучения информационных потребностей детей. Учитывая право пациентов с 15 лет на добровольное информирование, были выбраны дети подросткового возраста.

Материалы и методы. Авторами разработана анкеты (при участии Е.В. Полевиченко) для выявления особенностей представлений об информировании, ожидаемых и реальных способов информирования и информационных потребностей (форма, объем, содержание, источники информации, участники процесса информирования) у подростков и их родителей.

Респонденты исследования: 1) родители подростков ($n = 54$, в возрасте 32–63 лет; $M = 43,7$; $SD = 9,1$; 53 женского пола и 1 – мужского); 2) пациенты подросткового возраста ($n = 49$, в возрасте 14–18 лет; $M = 16,4$; $SD = 2$; 23 женского пола и 26 – мужского).

Результаты. В статье продемонстрирован высокий уровень удовлетворенности информированием как у родителей, так и у пациентов подросткового возраста.

Состояние родителей, связанное с их собственным информированием, значимо определяет их удовлетворенность информированием подростков, а также возможность доверить врачам информирование подростка. С точки зрения родителей важным оказывается получать информацию от врачей своевременно, регулярно, согласованно, доходчиво, однако поэтапно, дозировано, в условиях приватности и поддержки.

Отношение родителей к информированию детей является неоднозначным и противоречивым. С одной стороны, полнота информирования пациента, по мнению родителей, зависит от возраста, они учитывают «желание ребенка» в получении информации начиная с 13 лет. С другой, в отличие от родителей детей более младших возрастов, родители подростков значимо реже считают возможным информирование своих детей. В большинстве случаев родители готовы говорить про диагноз, но не считают возможным сообщать о длительности и тяжести лечения, его побочных эффектах. В целом подростки проявляют активный интерес к заболеванию и лечению, а также выстраиванию прямых отношений с лечащим врачом. В отличие от родителей они достоверно чаще допускают получение полной информации. Наиболее важными вопросами для пациентов подросткового возраста оказываются вопросы о причинах заболевания и гигиене. Удовлетворенность подростков контактом с лечащим врачом, постоянное взаимодействие с врачом значимо коррелируют с их готовностью к получению информации и активным участием в лечении.

Заключение. Наиболее сложными темами для разговора родителей с подростками оказались не столько диагноз, сколько информация о длительности и побочных эффектах терапии. Подростки в свою очередь декларируют готовность к большему участию в получении информации по лечению, меньше нуждаются в посредниках в виде родителей/психологов, чем предполагают взрослые. Комплексный подход к изучению информационных потребностей как родителей, так и детей, позволяет снабдить медицинский персонал более точными и детализированными рекомендациями по информированию в соответствии с возрастными потребностями.

Ключевые слова: информационные потребности, информированное согласие, подростковый возраст, детская онкология-гематология, психологическая адаптация, дистресс, комплаенс, детско-родительские отношения, комплексный подход

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-58-64

The information needs of adolescent patients and their parents to inpatient treatment in pediatric oncology-hematology

A.E. Khain, N.S. Nikolskaya, E.A. Stefanenko, N.V. Klipinina

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

Background. High importance of problem of patient's informing, especially in a question of informational wants, is connected with influence of expression of disease and treatment on observance of medical recommendations. Discussions on a problem of information disclosure both for parents/caregivers and patients (according their age features) are very important nowadays. Results of our previous study on information disclosure agreement between parents and physicians showed some distrust and difference in opinion between physicians and parents/caregivers. These results showed actuality of study of informational wants of children. Adolescents were chosen for this study due to permission for informed consent beginning from 15 years old.

Materials and methods. A special questionnaires for revelation of wants for information, expected and real ways of informing and information demands (form, volume, contents, sources, participants of informational process) were created by authors with the help of prof Elena V. Polevichenko for adolescents and their parents.

Study respondents: 1. Parents of adolescents ($n = 54$, age – 32–63 years old; $M = 43,7$; $SD = 9,1$; 53 females and 1 male); 2) Adolescents ($n = 49$; 14–18 years old; 16,4; $SD = 2$; 23 females and 26 males).

Results. Article showed high level of satisfaction of informing both for parents and adolescents. Parent's condition connected with their own informing which significantly improves their satisfaction of informing of adolescents and allows them to ask physician to give information to their children. From parent's point of view it's important to receive information from physicians in proper time, regularly, clarify but in step-by-step regimen, in doses and in the conditions of privacy and support. Parent's wants of adolescent's informing are ambiguous and discrepant. From one side, fullness of informing of patients on parent's opinion is connected with the age – they say about “child needs” beginning from the age of 13 years old. From another side parent's of adolescents (after 15 year old) thinks that full informing of their children must be limited. In majority of cases parents are ready to inform children on diagnosis but don't rule out to say about length and heaviness of treatment, side effects.

In majority of cases adolescents showed active interest for disease and treatment, as well as good contact with physician setting up. In contrast with parents they would like to have full information in majority of cases. The most frequent questions for adolescents are the origin of disease and personal hygiene. Satisfaction of adolescents of good contact and permanent interaction with physician is significantly correlated with their readiness for receiving of information and active participation in treatment.

Conclusion. The most complicated topics for discussion with parents and adolescents are not diagnosis, but information on length and side effects of therapy.

Adolescents from their side declaring the readiness for bigger participation in receiving of information on treatment and have less level of requirements for intermediaries (parents/psychologists) then adults thinks. Complex approach for studying of information needs both parents and children allows to give physicians more exact and detailed recommendations for informing according the age features.

Key words: information needs, informed consent, adolescence, pediatric oncology-hematology, psychological adaptation, distress, compliance, parent-child relationship, integrated approach

Введение

Современный подход к оказанию медицинской помощи подчеркивает необходимость внимания к вопросам адаптации, своевременное выявление психологических потребностей детей с различной соматической патологией не только во время реабилитации, но начиная с первых этапов лечения. Особую значимость приобретает тема информирования о заболевании и лечении, что связано как с изменением традиций взаимоотношений между пациентом, семьей и медицинским персоналом, так и накоплением исследований в этой области. Данные исследований показывают, что понимание пациентом и его родителями специфики заболевания и необходимых требований и ограничений, связанных с его лечением, качество коммуникации между медицинской и семейными системами оказывают влияние на соблюдение медицинских рекомендаций (комплаенс) как во время, так и после интенсивного этапа терапии, на успешность психологи-

ческой адаптации к заболеванию и качество жизни в целом [1–4].

Детская гематология-онкология является одной из наиболее передовых и быстро развивающихся областей медицины. Несмотря на то, что в отечественной медицине еще сравнительно недавно стоял вопрос о сообщении тяжелого диагноза даже взрослым пациентам, последние годы в детской онкологии-гематологии медицинский персонал стремится информировать о болезни и лечении не только родителей/опекунов, но и непосредственно самих пациентов [5]. Именно в онкологии появляется все больше программ, связанных с обучением персонала навыкам эффективной коммуникации.

Однако при общем понимании важности установления доверительных отношений и информирования о заболевании и лечении в своей ежедневной практике врач нередко сталкивается с большим количеством вопросов и трудностей. Наряду с факторами, связанными

с организационными аспектами работы врача и потребностью в дополнительном обучении, одной из причин, обуславливающих существующие трудности, по мнению авторов статьи, является недостаточное понимание информационных потребностей пациентов разного возраста и их родителей. Это связано со сравнительно недавней практикой «открытого информирования», а также дефицитом отечественных исследований. Существует необходимость учета индивидуальных, возрастных, а также социокультурных различий участников лечения. Изучение особенностей традиций отношения к тяжелой болезни, культуры взаимоотношений и коммуникации в ситуации лечения привлекают отдельное внимание исследователей, а также ставят вопрос о возможных ограничениях прямого использования рекомендаций зарубежных коллег. Так, интересен сравнительный анализ подходов к информированию в Японии и США. В противоположность американской традиции избегать прямых обсуждений с детьми и родителями в случае неблагоприятных прогнозов среди японских педиатров обусловлена существующим в их культуре страхом разрушить веру пациента в успех лечения и сломать его моральный дух [6].

В нашем более раннем исследовании был проведен анализ соответствия представлений о построении процесса информирования врачей ($n = 75$) информационным потребностям родителей/опекунов детей разных возрастов (0–24 лет) ($n = 79$). Результаты опроса показали значимые различия в представлениях об информировании ребенка между врачами и родителями [7], а, следовательно, актуальность дальнейшего изучения информационных потребностей пациентов подросткового возраста. Важно отметить, что несовершеннолетние пациенты, достигшие 15 лет, имеют право на добровольное информированное согласие (ст. 54 ФЗ «Об основах охраны здоровья»).

Информирование пациентов подросткового возраста (14–18 лет) является, вероятно, одним из наиболее трудных и насущных вопросов как с теоретической, так и с практической точек зрения. Несмотря на то, что подростки часто сами проявляют желание участвовать в процессе принятия решений по поводу своего лечения, способны понять связь между соматическими ощущениями, болезнью и лечением, задавать уточняющие вопросы, врачи нередко сталкиваются с большой тревогой и сопротивлением родителей относительно их информирования [5]. Находясь «между детством и взрослостью» (Ш. Крейтлер), подросток оказывается, с одной стороны, «слишком мал» для того, чтобы его потребностями напрямую интересовались и учитывали, с другой, «уже достаточно большим», чтобы «все понимать», что вызывает у родителей тревогу за то, как он воспримет поступающую информацию.

Таким образом, исследование процесса формирования представлений о заболевании и лечении, а также информационных потребностей семей с детьми подросткового возраста, продолжает оставаться актуальной задачей для отечественной педиатрии и медицинской психологии. Понимание потребностей как родителей, так и самих пациентов, их сопоставление с представлениями врачей о необходимых стратегиях информирования может стать важным шагом в улучшении качества коммуникации, профилактике дезадаптации, дистресса, некомплаентности со стороны родителей и пациентов, а также профессионального выгорания врачей [7].

Материалы и методы

В статье представлены результаты исследования информационных потребностей семей с детьми подросткового возраста, проходящих лечение в отделениях онкологии и онкогематологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Авторами разработаны анкеты (при участии Е.В. Полевиченко) для выявления представлений о желаемом стиле информирования, информационных потребностях (форма, объем, содержание, источники информации), а также удовлетворенности имеющимся уровнем информирования на интенсивном этапе лечения. Созданы версии для подростков и их родителей/опекунов.

В варианте для родителей/опекунов особое внимание было уделено представлениям родителя о существующем и желаемом стиле информирования своего ребенка подросткового возраста.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, SPSS Statistics 20.0. Проводилась описательная статистика, применялись методы непараметрической статистики в связи с ненормальным распределением выборки. Для определения уровня значимости различий независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни при уровне значимости различий $p < 0,05$, критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности, корреляции между показателями вычислялись с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) при $p < 0,05$.

Описание выборки

Респондентами исследования стали 54 родителя (возраст 32–63 года; $M = 43,7$; $SD = 9,1$ года) и 49 подростков (возраст 14–18 лет; $M = 16,4$; $SD = 2$ года). Половое распределение выборки: среди родителей 53 женщины и 1 мужчина, среди подростков 23 женщины и 26 мужчин. Учитывался также образовательный уровень респондентов: 45,8 % родителей имеют среднее специальное образование, 33,3 % – высшее образование. В группе подростков 82,6 % с неоконченным средним образованием.

Результаты

Результаты опроса показали достаточно высокий уровень удовлетворенности существующим уровнем информирования как у родителей пациентов, так и у самих подростков. В целом средняя оценка родителями удовлетворенности подростков приближена к оценке подростков собственной удовлетворенности, что соответствует полученным нами ранее данным по исследованию дистресса, согласно которым родители способны более верно оценить психоэмоциональное состояние детей старшего возраста, чем младшего, врачи также достоверно лучше оценивают дистресс подростков [8]. При этом оценка родителями удовлетворенности информированием своих детей связана с их личной удовлетворенностью. Так, чем больше родители удовлетворены уровнем своей информированности, тем выше оценивают удовлетворенность подростков ($r = 0,520$; $p < 0,05$). Реальная удовлетворенность подростков информированием ($M = 4,04$; $SD = 1,09$) не зависит от удовлетворенности родителей, и при этом несколько недооценивается родителями ($M = 3,9$; $SD = 1,01$), однако эта тенденция не достигает значимых различий, но тем не менее обращает на себя внимание. Несмотря на высокий уровень согласованности в оценках между родителями и подростками, с нашей точки зрения, важно учитывать влияние собственного состояния родителя, связанного с информированием, и возможно шире удовлетворенностью взаимодействием с медицинским персоналом в целом, на восприятие родителем удовлетворенности ребенка. Качество коммуникации врач—родитель является одним из ключевых факторов при принятии родителем решения о вовлечении врача в процесс информирования ребенка. Результаты опроса показали, что чем больше родитель получает информации от лечащего врача (по сравнению с информацией из других источников — ординатор, Интернет, соседи и т. д.), тем реже он запрещает врачу информировать подростка о диагнозе ($r = -0,455$; $p < 0,05$).

Наше предыдущее исследование информационных потребностей [7] продемонстрировало расхождение между родителями и врачами по вопросу оценки существующих и предпочитаемых источников информирования для родителей. Большинство врачей ($p < 0,001$) высказали предположение о получении родителями информации в основном из ненадежных источников — Интернета ($\chi^2 = 37,6$), соседей ($\chi^2 = 47,3$). Тогда как родители в целом, по их мнению, получают информацию из достоверных медицинских источников (от врачей, из истории болезни), в первую очередь предпочитая получать информацию от докторов, а также значительно чаще врачей ($p < 0,001$) считают еще одним источником информирования ординаторов ($\chi^2 = 10,14$). Параметр выбора реальных и желаемых источников информации не зависит от образования,

возраста родителя или пациента, что нашло подтверждение и в данном исследовании.

Чем выше уровень удовлетворенности информированием, тем более значимыми характеристиками информирования для родителей выступают такие, как своевременность ($r = 0,738$; $p < 0,05$), доступность ($r = 0,639$; $p < 0,05$) регулярность ($r = 0,560$; $p < 0,05$), согласованность ($r = 0,599$; $p < 0,05$), но не параметр полноты информации. Существование стабильного и предсказуемого для семьи пациента режима встреч с лечащим врачом помогает выстраиванию прочных доверительных отношений. Возникающие паузы и сбои привычного режима встреч с врачом родителями нередко интерпретируются либо как недостаточное внимание к их случаю, либо как косвенное свидетельство появления «плохих новостей». Выход на 1-е место такого параметра информирования, как «своевременность» согласуется также с результатами исследований «толерантности к неопределенности», являющейся одним из факторов, влияющих на адаптацию к тяжелым жизненным ситуациям, в том числе связанным с болезнью и лечением [2, 9]. Сравнительная недооценка параметра «полнота информации» может свидетельствовать о предпочтении родителями стиля регулярно, но частичного, поэтапного информирования, что согласуется с рекомендациями для специалистов в данной области [5].

Исследование представлений о предпочитаемых условиях информирования (место, участники) показало, что чем выше удовлетворенность родителей своим информированием, тем больше они предпочитают получать информацию о лечении в палате, нежели в ординаторской или кабинете заведующего ($r = -0,713$; $p < 0,05$). Родители также значимо чаще желают узнавать о плохих новостях не на консилиуме, а наедине с врачом, но не в палате, так как не хотели бы присутствия подростка во время данного разговора. Данные предпочтения могут свидетельствовать о высокой потребности родителей в создании приватной поддерживающей атмосферы в стрессовой ситуации.

Ответы на вопросы о предпочтительном стиле информирования ребенка родителями подростков подтверждают сложность данной темы, потребность в дальнейшем исследовании. В предыдущем исследовании [7] 71,1 % родителей детей младшего возраста (0–13 лет) ответили утвердительно на вопрос, считают ли они необходимым информировать детей о заболевании и лечении, 84 % удовлетворены текущим уровнем информирования своего ребенка. Выбор основного параметра, влияющего на принятие решения об информировании, определяется возрастом ребенка, и, начиная с 13 лет, наиболее значимым становится фактор «желание ребенка» ($p < 0,05$). До этого возраста родители больше ориентируются на «свое желание» и «возраст ребенка». При этом родители подростков

значительно меньше ($p < 0,05$) готовы информировать своих детей.

Родители подростков в отличие от родителей детей младшего возраста значимо реже ($p < 0,05$) соглашались с необходимостью их информирования о заболевании и лечении (62,5 %). Отвечая на вопрос о том, какую информацию не следует сообщать ребенку, родители подростков показывают готовность говорить о диагнозе, при этом в более чем половине случаев не считают возможным сообщать о длительности и тяжести лечения, его побочных эффектах. Показано, что чем выше удовлетворенность родителей своим информированием, тем чаще они не согласны с информированием подростка о длительности лечения ($r = 0,426$; $p < 0,05$). Чем чаще родители не хотят сообщать подростку о тяжести лечения, тем чаще не желают информировать и о его побочных эффектах ($r = 0,418$; $p < 0,05$). Возможно, родители подростков не стремятся к сокрытию информации о названии заболевания, так как это достаточно трудно по причине активной коммуникации подростков (в сравнении с детьми младшего возраста) с другими людьми в отделении и большей независимости в использовании различных информационных ресурсов. Однако они, вероятно, могут опасаться эмоционального срыва у своего ребенка при осознании им реальных ограничений в ходе длительного лечения заболевания, понимая особую уязвимость подростка к угрозам нарушения планов на будущее и длительному ограничению общения с друзьями.

Мнение родителей подростков согласуется с мнением родителей детей более младшего возраста в вопросе, кому следует информировать ребенка — это должен делать родитель. Родители детей младшего возраста при информировании предпочитают прибегать скорее к помощи психолога, чем врача [7], что менее характерно для подросткового возраста, родители подростков больше готовы к информированию ребенка непосредственно лечащим врачом ($r = 0,508$).

Представляя данные об информационных потребностях подростков, мы обратим внимание на те расхождения, которые существуют во взглядах подростков и их родителей. Обнаруживаются значимые различия между представлениями родителей и подростков об инициаторе информационных бесед, родители считают себя таковыми, а подростки уверены, что это они проявляют больше инициативы в этом вопросе ($p < 0,05$). Следует отметить, что по результатам анкетирования родителей и врачей [7], каждая из групп также считала себя основным инициатором информирования.

Мнения родителей и подростков достоверно различаются также по вопросам информации, которую «не следует сообщать»: родители уверены, что нельзя сообщать о тяжести, прогнозе и побочных эффектах

лечения, тогда как подростки считают, что делать это следует ($p < 0,05$). Подростки достоверно чаще родителей допускают, что можно знать «обо всем», родители же преимущественно считают это недопустимым ($p < 0,05$). Планируемое лечение, прогноз заболевания и текущее состояние родители считают наиболее важной информацией, в отличие от подростков ($p < 0,05$). Подростки имеют другие приоритеты: они достоверно больше родителей интересуются причинами заболевания и вопросами, связанными с гигиеной ($p < 0,05$). По результатам опроса подростки чаще, чем это предполагают родители, проявляют глубокий интерес как к заболеванию, так и к лечению, нуждаясь, в том числе, в открытом разговоре о его возможных причинах. «Заговор молчания», касающийся не только диагноза, но и возможных трудностей лечения, не только подрывает отношения доверия между подростком и взрослыми (родители, медицинский персонал), но и нередко приводит к отказу подростков выполнять медицинские рекомендации. Отсутствие ясного понимания логики лечения, знаний о возможных побочных эффектах терапии и их профилактике усиливают естественный протест подростка, связанный с большим количеством ограничений и запретов [2, 5].

Опрос показал значимую потребность подростков в выстраивании непосредственных, прямых отношений с лечащим врачом. Различия во мнениях подростков и родителей в вопросе о том, кому следует проводить информирование, заключаются в том, что подростки значимо больше предпочитают, чтобы это делал прежде всего лечащий врач ($p < 0,05$), а не родители и психолог. Удовлетворенность потребности в контакте с лечащим врачом у подростков влияет на их готовность к получению информации и участию в лечении. Чем чаще подростки получают информацию от врача, тем больше готовы к информированию о тяжести заболевания ($r = -0,392$; $p < 0,05$). Чем больше подросткам приходится получать информацию самостоятельно из литературы ($r = 0,428$; $p < 0,05$) или от родителей ($r = 0,285$; $p < 0,05$), тем меньше они хотят знать про тяжесть заболевания и лечения. В случае, если подростки считают, что получают основные сведения о лечении от ординаторов ($r = 0,385$; $p < 0,05$) или младшего медицинского персонала ($r = 0,385$; $p < 0,05$), выше становится их потребность в получении информации не в палате, а в кабинете врача, т. е. при прямом контакте. Обнаруживается значимая корреляция между частотой информирования подростков ординаторами и младшим медицинским персоналом в выборе ответа про основной источник информирования ($r = 0,618$; $p < 0,05$), что, возможно, косвенно говорит о поиске подростками дополнительного контакта и поддержки не только среди врачей, но у медицинского персонала в целом. Весь медицинский персонал отделения так или иначе принимает участие

в информировании подростка и его семьи, что ставит вопрос о необходимости более широкой практики согласования тактики информирования детей между всеми участниками лечебного процесса.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокий уровень удовлетворенности существующим информированием у родителей пациентов подросткового возраста и у самих подростков. Внимательное рассмотрение результатов поднимает некоторые вопросы, связанные как с существующими традициями информирования, так и со спецификой взаимосвязи проблемы информирования с особыми потребностями подросткового возраста. Традиции информирования детей о заболевании и лечении в нашем обществе начали меняться сравнительно недавно. По результатам проведенного опроса, в настоящий момент 28,9 % родителей детей младшего возраста и 37,5 % родителей подростков не считают возможным информирование своих детей. Применительно к задачам психологического сопровождения такая ситуация свидетельствует о необходимости дополнительной психообразовательной работы с родителями в отношении важности удовлетворения потребностей подростков в информировании о заболевании и лечении с целью их лучшей адаптации к лечению и профилактики нарушений приверженности к лечению (негативизма, отказов, демотивации в участии в лечебном процессе).

Наиболее сложными темами для разговора с подростками, с точки зрения их родителей, оказались не столько диагноз, сколько информация о длительности и побочных эффектах терапии. Забота об эмоциональном комфорте своего ребенка, поддержании у него боевого духа за счет сокрытия возможных осложнений и побочных эффектов лечения нередко приводит к нарушениям психологической адаптации подростков

и трудностям в детско-родительских отношениях. Неготовность родителей к более полному и регулярному информированию детей на протяжении всего лечебного процесса, учитывающему информационные потребности подростка, может усиливать негативизм, склонность к неприятию и несоблюдению рекомендаций. Пациенты подросткового возраста особенно чувствительны к ситуации увеличения зависимости от взрослых (родители и персонал), нуждаются в уважении своей растущей потребности в независимости и автономии [10]. Для них особенно важно иметь возможность выстраивать прямые (не опосредованные родителями) отношения с врачом, получая информацию о лечении из первых рук. В ходе опроса подростки декларируют свое право и возможность справиться с информацией о болезни и лечении, больше половины из них хотят говорить с врачами обо всем. Подростковый возраст является кризисным периодом, связанным с большим количеством как физических, так и психологических изменений, нестабильностью и неравномерностью развития психических функций. При выборе тактики информирования родителю и врачу необходимо учитывать индивидуальные особенности психологического развития подростка, его потребности и запросы.

Включение в мультидисциплинарную команду клиники психолога будет способствовать профессиональному решению данных вопросов. Особенности отношений родитель—врач, удовлетворенность родителя собственным информированием является одним из важных факторов эффективного взаимодействия по вопросам информирования ребенка. Комплексный подход к изучению информационных потребностей всех участников лечебного процесса позволяет снабдить медицинский персонал более точными и детализированными рекомендациями по информированию пациентов подросткового возраста и их родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева В.В. Хронически больной ребенок в семье. В кн.: Соколова Е.Т., Николаева В.В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. М., 1995. [Nikolaeva V.V. Chronically ill child in the family. In: Sokolova E.T., Nikolaeva V.V. Personality traits in borderline disorders and somatic diseases M., 1995. (In Russ.)].
2. Кудрявицкий А.Р., Хаин А.Е., Клипинина Н.В. Обоснование комплексного подхода в работе психологической службы, сопровождающей лечебный процесс в детской онкологии/гематологии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2006;5(3):41–8. [Kudryavitskiy A.R., Khain A.E., Klipinina N.V. Rationale for an integrated approach in the psychological services, accompanying the healing process in pediatric oncology/hematology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2006;5(3):41–8. (In Russ.)].
3. Committee on Hospital Care. American Academy of Pediatrics. Family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):691–7.
4. Хаин А.Е., Клипинина Н.В., Кудрявицкий А.Р. и др. Психосоциальная адаптация к лечению детей с тяжелыми соматическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):56–62. [Khain A.E., Klipinina N.V., Kudryavitskiy A.R. et al. Psychosocial adaptation to the treatment of children with severe physical illnesses. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(4):56–62. (In Russ.)].
5. Клипинина Н.В., Хаин А.Е., Кудрявицкий А.Р. Проблема информирования о заболевании и лечении пациентов и их родителей/семей в детской онкологии/гематологии. Консультативная психология и психотерапия 2014;1:127–55. [Klipinina N.V., Khain A.E., Kudryavitskiy A.R. Doctor-family-patient communication in pediatric oncology/hematology: diagnosis and treatment disclosure. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya* = *Counseling Psychology and Psychotherapy* 2014;1:127–55. (In Russ.)].
6. Parsons S.K., Saiki-Craighill S., Mayer D.K. et al. Telling children and adolescents about their cancer diagnosis: Cross-cultural comparisons between pediatric oncologists in the US and Japan. *Psychooncology* 2007;16(1):60–8.
7. Никольская Н.С., Стефаненко Е.А., Хаин А.Е. и др. Особенности представлений об информировании о заболевании и лечении у врачей, родителей/опекунов в детской гематологии, онкологии и иммунологии. Материалы V Межрегионального совещания НОДГО. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;2:91–2. [Nikolskaya N.S., Stefanenko E.A., Khain A.E. et al. Features of representations about informing about the disease and treatment from doctors, parents/guardians of pediatric hematology, oncology and immunology. Proceedings of the V Interregional Meeting of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. *Rossiiskiy Zhurnal Detskoi Gematologii i Onkologii* = *Russian Journal of Children Hematology and Oncology* 2014;2:91–2. (In Russ.)].
8. Стефаненко Е.А., Никольская Н.С., Хаин А.Е. и др. Особенности дистресса детей и ухаживающих взрослых во время лечения онкологических заболеваний. Сборник материалов VI Межрегионального совещания НОДГО – 2015. С. 93. [Stefanenko E.A., Nikolskaya N.S., Khain A.E. et al. Features distress of children and caring adults during cancer treatment. Proceedings of the VI Interregional Meeting of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists – 2015. P. 93. (In Russ.)].
9. Decker C.L., Haase J.E., Bell C.J. Uncertainty in adolescents and young adults with cancer. *Oncology Nursing Forum* 2007;34(3):681–8.
10. Abrams A.N., Hazen E.P., Penson R.T. Psychosocial issues in adolescents with cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33(7):622–30.

Создание образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений

С.В. Шариков

Московская инновационная площадка «Проектирование и внедрение образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в медицинских учреждениях (проект «Учим Знаем»)\», Департамент образования г. Москвы; Россия, 117513, Москва, ул. Академика Бакулева, 20; ГБОУ г. Москвы «Школа № 109»;
Россия, 117513, Москва, ул. Академика Бакулева, 20; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Сергей Витальевич Шариков uchimznaet@gmail.com

В статье обозначены существующие на сегодняшний день основные проблемы реализации конституционного права ребенка на обязательное общее образование в условиях длительного лечения в стационаре медицинского учреждения, а также представлены основные характеристики организационной модели полноценной общеобразовательной школы, осуществляющей свою деятельность в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и Российской детской клинической больницы. Представленная модель школы в условиях стационара медицинских учреждений создана и реализуется в рамках Московской инновационной площадки «Проектирование и внедрение образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в медицинских учреждениях» (проект «Учим Знаем») в контексте организации комплексной медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с тяжелыми заболеваниями.

Ключевые слова: общеобразовательная школа, право на образование, медико-психолого-социальная реабилитация; обучение детей, нуждающихся в длительном лечении; стационар медицинской организации, специальные условия обучения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-65-73

Creating a learning environment for the children in long-term care in hospitals of medical facilities

S.V. Sharikov

Moscow innovation area "Projection and application of educational environment for children on prolonged treatment in medical institutions (project Teach & Know)", Moscow Department of Education; 20 Akademika Bakuleva St., Moscow, 117513, Russia;
State Budget Educational Institution of Moscow "School № 109"; 20 Akademika Bakuleva St., Moscow, 117513, Russia;
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; "Russian Children's Clinical Hospital", Ministry of Health of Russia;
117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Actual problems of realization of constitutional right for general education during the prolonged treatment in medical institution are discussed in this article. General characteristics of organizing model of valuable elementary school in the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and in the Russian Children's Research Hospital are presented. Presented model of school in medical institution is created and realized in innovation area "Projection and application of educational environment for children on prolonged treatment in medical institutions (project Teach & Know)" for organization of medical and psycho-social rehabilitation of children and adolescents with severe diseases.

Key words: comprehensive school, right to education, medical and psycho-social rehabilitation, the education of children in need of long-term care, hospital medical organization, special learning environment

Современный Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» (РФ) [1], вступивший в силу в своей полномасштабной редакции 1 сентября 2013 г., многократно в различных статьях закрепил гарантированное право граждан на образование в РФ независимо от места жительства и различных жизненных

обстоятельств, а также в целях реализации данного права граждан создание необходимых условий для получения без дискриминации качественного образования лиц с ограниченными возможностями здоровья.

Еще с советских времен в РФ в системе образования для решения вопросов обучения детей по состоя-

нию здоровья и при наличии заключения врачей о необходимости обучения ребенка на дому или в медицинском учреждении существует понятие «надомное обучение». В новой редакции Федерального закона «Об образовании в РФ» от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ данное понятие фактически нашло свое подтверждение в формулировке «обучение на дому или в медицинской организации», не поменяв своей сути, при этом «порядок регламентации и оформление отношений государственной и муниципальной образовательной организации и родителей (законных представителей) обучающихся, нуждающихся в длительном лечении, в части организации обучения по основным общеобразовательным программам на дому или в медицинских организациях **определяется нормативно-правовым актом уполномоченного органа государственной власти субъекта РФ**». За период с конца 2013 по 2015 г. практически во всех субъектах РФ появились такие нормативно-правовые акты Правительства субъекта РФ или же уполномоченных органов, осуществляющих управление в сфере образования (реже совместные нормативно-правовые акты с уполномоченными органами субъекта РФ, осуществляющих управление в сфере здравоохранения). Весь этот свод документов был призван ответить на вопрос, как же обеспечить в каждом конкретном субъекте РФ реализацию права ребенка, находящегося на длительном лечении, **на качественное полноценное общее образование** с учетом его состояния здоровья, психофизических возможностей и условий для получения образования. Мы не случайно акцентируем внимание на характеристике **качественное и полноценное общее образование**, так как для понимания текущего состояния вопроса и проблем именно это оказывается принципиально важным.

Постановка проблемных вопросов по сложившейся на сегодня в РФ практике получения образования детьми в условиях стационаров медицинских учреждений и на дому, адекватности существующей системы обучения детей, которые в силу ряда профилей заболеваний реально долго (месяцы и годы) находятся на лечении и оторваны от полноценного образовательного процесса в родных школах, содержания образования и социализации детей, форм организации образовательного процесса и механизмов финансирования послужила основанием для создания в Москве в 2014 г. инновационной площадки «Проектирование и внедрение образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в медицинских учреждениях» (проект «УчимЗнаем») [2], которая объединила 3 учреждения: московскую школу № 109 (директор — академик РАО, доктор педагогических наук Е.А. Ямбург) и 2 федеральные клиники — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (директор — ака-

демик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Румянцев) и Российскую детскую клиническую больницу (главный врач — профессор Н.Н. Ваганов). Поддержку проекту оказал Департамент образования г. Москвы, а техническим партнером выступило российское представительство штаб-квартиры компании Самсунг. Основанием для объединения усилий данных площадок по актуальной и для педагогов, и для медиков теме были не только близость их нахождения друг к другу, личные тесные контакты руководителей учреждений, но и научно-педагогические основания и общее понимание подходов к решению назревших проблем: академик Е.А. Ямбург является создателем модели адаптивной школы в РФ [3], академик А.Г. Румянцев — вдохновителем и разработчиком подходов к организации медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями [4], а профессор Н.Н. Ваганов — руководителем медицинского учреждения, в котором «внутрибольничная школа» существует на протяжении 27 лет, с большим опытом обучения детей в условиях многопрофильной детской больницы [5]. Проблематика данной темы была актуализирована еще и тем, что в данные федеральные больницы, расположенные в Москве, направляются на лечение и реабилитацию дети и подростки со всех субъектов РФ, оторванные в силу этого от мест своего постоянного проживания и родных школ, в которых они числятся обучающимися и куда поступают финансовые средства на получение ими обязательного общего образования из бюджетов каждого региона РФ. Задачей проекта «УчимЗнаем» явилось проектирование и внедрение организационно-управленческой модели **полноценной общеобразовательной школы** в условиях стационара медицинского учреждения, в которой дети на лечении и реабилитации находятся больше 21 дня (это срок, которым в системе здравоохранения РФ регулируется «длительность» лечения), а в реальности месяцы, а в ряде случаев даже год и более.

Выступая в апреле 2015 г. на Всероссийском совещании руководителей органов управления образованием «Обучение детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений: проблемы и перспективы» [6], организованном Минобрнауки РФ, проектом «УчимЗнаем» и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова обратила внимание, что в течение года 6 млн российских детей проходят через лечение в стационарах медицинских учреждений, из них 120–130 тыс. детей находятся на длительном стационарном лечении. Это дети с гематологическими и онкологическими патологиями, длительно текущими инфекционными процессами, последствиями тяжелых травм. Конечно, они сконцентрированы в основном в федеральных научно-медицинских центрах, в крае-



вых, областных и республиканских больницах, а также в городских стационарах 3–4-го уровня. Министр отметила, что подходы в обучении детей в стационарах медицинских учреждений существуют с советских времен, но за все эти годы они подверглись серьезной деформации, изменилась и система образования, образовательные технологии и сами дети. Самое время, отметила В.И. Скворцова, начать новый этап индивидуального творческого подхода в обучении тяжелобольных детей, длительно пребывающих в стационарах медучреждений. При этом министр подчеркнула, что организация обучения в медицинском стационаре существенно отличается от простого образовательного процесса: разрешение на участие в образовательном процессе должны давать врачи и по условиям осуществления образовательной деятельности, и по объему учебной нагрузки важно предусмотреть в таких клиниках учебные зоны, которые бы психологически отличались от той среды, в которой ребенок проводит большую часть времени. Подчеркивая важность образования для реабилитации тяжелобольного ребенка и его личностного роста, министр здравоохранения РФ предложила создать творческую межведомственную рабочую группу специалистов системы образования и здравоохранения для актуализации проблем по теме и формулировке предложений для федеральных органов исполнительной власти в сферах образования и здравоохранения для принятия совместных необходимых решений и документов [7].

Министр образования и науки РФ Д.В. Ливанов в своем выступлении обозначил официальную позицию Минобрнауки РФ, что действующая система, при которой ребенок, находящийся на длительном лечении в стационаре медицинской организации в регионе проживания, включает получение общего образования либо через свою образовательную организацию, в которой он учится (учителя школы приходят к нему в больницу или на дом), либо через образовательную организацию, находящуюся рядом с больницей,

и с которой у нее заключен соответствующий договор. При этом поощряется широкое использование региональных систем дистанционного образования. По сути это и есть 2 основных модели действующей системы обучения детей на дому и в медицинских организациях. Министр признал, что при реализации этих моделей еще существует много проблем и следует их уточнять, а сославшись на положительный опыт построения полноценной школы в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ, и развивать. Позже, в августе 2015 г., Минобрнауки РФ было выпущено письмо «О порядке организации получения образования обучающимися, нуждающимися в длительном лечении» [8], в котором указана еще одна модель получения образования длительно болеющими детьми: обучение на базе специализированного структурного образовательного подразделения организации, осуществляющей лечение, оздоровление. Данная модель, хотя и имеет право на существование, плохо реализуема на практике именно из-за отсутствия механизма финансирования (для медицинских учреждений образовательная деятельность не является основной). Отсутствие специальных требований к условиям осуществления образовательной деятельности при реализации такой модели порождает административные барьеры для получения лицензии на осуществление образовательной деятельности самой медицинской организацией и ряд других сложностей.

Действительно, если ребенок попадает в стационар медучреждения на лечение или проходит амбулаторное лечение на дому в течение 2–3 нед, существующие модели обучения при их качественном исполнении себя вполне оправдывают. Как педагог я не открою большой тайны, что даже если в этот короткий период ребенок просто отдохнет от школы и сконцентрирует все силы на лечении, трагедии не произойдет — по возвращению в школу он вполне способен наверстать небольшое отставание от школьной программы. А общение со своими друзьями и сверстниками, как правило, при таком краткосрочном лечении у детей не прерывается. Замечательно, если представленные модели обучения таких детей позволят им быть в курсе школьной жизни и не отрываться от нее. **Но является ли это для ребенка, находящегося на длительном лечении, полноценным общим образованием?**

Вопрос сопровождения ребенка на длительном лечении с использованием региональных систем дистанционного образования также не имеет однозначной оценки по многим причинам. Региональные системы дистанционного общего образования очень разного качества, отсутствует содержательный качественный контент, далеко не везде обеспечена непосредственная постоянная связь с педагогом для сопровождения ребенка при обучении, не решены вопросы бесплатного подключения детей к сети Интернет, среди получаю-

ших общее образование на дому или в медицинской организации, а в каких-то населенных пунктах нашей большой страны это подключение просто отсутствует. Я опускаю подробности о психолого-педагогических основах обучения ребенка на расстоянии, включающих формирование устойчивых навыков саморегуляции и самодисциплины для мотивированного и систематического обучения в таких дистанционных образовательных системах. Такие навыки не всегда присутствуют у многих взрослых, здоровых людей, а у детей школьного возраста их надо еще сформировать.

На наш взгляд, существующие модели обучения детей в стационарах медучреждений на сегодняшний день можно охарактеризовать как **«сопровожающее образование»**, т. е. как один из компонентов образования, обеспечивающего консультационное сопровождение ребенка по основным общеобразовательным предметам и не более того. **Дают ли такие модели получения образования возможность длительно болеющим детям успешно окончить школу и продолжить образование в колледже или вузе?**

В школу в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ на обучение поступают дети из всех регионов РФ. Уже само по себе это обстоятельство отрывает их от обозначенных ранее моделей получения общего образования в субъектах РФ. Если дети приехали на лечение в Москву или в другой крупный центр, в котором расположены медицинские учреждения, предоставляющие высокотехнологичную медицинскую помощь, находятся на лечении и реабилитации длительно, кто обязан осуществить все необходимые действия, чтобы ребенок смог получить возможность учиться? Из каких ресурсов такое обучение должно быть профинансировано? В случае если ребенок оказался на лечении в больнице в период государственной итоговой аттестации, кто и как должен им организовать сдачу государственных экзаменов? Кто обязан создать минимально необходимые условия для получения ребенком образования в условиях стационара медицинского учреждения? Если ребенок длительно болел еще до начала лечения в крупном медицинском центре, уже существенно отстал от школьной программы, не соответствует своей возрастной школьной группе, как построить программу обучения в условиях медицинского стационара? Как учесть в процессе обучения последствия тяжелого лечения, готов ли обычный педагог из школы организовать такое обучение с учетом всех этих факторов? Кто должен подготовить учителя к работе с длительно и тяжелобольными детьми и как осуществить правильное взаимодействие с лечащим врачом ребенка? Как согласовать индивидуальную программу обучения ребенка с лечащим врачом и найти взаимопонимание по этому поводу? Это далеко не весь список вопросов, ответы на которые не

определяют заявленные действующие системы обучения детей на дому и в медицинских организациях.

В школе ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ в течение календарного года проходят обучение около 3000 детей, естественно они учатся с прерыванием учебных периодов, отъездом домой и т. п. Начиная обучение детей, на момент начала лечения в больницах, мы проводим изучение их текущей личной образовательной ситуации. Это беседы с родителем и ребенком, лечащим врачом, клиническим психологом, изучение документов из школ по месту их постоянного проживания, наблюдений учителей школы об уровне подготовленности ребенка к дальнейшему обучению школьной программе. Не ставя специальных задач, но работая с детьми из всех уголков России, мы имеем большой репрезентативный материал (особенно по детям, которые уже болели до приезда в московские клиники и вынуждены были так или иначе соприкоснуться с региональными системами обучения на дому и в медицинских учреждениях) об эффективности, систематичности получения ими общего образования. Из полученной картины видна общая тенденция — работают заявленные системы обучения детей на дому и в медицинских учреждениях в целом по России неудовлетворительно. Даже то, что положено **минимально** ребенку в плане реализации его права на образование — предоставляется не в полном объеме и не последовательно. Конечно, есть примеры более успешной и даже комплексной реализации моделей обучения тяжелобольных детишек в больницах, но это скорее исключение, чем обычная практика. Многие длительно болеющие дети не получали в период с начала болезни образование вообще и были изолированы от школы. Именно для них тяжелая болезнь во всех социальных статусах изменила повседневную жизнь, что усугубило внутреннее эмоциональное состояние. Не случайно и врачи, и педагоги (Г.Я. Цейтлин, А.Г. Румянцев, Е.А. Ямбург, Н.Н. Володин, Л.В. Сидоренко, В.Н. Касаткин и др.) многократно подчеркивают особую роль образования в медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с тяжелыми заболеваниями, в том числе как дополнительного фактора, который способствует выздоровлению ребенка и осознанию им своих жизненных перспектив, реабилитации его семьи.

Осознание проблем качественного образования для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений, и разработка подходов к их решению в рамках Московской инновационной площадки «Проектирование и внедрение образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений» (проект «УчимЗнаем») позволило представить в 2014–2015 гг. первые результаты проектирования модели полноценной школы в стационаре медучрежде-

ний (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, РДКБ) на Всероссийском совещании руководителей органов управления образованием «Обучение детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений: проблемы и перспективы» (апрель 2015 г.).

Для обеспечения устойчивого канала государственного финансирования осуществления образовательной деятельности в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ в организационно-правовом плане школа была оформлена как Обособленное структурное подразделение ГБОУ г. Москвы «Школа № 109» [9], реализующее основные и дополнительные общеобразовательные программы для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений. Взаимодействие и совместное использование ресурсов для осуществления образовательной деятельности образовательной и медицинских организаций организовано в рамках Договоров о совместном участии в сетевой форме реализации образовательных программ для детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских организаций, заключенного в соответствии со ст. 15 Федерального закона «Об образовании в РФ». В рамках таких договоров, заключенных между ГБОУ «Школа № 109», ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ, стороны договорились объединить ресурсы образовательной и медицинских организаций для осуществления общей цели предоставления общего образования длительно болеющим детям. Со стороны больниц это предоставление площадей, на которых осуществляется образовательная деятельность, отдельного оборудования, а со стороны школы — образовательные программы, учебно-методические комплексы, весь состав административных и педагогических кадров, учебное оборудование. Любой из внесенных сторонами договора ресурсов для достижения указанных целей обслуживается финансово каждой организацией самостоятельно. Естественно, что в этом случае образовательная деятельность на площадях медицинских организаций не требует закрепления аренды или безвозмездного пользования и осуществляется в рамках общей лицензии ГБОУ «Школа № 109» и не нуждается в дополнительном лицензировании. Это еще раз подтверждает наш тезис о том, что полноценная школа появится в стенах стационара детского медицинского учреждения только при взаимном понимании такой необходимости и поисков путей объединения ресурсов образовательной и медицинской организации. Если одна из сторон этого процесса будет считать, что «это не наш вопрос» — результата не будет.

Самым сложным аспектом в организационном оформлении такой полноценной школы со специальным штатом педагогических сотрудников является вопрос финансирования образовательной деятельнос-

ти в стационаре детского медучреждения со стороны государства. Реализация конституционного права ребенка на получение обязательного общего образования вне зависимости от той жизненной ситуации, в которой он оказался, лежит финансово на тех субъектах РФ, в которых ребенок проживает с родителями постоянно, и направляется в виде норматива финансирования в школу, в которой ребенок учится по месту жительства. Возможно, есть более простые механизмы быстрого решения данного вопроса, если ребенок находится на длительном лечении в стационаре медицинской организации по месту постоянного проживания (в том же субъекте РФ) и рядом со школой, в которую он зачислен по месту жительства. В нашем и ряде других случаев, когда дети приехали на лечение в федеральные научно-клинические центры из всех субъектов страны, этот вопрос оказывается зависимым только от финансовых возможностей того субъекта РФ, на территории которого находится медицинское учреждение. В Москве мы начали совместную работу с Департаментом образования г. Москвы, представили наш проект на рассмотрение и утверждение. В результате Департамент утвердил его в форме создания региональной инновационной площадки. Как субъект РФ город федерального значения Москва может финансировать из своего бюджета только получение общего образования юными жителями г. Москвы, родители которых являются налогоплательщиками по субъекту РФ. Но механизм финансирования был найден. Департаментом образования г. Москвы было предложено осуществлять деятельность инновационной площадки посредством **исполнения государственной работы в интересах г. Москвы по предоставлению общего образования детям, приехавшим на лечение в федеральные клиники из других субъектов РФ.** Дети же не виноваты в том, что такие высокотехнологичные медицинские организации находятся не рядом с их домом, а как в данном случае — в Москве. Фактически в этой части Правительство г. Москвы взяло на себя дополнительные социальные обязательства по отношению ко всем детям России, приехавшим на длительное лечение в федеральные больницы города. Такая позиция заслуживает уважения, так как субъект РФ не обязан этого делать в отношении детей и их родителей, которые не проживают в нем постоянно. Это мера социальной поддержки. Финансовые средства для осуществления государственной работы включены в состав государственного задания ГБОУ «Школа № 109» — организатора обучения в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ. При этом сразу было оговорено, что направленные средства используются только на оплату работ специального педагогического штата для осуществления образовательной деятельности с пациентами 2 детских федеральных больниц. Создание условий, приобретение оборудования и других необходимых средств для

осуществления образовательной деятельности осталось за рамками государственной работы. Именно поэтому мы представили инновационный проект разным коммерческим структурам и в конечном итоге получили его поддержку через программу социальной корпоративной ответственности российского представительства компании Самсунг, ставшей техническим партнером проекта «УчимЗнаем». Было также образовано Сетевое образовательное содружество, в которое вошли многие образовательные организации Москвы и других субъектов РФ с целью совместного использования лучших образовательных практик, наиболее гибко отвечающих задачам обучения детей, находящихся на длительном лечении в больницах, обмена и их распространения. **Только объединение усилий разных организаций для осуществления общей цели может способствовать созданию полноценной школы в стационаре медицинского учреждения.**



Очевидно, что полноценность общего образования определяется реализацией в полном объеме Федерального государственного образовательного стандарта на каждом из уровней: начального общего, основного общего и среднего общего образования. Но как этого достичь в условиях, когда дети находятся на лечении, при котором сами медицинские процедуры оказывают серьезное влияние на эмоциональную и мотивационную сферу ребенка, когнитивные функции. Нами были разработаны учебные планы, которые отражают в полном объеме реализацию Федеральных государственных образовательных стандартов общего образования в очно-заочной форме обучения и реализуются в специальных условиях стационаров медицинских учреждений, обеспечивающие возможность допуска ребенка к итоговой государственной аттестации в 9 классе и к единому государственному экзамену в 11 классе. Вместе с этим при поступлении ребенка в больницу мы четко должны отдавать отчет его возможностям с учетом текущего состояния здоровья, рекомендаций врачей и имеющейся на этот момент личной образовательной ситуации (наличия сильного отста-

вания по школьной программе от детей своей возрастной группы, уровнем владения русским языком в случае, когда он не является родным, эмоциональным фоном ребенка и его семьи и рядом других факторов). Первая—вторая неделя в больнице для ребенка — адаптационный период. В это время при наличии заключения лечащего врача мы занимаем ребенка средствами арт-педагогике (рисую, конструируем, играем) и одновременно изучаем его возможности к обучению в условиях медицинского стационара и состояние здоровья. Учителя совместно с врачами и родителями определяют в этот период индивидуальную программу обучения ребенка. Объем ежедневной (еженедельной) учебной нагрузки согласовывается с лечащим врачом ребенка и его родителями. Конечно, для построения такой индивидуальной программы обучения нам важно хотя бы примерно знать длительность нахождения ребенка в больнице, чтобы ориентировать педагогов и ребенка с родителями на конкретные перспективные образовательные результаты. Порой врачи затрудняются дать прогноз по приблизительной длительности нахождения ребенка на лечении именно в данной больнице, все зависит от хода лечения и лечебных результатов. Именно поэтому в нашей школе мы ставим задачу выстраивания связей с родной школой ребенка, в которой он учится по месту жительства и продолжит обучение по возвращению домой, чтобы процесс прерывания в образовании был сглаженным, без скачков, сохранял преемственность.

Особенности больницы онкологического и гематологического профиля, при которых в клинике дети находятся на лечении в лечебных отделениях и в реабилитационном отделении (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) или в многопрофильной большой детской больнице (РДКБ), определяют содержание образовательной среды и состав специальных условий для осуществления образовательной деятельности. В нашей школе это обучение детей непосредственно в лечебных отделениях (как индивидуально, так и в группах) и в специальном школьном секторе больницы (учебном пространстве и классах) для детей из реабилитационного отделения, широкое использование дистанционных образовательных технологий.



Фактически школьный сектор больницы становится эпицентром всей образовательной жизни детей: здесь проходят групповые и индивидуальные занятия, внеурочные мероприятия, совместные уроки с приглашенными здоровыми детьми из других школ, встречи с интересными людьми; из аудитории школьного сектора больницы проводятся занятия в форме видеоконференций с детьми, находящимися в больничных палатах лечебных отделений. Вся среда школьного сектора больницы, отличающаяся эмоционально и психологически, является важным компонентом не только образовательного, но и реабилитационного процесса. Участниками внеурочных школьных дел вместе с больными детьми являются их родители, здоровые братья и сестры.

Особый предмет нашего внимания в проекте «УчимЗнаем» — педагогический состав обособленного структурного подразделения школы, состоящего из учителей, тьюторов, педагогов-психологов и педагогов-логопедов. Организована система внутреннего и внешнего повышения квалификации с актуализацией педагогических компетенций и технологий обучения детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских организаций. В педагогическом концепте проекта «УчимЗнаем» мы настаиваем на обязательном присутствии в жизни ребенка, тяжело заболевшего и в силу этого много времени проводящего в больницах, **непосредственно работающего с ним специально подготовленного педагога**. Для нас и ребенка в нашей школе это является принципиально важным еще и потому, что сегодня все чаще возникают попытки объяснить, что для обучения таких детей достаточно «педагога виртуального», работающего с ребенком только дистанционно. Такие объяснения, к сожалению, исходят из понимания создания системы обучения детей на дому и в медицинских организациях, ограниченной дефицитом бюджетных средств или их отсутствием. Мы используем в нашей школе наряду с непосредственной работой педагогов с детьми дистанционные образовательные технологии. Их роль в обучении длительно болеющих детей очень важна, но сами по себе они являются лишь хорошим дополнением в работе учителя. И только такое сочетание приводит к положительным образовательным и социально-реабилитационным результатам. **Возможность непосредственного взаимодействия учителя (тьютора) с ребенком «глаза в глаза», на наш взгляд, важнейшая характеристика полноценной школы в стационаре медицинской организации и является стержнем нашей педагогической концепции.**

На инновационной площадке в течение 2 лет отработана модель проведения государственной итоговой аттестации учащихся (ГИА в 9 классе, ЕГЭ в 11 классе) в условиях стационара медицинской организации, когда в этот период создается Пункт проведения экзаме-

нов (ППЭ) в школе медицинского учреждения. Эта практика нашла понимание в Федеральной службе по надзору в сфере образования и науки (руководитель — С.С. Кравцов) и уже отражена в соответствующих федеральных нормативно-правовых актах [10]. Дети и подростки, находящиеся на длительном лечении в условиях стационара медицинской организации, благодаря своей общеобразовательной подготовке в нашей школе и сильнейшей личной мотивации успешно сдают государственные экзамены и продолжают обучение на следующих уровнях образования. Тяжелая болезнь и лечение в больнице далеко от дома не мешают поступательному образовательному движению ребенка вперед, что имеет значение и для психосоматического здоровья подростков, положительного эмоционального фона в семье больного ребенка, видения всеми членами семьи жизненных перспектив.

Расширение роли образования в медико-социальной реабилитации болеющего ребенка и всей его семьи получило развитие в структурном подразделении ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле», где полным ходом идет строительство школы, а учителя уже еженедельно проводят «школьные сессии».

Обучение детей, находящихся на длительном лечении в стационаре лечебного учреждения, осуществляется педагогическими работниками в специальных классных комнатах школы при больнице и в лечебном отделении больницы индивидуально или в малых группах, если позволяет состояние ребенка, но чаще в больничных палатах, боксах индивидуально. Предусмотрена также групповая работа в классной комнате с онлайн-включением ребенка из больничной палаты; совместные занятия детей из больницы и других школ города, которые «возвращают» ребят, находящихся на лечении в стационаре, в среду своих сверстников.

Особые условия обучения находят отражение в адаптированной образовательной программе, включающей индивидуальный учебный план с учетом лечебного плана и рекомендаций (заключения) лечащего врача, а также индивидуальную программу реабилитации ребенка-инвалида.

Индивидуальная программа обучения ребенка, находящегося на длительном лечении в стационаре медицинского учреждения, предполагает возможность освоения учебной программы в разновозрастной группе; непосредственное участие педагога и тьютора, «диалоговое обучение». Методика обучения опирается на так называемое панорамное обучение и основывается на использовании укрупненных дидактических единиц по общеобразовательным предметам. Формы работы и методы обучения соответствуют главному требованию — быть шадящими, не вредящими лечению ребенка, и способствуют его социальной устойчивости и адаптации. Учебные занятия проходят максимум до

3,5 ч в день в зависимости от текущего состояния здоровья ребенка и его возможностей. Гибкость, полная ориентация на ребенка, его возможности, состояние здоровья — одна из важных черт организации образовательного процесса в нашей школе, но это так же сильно востребовано и в современных традиционных школах. История педагогики знает много примеров того как то, что было придумано для обучения детей с особыми образовательными потребностями, в дальнейшем активно применялось в обычных школах и давало лучшие результаты, было успешно интегрировано в широкую образовательную практику.

Ограниченные в связи с состоянием ребенка возможности персонального взаимодействия учителя и ученика в учебном процессе восполняются и расширяются возможностями взаимодействия в Сетевом образовательном содружестве «УчимЗнаем», мобильной электронной школе и формируют навыки самообразования посредством работы с ресурсами электронного и дистанционного образования. В Сетевом образовательном содружестве представлены предметные группы обмена знаниями (учитель—ученик), группы обмена знаниями между педагогами и методические группы (учитель—учитель), группы ученических проектов, группы родительского общения. В группах обмена знаниями учителя размещают сценарии уроков, разработанные ими с использованием разнообразных иллюстративных материалов, аудио- и видеозаписей, ссылок на различные учебные Интернет-ресурсы. Сценарии уроков предназначены для самостоятельного изучения учениками или совместного изучения с учителем на занятиях.

Образовательная среда в больнице насыщается не только учебными занятиями, но и другими формами обучения, дающими возможность получения в том числе первичных профессиональных навыков (например, получение сертификатов уверенных пользователей Microsoft, сертификатов мастера-разработчика веб-сайта и др.) или поддерживающих личные интересы ребенка (лего-конструирование, робототехника, радиотеатр, шахматный клуб и семейный клуб чтения и др.). Конечно, насыщенность индивидуальной программы обучения и развитие интересов ребенка основывается исключительно на рекомендациях врачей об объеме такого рода деятельности относительно каждого их пациента в период лечения.

Таким образом, представленная модель образовательной среды в стационаре медицинского учреждения на примере школы в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ рассматривается нами как:

- среда развития ребенка и семейной реабилитации;

- среда полноценной общеобразовательной школы в стационаре медучреждения (в равной степени адекватной для обучения как здоровых детей, так и детей, находящихся на длительном лечении);

- среда «смешанного обучения», сочетание непосредственной работы педагогов с ребенком и использование инструментов электронного образования и дистанционных образовательных технологий;

- среда, помогающая противодействовать болезни и формирующая стимулы к выздоровлению;

- среда, учитывающая психофизическое состояние и состояние здоровья ребенка;

- среда, в которой дети с разными заболеваниями требуют разных подходов при обучении;

- среда содержательного общения, создающая возможность личностного роста и успешной социализации.

Представленный опыт создания образовательной среды в стационаре медицинских учреждений в течение 2014–2015 гг. неоднократно был заслушан на общероссийских и международных профессиональных встречах, конференциях и получил положительные отзывы коллег и встречное желание к его тиражированию (Краснодарский край, Красноярский край, Хабаровский край, Швейцария, Испания и др.).

Безусловно, еще предстоит найти ответы на проблемные вопросы, решение которых зависит от федеральных и региональных органов исполнительной власти. Наряду с обозначенными в статье проблемами особое наше внимание сейчас сосредоточено на разработке подходов к предоставлению дошкольного образования детям в возрасте от 3 до 7 лет в силу особой важности этого периода развития в жизни ребенка и большого числа таких детей, находящихся на длительном лечении в больницах.

Для всех участников этого процесса образовательная среда в стационаре медучреждения является одним из критериев возврата ребенка к успешной повседневной жизни в период лечения и реабилитации, продолжению обучения по месту жительства. А это, в свою очередь, является **основной миссией** проекта «УчимЗнаем» и школы в стационаре медучреждения в целом — обеспечение условий для реализации конституционного права на образование несовершеннолетними гражданами РФ, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений, посредством **создания интегрированной образовательной среды для детей с ограниченными возможностями здоровья, как среды для реализации неограниченных возможностей личности и полноценной медико-социальной реабилитации болеющих детей совместно с членами их семей.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 24.07.2015 г.). [The Federal Law of 29.12.2012, № 273-FZ "On Education in the Russian Federation" (as amended, effective from 24.07.2015). (In Russ.)].
2. Проект региональной инновационной площадки «Проектирование и внедрение образовательной среды для детей, находящихся на длительном лечении в медицинских организациях (проект «УчимЗнаем»)». М., 2014. [The project of regional innovation platforms, "Design and implementation of the educational environment for the children in long-term treatment in medical institutions (the project "UchimZnaem")". М.: 2014. (In Russ.)].
3. Ямбург Е.А. Школа для всех: Адаптивная модель (Теоретические основы и практическая реализация). М.: «Новая школа», 1997; Ямбург Е.А. Управление развитием адаптивной школы. М., 2004. [Yamburg Ye.A. School for All: Adaptive model (theoretical foundations and practical implementation). М.: New school, 1997; Yamburg Ye.A. Managing the development of adaptive school. М., 2004. (In Russ.)].
4. Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;3:59–65. [Tseytlin G.Ya., Sidorenko L.V., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. Organization of medical and psychosocial rehabilitation in children and adolescents with cancer and blood diseases. Rossiiskiy Zhurnal Detskoi Gematologii i Onkologii = Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2014;3:59–65. (In Russ.)].
5. Психолого-педагогические особенности обучения школьников, находящихся на лечении в многопрофильной детской больнице. М., 2009. [Psycho-pedagogical features of teaching students who are being treated in a multidisciplinary children's hospital. М., 2009. (In Russ.)].
6. Материалы Всероссийского совещания руководителей органов управления образованием «Обучение детей, находящихся на длительном лечении в стационарах медицинских учреждений: проблемы и перспективы». М., 2015. [Materials of the National meeting of heads of management education "Education of children in long-term care in hospitals of medical institutions: problems and prospects". М., 2015. (In Russ.)].
7. Приказ Министерства образования и науки РФ от 12.11.2015 г. № 1323 «О межведомственной рабочей группе по практическому решению проблем обучения детей, находящихся на длительном лечении в медицинских организациях». [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of 12.11.2015 № 1323 "On the interdepartmental working group on the practical solution of problems of training children in long-term care in health care organizations". (In Russ.)].
8. Письмо Министерства образования и науки РФ от 31.08.2015 г. № ВК-2101/07 «О порядке организации получения образования обучающимися, нуждающимися в длительном лечении» (вместе с «Разъяснениями по вопросу о порядке организации получения образования обучающимися, нуждающимися в длительном лечении»). [Letter of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of 31.08.2015, the number of VK-2101/07 "On the procedure for organizing education learners in need of long-term care" (with the "Clarification of the procedure for organizing education learners in need of long-term care"). (In Russ.)].
9. Официальный сайт ГБОУ г. Москвы «Школа № 109» www.sc109.ru. [Official site GBOU Moscow "School № 109" www.sc109.ru. (In Russ.)].
10. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 13 мая 2014 г. № 02-377; Письмо Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 4 декабря 2014 г. № 02-757. [Letter of the Federal Service for Supervision of Education and Science on May 13, 2014 № 02-377; Letter of the Federal Service for Supervision of Education and Science on December 4, 2014 № 02-757. (In Russ.)].

Организационные аспекты лечения ретинобластомы у детей в Российской Федерации на основе анкетирования региональных центров детской гематологии-онкологии

Г.И. Серик, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Д.В. Давыдов, Н.С. Грачёв, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Галина Ивановна Серик serikgi@yandex.ru

В статье представлены данные по анализу организации лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) в регионах Российской Федерации, основные проблемы, связанные с диагностикой и лечением данной группы пациентов. Авторы показывают необходимость внедрения на территории России новых, органосохраняющих, методов терапии РБ, которые позволят улучшить качество оказываемой помощи детям.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, диагностика, современные методы лечения, организация помощи, качество лечения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-74-76

Organizational aspects of the treatment of retinoblastoma in children in the Russian Federation on the basis of survey of regional centers of pediatric hematology-oncology

G.I. Serik, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, D.V. Davydov, N.S. Grachev, 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

The article presents data on the analysis of the organization of treatment of patients with retinoblastoma (RB) in the regions of the Russian Federation, the main problems associated with the diagnosis and treatment of this group of patients. The authors show the need for the introduction in Russia of new, organ-preserving, therapies RB that will improve the quality of care for children.

Key words: children, retinoblastoma, diagnosis, current treatments, aid organization, quality of care

Злокачественные внутриглазные опухоли занимают 2-е место среди злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата. Первичные внутриглазные опухоли встречаются в 95 % случаев [1]. Наиболее распространенной внутриглазной опухолью детского возраста является ретинобластома (РБ). Выявляется РБ в 92,2 % случаев [2]. РБ — злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения [2]. РБ относится к группе эмбриональных солидных опухолей [3]. На ее долю приходится около 3 % всех злокачественных опухолей у детей [4]. РБ выявляется у детей в возрасте от 0 до 9 лет. Нет различий по половому признаку (49,5 % пациентов — мальчики и 50,5 % — девочки) [2]. РБ является достаточно редким заболеванием и встречается примерно в 1 случае на 20 000 живых новорожденных [5]. Учитывая эти данные, ежегодно в России может быть выявлено до 100 детей с первичной РБ.

РБ может быть как спорадически возникшей, так и врожденной. Различают 2 основные формы РБ — одностороннюю (53,2 % случаев) и двустороннюю (46,2 %

случаев) [6]. РБ — наследуемое заболевание, в 37,3 % случаев была выявлена семейная форма РБ, она преобладала при бинокулярном поражении.

В настоящий момент лечение РБ комбинированное — полихимиотерапия (ПХТ), хирургическое лечение в комбинации с лучевой терапией (ЛТ). Оперативное лечение (энуклеация) проводится по современным протоколам в 30,5 % случаев [7].

Высокая актуальность изучения проблемы РБ в настоящий момент связана с необходимостью внедрения современных органосохраняющих методов лечения — интравитреальной или селективной интраартериальной химиотерапии (ХТ), а в ряде случаев и системной высокодозной ПХТ [8, 9].

Для изучения организационных аспектов диагностики и лечения РБ в Российской Федерации (РФ) нами было проведено анкетирование региональных центров детской гематологии-онкологии по вопросам оказания специализированной медицинской помощи пациентам с РБ. В РФ дети с РБ наблюдаются врачами-гематологами и онкологами, а не офтальмологами. Для

отражения современных данных анкетирование затронуло больных, диагноз которым был поставлен в 2013–2014 гг. В анкетирование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом «ретинобластома».

Рассылаемый опросник состоял из следующих вопросов:

1. Какое число пациентов было диагностировано в вашем регионе за 2013–2014 гг.?
2. В каком центре пациенты получали:
 - А. ХТ
 - Б. Хирургическое лечение
 - В. ЛТ
 - Г. Другие виды лечения
3. Какие исходы заболевания были за 2013–2014 гг.:
 - А. Выздоровление
 - Б. Умерло (по какой причине)
 - В. Выбыли из-под наблюдения по разным причинам
4. Какие основные проблемы Вы видите в лечении РБ в РФ?

На опросник, разосланный по региональным центрам детской гематологии-онкологии, было получено 19 ответов. Согласно полученным из опросников данным, в указанных на рис. 1 центрах за исследуемый период было пролечено и наблюдалось 56 детей с РБ. Наибольшее число пациентов было зафиксировано в Пермском крае (6 детей), наименьшее – в Республике Бурятия (не было выявлено). Таким образом, среднее число пациентов в регионе, которым был установлен диагноз РБ, составило 1,47.

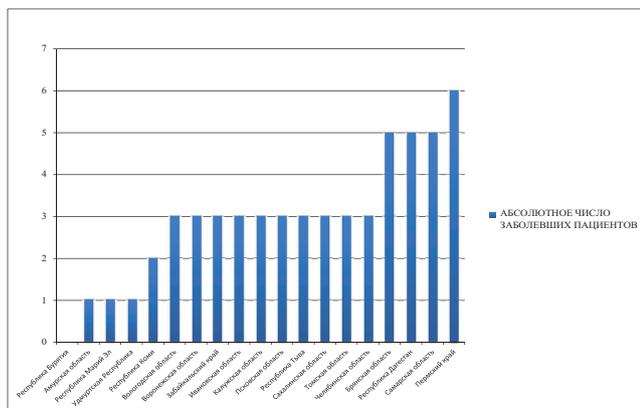


Рис. 1. Распределение пациентов по регионам РФ, принявшим участие в опросе

Эта статистика подтверждается данными ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (до 70 обращений в год), ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (до 10 пациентов) и НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (до 15 пациентов). Еще 5–10 больных самостоятельно уезжали на лечение в зарубежные центры либо не попали в федеральные центры по различным причинам [10].

Анализ эффективности терапии, проведенной этим пациентам, показывает, что большинство из них получали комбинированное лечение (оперативное лечение + ХТ +/- ЛТ).

Из полученных из опросника данных видно, что 85,7 % пациентов получали оперативное лечение (энуклеация) по месту жительства, либо в федеральном центре (рис. 2).

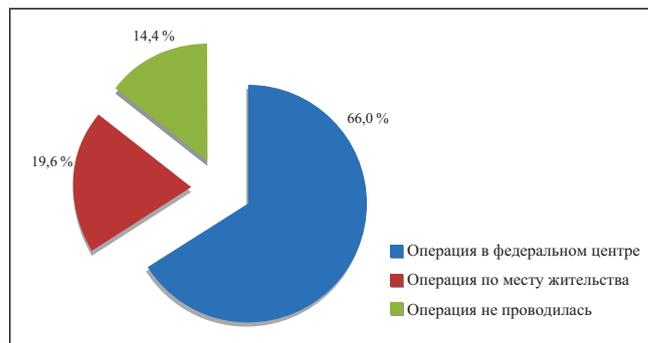


Рис. 2. Оперативное лечение пациентов с РБ

Согласно полученным данным было выявлено, что большинству пациентов (89,3 %) ХТ проводилась по месту жительства по различным схемам, а 11,7 % больных получали лечение в одном из федеральных центров по единому алгоритму. Необходимо отметить, что по результатам опроса 3 пациентам в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было выполнено и интраокулярное введение химиопрепарата.

По данным, полученным из региональных источников, 60,6 % больных проводили послеоперационную ЛТ, выполненную как в федеральных, так и в региональных центрах (рис. 3).

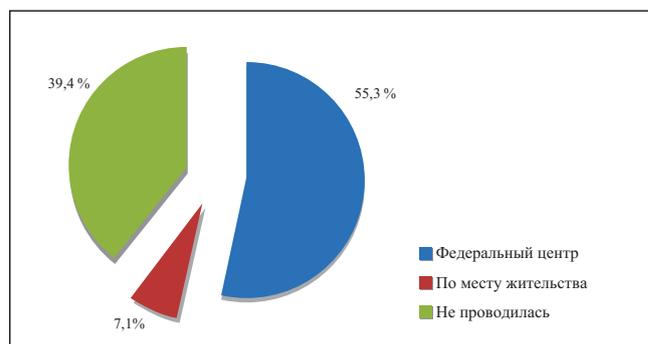


Рис. 3. ЛТ у пациентов с РБ

Анализ исходов заболевания показал, что большинство больных (87,5 %) живы и находятся в ремиссии по основному заболеванию. Из этих пациентов подавляющее большинство получили оперативное лечение (энуклеацию). В связи с метастазированием основного заболевания умерли 5,3 % больных. Не явились на повторные консультации 5,3 % пациентов.

Крайне важно отметить, что несмотря на число пациентов, находящихся в ремиссии, дети получили тяжелую ликвидационную операцию (энуклеацию). При этом дети с односторонним анофтальмом не могут претендовать на инвалидность (согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 1013Н от 23.12.2009).

Основными проблемами, по мнению врачей, принявших участие в анкетировании, являются: отсутствие единого подхода к терапии больных РБ (разные федеральные центры дают различные рекомендации); отсутствие единого алгоритма организационных мероприятий по диагностике, лечению и контролю за пациентами; длительный процесс догоспитального этапа у пациентов, направляемых в федеральные центры; несвоевременная диагностика РБ со стороны врачей-офтальмологов (низкая онкологическая настороженность и дефекты осмотров).

Одной из ведущих проблем, отмеченных не только специалистами, но и родителями больных, является сложность полноценного глазного протезирования. Пациентам, особенно детям, необходима частая смена протезов в связи с ростом тканей орбиты, что обуславливает необходимость посещения федерального центра и несет большую социальную и материальную нагрузку для родителей.

Многие центры отмечают отсутствие возможности проводить генетическую диагностику РБ, что крайне актуально, принимая во внимание семейные формы заболевания. Учитывая отсутствие единого протокола

терапии пациентов с РБ, имеется большая разобщенность офтальмохирургов, лучевых терапевтов и специалистов-химиотерапевтов, что зачастую, приводит к неадекватному оказанию помощи. Таким образом, на территории РФ основным методом лечения пациентов с РБ служит комбинированный подход, базой для которого является проведение операции удаления глаза, что без одномоментного эндопротезирования при различных формах анофтальмического синдрома приводит к тяжелым уродующим последствиям.

В связи с этим, основными проблемами являются не только отсутствие единых подходов к видам и срокам терапии, но и разобщенность специалистов, принимающих участие в лечении и наблюдении детей с РБ. В настоящее время одним из выходов из сложившейся ситуации может стать внедрение новых органосохраняющих методов лечения, локальный контроль над эффективностью лечения и появление единых стандартов комбинированного лечения. Наравне с этим немаловажным является и вопрос физической, социальной и косметической реабилитации детей с РБ, которая в настоящий момент требует дополнительного развития.

Основным предложением по оптимизации подходов к терапии пациентов с диагнозом «ретинобластома» является создание мультицентрового протокола, который позволит объединить данные по всем пациентам с РБ в РФ, развить новые современные органосохраняющие методы лечения и улучшить качество и продолжительность жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Balmer A., Zografos L., Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006;25(38):5341–9.
- Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 200 с. [Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinic, diagnosis, treatment). M.: Publishing House "Medicine", 2005. 200 p. (In Russ.)].
- Silva R.A., Dubovy S.R., Fernandes C.E. et al. Retinoblastoma with Coats' response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42 Online:e139–43.
- Mehta M., Sethi S., Pushker N. et al. Retinoblastoma. *Singapore Med J* 2012;53(2):128–35; quiz 136.
- Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A. et al. Retinoblastoma. *Lancet* 2012;379(9824):1436–46.
- Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P. et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):732–7.
- Кански Дж. Дж., Милевски С.А., Дамато Б.Е., Тэннер В. Заболевания глазного дна. М.: ООО «МЕДпресс-информ», 2009. 424 с. [Kanski J.J., Milewski S.A., Damato B.E., Tanner V. Diseases of the Ocular Fundus. M.: "MEDpress-inform", 2009. 424 p. (In Russ.)].
- Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S. et al. Intravitreal melphalan for vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(3):319–25.
- Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M. et al. Targeted retinoblastoma management. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(5):374–85.
- Мень Т.Х., Ушакова Т.Л., Горовцова О.В. и др. Характеристика пациентов с ретинобластомой по данным госпитального регистра. Сборник материалов X съезда офтальмологов России – 2015. С. 212. [Men T.Kh., Ushakova T.L., Gorovtsova O.V. et al. Characteristics of patients with retinoblastoma according to hospital register. Proceedings of the X Congress of Russian Ophthalmologists – 2015. P. 212. (In Russ.)].

Как это работает? Группа Eurocord



Рассказывает врач отделения ТГСК № 1 ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Жанна Борисовна Шеховцова.

В 2014 г. мне посчастливилось поработать в составе команды Eurocord. Начну, пожалуй, с предыстории. В 2012 г. к нам в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с визитом приехала профессор Элиан Глюкман (Франция), которая была одним из первопроходцев в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови (ТГСК ПК). В частной беседе с профессором Алексеем Александровичем Масчаном она упомянула, что идет активный поиск кандидата на вакансию исследователя в основанную ей организацию “Eurocord”, которая занимается исследовательской работой в области ТГСК ПК. Алексей Александрович предложил мне на целый год занять эту должность и я, конечно, согласилась.

Eurocord — некоммерческая научная организация, относящаяся с недавних пор к парижскому университету Дидро и госпиталю Святого Луи в Париже. У организации 2 филиала: большой — в Париже (в одном из кампусов госпиталя Святого Луи) и поменьше — в Монако. Я работала в Париже.

Основным направлением работы Eurocord является исследование и анализ результатов применения ПК при ТГСК по всему миру. В регистре Eurocord объединяются данные банков ПК, базы данных Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) и клиник/центров, где подобные трансплантации проводились. Всего на настоящий момент выполнено чуть больше 10 000 трансплантаций ПК по всему миру, а в банках хранится более 30 000 единиц. ТГСК ПК применяется при злокачественных и незлокачественных заболеваниях как у детей, так и у взрослых.

Организация была основана профессором Э. Глюкман в 1995 г., а в 2010 г. Eurocord разделился на 3 части — исследовательскую группу, базирующуюся в госпитале Святого Луи, регистр ПК в агентстве биомедицины (государственная организация, относящаяся к Министерству здравоохранения Франции) и группу по исследованию серповидно-клеточной анемии. Последняя группа занимается не только вопросами ТГСК ПК при данном заболевании, но и в целом объединяет данные терапии и стратегии ведения пациентов в эндемичных районах, к которым в основном относятся развивающиеся страны. Именно эта группа базируется в Научном центре Монако.

Я работала в основной исследовательской группе. Всего в нее входят 1–2 приглашенных (как в моем случае) и 2 постоянных специалиста — врачи, работающие на уровне ТГСК. Коллектив интернациональный. Чаще всего это представители Италии и Бразилии. Но в свое время в Eurocord работали и немцы, и голландцы, и американцы, и индийцы и даже китайцы. Общение происходит в основном на французском и английском языках. Перед поездкой я заблаговременно начала учить французский, но, конечно, по приезду я понимала и могла говорить только на уровне 3-летнего ребенка.

Мне предложили вести исследование в области трансплантации ПК детям с синдромом Вискотта—Олдрича. Основная информация о пациентах находится в базе данных Eurocord, в которую она попадала из регистра ЕВМТ, европейских банков ПК и трансплантационных центров. Предварительно проанализировав имеющиеся данные и подготовив подробную аннотацию исследования, я составила опросник с недостающей специфической информацией и отправила их в центры, в которых выполнялись ТГСК этим больным. Помимо европейских центров мы также успешно провели переговоры с трансплантационным центром в США, и они согласились участвовать в исследовании. После получения окончательных данных началось самое интересное — анализ результатов. Нам удалось собрать данные довольно-таки большого числа пациентов, что позволило получить статистически значимые



Группа Eurocord

результаты. В данный момент я дописываю научную статью под патронажем руководителей Eurocord.

Помимо описанного выше проекта я была задействована и во множестве других, преимущественно в области педиатрии. Но все это стало возможным только после того, как меня обучили азам статистического анализа. Про эту часть работы я могу говорить только с восхищением. Это колоссальный опыт, который трудно переоценить. У меня было много воз-

можностей укрепить и усовершенствовать полученные навыки, например в анализе данных регистра ПК от основания до 2013 г. включительно. Результаты моего исследования вошли в презентации мадам Глюкман.

Я убеждена, что всем молодым специалистам стоит какое-то время поработать за пределами России для того, чтобы обогатить свой опыт не только в области специализации, но и жизненный.

Комментарий заместителя директора ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, директора Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н., профессора Алексея Александровича Масчана:

Когда в 1988 г. профессор Элиан Глюкман, возглавлявшая лучшую на тот момент клинику трансплантации костного мозга в Европе, произвела первую в мире пересадку пуповинной крови пациенту с анемией Фанкони, она открыла интереснейшую главу исследований в области трансплантации. Использование уникальных свойств пуповинной крови — высокого пролиферативного потенциала, высокого содержания примитивных стволовых клеток и иммунологической «наивности» — позволило не только спасти тысячи жизней, но и по-новому осмыслить процессы восстановления иммунной системы и противоопухолевого эффекта аллогенной трансплантации. Никогда не боясь критики и неудач, профессор Глюкман была и остается одним из неоспоримых лидеров и моторов развития трансплантологии.

Она всегда открыта для новых идей и новых людей, в ее команде всегда было полно иностранцев — бразильцев, аргентинцев, колумбийцев, алжирцев. Я был первым из «российского десанта», прошедшим годич-

ную стажировку в 1992–1993 гг. Всего в клинике «мадам Глюкман» в разные годы учились 5 докторов из России, из них трое — из нашего Центра. Мы все счастливы и горды тем, что считаемся ее учениками.



Профессор Э. Глюкман с профессором А.А. Масчаном и Ю.В. Скворцовой во время визита в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в ноябре 2012 г.

Утверждено 5 июня 2014 г.
на V Межрегиональном совещании НОДГО

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз)

Н.В. Мякова, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Наталья Валерьевна Мякова nmiakova@mail.ru

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-79-90

Approved June 5, 2014
The inter-regional meeting on NODGO

Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma (Lymphogranulomatosis)

N.V. Myakova, A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev

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

Лечение и диагностика лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз)

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): С81.0, С81.2, С81.3.

Нозологическая группа

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — код по МКБ-10: С81.

Нозологические единицы

Классическая ЛХ:

- лимфоцитарное преобладание (С81.0);
- смешанно-клеточный вариант (С81.2);
- лимфоцитарное истощение (С81.3).

Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием.

Определение

ЛХ — это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов (ЛУ).

Основная информация

По частоте встречаемости ЛХ занимает 5-е место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам,

опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5–7 % в структуре онкозаболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей первого года жизни и редко — до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей ЛХ составляет около 40 %, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение ЛХ у мальчиков и девочек примерно одинаково. Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7–0,9 на 100 000 детского населения (по данным международных регистров). Повышенный риск заболеть ЛХ имеют дети с первичными иммунодефицитными состояниями — атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Диагностика

Морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского—Штернберга—Рида (БШР), количество их в опухоли не превышает 1–10 %. Это крупные клетки, достигающие 20–25 микрон в диаметре, имеющие 2 и более ядра. Каждое ядро содержит 1–2 крупные выбухающие нуклеолы. Ядра окружены

обильной базофильной или слабоокисильной цитоплазмой с окооядерным просветлением и утолщенным краем, нередко вакуолизированной. Обнаружение клеток БШР является неперенным условием диагноза «лимфома Ходжкина». Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предстациями клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях ЛУ.

Гистологическая классификация (1971 г.), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей Всемирной организации здравоохранения 2008 г.

Лимфоцитарное преобладание (С81.0) составляет 5–6 % случаев ЛХ. Архитектоника ЛУ частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки БШР немногочисленны. Этот вариант преобладает у мужчин среднего возраста, В-симптомы и медиастиальная лимфаденопатия нехарактерны.

Смешанно-клеточный вариант (С81.2) встречается в 15–30 % случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75 % случаев ЛХ у детей. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок ЛУ стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Наблюдается в любом возрасте, часто вовлекаются абдоминальные ЛУ и селезенка.

Лимфоцитарное истощение (С81.3) – самый редкий вариант ЛХ (менее 1 %). Включает в себя 2 подтипа – диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжелой соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, БШР, фибробласты. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток БШР. Кроме того, может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт. Часто встречается у взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц. В процесс вовлекаются абдоминальные ЛУ, селезенка, печень, костный мозг (КМ) без поражения периферических ЛУ.

Вариант с нодулярным склерозом (С81.1) – наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60–80 %), име-

ет 2 характерных признака: своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули), и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют 2 типа варианта с нодулярным склерозом. Ко 2-му типу (15–25 %) относят случаи, в которых более 25 % нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки БШР, либо более 25 % нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80 % нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1-му типу (75–85 %). Часто встречается у подростков, обычно поражаются средостение и наддиафрагмальные ЛУ.

Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП) составляет 4–5 % случаев ЛХ. Ткань ЛУ полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Опухолевые клетки представлены лимфогистиоцитарным (L&H) вариантом клеток БШР – с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледно окрашенной цитоплазмой, иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой (porcorn-клетки). L&H-клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. Приблизительно в 18 % случаев в пораженном ЛУ встречается прогрессивная трансформация светлых центров размножения – особый тип реактивной гиперплазии. Он характеризуется появлением узлов, представляющих собой увеличенный фолликул, в котором светлый центр размножения вытеснен клетками зоны мантии. В 70 % случаев встречается у мужчин среднего возраста, чаще поражаются периферические ЛУ, характерным является бессимптомное, медленно текущее увеличение ЛУ одной анатомической зоны. В-симптомы встречаются редко. Более чем у 90 % пациентов удается достичь полной ремиссии.

Иммунофенотипирование

Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ представлены в табл. 1.

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в большинстве случаев классической ЛХ при изучении кариотипа, часты внутриклональные вариации, доказывающие хромосомную нестабильность.

Таблица 1. Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ

Маркер	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+
Эпителиальный мембранный антиген (ЕМА)	-	+/-
Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) (в клетках БШР)	+	-
Т-клетки CD57+	-	+
Ig	-	+/-

При нодулярном варианте с лимфоидным преобладанием часто встречается аномалия 14q, как при В-клеточных лимфомах.

Обследование

Анамнез

Анамнез является важной частью диагностической процедуры. Основные вопросы:

- 1) общее состояние ребенка – наличие потери массы тела более чем на 10 % за последние 3–6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия;
- 2) навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ;
- 3) наличие болей в животе, увеличение объема живота;
- 4) наличие болей в костях, спине, патологические переломы;
- 5) сроки и темпы увеличения ЛУ. Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение ЛУ происходит постепенно, асимметрично.

Физикальное обследование

1. Увеличение ЛУ. ЛУ безболезненные, плотные, подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов. В 90 % случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы ЛУ, в 60–80 % – шейные, до 60% – медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные ЛУ, любые группы внутрибрюшных, паховые.

2. Экстранодулярные очаги:

- прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит;

- спленомегалия: увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет ее поражения опухолью, при удалении селезенки очаги поражения выявляются в 26 % случаев. При этом практически всегда бывают поражены ЛУ ворот селезенки и парааортальные ЛУ. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии;

- поражение центральной нервной системы (ЦНС) может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;

- поражение костей – чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;

- вовлечение КМ встречается в 5–10 % случаев ЛХ и диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании КМ, полученного при трепанобиопсии.

3. Паранеопластические симптомы:

- феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении;
- тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией;
- Кумбс-позитивная гемолитическая анемия;
- системный васкулит.

Диагностика

1. **Клинический анализ крови:** умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) встречаются практически у всех больных. Могут наблюдаться умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

2. **Биохимический анализ крови:** мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа-2-глобулин.

3. **Определение группы крови и резус-фактора.**

4. **Коагулограмма, Ig A, G и M.**

5. **Вирусологическое исследование:** определение антител к вирусу *Varicella-Zoster*, ЭБВ, цитомегаловирусу, вирусу иммунодефицита человека, вирусу простого герпеса, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С (HCV-PCR).

6. **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** периферических ЛУ и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных ЛУ, инфильтратов в паренхиматозных органах. ЛУ диаметром менее 1 см считаются непораженными, ЛУ диаметром 1–2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, ЛУ диаметром более 2 см считаются пораженными.

7. **Рентгенография грудной клетки** проводится в 2 проекциях – прямой и боковой, позволяет выявить

увеличение ЛУ средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.

8. Трепанобиопсия подвздошной кости из 1–2 точек, кроме IA и ПА стадий болезни, проводится под общей анестезией.

9. Биопсия периферического ЛУ, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного. Патоморфологическое, иммуногистохимическое, цитогенетическое, микробиологическое исследование полученного материала.

10. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза с контрастным усилением — необходимый компонент обследования для стадирования процесса.

11. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.

12. Методы радиоизотопной диагностики полезны для подтверждения костных поражений при наличии показаний (боли, переломы).

13. Позитивно-эмиссионная томография с использованием ¹⁸F-флуордезоксиглюкозы может применяться при инициальном стадировании заболевания, для оценки результатов лечения и статуса ремиссии, установления рецидива ЛХ.

Диагностические полостные операции — торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных ЛУ или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических ЛУ и невозможности верификации диагноза.

14. Функциональные исследования:

- электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ);
- электроэнцефалография (необязательно);
- подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы и, по возможности, криоконсервация ткани яичника.

Определение поражения лимфатических узлов

- Если максимальный диаметр ЛУ или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.
- Если максимальный диаметр ЛУ или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.
- Если диаметр ЛУ или конгломерата составляет 1–2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ дополнительных критериев, таких как клинические данные, УЗИ, ответ на терапию (если размеры не изменились после химиотерапии (ХТ), в то время как пораженные ЛУ хорошо сократились, то область считается не вовлеченной).

- Вовлечение Вальдейерова кольца устанавливается на основании клинического осмотра, предпочтительнее ЛОР-врачом и иногда не измеримо: поражение есть/нет; локализация слева/справа; проведение биопсии не требуется.

Определение экстранодалных поражений

Плевра и перикард

Плевра считается вовлеченной, если опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или прорастает грудную клетку или имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.

Перикард считается вовлеченным, если опухоль тесно прилежит к перикарду или имеется перикардальный выпот.

Поражение плевры и/или перикарда обозначается литерой «Е» в стадии заболевания.

Поражение легких

Диссеминированное поражение легких (стадия IV) определяется, если имеется более 3 очагов или легочный очаг диаметром более 10 мм.

Если очаги диаметром менее 10 мм, стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.

Литера «Е» устанавливается, если имеется ограниченное поражение в пределах одной доли легкого или расширение корня легкого с гомолатеральной лимфаденопатией.

Поражение печени и селезенки

- При поражении печени всегда устанавливается стадия IV.
- Вовлечение только селезенки без лимфаденопатии классифицируется как стадия I.
- Увеличение печени, селезенки не означает их поражения.

Очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным УЗИ, характерны для опухолевого поражения. В сомнительных случаях печень/селезенка считаются пораженными, если после проведения 2 циклов ХТ очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах.

Поражение костей/костного мозга

Кости считаются пораженными, если:

- положительная биопсия кости или изменения определяются по данным КТ;
- присутствуют МРТ-позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата);
- поражение КМ определяется на основании данных трепанобиопсии кости.

Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или ПА стадий заболевания. При поражении костей или КМ устанавливается стадия IV.

Показания для инвазивных процедур

Биопсия костного мозга

Всем пациентам со стадией заболевания > ПА должна проводиться трепанобиопсия из одной или двух областей.

Селективная лапароскопия

Селективная лапароскопия без спленэктомии показана только в редких случаях, если поражение сомнительно по данным КТ/МРТ или УЗИ.

Овариопексия

Во всех случаях проведения лучевой терапии (ЛТ) на подвздошную область должен рассматриваться вопрос о необходимости гомолатеральной овариопексии у девочек.

Овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр, так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если ЛТ проводится с противоположных полей в суммарной очаговой дозе (СОД) 25 Гр, и яичник находится как минимум на расстоянии 2 см от границы лучевой области.

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой! Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала ЛТ на поддиафрагмальную область.

Биопсия лимфатического узла

- Выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.
- Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда.
- Краевые биопсии лимфоидной ткани малоинформативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещен в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта не менее чем 10:1.
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 ч.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам иммуногистохимического исследования.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описание биопсии.

Стадирование

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1965 г. – Ray-классификация, 1971 г. – классификация Ann Arbor).

Стадии

- I – вовлечение единичного отдельного ЛУ или региона или структуры.
- II – вовлечение 2 и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы.
- III – вовлечение ЛУ или регионов по обе стороны диафрагмы.
- IV – вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории «E».

Определения

- отсутствие В-симптомов;
- при наличии хотя бы одного из системных симптомов;
- необъяснимая потеря веса более 10 % за последние 6 мес;
- лихорадка (свыше 38 °С), не связанная с инфекцией;
- проливные, ночные поты;
- вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом, не меняет стадию.

Исключение – поражение печени и КМ всегда является стадией IV.

Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется. Поражение селезенки без признаков лимфаденопатии классифицируется как стадия I.

При наличии хотя бы одного из симптомов активности в определение стадии добавляется литера «В», без них – «А».

При поражении селезенки добавляется литера «S». Вовлечение плевры, перикарда, а также поражение легкого с гомолатеральной лимфаденопатией обозначается литерой «E».

Лечение

Общими условиями лечения пациента с ЛХ являются:

- проведение полиХТ в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе с помощью центрального венозного катетера;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см. ниже);
- соблюдение профилактических мер: уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 раза в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала;
- проведение ЛТ в специализированных радиологических центрах.

Полихимиотерапия

В течение последнего десятилетия в большинстве детских специализированных клиник России используется протокол лечения ЛХ, разработанный немецкими детскими онкогематологами DAL-HD-90, показавший высокую эффективность: 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 91 % у девочек и 89 % у мальчиков, общая выживаемость в обеих группах — 98 % (данные G. Schellong). В настоящее время усилия преимущественно направлены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Наиболее частым осложнением являются последствия ЛТ (вторичные опухоли, патология со стороны сердца), кроме того, у 40–60 % пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания встречается азооспермия. В связи с этим были предприняты попытки элиминировать прокарбазин — как наиболее вероятную причину азооспермии. Существует немного равных по эффективности блоку СОРР схем терапии без включения прокарбазина. Одной из них является АВВД и, как правило, ее применение у пациентов мужского пола не приводит к азооспермии. Дакарбазин представляет собой эффективный алкилирующий препарат для лечения ЛХ (частота ответа до 56 % в режиме монотерапии), при этом он не обладает выраженной токсичностью в отношении гонад.

В этой связи был предложен новый протокол лечения ЛХ — DAL-GPON-2002, в котором прокарбазин как основная причина развития тестикулярной дисфункции заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности.

В зависимости от диагностированной стадии больные должны быть отнесены в одну из терапевтических групп.

Группа 1 — IA/B, IIA:

- ХТ, 2 цикла ОЕ*РА (табл. 2);

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

Группа 2 — IEA/B, IIEA, IIB, IIIA:

- ХТ, 2 цикла ОЕ*РА и 2 цикла СОРДАС (табл. 3);

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

Группа 3 — IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVAB:

- ХТ, 2 цикла ОЕ*РА и 4 цикла СОРДАС;

- ЛТ в дозе 20 Гр на первично пораженные области.

Таблица 2. Схема ОЕ*РА

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	60 мг/м ² /сут <i>per os</i> на 3 приема	1–15-й
Винкристин	1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно (в/в) струйно	1, 8, 15-й
Доксорубин	40 мг/м ² , 1–6-часовая инфузия	1-й, 15-й
Этопозид	125 мг/м ² , 1–2-часовая инфузия	1–5-й

Таблица 3. Схема СОРДАС

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	40 мг/м ² /сут <i>per os</i> на 3 приема	1–15-й
Винкристин	1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) в/в струйно	1-й, 8-й
Дакарбазин	250 мг/м ² , 30-минутная инфузия	1–3-й
Циклофосфамид	500 мг/м ² , 1-часовая инфузия	1-й, 8-й

При наличии остаточной опухоли объемом более 100 мл доза ЛТ увеличивается до 30 Гр.

При необходимости облучения печени или почек СОД не должна превышать 15 Гр, легких — 12 Гр.

ЛТ должна начинаться в течение 25 дней от окончания ХТ при восстановленных показателях гемопоэза.

Первый цикл ОЕ*РА начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии, в случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

С 16-го по 28-й день — пауза, 2-й цикл начинается на 29-й день терапии при общем удовлетворительном состоянии пациента; лейкоцитах более 2000/мл; гранулоцитах более 500/мл; тромбоцитах более 80 000/мл.

Параллельно с ХТ пациент может получать гипергидратацию 2,5–3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами.

ХТ прерывается при тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, пневмония, ветряная оспа и др.).

До начала каждого цикла терапии проводится:

- оценка инфекционного статуса;
- детальный клинический осмотр;
- оценка антропометрических параметров;
- клинический анализ крови;
- аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин;
- другие диагностические исследования (ЭКГ, функция внешнего дыхания (ФВД) и др.) проводятся индивидуально по показаниям.

Дакарбазин обладает выраженным эметогенным действием, в связи с чем перед его введением рекомендуется использовать 5-НТЗ-антагонисты.

Предотвращение токсического действия циклофосфамида на слизистую мочевых путей достигается совместным его введением с уропротектором месной (уромитексан) в дозе 250 мг/м² перед терапией циклофосфаном и через 4 ч после.

Химиопрепараты

Этопозид

- аллергические реакции, мукозиты, периферическая нейропатия, ЦНС-токсичность, депрессия кроветворения и развитие вторичных опухолей.

Дакарбазин (DTIC)

- тошнота, рвота, диарея, гриппоподобный синдром, аллергическая кожная реакция, лихорадка, светобоязнь, локальное раздражение периферических вен. Депрессия кроветворения незначительна. Редко возникает печеночная, почечная и ЦНС-токсичность (апатия, судороги).

Винкристин (VCR)

- периферическая нейропатия, запор, редко синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (= SIAD). В случаях развития тяжелой периферической нейропатии, особенно сопровождающейся нарушением моторной функции или параличом конечностей, рекомендуется замена винкристина на винбластин в дозе 6 мг/м².

Циклофосфамид

- угнетение кроветворения, геморрагический цистит, повышен риск инфекционных осложнений.

Адриамицин (Doxorubicine)

- до начала проведения терапии необходимо оценить сократимость миокарда (Эхо-КГ). В случаях изначально скомпрометированной функции сердца терапевтическая альтернатива должна быть обсуждена с руководителем протокола.

Преднизолон

- остеопороз, задержка воды в организме, увеличение веса, психические нарушения, риск присоединения инфекционных осложнений.

Каждый цикл рекомендуется начинать спустя 2 нед после окончания предыдущего при наличии вышеуказанных клинико-гематологических критериев.

После проведения каждых 2 циклов ХТ выполняется контрольное обследование (КТ, МРТ, УЗИ) – через 10–14 дней от окончания цикла.

Определение терапевтического ответа осуществляется по формуле:

$$V = (A \times B \times C) / 2, \text{ где}$$

V – объем; A, B, C – размеры опухоли.

Определение ответа

Полная ремиссия – остаточная опухоль менее или равна 5 % объема первичной опухоли и менее 2 мл.

Неподтвержденная полная ремиссия – нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 25 % первичной опухоли или объем остаточной опухоли менее 2 мл.

Парциальная ремиссия – нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50 % первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл.

Рефрактерность – нет полной или неподтвержденной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.

Прогрессия – если объем опухоли увеличился более чем на 125 % объема первичной опухоли.

Неотложные состояния

При наличии медиастинальной опухоли с компрессией трахеи и синдромом сдавления верхней полой вены назначается преднизолон 30–60 мг/м² на 5–10 дней.

В случае наличия значимого выпотного плеврита, перикардита проводится торако(перикардио)центез с обязательным переливанием плазмы. Полученную жидкость используют в диагностических целях (цитологическое, иммунологическое исследование).

В случае развития синдрома лизиса опухоли, который при ЛХ встречается редко (у пациентов с большой массой опухоли), проводится гипергидратация 3–5 л/м² (максимально 7 л/сут) с форсированным диурезом 10 мг фуросемида на 1 л жидкости инфузионной терапии. В случае необходимости доза фуросемида может быть увеличена.

Предварительная терапия

Аллопуринол 10 мг/кг/сут (максимально 500 мг) – 7 дней.

Инфузия не должна содержать KCl, также не рекомендуется проведение защелачивания.

Сопроводительная терапия

• Триметоприм/сульфаметоксазол (240 мг дважды в день – при площади тела 0,5–0,75 м²; 0,76–1,0 м² – 360 мг; более 1 м² – 480 мг/м² 2–3 раза в неделю) во время проведения химиолучевой терапии и еще 3 мес после окончания ЛТ.

• В случаях лихорадки применяются цефалоспорины 3–4-го поколения + аминогликозиды (амикацин), с последующей модификацией в зависимости от выделенного возбудителя. В случаях появления элементов *Herpes simplex* – ацикловир 250 мг/м² каждые 8 ч. При подозрении на развитие грибковой инфекции – фунгизон 1 мг/кг или вориконазол 6 мг/кг или каспофунгин 50 мг/м². При подозрении на туберкулез – лечение тремя препаратами, при тубинфицированности – профилактически изониазид.

После облучения селезенки повышен риск развития пневмококковой инфекции, поэтому перед проведением облучения рекомендуется прививка пневмококковой вакциной (Pneumo 23), гемофильной вакциной (Act-НIV) с последующей 2-летней терапией пенициллином: детям до 9 лет – 600 000 ЕД/сут, детям старше 9 лет – 900 000–1 200 000 ЕД/сут.

Пациентам с ветряной оспой или опоясывающим герпесом назначается ацикловир (Зовиракс) 1500 мг/м²/сут.

Для профилактики развития трансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» рекомендуется проведение трансфузии облученными препаратами крови (30 Гр).

При уровне лейкоцитов менее 1000/мл в перерывах между курсами ХТ и во время ЛТ пациентам могут назначаться Г-КСФ.

Лучевая терапия

• Облучению подлежат все инициально пораженные ЛУ, зарегистрированные до проведения ХТ с границей полей облучения 1–2 см в краниокаудальном направлении и латерально. Исключением являются средостение, парааортальный регион, область таза. Пораженные области облучаются так, чтобы исключить воздействие на соседние нормальные ткани.

• Доза ЛТ составляет 19,8 Гр.

• Пациентам с остаточной опухолью объемом более 100 мл после окончания ХТ доза ЛТ дополнительно увеличивается на 10 Гр.

• Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании ХТ с дополнительным захватом 1–2 см.

• ЛТ должна начинаться как можно раньше от окончания ХТ, обычно на 14–28-й день от приема последней дозы преднизолона.

Побочные эффекты лучевой терапии

Острые эффекты:

• мукозиты, реакция кожи, алопеция, сухость в ротовой полости, лейкопения и тромбоцитопения. Время и интенсивность острых эффектов могут зависеть от проведенной ХТ.

Отсроченные эффекты:

• радиочувствительность у детей повышена;
• изменения в органах и тканях после длительного латентного периода (гипотиреозидизм, менопауза);
• вторичные опухоли (особенно рак молочной железы) могут развиваться через 15–20 лет и более.

Прогрессия/рецидивы лимфомы Ходжкина: определение

• вновь появляются/сохраняются симптомы заболевания;
• появляются новые лимфатические/экстранодальные очаги;
• по крайней мере, одна из первично вовлеченных областей имеет локальную прогрессию;
• обязательна биопсия увеличившейся области или нового очага;
• прогрессия возникает в течение 3 мес от окончания терапии (последний день ЛТ);
• ранний рецидив возникает между 3 и 12 мес от окончания терапии;
• поздний рецидив возникает через 1 год от окончания терапии.

Большинство рецидивов при ЛХ развивается в течение первых 3 лет после достижения ремиссии, однако возможно их появление и через много лет.

Для успешной терапии рецидива ЛХ необходимо учитывать следующие критерии: сроки возникновения рецидива (при развитии в течение первого года рецидив считается ранним), инициальную ХТ, дозы и зоны предшествующего облучения.

Классификация рецидивов лимфомы Ходжкина

По времени возникновения:

• ранний – в течение 1 года после завершения лечения и констатации ремиссии;
• поздний – в сроки, превышающие 1 год (необходима гистологическая верификация диагноза для разграничения со вторичными опухолями).

По локализации поражения:

• в зонах первичного поражения;
• с вовлечением новых зон;
• в зонах первичного поражения и с вовлечением новых зон.

В зависимости от инициальной лучевой терапии:

• в облученных зонах;
• вне облученных зон;
• комбинированно.

По распространенности процесса:

• локализованный рецидив;
• генерализованный рецидив.

Общая схема терапии рецидива ЛХ включает следующие этапы:

- индукция (циторедукция);
- консолидация 1 (ХТ и/или высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК));
- консолидация 2 (ЛТ).

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную ХТ, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная ХТ (4–6 циклов) с последующей ЛТ на пораженные области.

Худший прогноз имеют ранние рецидивы, рецидивы после программной ХТ и экстранодальные рецидивы. В этих случаях проводится интенсивная ХТ с последующей ауто-ТГСК и ЛТ. В случаях суперранних рецидивов, особенно у подростков старше 15 лет и молодых взрослых, некоторое преимущество имеет проведение двойной ауто-ТГСК и иногда ауто-ТГСК + аллогенная ТГСК.

В 1-й линии терапии рецидивов ЛХ используются комбинации IEP (табл. 4), ABVD (табл. 5), CEP (табл. 6) и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов) (табл. 7).

Хорошие результаты продемонстрировало применение гемцитабина и винорелбина.

Гемцитабин представляет собой ингибитор рибонуклеотидредуктазы с двухфазным типом элиминации (3, 9 и 16 ч) и низкой гематологической токсичностью (III, IV степени – 30 %).

Предложены различные схемы использования препарата:

- в качестве монотерапии – 1000 мг/м² 1-й, 8-й дни (терапевтический ответ – 30 %);
- AVG: доксорубин 25 мг/м² 1-й, 15-й дни; винбластин 6 мг/м² 1-й, 15-й дни; гемзар 1000 мг/м² 1-й, 15-й дни (вероятность ответа на AVG – 70–80 %);
- IGEV: гемзар 800 мг/м² 1-й, 4-й дни; ифосфамид 2000 мг/м² 1–4-й дни; винорелбин 20 мг/м² 1-й день; преднизолон 100 мг/м² 1–4-й дни (терапевтический ответ – 81 %).

При наличии экспрессии CD20 на клетках ЛХ к терапии можно добавить ритуксимаб 375 мг/м² 4 введения 1 раз в 2 нед.

Показанием для проведения ауто-ТГСК является принципиальная чувствительность опухоли к высокодозной ХТ. Для проведения ауто-ТГСК необходимо осуществить мобилизацию и забор периферических стволовых клеток и/или КМ. Забор периферических стволовых клеток проводится после 2-го или 3-го курса терапии в зависимости от достижения ремиссии. При поражении КМ в случаях недостигнутой ремиссии осуществляется забор только периферических стволовых клеток.

Таблица 4. Схема IEP

Препарат	Доза/сут	Введение
Ифосфамид	2000 мг/м ²	в/в 1–5-й дни – суточной инфузией (с месной)
Этопозид	125 мг/м ²	в/в 1–5-й дни, 2-часовой инфузией
Преднизолон	100 мг/м ²	в/в или <i>per os</i> 1–5-й дни

Таблица 5. Схема ABVD

Препарат	Доза/сут	Введение
Адриамицин	25 мг/м ²	в/в 2-часовой инфузией 1-й, 15-й дни
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в струйно 1-й, 15-й дни
Винбластин	6 мг/м ² (максимально 10 мг)	в/в струйно 1-й, 15-й дни
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в 2-часовой инфузией 1-й, 15-й дни

Таблица 6. Схема CEP

Препарат	Доза/сут	Введение
Ломустин	80 мг/м ²	<i>per os</i> 1-й день
Этопозид	100 мг/м ²	<i>per os</i> 1–5-й дни
Преднимустин*	60 мг/м ²	<i>per os</i> 1–5-й дни

*Преднимустин – гормоноцитостатик, является эфиром хлорамбуцила и преднизолона. Вместо преднимустина используют лейкеран (хлорамбуцил) 20 мг/м² 1–5-й дни и преднизолон 40 мг/м² 1–7-й дни.

Таблица 7. Схема DEXA-BEAM

Препарат	Доза/сут	Введение
Дексаметазон	12 мг/м ²	в/в, <i>per os</i> 1–10-й дни
Кармустин	60 мг/м ²	в/в 1-часовой инфузией 2-й день
Мелфалан	20 мг/м ²	в/в 15-минутной инфузией 3-й день
Этопозид	150 мг/м ²	в/в 2-часовой инфузией 4–7-й дни
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 ч	в/в 30-минутной инфузией 4–7-й дни

Схема мобилизации периферических стволовых клеток

На фоне восстановления гемопоэза после проведенного курса полиХТ при достижении уровня лейкоцитов более 1000/мл назначаются Г-КСФ 10 мкг/кг подкожно. На 3-й день от начала стимуляции прово-

дится забор КМ, на 5, 6, 7-й дни от начала стимуляции — забор периферических стволовых клеток с подсчетом числа CD34⁺-клеток. Желательно суммарно получить в продукте афереза количество CD34⁺-клеток не менее 2×10^6 /кг веса пациента. Полученная клеточная суспензия хранится до трансплантации при температуре -196°C в жидком азоте с использованием специального оборудования для криорезервации.

При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как ВЕАМ (табл. 8), ВЕАМ с эскалацией доз, ДНАР (табл. 9), ТМ (тиотепа, мелфа-

Таблица 8. Схема ВЕАМ

Препарат	Доза/м ² /сут	Введение
Кармустин	300 мг	в/в капельно —6-й день
Цитозар	100 мг каждые 12 ч	в/в капельно —5 — —2-й дни
Этопозид	100 мг	в/в капельно —5 — —2-й дни
Мелфалан	140 мг	в/в капельно —1-й день

Таблица 9. Схема ДНАР

Препарат	Доза/м ² /сут	Введение
Дексаметазон	24 мг	в/в струйно 1—4-й дни
Цисплатин	100 мг	в/в 1-й день за 24 ч
Цитозар	2000 мг × 2 каждые 12 ч	в/в 2-й день за 3 ч

лан).

ЛТ при рецидивах ЛХ проводится на пораженные области с учетом ранее полученных доз облучения, суммарно до 35—45 Гр.

При лечении первичной ЛХ по протоколам группы DAL (OE*PA+COРDас (COРP)) в рецидиве для выведения в ремиссию можно использовать схемы ВЕАСOРP (табл. 10). Некоторые авторы рекомендуют эти блоки в качестве терапии 1-й линии. Проведение 4—8 блоков ВЕАСOРPesc (эскалированный) (табл. 11) по эффективности равно проведению блоков ВЕАСOРP-14 (обычные дозы, но с интервалом между блоками 14 дней).

Терапия «неклассической» лимфомы Ходжкина

Вариант нодулярного склероза с лимфоидным преобладанием — особая форма ЛХ, которая отличается и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии. Это моноклональная В-клеточная опухоль с наличием нодулярных инфильтратов, которые содержат характерный лимфогистиоцитарный вариант RS-клеток

Таблица 10. Схема ВЕАСOРP

Препарат	Доза/м ² /сут	Введение
Циклофосфамид	650 мг	1-й день за 1 ч
Доксорубин	25 мг	1-й день за 1 ч
Этопозид	100 мг	1—3-й дни за 2 ч
Прокарбазин	100 мг	per os 1—7-й дни
Винкристин	1,4 мг	в/в струйно 8-й день
Блеомицин	10 мг	8-й день за 1 ч
Преднизолон	40 мг	per os 1—14-й дни

Таблица 11. Схема ВЕАСOРPesc

Препарат	Доза/м ² /сут	Введение
Циклофосфамид	1250 мг	1-й день за 1 ч
Доксорубин	35 мг	1-й день за 1 ч
Этопозид	200 мг	1—3-й дни за 2 ч
Прокарбазин	100 мг	per os 1—7-й дни
Винкристин	1,4 мг	в/в струйно 8-й день
Блеомицин	10 мг	8-й день за 1 ч
Преднизолон	40 мг	per os 1—14-й дни

(“рорсоgn cell”). Для иммунофенотипа этих лимфогистиоцитарных клеток типично экспрессия CD45, CD20, ЕМА (в 50 % случаев), а CD30 и CD15 антигены отсутствуют. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20—40 лет и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3—5 % пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому. На ранних стадиях лечение проводится даже без применения химиопрепаратов, но с введениями ритуксимаба (длительно) и с ЛТ до 20 Гр. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, так как есть вероятность перехода ЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому.

Перспективы

Перспективы в лечении ЛХ связаны, прежде всего, с появлением новых таргетных препаратов, например таких, как брентуксимаб ведотин (Адцетрис). Это новый конъюгат антитела с лекарством, состоящий из anti-CD30 моноклонального антитела, химически связанного с monomethylauristatin E, потенциальным антимицротубулярным агентом. После попадания в CD30⁺-клетку их связь разрывается.

В исследованиях II фазы показан предварительный уровень ответа 75 % при рефрактерной/рецидивной ЛХ

и 87 % – при рефрактерной/рецидивной анапластической крупноклеточной лимфоме.

Хорошо переносится, среди побочных эффектов – периферическая нейропатия. Рекомендованные схемы введения пока что относятся только к рецидивам после ауто-ТГСК или рефрактерным формам.

Отдаленные осложнения терапии лимфомы Ходжкина

Наиболее значимы кардиомиопатия, поражение легких, эндокринных желез, скелетно-мышечной системы и развитие вторичных опухолей.

Таблица 12. Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии)

Обследование	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр	4–8	4–8	4	2	2	индивидуально
Общий анализ крови	4	4	2	2	2	
ФВД	1	индивидуально				
УЗИ	4	4	2	2	2	
КТ, МРТ	2	2–1	1	1	1	
Гормоны щитовидной железы	1	1	1	1	1	
ЭКГ, Эхо-КГ		1			1	

Таблица 13. Скрининг поздних эффектов

Период наблюдения	Обследование
Первый год от окончания терапии (каждые 3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) ежемесячное самообследование молочных желез общий анализ крови + СОЭ рентгенография органов грудной клетки/КТ шей/грудной клетки для I–II + КТ живота/таза для III–IV стадий ЭКГ/Эхо-КГ/Холтер, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол/тестостерон, гормоны щитовидной железы
Второй год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
Третий год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
Четвертый год от окончания терапии	То же самое
Пятый год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Пациенты, перенесшие терапию по поводу ЛХ, должны наблюдаться специалистами и проходить обследования в отдаленные сроки (табл. 12–15).

Таблица 14. Скрининг по осложнениям

Патология	Обследование
Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после ЛТ или с 25-летнего возраста
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25 Гр и выше – группа риска развития узлов и рака, после 20 Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и тиреотропный гормон/Т4 для всех
Болезни легких	Пациенты после облучения грудной клетки и блеомицина – группа риска. Рентгенография органов грудной клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал ЛТ, – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с натуланом, более 7,5 г/м ² циклофосфана или облучение таза/яичек. Менархе чаще всего наступают, но лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и фолликулостимулирующий гормон повышен

Таблица 15. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	Эхо-КГ
< 1 года	+	любая	1 раз в год
	–	< 200 мг/м	каждые 2 года
1–4 года	–	> 200 мг/м	1 раз в год
		любая	1 раз в год
	+	< 100 мг/м	каждые 5 лет
> 5 лет	+	100–300 мг/м	каждые 2 года
		> 300 мг/м	1 раз в год
	–	< 300 мг/м	каждые 2 года
		> 300 мг/м	1 раз в год
> 5 лет	–	< 200 мг/м	каждые 5 лет
		200–300 мг/м	каждые 2 года
	+	> 300 мг/м	1 раз в год

С п и с о к р е к о м е н д у е м о й л и т е р а т у р ы

1. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самоchatовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
2. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. [Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphoma. Saint-Petersburg: KOSTA, 2006. (In Russ.)].
3. Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтус, 1997. [Samochatova E.V., Vladimirskaia E.B., Zhestkova N.M. et al. Hodgkin's disease in children. M.: Altus, 2004. (In Russ.)].
4. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348(24):2396–406.
5. Borchmann P., Haverkamp H., Diehl V. et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4234–42.
6. Eichenauer D.A., Fuchs M., Pluetschow A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118(16):4363–5.
7. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v168–71.
8. Harris N.L. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36(3):220–32.
9. Hoffman R., Benz E.J., Silberstein L.E. et al. Hematology. Basic Principles and Practice, Expert Consult Premium Edition. 6th Edition, 2013, Elsevier Inc. Pp. 1138–1156.
10. Koerholz D., Schellong G., Doerffel W. et al. Treatment Recommendations for Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma in Russia, 2007.
11. Rothe A., Sasse S., Goergen H. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood* 2012;120(7):1470–2.
12. Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F. et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):109–11.
13. Senter P.D., Sievers E.L. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):631–7.
14. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111(1):71–6.

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем печатать работы молодых специалистов, присланные на конкурс "Case report – 2015". Сегодня вашему вниманию мы представим 3 статьи.



Дарья Викторовна Федорова в 2014 г. с отличием окончила Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, пройдя обучение на медико-биологическом и педиатрическом факультетах. Неоднократный призер студенческих олимпиад, участник конференций, двукратный победитель целевой стипендиальной программы «Takeda – Золотые кадры медицины». Еще во время учебы в университете проявила интерес к гематологии и онкологии, принимала активное участие в работе студенческого научного кружка кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии. С 5-го курса университета участвовала в научной работе, посвященной изучению наследственных апластических и гемолитических анемий, под руководством д.м.н., профессора Наталии Сергеевны Семтаниной. Дарья Викторовна является соавтором 3 статей в журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии».

Дифференциальный диагноз нейробластомы и опухоли Вильмса: клиническое наблюдение и обзор литературы

Д.В. Федорова

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

Контактные данные: Дарья Викторовна Федорова darya.v.fedorova@gmail.com

В работе описан клинический случай нейробластомы (НБ) забрюшинного пространства с массивной инвазией в паренхиму почки у ребенка 4 лет. Обсуждается актуальность своевременного дифференциального диагноза опухоли Вильмса и НБ, прорастающей в почку, а также первично интратенальной НБ. Приведены литературные данные относительно тактики дифференциальной диагностики на основе клинической симптоматики, результатов инструментальных и лабораторных методов исследования.

Ключевые слова: опухоль забрюшинного пространства, нейробластома, опухоль Вильмса, дифференциальный диагноз, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-91-97

The differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor: a clinical observation and review of the literature

D. V. Fedorova

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

In this paper describes a clinical case of neuroblastoma (NB) retroperitoneal space with a massive invasion of the renal parenchyma in a child of 4 years. We discuss the relevance of timely differential diagnosis of Wilms tumor and NB, germinating in the kidney, as well as primary intrarenal NB. Literature data concerning the tactics of the differential diagnosis based on clinical symptoms and results of laboratory and instrumental methods of research.

Key words: retroperitoneal tumor, neuroblastoma, Wilms tumor, differential diagnosis, children

Клинический случай

Пациент С., мальчик 4 года 9 месяцев, поступил в отделение клинической онкологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в марте 2015 г.

За несколько месяцев до настоящей госпитализации у ребенка начали нарастать слабость, вялость, периодически беспокоили боли в животе при физической нагрузке, родители мальчика отметили увеличение размеров живота. На выполненном в феврале 2015 г. ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства было выявлено объемное образование забрюшинного пространства справа.

При поступлении в отделение клинической онкологии в клиническом статусе обращали на себя внимание симптомы интоксикации (слабость, бледность, периорбитальные тени, резкое снижение аппетита), дефицит массы тела (индекс массы тела — 13,2 кг/м², менее 5-го перцентиля), истощение подкожно-жировой клетчатки, увеличение размеров живота. В верхних отделах живота, больше справа, пальпировалось плотное безболезненное образование, переходящее среднюю линию тела, выступающее на 6 см ниже края правой реберной дуги. У мальчика имела место артериальная гипертензия (артериальное давление до 135/90 мм рт. ст.).

В клиническом анализе крови отмечались снижение концентрации гемоглобина до 114 г/л (норма 120–145 г/л) и умеренный тромбоцитоз (512 тыс./мкл при норме 150–400 тыс./мкл); в биохимическом анализе крови — повышение концентрации креатинина до 50 мкмоль/л (при возрастной норме до 36 мкмоль/л), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1135 Ед/л (при норме до 330 Ед/л), остальные показатели не выходили за пределы референсных значений.

Было проведено определение концентраций онкомаркеров: альфа-фетопротеин — 1,25 нг/мл (норма 0–12 нг/мл), нейрон-специфическая енолаза (НСЕ) — 270,7 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), бета-хорионический гонадотропин < 1,2 мМЕд/мл (норма 0–3 мМЕд/мл), ферритин сыворотки — 172,6 мкг/л (норма 6–60 мкг/л).

На выполненной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости забрюшинно справа было выявлено объемное образование размерами 108 × 98 × 114 мм (V = 630 мл), представляющее собой конгломерат опухолевой ткани и увеличенных лимфатических узлов с нечеткими неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиподенсивных участков (распад?) и гиперденсивных включений (кровозлияния? кальцинаты?) (рис. 1).

Объемное образование переходило за среднюю линию тела, распространялось в ворота печени, правой и левой почки, вращало в паренхиму правой почки. В толще образования проходил брюшной отдел аорты, нижняя полая вена (НПВ) на МСКТ достоверно не определялась по причине ее сдавления. Вследствие массивной инвазии опухоли в паренхиму правой почки отмечалась ее вторичная

гидронефротическая трансформация с нарушением экскреторной функции.

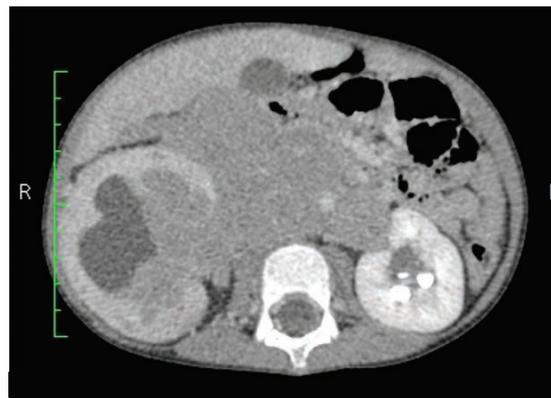


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости пациента С. от 01.04.2015. Объемное образование забрюшинного пространства переходит среднюю линию живота, распространяется в ворота печени и левой почки, вращает в паренхиму правой почки. Отмечается вторичная гидронефротическая трансформация правой почки вследствие массивной инвазии опухоли

При проведении морфологического исследования пункциатов костного мозга, МСКТ органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за метастатическое поражение получено не было.

По данным сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) определялся очаг аномального скопления МЙБГ больших размеров, многоузловой формы, высокой интенсивности, занимающий практически всю правую половину живота с распространением за среднюю линию тела.

Таким образом, по данным проведенного обследования был установлен предварительный диагноз «нейробластома (НБ) забрюшинного пространства справа, 3-я стадия».

На фоне гидронефротической трансформации правой почки, обусловленной массивной инвазией опухоли, у мальчика отмечались признаки нарушения почечной функции (повышение концентрации креатинина максимально до 50 мкмоль/л, вторичная артериальная гипертензия). С целью предотвращения дальнейшего снижения функции правой почки, вызванного нарушением оттока мочи и компрессией почечной паренхимы, пациенту была наложена пункционная нефростомия справа. По данным контрольного УЗИ после наложения нефростомы отмечалось сокращение размеров правой лоханки с 53 до 10 мм. Через двое суток нормализовалась концентрация креатинина в биохимическом анализе крови. На фоне проведения гипотензивной терапии (эналаприл, амлодипин) была достигнута нормализация артериального давления.

После проведения необходимого объема диагностических процедур была выполнена открытая биопсия новообразования. Гистологические характеристики опухоли соответствовали недифференцированной НБ

с высоким индексом митоз-кариорексис. При цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* количество копий гена *MYCN* соответствовало понятию "gain", в 80 % ядер отмечался дисбаланс 1p, делеция 11q23 обнаружена не была. При исследовании амплификации гена *MYCN* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени обнаружено 5 дополнительных копий.

Таким образом, был установлен окончательный диагноз «НБ забрюшинного пространства справа, 3-я стадия (инвазия в правую почку). Gain *MYCN*. Промежуточная группа риска».

Была начата специфическая терапия заболевания по протоколу NB-2004 для промежуточной группы риска. Ввиду инициального поражения почек схема полихимиотерапии (ПХТ) была модифицирована. С целью уменьшения нефротоксичности при проведении блоков N5 цисплатин был заменен на карбоплатин, в блоках N6 вместо ифосфамида применялся циклофосфамид.

Проведение блока N6 (2) было отложено на 8 дней в связи с течением инфекционного эпизода, последующие блоки были проведены в сроки, предусмотренные протоколом.

По результатам контрольного обследования после проведения 4 блоков ПХТ отмечена выраженная положительная динамика.

На МСКТ органов брюшной полости, проведенной после завершения 4-го блока ПХТ, зафиксировано уменьшение размеров опухоли до 42 × 49 × 75 мм (сокращение в объеме на 90 %), уменьшение степени гидронефротической трансформации правой почки и вертикального размера печени. Инвазия образования в паренхиму правой почки сохранялась (рис. 2). По данным контрольной сцинтиграфии с МЙБГ очагов аномального накопления радиофармпрепарата выявлено не было. Пациент переведен в отделение хирургии детей и подростков ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения оперативного этапа лечения.

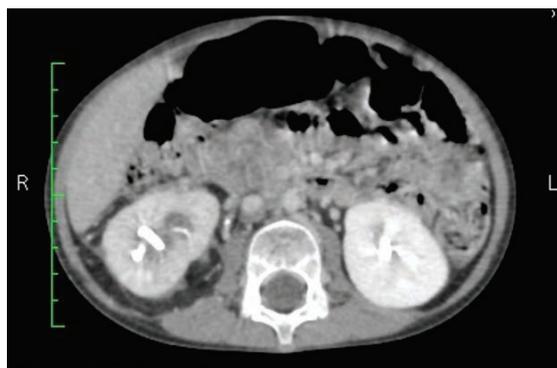


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости пациента С. от 07.07.2015. В сравнении с исследованием от 01.04.2015 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли и степени гидронефротической трансформации правой почки. Инвазия образования в паренхиму правой почки сохраняется

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду нетипичности массивной инвазии НБ в паренхиму почек. Кроме того, инициальное поражение правой почки диктовало необходимость модификации блоков ПХТ и проведения дополнительных вмешательств (наложение нефростомы).

Обзор литературы

Введение

НБ и опухоль Вильмса (ОВ) представляют собой 2 наиболее распространенные экстракраниальные солидные опухоли в детском возрасте [1, 2]. Обе опухоли чаще всего располагаются в забрюшинном пространстве, развиваются из эмбриональных клеток и в большинстве случаев диагностируются у детей младше 5 лет [2].

При обнаружении у ребенка грудного или раннего возраста крупной пальпируемой опухоли в верхних отделах живота круг диагностического поиска включает прежде всего НБ и ОВ [3]. Для опухоли, локализованной забрюшинно, основополагающим вопросом является, располагается ли она интратренально (обычно ОВ) или экстраренально (обычно НБ) [2]. В большинстве случаев данные лабораторных и инструментальных методов позволяют провести дифференциальный диагноз между двумя данными злокачественными новообразованиями (ЗНО), однако в небольшом ряде случаев, в частности при наличии опухоли, захватывающей верхний полюс почки, верификация диагноза может быть затруднительна [3–5].

Источником опухолевого роста при НБ, самой частой экстракраниальной опухоли в детском возрасте, являются примордиальные клетки невральноембрионального гребня, мигрирующие в процессе эмбриогенеза и формирующие надпочечники и симпатические ганглии [2, 6–8]. Распространенность НБ оценивается как 1 случай на 7000–10 000 рожденных живыми, на ее долю приходится от 6 до 10 % всех ЗНО у детей. Большинство (81–85 %) случаев заболевания приходится на возраст младше 4 лет [2, 6, 7, 9]. НБ может возникнуть в надпочечниках и любом другом месте организма, где присутствуют симпатические ганглии [2, 6–8]. Наиболее частой локализацией данной опухоли являются надпочечники (40 %) и забрюшинное пространство (25 %), реже НБ развивается в заднем средостении (15 %), в области шеи (5 %) и малом тазу (5 %) [2, 10].

Распространенность ОВ, самой частой опухоли почек в детском возрасте, составляет 1 случай на 10 000 детей в возрасте до 15 лет. Чаще всего опухоль развивается в возрасте от 1 до 3 лет, в 90 % наблюдений диагноз устанавливается до 7 лет [5, 6]. Опухоль чуть чаще поражает пациентов мужского пола и может быть как уни- (в большинстве случаев), так и билатеральной (в 5 % случаев) [7]. Около 10 % случаев заболевания ассоциированы с наличием у пациентов таких вро-

жденных синдромов, как WAGR-синдром (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary and mental Retardation), синдром Беквита–Видемана, синдром Денис–Драш и гемигипертрофия [9].

С точки зрения эмбриогенеза ОВ представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разных степенях дифференцировки. Данные опухоли могут содержать не только разнообразные элементы тканей, присутствующих в нормальной почке, но и скелетные мышцы, хрящи, слизистый и многослойный плоский эпителий [2, 11].

В типичных случаях ОВ представляют собой крупное солидное образование, часто с участками некроза, кровоизлияниями и кистами, однако примерно в 7 % случаев ОВ является мультифокальным образованием. Опухоль может распространяться на область лоханки и мочеточника, вызывая обструкцию мочевых путей. Кроме того, она может прорасти в интратенальные кровеносные и лимфатические сосуды, а также пенетрировать почечную капсулу и вращаться в паранефральную клетчатку и другие прилежащие ткани. Из почечной вены ОВ могут распространяться в НПВ [2].

Актуальность дифференциального диагноза нейробластомы и опухоли Вильмса

Инвазия НБ в паренхиму почек, а также первично интратенальная локализация опухоли могут приводить к затруднениям в постановке правильного диагноза и ошибочной диагностике ОВ [1, 4].

Интратенальная НБ представляет собой крайне редкую первичную опухоль почки. Частота данной локализации не превышает 1–2 % всех НБ. Предполагается, что данные опухоли возникают из интратенальных симпатических ганглиев или остатков надпочечниковой ткани в паренхиме почек. В большинстве случаев интратенальные НБ характеризуются неблагоприятным гистологическим вариантом строения [10], часто отмечается наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза [12].

Инвазия НБ в паренхиму почек может происходить путем прямой пенетрации почечной капсулы или посредством распространения вдоль периваскулярных пространств. В работе Albregts et al. частота инвазии опухоли в почечную паренхиму составила 20 % (10 из 49 пациентов с НБ). У 5 больных имела место массивная инвазия, у 5 – был вовлечен только верхний полюс почки. Закономерно, что поздние стадии заболевания и недифференцированный гистологический вариант опухоли являлись факторами риска инвазии в почечную паренхиму [13].

Своевременный дифференциальный диагноз абдоминальной НБ и ОВ имеет критически важное значение, так как данные ЗНО характеризуются различным прогнозом и требуют разных хирургических подходов и схем ПХТ. Хотя хирургическое удаление опухоли является необходимым в обоих случаях, при лечении НБ стараются избегать радикальной нефрэктомии. Кроме того, у пациентов с НБ оптимальное время удаления опухоли зависит от стадии заболевания и группы риска. У больных с распространенной стадией процесса первичное оперативное вмешательство сводится к биопсии новообразования для гистологической верификации диагноза и определения цитогенетических характеристик опухоли [1, 5]. Подход к лечению ОВ на данный момент отличается в странах Европы и США. Согласно принятым в США протоколам NWTSG (National Wilms' Tumor Study Group) и COG (Children's Oncology Group), первым этапом лечения ОВ является хирургическое вмешательство (в большинстве случаев в объеме радикальной нефрэктомии), предоперационная химиотерапия не проводится¹. В соответствии с рекомендациями протокола SIOP (International Society of Pediatric Oncology), используемого в европейских странах, в течение 4 нед перед операцией проводится химиотерапия с целью уменьшения риска интраоперационного разрыва опухоли. В большинстве случаев биопсия перед началом специфической терапии не проводится, и диагноз устанавливается на основании данных визуализации [11]. В рамках протокола SIOP диагноз ОВ может быть установлен без биопсии новообразования при соблюдении следующих условий: 1) возраст пациента от 6 месяцев до 5 лет; 2) данные визуализации свидетельствуют о наличии опухоли, исходящей из почки; 3) концентрация катехоламинов мочи находится в пределах нормы. Однако даже соблюдение этих критериев не позволяет с абсолютной точностью исключить наличие у пациента интратенальной опухоли, отличной от ОВ. Согласно данным исследований SIOP 93-01, примерно у 5 % пациентов, инициально получавших ПХТ по протоколу лечения ОВ, послеоперационное гистологическое заключение не подтверждало наличие ОВ (в 1,2 % случаев обнаруживались доброкачественные образования, в 3,8 % – другие злокачественные опухоли) [5, 11].

Таким образом, вне зависимости от протокола лечения ОВ проведение дифференциального диагноза с интратенальной НБ имеет первостепенное значение. В первом случае постановка правильного диагноза позволяет избежать неоправданной нефрэктомии, а во втором дает возможность инициально выбрать верный режим ПХТ, так как первично интратенальная НБ характеризуется значи-

¹Предоперационная ПХТ может проводиться в некоторых случаях: ОВ единственной почки; билатеральная ОВ; ОВ в подковообразной почке; опухолевый тромб в НПВ выше уровня печеночных вен; респираторный дистресс-синдром вследствие массивного метастатического поражения легких.

тельно худшим прогнозом по сравнению с ОВ и требует более агрессивной предоперационной ПХТ [14].

Вместе с тем в литературе описано немало клинических случаев, когда нетипичная клиническая и рентгенологическая картина НБ приводила к ошибочной постановке диагноза ОВ.

Так, в статье Rosenfield et al. диагноз ОВ был изначально выставлен 6 пациентам с недифференцированной интратенальной НБ [15].

Kessler et al. описали 5 пациентов с интратенальной НБ, у которых на основании данных инструментальной диагностики был заподозрен диагноз ОВ. Троице из них была выполнена радикальная нефрэктомия [16].

В ретроспективном исследовании Dikson et al. описаны 9 пациентов, которым предоперационно был установлен диагноз ОВ, в то время как гистологическое исследование биоптатов показало наличие НБ. Шесть больных из 9 были отнесены к группе высокого риска [1].

По данным Hero et al., 29 из 1603 пациентов с НБ, вошедших в исследования NB-90 и NB-97, первоначально (до получения результатов гистологического заключения) был поставлен диагноз ОВ. Впоследствии у данных больных был верифицирован диагноз НБ, у большинства имела место 3-я или 4-я стадия заболевания. Амплификация гена *MUSN* встречалась чаще, чем в контрольной группе. Концентрация метаболитов катехоламинов в моче была повышена только у 39 % из данной группы пациентов (в контрольной группе — у 80 %), что свидетельствует о неправомерности исключения диагноза НБ только на основании нормальной экскреции катехоламинов [4].

Пациент в возрасте 9 месяцев с объемным образованием, замещающим нормальную ткань правой почки, описан в сообщении Sellturay et al. Необходимо отметить, что концентрация метаболитов катехоламинов в моче не была повышена, и ребенку был выставлен диагноз ОВ. Неoadъювантная ПХТ проводилась по протоколу лечения ОВ. После проведения нефрэктомии гистологическое исследование выявило наличие у пациента низкодифференцированной НБ [14].

В статье Gaetan et al. описаны 3 нетипичных случая НБ с метастазированием в легкие. У 2 пациентов концентрации катехоламинов в плазме крови оставались нормальными, причем у 1 из них не отмечалось и накопления МЙБГ при проведении скинтиграфии. До операции и выполнения гистологического исследования оба ребенка рассматривались как пациенты с ОВ, им была выполнена радикальная нефрэктомия [3].

Проведение дифференциальной диагностики нейробластомы и опухоли Вильмса

Дифференциальный диагноз НБ и ОВ основывается на клинических симптомах и, прежде всего, данных визуализации и лабораторных методов исследования (таблица).

Дифференциальная диагностика НБ и ОВ [1–3, 5–9, 17–21]

Признак	НБ	ОВ
Клинические данные		
Наличие конституциональных симптомов (лихорадка, потеря массы тела, слабость)	Часто	Редко
Медиана возраста постановки диагноза	19 месяцев	3,5 года (42 месяца)
Встречаемость на первом году жизни	Около 30 % всех случаев	Редко
Наиболее частые направления метастазирования	Костный мозг, кости, лимфатические узлы, печень	Легкие
Данные визуализации		
Наличие кальцинатов в ткани опухоли	В 85 % случаев	В 20 % случаев
Расположение относительно магистральных сосудов (брюшная аорта, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, НПВ)	Характерно муфтообразное охватывание сосудов опухолью	Опухоль смещает магистральные сосуды, не охватывая их
Паравертебральная локализация и инвазия в спинномозговой канал	Характерна	Не характерна
Прорастание в почечную вену и НПВ, наличие опухолевого тромба в НПВ	Не характерно	Характерно
Скинтиграфия с МЙБГ	Накопление радиофармпрепарата в ткани опухоли в 90 % случаев	Накопление МЙБГ не характерно
Данные лабораторных методов исследования		
Повышение концентрации катехоламинов в моче	В 90 % случаев	Не характерно
Концентрация НСЕ в плазме	Повышена в большинстве случаев, коррелирует со стадией заболевания	Может повышаться

У детей с НБ отмечаются разнообразные клинические симптомы, такие как боли и дискомфорт в животе, лихорадка, слабость, потеря массы тела, артериальная гипертензия, потливость, а также симптомы, связанные с наличием метастазов (в частности, боли в костях) [1, 2]. Напротив, у пациентов с ОВ единственным симптомом часто является наличие пальпируемой опухоли в животе. В работе Dickson et al. лихорадка и потеря массы тела отмечались у 67 % пациентов с НБ

и только у 20 % с ОВ. Таким образом, широкий спектр конституциональных симптомов у ребенка с абдоминальным объемным образованием должен вызывать настороженность в плане НБ [1].

Медиана возраста постановки диагноза для НБ – 19 месяцев, более 30 % случаев приходится на детей первого года жизни [3, 6, 7, 9]. ОВ характерна для детей более старшего возраста [5] (медиана возраста диагноза – 3,5 года) и редко встречается на первом году жизни [2, 3, 9].

Наиболее частыми направлениями метастазирования НБ являются костный мозг, кости, лимфатические узлы и печень, в то время как при ОВ метастазы на момент постановки диагноза встречаются реже и в большинстве случаев локализованы в легких [3, 5].

Дети с объемными образованиями брюшной полости должны проходить УЗИ и рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) для исследования природы опухоли. При проведении УЗИ НБ выглядит как гетерогенная масса из-за наличия участков некроза или кровоизлияний. Ипсилатеральная почка в классических случаях смещена опухолью в отличие от пациентов с ОВ [7]. На РКТ НБ представляет собой гетерогенное образование, плохо накапливающее контраст. Участки низкой плотности в центре опухоли представляют собой очаги некроза или кровоизлияния [7]. Весьма характерной (обнаруживаются в 85 % случаев), хотя и не патогномоничной находкой для пациентов с НБ являются кальцинаты [1, 7]. Муфтообразное охватывание опухолью магистральных сосудов также является признаком, более характерным для НБ, чем для ОВ [1].

ОВ в типичных случаях выглядит на МСКТ как солидное или мультифокальное, неравномерно накапливающее контраст интратенальное объемное образование. Экстратенальные ОВ редки, однако могут встречаться в забрюшинном пространстве, малом тазу и грудной клетке. Кальцинаты присутствуют в 20 % случаев. В отличие от НБ, ОВ и связанные с ней увеличенные лимфатические узлы обычно смещают магистральные сосуды, а не охватывают их [7]. По данным исследования Miniati et al., в которое были включены 69 пациентов с ОВ и 24 с другими интратенальными опухолями, чувствительность компьютерной томографии для постановки диагноза ОВ составляет 92 %, специфичность – только 55 % [5].

При проведении МРТ охватывание сосудов, паравerteбральная локализация, смещение крупных сосудов вперед от позвоночника и инвазия в спинномозговой канал с высокой долей вероятности свидетельствуют о наличии НБ. Смещение аорты и НПВ, переход опухолью средней линии, смещение почки и наличие кальцинатов характерны для НБ, но могут также встречаться и при ОВ. В типичных случаях НБ выглядит как гетерогенная масса с участками низкой и промежуточной интенсивности сигнала на

T1-взвешенных изображениях и участками промежуточной и высокой интенсивности на T2-взвешенных изображениях. Участки некроза и кистозные образования обычно гипоинтенсивны в T1-режиме и гиперинтенсивны в T2-режиме, не накапливают гадолиниевый контраст [2].

МРТ-картина при ОВ может быть весьма вариабельной. Обычно это солидное образование, часто сочетающееся с расширением и смещением почечной лоханки и чашечек. Опухоли могут выглядеть гомогенными, однако чаще гетерогенны с преобладанием промежуточной интенсивности сигнала в режиме T1 и высокой интенсивности – в T2, неравномерно накапливают контраст [2]. ОВ нередко прорастают в почечную вену и распространяются в НПВ, что нетипично для НБ [3]. На МРТ опухолевый тромб выглядит гиперинтенсивным по сравнению с кровью в режиме спин-эхо, и гипоинтенсивным – в режиме градиентного эха [2].

Одним из ключевых диагностических тестов для НБ является определение концентраций катехоламинов плазмы (допамин, норадреналин) и их метаболитов в моче (гомованилиновая и ванилилминдальная кислоты), которые оказываются повышенными в 90 % случаев [1, 7, 17]. Однако, по некоторым данным, для локализованных стадий заболевания чувствительность метода значительно снижается и составляет от 44 до 82 % [5].

Необходимо отметить, что такие показатели, как уровни ЛДГ, ферритина и НСЕ являются маркерами опухолевого роста, однако не специфичны для НБ [8]. НСЕ, нейрон-специфический изомер гликолитического фермента енолазы, широко используется для мониторинга активности заболевания и оценки ответа на терапию при НБ [17]. Однако, несмотря на название фермента, повышенные концентрации НСЕ не являются строго специфичными для опухолей нейроэктодермальной природы и встречаются у пациентов с рядом других ЗНО, в том числе и с ОВ [17–19].

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и ^{131}I -МЙБГ является чувствительным и высокоспецифичным методом диагностики НБ: около 90 % НБ обладают avidностью к МЙБГ [7, 9, 20]. Причины, по которым оставшиеся 10 % опухолей не накапливают МЙБГ, остаются не до конца ясными. К числу возможных относятся наличие массивного некроза или кровоизлияния в опухоли, высокая дифференцировка ткани опухоли, лекарственное взаимодействие (ряд препаратов способны подавлять захват МЙБГ клетками опухоли) и технические погрешности [20]. Кроме того, необходимость введения радиофармпрепарата ограничивает применение данного метода у детей первых месяцев жизни [21].

Приблизительно у 5 % пациентов с НБ обнаруживается МЙБГ-негативная опухоль в сочетании с отсутствием повышения экскреции катехоламинов в моче [3].

В качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики НБ и ОВ рядом авторов предлагается определение спектра аутоантител в плазме крови пациентов. В работе Schmitt чувствительность данного метода для больных, не получавших лечения, составила 87 %, специфичность – 86,7 %. В качестве антигенов, присутствие аутоантител к которым свидетельствовало о наличии у пациента НБ, были предложены ELAVL4², APBB1³ и MAP1LC3A⁴ [21].

Таким образом, для верификации диагноза опухоли забрюшинного пространства важно учитывать не только данные визуализации, но и совокупность сведений, почерпнутых из анамнеза, объективного осмотра и результатов лабораторных методов диагностики [5].

Если после проведения полного предоперационного обследования диагноз остается неоднозначным, первичное оперативное вмешательство должно ограничиваться биопсией новообразования [1].

²ELAVL4 (ELAV-like protein 4) – РНК-связывающий белок, вовлеченный в процессы нейрональной дифференцировки.

³APBB1 (Amyloid beta A4 precursor protein-binding family member 1) – адапторный белок, экспрессируемый в ядре, играет роль в нейрогенезе ГнРГ-экспрессирующих нейронов.

⁴MAP1LC3A (Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3A) – белок, обеспечивающий взаимодействие цитоскелета и микротрубочек.

ЛИТЕРАТУРА

- Dickson P.V., Sims T.L., Streck C.J. et al. Avoiding misdiagnosing neuroblastoma as Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1159–63.
- Meyer J.S., Harty M.P., Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(2):275–302.
- Gaetan G., Ouimet A., Lapierre C. et al. Neuroblastoma presenting like a Wilms' tumor with thrombus in inferior vena cava and pulmonary metastases: a case series. *Springer Plus* 2014;10:3–7.
- Hero B., Graf N., Simon T. et al. Neuroblastoma preoperatively treated as nephroblastoma: does inadequate therapy worsen the prognosis? *Klin Padiatr* 2002;214(4):157–61.
- Miniati D., Gay A.N., Parks K.V. et al. Imaging accuracy and incidence of Wilms' and non-Wilms' renal tumors in children. *J Pediatr Surg* 2008;43(7):1301–7.
- Kim S., Chung D.H. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am* 2006;86(2):469–87.
- Kaste S.C., McCarville M.B. Imaging pediatric abdominal tumors. *Semin Roentgenol* 2008;43(1):50–9.
- Fisher J.P., Tweddle D.A. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):207–15.
- Davenport K.P., Blanco F.C., Sandler A.D. Pediatric malignancies. Neuroblastoma, Wilm's tumor, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma and sacrococcygeal teratoma. *Surg Clin North Am* 2012;92(3):745–67.
- Farmakis S.G., Siegel M.J. Intrarenal neuroblastoma with pulmonary metastases mimicking a Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2014;49(12):1864–6.
- Metzger M.L., Dome J.S. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005;10(10):815–26.
- Shamsian B.S., Kajizadi M., Rezaei N. et al. Primary intrarenal neuroblastoma with hypertension and disseminated intravascular coagulation. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:684939.
- Albregts A.E., Cohen M.D., Galliani C.A. Neuroblastoma invading the kidney. *J Pediatr Surg* 1994;29(7):930–3.
- Sellaturay S.V., Arya M., Banisadr S. et al. Primary intrarenal neuroblastoma: a rare, aggressive tumour of childhood mimicking Wilms' tumour. *J Pediatr Urol* 2006;2(5):522–4.
- Rosenfield N.S., Leonidas J.C., Barwick K.W. Aggressive neuroblastoma simulating Wilms tumor. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):165–7.
- Kessler O.J., Siegel J.F., Brock W.A. Intrarenal neuroblastoma masquerading as Wilms' tumor. *Urology* 1998;51(2):313–6.
- Sandoval J.A., Malkas L.H., Hickey R.J. Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors. *Int J Mol Sci* 2012;13(1):1126–53.
- Pritchard J., Cooper E.H., Hamilton S. et al. Serum neuron-specific enolase may be raised in children with Wilms' tumour. *Lancet* 1987;10(1):110.
- Cooper E.H., Pritchard J., Bailey C.C., Ninane J. Serum neuron-specific enolase in children's cancer. *Br J Cancer* 1987;56(1):65–7.
- Boubaker A., Delaloye A.B. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):388–402.
- Schmitt J., Keller A., Nourkami-Tutdibi N. et al. Autoantibody signature differentiates Wilms tumor patients from neuroblastoma patients. *PLoS One* 2011;6(12):8–14.

ОТ РЕДАКЦИИ



Амина Магомедовна Сулейманова в 2014 г. закончила очную форму обучения педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Со студенческой скамьи принимала активное участие в научной и общественной жизни университета. С 2010 г. посещала студенческий научный кружок по общественному здоровью и здравоохранению, неоднократно выступая с докладами. С 2010 г. член студенческого научного кружка кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета. С 2012 г. посещала студенческий кружок на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Регулярно выступала с докладами на заседаниях студенческого научного кружка, принимала активное участие в клинических разборах пациентов и обсуждениях докладов других членов кружка, посещала все его заседания, проводимые совместно с другими кафедрами.

Участвовала в «Международной Всероссийской студенческой конференции им. Н.И. Пирогова», в V Международной научно-практической конференции молодых ученых «SCIENCE4HEALTH 2013». В 2013 г. принимала участие в проведении XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» как член организационного комитета.

В 2013 г. представляла РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Международной летней школе для студентов медицинских вузов в г. Тернополь (Украина). Регулярно посещала конференции для врачей-онкологов.

Особый интерес проявляет к изучению таких онкологических заболеваний, как нейробластома, опухоль Вильмса, опухоли центральной нервной системы.

Трудности дифференциальной диагностики образований печени у детей раннего возраста на примере метастатической формы нейробластомы (4S стадии): описание клинического случая

А.М. Сулейманова

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

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова ruby-90@mail.ru

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, составляя 7–10 % всех злокачественных новообразований. При НБ описана уникальная метастатическая форма заболевания (4S стадия), особенностью которой является высокая частота спонтанных регрессий опухоли и благоприятный прогноз. В данной работе описан клинический случай НБ у пациента первого года жизни с 4S стадией, представлен литературный обзор актуальных данных по заболеванию, подчеркивается значение междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей на этапе проведения дифференциальной диагностики поражений печени у детей с новообразованием забрюшинного пространства.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, дети, нейробластома, диагностика, фиброз печени, гепатомегалия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-98-103

Difficulties of differential diagnosis of liver tumors in young children by the example of metastatic neuroblastoma (4S stage): case report*A.M. Suleymanova**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*

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood, accounting for 7–10 % of all malignancies. When NB described the unique metastatic form of the disease (4S stage), which feature a high incidence of spontaneous tumor regression and favorable prognosis. This paper describes a clinical case of a patient NB first year of life with stage 4S, presented a literature review of current data on the disease, it stresses the importance of interdisciplinary cooperation of doctors of various specialties at the stage of the differential diagnosis of liver disease in children with retroperitoneal neoplasms.

Key words: *pediatrics, oncology, children, neuroblastoma, diagnostics, liver fibrosis, hepatomegaly*

Введение

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. В структуре онкологической заболеваемости на долю НБ приходится 7–10 % общего числа злокачественных новообразований у детей [1]. При НБ описана уникальная метастатическая форма заболевания (4S стадия), характеризующаяся наличием локализованной первичной опухоли (стадии 1, 2А и 2В) и диссеминацией с поражением печени, кожи и костного мозга (не более 10 % всех ядросодержащих клеток) у детей первого года жизни. Особенностью данной формы заболевания являются высокая частота спонтанных регрессий опухоли и благоприятный прогноз [2].

В настоящей статье освещены представления о диагностике пациентов с НБ, в частности с 4S стадией. **Целью данной публикации** является описание случая поздней постановки диагноза у больного с уникальной метастатической формой НБ.

Описание клинического случая

Ребенок (мальчик) от первой беременности, протекавшей на фоне анемии II степени, трихомонадного кольпита во II триместре, токсикоза 2-й половины беременности. Роды срочные на 40-й неделе. Вес при рождении 3500 г, рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На 5-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом «пневмония, рассеянные ателектазы, конъюгационная гипербилирубинемия, гиперплазия тимуса III степени». В периоде новорожденности проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), по данным которого патологии со стороны органов обнаружено не было.

В возрасте 3 месяцев во время пальпаторного осмотра перед плановой вакцинацией случайно было выявлено увеличение размеров печени (+6 см) и селезенки (+2 см). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение печеночных трансаминаз до 2 норм (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза). УЗИ ОБП показало наличие множественных изо- и гипоехогенных образований в печени различного размера.

При плановом выполнении УЗИ ОБП в возрасте 5 месяцев в воротах печени были обнаружены единичные гипоехогенные образования овальной формы с сохраненной структурой (гиперплазированные лимфатические узлы (ЛУ)?). Ребенок с подозрением на болезнь Гоше был направлен в ЦНИИ гастроэнтерологии, где проведена толстоигольная биопсия печени. Макроскопически картина была представлена выступающими над поверхностью печени узлами, размерами до 12 мм. При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствовала врожденному фиброзу печени. В биохимическом анализе крови сохранялись повышенные значения трансаминаз (до 2 норм), увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Назначена гепатопротекторная терапия (галстена, урсосан). Ребенок находился под наблюдением по месту жительства.

В возрасте 14 месяцев для проведения контрольного обследования пациент госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с диагнозом «врожденный фиброз печени неуточненной этиологии, железодефицитная анемия средней степени тяжести». По данным УЗИ ОБП сохранялось увеличение размеров печени, преимущественно за счет левой доли. Эластичность ее паренхимы снижена (4,2–29,9 кПа), что соответствовало F3 стадии фиброза. От проведения компьютерной томографии (КТ) родители отказались.

В возрасте полутора лет ребенок госпитализирован для проведения планового обследования, где по данным УЗИ ОБП в брюшинном пространстве были выявлены паравазально располагающиеся кальцинаты. КТ ОБП подтвердила наличие множественных кальцинатов паравазально, парааортально и дополнительно показала наличие кальцинатов в воротах печени. С подозрением на злокачественный процесс пациент был консультирован детским онкологом, однако данных за наличие злокачественного новообразования не было, уровень нейрон-специфической енолазы (NSE) составлял 10 нг/мл. Ребенок был оставлен под динамическим наблюдением, дальнейшее обследование не проводилось.

Пациент регулярно проходил контрольное обследование. Изменения гематологических показателей на про-

тяжести первых 3 лет жизни ребенка (анемия, периодическая тромбоцитопения и нейтропения), дизэритропоэз в миелограмме были расценены как подозрение на анемию Даймонда—Блекфана. Изменения в печени и результаты бактериологического и вирусологического обследования привели к трактовке данных нарушений как проявления вирусного гепатита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией.

Регулярные плановые УЗИ ОБП показали восстановление эластичности печени (медиана составила 3,3 кПа, что соответствовало F0 стадии фиброза). КТ ОБП в возрасте 3 лет 4 месяцев показала сокращение размеров и числа кальцинатов в ЛУ ворот печени.

С 3 лет 7 месяцев у ребенка отмечено ухудшение состояния в виде появления болей в области тазобедренных и коленных суставов, присоединения фебрильной лихорадки. Ребенок был госпитализирован в детскую инфекционную больницу с направительным диагнозом «острое респираторное заболевание, герпетическая инфекция EBV-этиологии, артрит тазобедренных и коленных суставов, анемия легкой степени». Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными средствами с некоторой положительной динамикой в виде уменьшения суставного болевого синдрома.

Через 3 мес произошло резкое ухудшение состояния с усилением суставного, абдоминального болевого синдрома, увеличения живота в размерах. Проявление общетоксикационного синдрома было представлено снижением веса, субфебрильной лихорадкой. Ребенок госпитализирован в отделение гематологии регионального центра, где проведено комплексное обследование, в ходе которого было выявлено повышение уровня онкомаркера опухолей нейrogenной природы (НСЕ) до 219 нг/мл (норма 0–16,3 нг/мл), повышение в биохимическом анализе крови уровня ЛДГ до 1154 Ед/л (при норме 90–330 Ед/л). В анализе мочи на катехоламины уровень дофамина превышал верхнюю границу нормы в 7 раз (700 мкг/л). УЗИ ОБП показало наличие гепатоспленомегалии с повышением эхогенности паренхимы печени. В центральном ее фрагменте визуализировались 2 гипозоногенных образования, размерами 38 × 38 и 44 × 27 мм. В эпигастрии визуализировалось образование больших размеров (100 × 78 мм), неоднородное по своей структуре, с наличием кальцинатов. По периферии — множественные увеличенные ЛУ с кальцинатами. КТ ОБП подтвердило наличие образования забрюшинного пространства, размерами 117 × 85 × 150 мм (776 см³), с неоднородной, содержащей кальцинаты структурой, сдавливающей центральные и магистральные сосуды. В левой доле печени (S3) определялась зона пониженной плотности паренхимы, размерами 28 × 42 × 42 мм, плотностью 56 Ед. В пунктатах костного мозга были обнаружены атипичные опухолевые клетки (до 53,6 %).

На основании результатов проведенного обследования пациенту был выставлен диагноз «нейrogenная опу-

холь забрюшинного пространства? IV стадия, метастатическое поражение костного мозга, печени». По жизненным показаниям ребенку была начата химиотерапия (ХТ) по схеме: винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день; циклофосфан 600 мг/м²/сут в 1–2-е сутки; доксорубицин 30 мг/м²/сут в 1–2-е сутки; этопозид 100 мг/м² в 3–4-й дни; цисплатин 80 мг/м² в 4-й день.

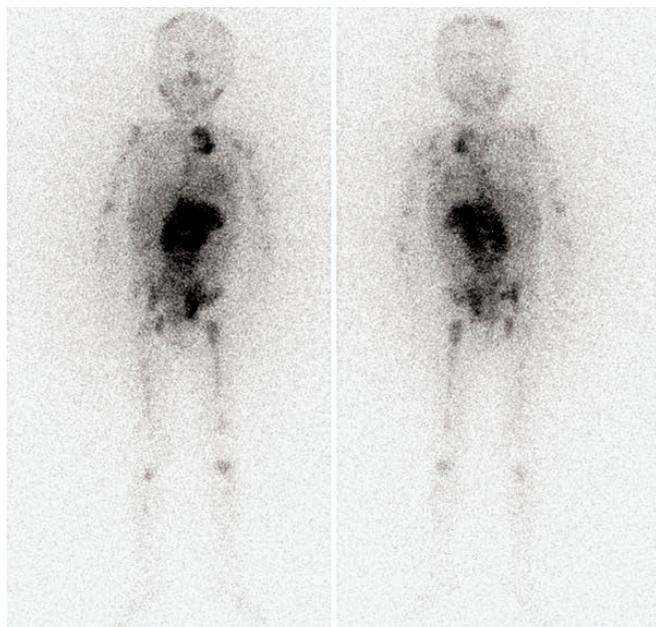
После завершения соответствующего блока ХТ ребенок был госпитализирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

На момент поступления состояние ребенка тяжелое по роду основного заболевания, а также за счет интоксикационного синдрома, проявляющегося вялостью, слабостью, субфебрилитетом, костным болевым синдромом. Ребенок контактен. Кожные покровы бледные, сухие. Подкожно-жировой слой истощен. Тургор тканей снижен. Пальпируются шейные и надключичные группы ЛУ, не увеличенные. Сердечно-легочная деятельность стабильна, тахикардия до 120 уд/мин. Живот безболезненный при пальпации, в надпупочной области, локализованное между срединной и среднеключичной линиями, пальпируется округлое образование, в диаметре около 4,5 см, плотное, спаянное с подлежащими тканями. Печень выступает из подреберья на 3,5 см по среднеключичной линии, край заострен, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

На момент госпитализации в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева уровень НСЕ составлял 260 нг/мл (норма 0–16,3 нг/мл), ферритина — 894,5 мкг/л (норма 6–60 мкг/л), ЛДГ — 950 Ед/л (норма 90–330 Ед/л). Повторно проведена КТ ОБП — конгломерат опухолевой ткани и патологически измененных ЛУ в забрюшинном пространстве, размерами 104 × 92 × 120 мм. Топика внутренних органов не нарушена. Гепатомегалия. Многочисленные гиподенсивные очаги с достаточно четкими и неровными контурами. Участки разрежения в костях скелета. По результатам КТ органов грудной клетки у пациента имелись увеличенные ЛУ верхнего средостения, активно накапливающие контрастный препарат.

Магнитно-резонансная томография головного мозга данных за патологию со стороны центральной нервной системы не показала. Пациенту выполнена скintiграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), на которой выявлено накопление радиофармпрепарата массивом первичной опухоли и метастазами (рис. 1). Скintiграфия с ^{99m}Tc показала множественные очаги аномального накопления радиофармпрепарата в проекции костей скелета, что соответствует их метастатическому поражению (рис. 2).

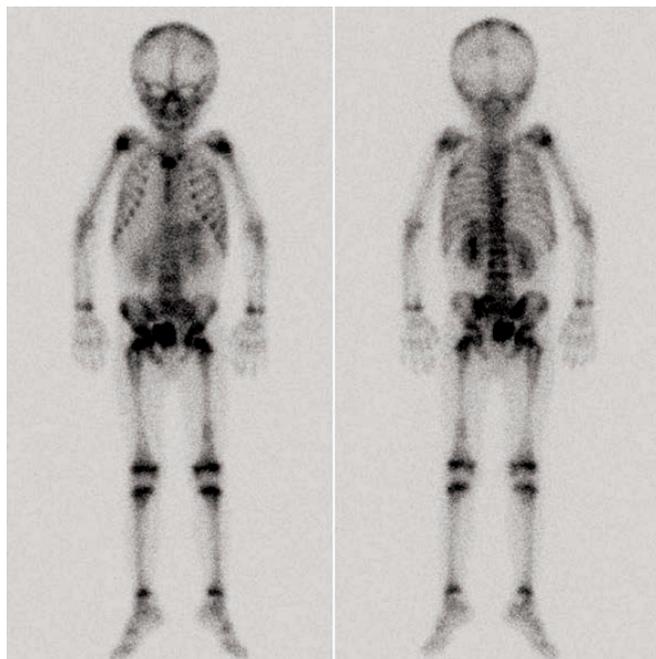
С целью гистологической верификации диагноза проведена трепанобиопсия костного мозга — в межбалочных пространствах замещение костного мозга опухолевой тканью, построенной из гнезд и скоплений мелких округлых клеток, с узким ободком цитоплазмы, округлыми



Вид спереди

Вид сзади

Рис. 1. Данные сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (стадирование), планарные изображения. Определяются множественные очаги аномального накопления радиофармпрепарата различных размеров и интенсивности: очаг накопления больших размеров в проекции живота (больше слева) вероятнее всего соответствует первичному очагу; метастатическое поражение ЛУ (проекция верхнего средостения слева и малого таза слева); накопление в проекции костей скелета соответствует метастатическому костномозговому поражению



Вид спереди

Вид сзади

Рис. 2. Сцинтиграфия костей скелета с ^{99}Tc -Технефор (стадирование), планарные изображения. Определяются множественные очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции теменных костей, рукоятки грудины; заднего конца 12-го ребра слева; Th9–L5 позвонков; крестцово-подвздошного сочленения; верхней и нижней трети левого бедра. Дополнительно определяется асимметрия накопления в области нижнего края лопатки (слева больше, чем справа)

и овальными гиперхромными ядрами, с неравномерным распределением хроматина в виде зерен. С учетом клинических данных морфологическая картина соответствует метастазу НБ в костный мозг. С помощью цитогенетического исследования ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлен gain MYCN. Делеций 1p и 11q23 не обнаружено. При исследовании амплификации гена MYCN методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявлено 5–10 дополнительных копий.

Учитывая длительный анамнез у пациента с поражением печени неясного генеза, с подозрением на эмбриональную опухоль, был проведен пересмотр гистологических препаратов после пункционной биопсии печени с места жительства. Описанные изменения в большей степени соответствуют метастазу НБ в ткань печени (рис. 3).

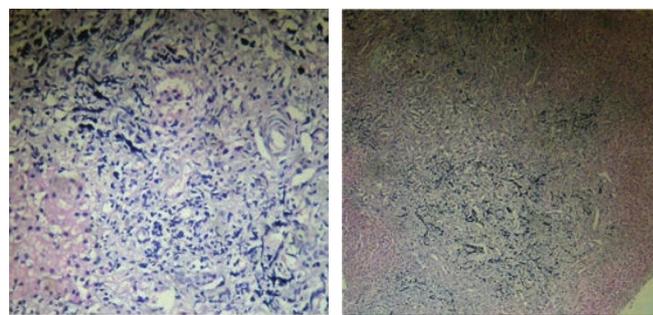


Рис. 3. Фрагменты печени с нарушенной архитектурой строения за счет разрастания волокнистой соединительной ткани. Гепатоциты с признаками белковой и мелковакуольной липидной дистрофии. В участках соединительной ткани отмечается пролиферация желчных протоков с кубической эпителиальной выстилкой, а также скопления из мелких округлых и деформированных, вытянутых, поджатых и тесно расположенных клеток с гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой (увеличение)

Таким образом, суммируя все вышеперечисленное, пациенту установлен диагноз «НБ забрюшинного пространства, 4S стадия (метастатическое поражение печени). Gain MYCN. Комбинированный рецидив с поражением забрюшинного пространства, костного мозга, костей (теменных, грудины, 12-го ребра слева, крестцово-подвздошного сочленения, позвоночного столба на уровне Th9–L5, лопатки слева), ЛУ (забрюшинных, верхнего средостения)».

Учитывая локальный и системный характер рецидива заболевания, ребенку была начата терапия по протоколу NB-2004 для группы высокого риска, включающая в себя 6 альтернирующих курсов полиХТ: N5 (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – 1-й день, цисплатин 40 мг/м^2 – 1–4-й дни, этопозид 100 мг/м^2 – 1–4-й дни; N6 (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – 1-й, 8-й дни, дакарбазин 200 мг/м^2 – 1–5-й дни, ифосфамид 1500 мг/м^2 – 1–5-й дни, доксорубицин 30 мг/м^2 – 1–6-й дни). После 5 курсов ХТ пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления образования забрюшинного пространства. После 6 блоков полиХТ проведена консолидация с помощью радиотерапии ^{131}I -МЙБГ, высокодозной ХТ с после-

дующей аутотрансплантацией периферических стволовых клеток. На настоящий момент ребенок получает поддерживающую терапию 13-цис-Ретиноевой кислотой. По результатам проведенного обследования у пациента констатирована стабилизация процесса.

Обзор литературы и обсуждение

Термин «нейробластома» впервые введен Джеймсом Райтом в 1910 г. В проведенных им исследованиях было доказано, что данный вид опухоли происходит из примитивных клеток симпатической нервной системы [3–5]. В настоящее время под НБ понимают эмбриональную злокачественную опухоль, развивающуюся из симпатогониев (клеток-предшественников симпатической нервной системы). Заболеваемость НБ различается в зависимости от возраста ребенка, занимая 1-е место у детей первого года жизни и составляя до 26 % всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [6, 7].

В настоящее время для установления 4S стадии используют критерии Международной системы стадирования НБ (INSS): возраст пациента < 1 года (при отсутствии *MYCN*-амплификации), наличие первичной опухоли, не пересекающей срединную линию тела и соответствующей 1-й и 2-й стадии по INSS, с метастазами в печень, кожу и костный мозг (менее 10 % клеток) и отсутствие поражения костей и костного мозга по данным скинтиграфии с МЙБГ [1, 6].

При этом следует отметить, что типичными источниками опухолевого роста при НБ являются симпатический нервный ствол на всем его протяжении и мозговое вещество надпочечников. Приблизительно 70 % опухолей при 4S стадии возникают в надпочечниках (в 14 % случаев наблюдается билатеральное поражение надпочечников), 12 % локализуется в заднем средостении. Клиническая картина определяется локализацией и объемом метастатического поражения [8].

НБ отличают ряд специфических, уникальных черт ее биологического поведения, не свойственных другим злокачественным опухолям, такие как: способность к спонтанной регрессии (регрессирующий тип), способность к дифференцировке (дозреванию) в до-

брокачественные опухоли нейрональной природы (созревающий тип), способность к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию (прогрессирующий тип) [9–11].

У детей первого года жизни преобладает 1-й тип заболевания, характеризующийся, как правило, благоприятным прогнозом [2, 6].

Однако, как видно из представленного выше случая, течение заболевания может идти по 3-му типу (прогрессирование) и иметь неблагоприятный прогноз.

В основе сложностей диагностики данного клинического случая лежит стертая картина изменений со стороны очагов в печени и, видимо, небольшие размеры первичного очага, что не позволило его выявить при плановом УЗИ ОБП в 3-месячном возрасте. Вероятным местоположением первичного очага являлся правый надпочечник, о чем можно судить по описанию КТ ОБП, проведенной в возрасте полутора лет, где определялись множественные кальцинаты забрюшинного пространства и единичный кальцинат правого надпочечника.

Опираясь на описание УЗИ ОБП, проведенного в возрасте 5 месяцев, показывающего нормализацию структуры печени, велика вероятность спонтанной регрессии опухоли к этому возрасту, что позволило снять диагноз врожденного гепатоза.

Учитывая бурную картину опухолевого роста в возрасте 3 лет 7 месяцев с подтвержденным морфологическим диагнозом НБ и выявленным геном *MYCN*, вероятен рецидив заболевания с более неблагоприятным «ландшафтом» опухоли.

Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики НБ у пациента первого года жизни, где на первый план выходило метастатическое поражение печени, расцененное клинически и гистологически верифицированное как фиброз. Только повышенная настороженность и кооперация специалистов различных служб может позволить заподозрить течение онкологического заболевания в случае отсутствия явной клинической картины онкологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Cheung N.-K.V., Cohn S.L., eds. Neuroblastoma. Heidelberg: Springer, 2005. Pp. 63–86.
2. Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(1):14–21. [Kachanov D.Yu., Tamazyan G.V., Kryuchko N.V., Dobrynina Yu.V. Malignant neoplasms of the first year of life. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(1):14–21. (In Russ.).]
3. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J. et al. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison. *Pediatr Radiol* 2009;39(2):155–60.
4. Wright J.H. NEUROCYTOMA OR NEUROBLASTOMA, A KIND OF TUMOR NOT GENERALLY RECOGNIZED. *J Exp Med* 1910;12(4):556–61.
5. Evans A.E., D'Angio G.J., Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer* 1971;27(2):374–8.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–18. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma 4S stage. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(2):9–18. (In Russ.).]
7. David R., Lamki N., Fan S. et al. The many faces of neuroblastoma. *Radiographics* 1989; 9(5):859–82.
8. Hero B., Simon T., Spitz R. et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1504–10.
9. Chu C.M., Rasalkar D.D., Hu Y.J. et al. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm. *Br J Radiol* 2011;84(997):81–91.
10. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P. et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364–72.
11. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. et al. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends < 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(5):428–32.

ОТ РЕДАКЦИИ



Анастасия Николаевна Чижкова родилась 25 марта 1985 г. в поселке Ручьи Пинежского района Архангельской области. В 2002 г. окончила Вилегодскую среднюю школу. В 2008 г. с отличием окончила педиатрический факультет Северного государственного медицинского университета. В 2008–2009 гг. проходила интернатуру по специальности «педиатрия», в 2009–2010 гг. – по специальности «эндокринология» на базе Кировской государственной медицинской академии. С 2010 г. работает в ГУ «Республиканская детская больница» г. Сыктывкара (ГУ «РДБ») в качестве врача-педиатра и врача-эндокринолога. В 2011 г. прошла первичную специализацию по гематологии, после чего работала врачом-гематологом в отделении онкологии ГУ «РДБ», с 2012 г. – заведующая отделением онкологии. Увлекаюсь хорovým пением.

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных

А.Н. Чижкова

ГУ «Республиканская детская больница»; Россия, Республика Коми, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6

Контактные данные: Анастасия Николаевна Чижкова opco85@mail.ru

В статье рассмотрены причины и механизмы развития тромбоцитопений у новорожденных, описан алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении, приведен пример клинического наблюдения новорожденного с диагнозом «болезнь Виллебранда».

Ключевые слова: геморрагический синдром, изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Виллебранда, лабораторная диагностика, новорожденный, диагностический поиск

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107

The differential diagnosis of thrombocytopenia in neonates

A.N. Chizhkova

Republican Children's Hospital; 116/6 Pushkina St., Syktyvkar, 167004, Republic of Komi, Russia

The article discusses the causes and mechanisms of development of thrombocytopenia in neonates, the algorithm of diagnostic search in case of thrombocytopenia, is an example of clinical observation of the newborn diagnosed with "von Willebrand disease".

Key words: hemorrhagic syndrome, isoimmune thrombocytopenic purpura, von Willebrand disease, laboratory diagnostics, neonate, diagnostic search

К тромбоцитопениям относят состояния, при которых количество тромбоцитов периферической крови составляет менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Это довольно частый гематологический синдром в неонатальном периоде.

Причины тромбоцитопений у новорожденных весьма вариабельны:

- первичные тромбоцитопении, в основе которых лежат иммунопатологические процессы;
- вторичные (симптоматические) тромбоцитопении возникают на фоне различных состояний, среди которых чаще встречаются вирусные или бактериальные инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др.

Механизмы развития тромбоцитопений в неонатальном периоде различны. Среди них выделяют следующие.

1. Повышенное разрушение тромбоцитов — в результате иммунных процессов:

а) изоиммунная (аллоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура. Развитие данного заболевания схоже с гемолитической болезнью, однако иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери по тромбоцитарным антигенам. Аллоиммунная тромбоцитопения развивается в том случае, когда у матери нет PLА-антигена, а у плода есть. В sensibilized материнском организме появляются антитромбоцитарные антитела, которые, проникая через плаценту, вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Изосенсибилизация может быть как при повторной, так и при первой беременности. Встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных;

б) трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура развивается у детей, родившихся от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией. Это бывает при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите, синдроме Эванса и др. Аутоантитела матери проникают через плаценту и вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Поскольку после рождения ребенка проникновение антител от матери к ребенку прекращается, то данная форма заболевания имеет благоприятный прогноз.

2. Повышенное потребление тромбоцитов бывает при синдроме внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Механическое разрушение тромбоцитов в результате повышенного их потребления в кавернозных сосудистых образованиях встречается при синдроме Казабаха—Мерритта.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов — гипопластические тромбоцитопенические пурпурсы встречаются очень редко, обусловлены изолированной гипоплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга (ТАR-синдром) либо всех ростков гемопоэза (апластическая анемия, врожденный лейкоз).

Механизм развития тромбоцитопений при внутриутробных инфекциях довольно сложен и связан с недостаточной продукцией тромбоцитов костным мозгом, угнетением мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизмом, ДВС-синдромом.

Развитию тромбоцитопении новорожденных способствует и ряд токсических и лекарственных форм, употребляемых беременными женщинами. В их числе — алкоголь, тиазидные препараты, гидралазин, сульфаниламиды, фуразолидон, эстрогены, гепаринотерапия и др.

Кроме этого, тромбоцитопении встречаются при некоторых коагулопатиях. Например, при болезни Виллебранда ПВ типа. Механизм развития тромбоцитопении при этом заболевании связан с тем, что аномальный WF связывается с GPIb тромбоцитов спонтанно, что вызывает их активацию и агрегацию, что клинически проявляется тромбоцитопенией. Следует отметить, что при диагностике болезни Виллебранда подтипа ПВ могут возникать затруднения, так как он сходен с тромбоцитопениями и псевдобольнью Виллебранда.

Также тромбоцитопенией сопровождаются иммунодефицитные состояния, например синдром Вискотта—Олдрича.

Алгоритм дифференциальной диагностики в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает:

1) сбор анамнестических данных:

- у матери — наличие аутоиммунных заболеваний (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Эванса и др.); аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка, тромбоз); сведений о применении лекарственных препаратов;

- у новорожденного — преморбидный фон (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития, наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитные состояния, гигантская гемангиома и т. д.);

2) определение характера тромбоцитопении — первичная или вторичная;

3) изучение клинических данных: геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровотечений из микроциркуляторного русла (носовые, десневые и проч.), кровотечения из пуповинного остатка, мелена. Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность. При трансиммунной форме проявления геморрагического синдрома постепенно исчезают, поскольку поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается, и разрушения тромбоцитов не происходит. В случае

вторичных тромбоцитопений геморрагии развиваются на фоне основного заболевания. Выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при TORCH-инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента;

4) оценку лабораторных показателей. О наличии тромбоцитопении свидетельствуют:

- число тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ на фоне нормальных других ее показателей;
- увеличение продолжительности кровотечения по Дукке более 4 мин;
- снижение ретракции кровяного сгустка менее 60 %;
- гиперплазия мегакариоцитарного ростка (более 54–114 в 1 мкл) в миелограмме;
- отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

Обнаружение антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер заболевания. Выявление диагностически значимого повышения титра антител к какому-либо возбудителю (цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ЭБВ), вирусу краснухи, простого герпеса и др.). Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) может свидетельствовать о коагулопатиях.

Привожу клинический случай, связанный со сложностью дифференциальной диагностики тромбоцитопении у ребенка первого года жизни.

Ребенок Ш., 2014 г.р., поступил в отделение онкогематологии ГУ «РДБ» без жалоб.

Анамнез жизни. Ребенок от 7-й по счету беременности (I беременность 1994 г., ребенок здоров; II и III беременности – маточные/аборты; IV беременность 2006 г., ребенок здоров; V беременность 2008 г. – внематочная; VI беременность – маточная/аборт), протекавшей на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести, аднексита, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии, с 26-й недели – угроза прерывания, задержки внутриутробного развития плода.

Роды в 39–40 нед путем кесарева сечения, вес при рождении – 2360 г, рост – 46 см, по шкале Апгар – 8/8 баллов.

Анамнез заболевания. С 7-го дня жизни появилась мелкая папулезная сыпь на коже головы, распространившаяся на подбородочную область с появлением везикулопустулезной сыпи. В анализе крови на 7-е сутки лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитопения – 54–59 тыс.

Находился в отделении патологии новорожденных Детской городской больницы г. Воркуты с 7.04 по 11.06.2014. Уровень тромбоцитов колебался в пределах 46–60 тыс., лечения не получал.

Далее ребенок переведен в отделение патологии новорожденных ГУ «РДБ».

Обследование при поступлении:

- общий анализ крови: гемоглобин – 111 г/л; эритроциты – 4,02; цветовой показатель – 0,85; тромбоциты – 28 тыс.; лейкоциты – 8,0; сегментоядерные – 48; лимфоциты – 39; скорость оседания эритроцитов – 8;
- простая проба Кумбса – отрицательная;
- адгезия тромбоцитов – 67 %;
- миелограмма: бласты – 2,2 %; миелокариоциты – $50,7 \times 10^9$; мегакариоциты – $59,37 \times 10^9$. Клеточность костного мозга в норме, представлены все ростки кроветворения. Мегакариоциты в пределах нормы;
- IgM – 0,6 мг/л (норма – 0,6–2,4 мг/л); IgG – 1,0 г/л (норма – 7–16 г/л); IgA – 0,18 мг/л (норма – 0,7–4,0 мг/л);
- анализ крови на IgM к вирусу герпеса 1-го и 2-го типа, ЭБВ, ЦМВ – отрицательно; на IgG к вирусу герпеса 1-го и 2-го типа, ЭБВ, ЦМВ – положительно;
- анализ крови на IgM и G к токсоплазме – отрицательно;
- анализ крови на поверхностный антиген гепатита В, антитела к вирусу гепатита С – отрицательно;
- анализ крови на вирус иммунодефицита человека – отрицательно;
- реакция Вассермана – отрицательно;
- коагулограмма от 15.06.2014: протромбиновый индекс (ПТИ) – 94 %, АЧТВ – 49 с, тромбиновое время – 15 с, фибриноген – 2,43 г/л;
- коагулограмма от 05.08.2014: ПТИ – 34 %, АЧТВ – не сворачивается, тромбиновое время – не сворачивается, фибриноген – 2,36 г/л.

На всем протяжении госпитализации у ребенка отмечались повторные инфекционные эпизоды в виде клинически обструктивного бронхита, энтерита.

С учетом снижения уровня IgG, наличия дерматита в анамнезе, тромбоцитопении, удлинения АЧТВ и тромбинового времени ребенку проводилась дифференциальная диагностика между болезнью Виллебранда и синдромом Вискотта–Олдрича.

Проведено дополнительное обследование в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При анализе (1÷12) экзонов гена WASP и прилегающих к ним участков интронов мутаций, приводящих к изменению аминокислотной последовательности, не выявлено.

Кроме этого, в лаборатории НИИ гематологии и переливания крови г. Кирова проведено обследование уровня факторов свертывания крови: выявлено снижение уровня фактора VIII – 2,5 %, фактора IX – 35 %, снижение активности фактора Виллебранда – 37 %. У ребенка заподозрена коагулопатия.

В виду невозможности дообследования в условиях ГУ «РДБ» ребенок был направлен в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где при обследовании выявлены:

- снижение активности фактора Виллебранда;
- отсутствие агрегации с низкой концентрацией ристоцетина;

- анализ мультимерного состава фактора Виллебранда: выявлено снижение уровня содержания высокомолекулярных изоформ фактора Виллебранда;

- выявлены мутации в 28-м экзоне гена *VWF*.

Таким образом, на основании дообследования ребенку был установлен диагноз «болезнь Виллебранда, ПВ тип».

В настоящее время ребенок получает заместительную терапию препаратом Гемате, геморрагический синдром отсутствует.

Выводы

Данный клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. Лабораторная диагностика тромбоцитопений сложна и только четкий алгоритм диагностического поиска позволит врачу достаточно быстро оценить все многообразие причин, приводящих к развитию тромбоцитопении, и правильно назначить адекватную терапию.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммуноопосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии (обзор литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(3):13–8. [Maschan A.A., Rumyantsev A.G. Immunity-mediated thrombocytopenia of the neonates: differential diagnosis and management (Review of literature). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(3):13–8. (In Russ.)].
2. Пшеничная К.И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 28 с. [Pshenichnaya K.I. Congenital thrombocytopenia in children: diagnosis, symptoms and treatment. Dissert. D. Sci. Saint-Petersburg, 2002. 28 p. (In Russ.)].
3. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. Т. 2. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с. [Shabalov N.P. Neonatology. Manual for physicians. Vol. 2. M.: MEDpress-inform, 2004. 640 p. (In Russ.)].
4. Durand-Zaleski I., Schlegel N., Blum-Boisgard C. et al. Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group. Am J Perinatol 1996;13(7):423–31.
5. Головки О.К., Линчевский Г.Л., Воробьева О.В. Клинические аспекты иммунных тромбоцитопений в неонатологии. Здоровье ребенка 2006;2(2):115–22. [Golovko O.K., Linchevskiy G.L., Vorobieva O.V. Clinical aspects of immune thrombocytopenia in neonatology. Zdorovie rebenka = Child Health 2006;2(2):115–22. (In Russ.)].
6. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ, 2009. 1044 с. [Alekseev N.A. Hematology and immunology childhood. Saint-Petersburg: Hippocrates, 2009. 1044 p. (In Russ.)].
7. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].

Поликистозная билиарная гамартома печени у ребенка: клиническое наблюдение

Д.С. Бурмистров, А.В. Филин, А.В. Метелин, А.В. Семенов, И.А. Ушакова, Т.Н. Галян, Е.Ю. Крыжановская,
М.М. Морозова, О.В. Казакова, Н.А. Коротеева

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

Контактные данные: Дмитрий Сергеевич Бурмистров burmistrovd@inbox.ru

Поликистозная билиарная гамартома печени (БГП) — очень редкое доброкачественное новообразование печени, формирующееся вследствие порока развития желчных протоков. Чаще всего характеризуется бессимптомным течением и является случайной находкой. В данном клиническом наблюдении вашему вниманию мы хотим представить случай успешного радикального хирургического лечения поликистозной БГП у ребенка 8 лет.

Ключевые слова: поликистозная билиарная гамартома печени, бессимптомное течение, порок развития желчных протоков, резекция печени, доброкачественное новообразование печени

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-108-110

Multicystic biliary hamartoma of the liver in child: case report

D.S. Burmistrov, A.V. Filin, A.V. Metelin, A.V. Semenov, I.A. Ushakova, T.N. Galyan, Ye. Yu. Kryzhanovskaya,
M.M. Morozova, O.V. Kazakova, N.A. Koroteeva

Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia;
2 Abrikosovskiy Per., GSP-1, Moscow, 119991, Russia

Multicystic biliary hamartoma of the liver (BHL) — rare benign liver tumor, pathogenesis of it is not clear enough, but might be related to developmental abnormalities of the biliary tract. The majority of patients are asymptomatic, and cysts are found incidentally. In this publication we want to show you successful case of treatment 8-year-old child with multicystic BHL.

Key words: multicystic biliary hamartoma of the liver, asymptomatic, abnormalities of the biliary tract, liver resection, benign liver tumor

Введение

Билиарная гамартома печени (БГП) — редкое доброкачественное новообразование (микрогамартома), на долю которого приходится менее 2 % [1] всех доброкачественных новообразований печени; по данным аутопсий встречается не более чем 0,69–5,6 % случаев [2], а при выполнении пункционных биопсий — 0,6 % [3]. Впервые заболевание было описано von Meyenburg в 1918 г. [4], при этом поликистозный вариант встречается крайне редко [5]. БГП формируется вследствие порока развития желчных протоков и морфологически представляет собой скопление желчных протоков, расположенных в фиброзной, иногда гиалинизированной строме [6]. Чаще всего заболевание имеет мультифокальный характер с макроскопической картиной множественных кистозных структур, не более 10 мм в диаметре [7–9]. БГП характеризуется бессимптомным течением и является случайной находкой, даже когда размер опухоли достигает значительных размеров. Самочувствие пациентов в значительной степени не страдает [10].

Характеристика клинического наблюдения

У девочки в возрасте 7 лет по месту жительства при проведении диспансерного обследования на абдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена гепатомегалия, поликистозное новообразование правой доли печени. Было проведено комплексное обследование, включающее биохимическую оценку функции печени, онкомаркеры, абдоминальное УЗИ с доплерографией, мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием.

Пациентка госпитализирована в отделение пересадки печени ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с диагнозом «новообразование правой доли печени» для дообследования и определения объема оперативного вмешательства.

При физикальном обследовании: рост 120 см, вес 18 кг; состояние удовлетворительное. Пальпируется безболезненная, увеличенная на 5 см правая доля печени, край ее закруглен. В лабораторных показателях: клинический и биохимический анализы крови без патологии, онкомаркеры (альфа-фетопротейн, раковый эмбриональный антиген, СА 19-9, СА 125, СА 15-3) в пределах нормы.

При проведении УЗИ в проекции V и VI сегментов лоцируется ограниченный участок паренхимы с множественными жидкостными включениями размерами $7,1 \times 5,2$ см, без капсулы. При цветовом доплеровском картировании по периферии и в центральных отделах лоцируются артериальные и венозные сосуды (рис. 1 и 2).

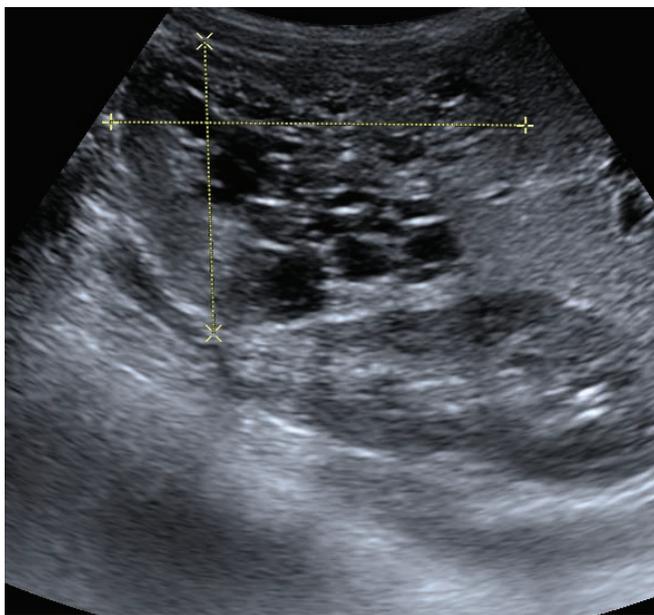


Рис. 1. УЗИ – V, VI сегменты печени, в паренхиме которых лоцируются множественные жидкостные включения общим размером до $7,1 \times 5,2$ см



Рис. 2. УЗИ – кисты VI сегмента печени, максимальными размерами до 15×20 мм

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, выполненная в режимах T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, FS, MRSP с контрастным усилением (Омнискан 5,0), выявила увеличение печени за счет правой доли, содержащей

множественные кисты размерами от 0,5 до 2 см в диаметре (рис. 3). При выполнении МРТ-холангиографии достоверной связи с желчными протоками не получено; общий желчный, общий печеночный, долевые, сегментарные желчные протоки не изменены. При контрастном усилении новообразование контрастное вещество не накапливает.

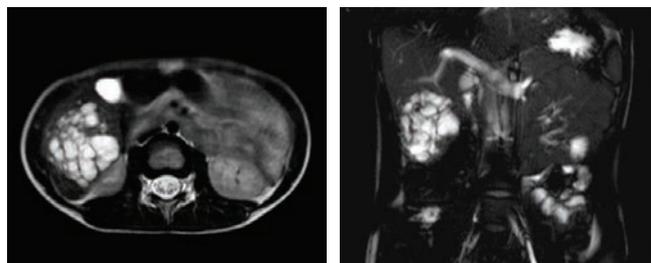


Рис. 3. МРТ брюшной полости (T2-взвешенные изображения): множественные округлые гомогенные гиперинтенсивные новообразования

Дифференциальный диагноз проводился между инфантильной гемангиоэндотелиомой, билиарной гамартомой, болезнью Кароли.

Морфологическое исследование не проводилось в связи с низкой диагностической ценностью пункционных методик для кистозных образований и высоких рисков развития осложнений.

Опухоль признана резектабельной в объеме правосторонней гемигепатэктомии. При ревизии: печень увеличена в размерах за счет правой доли, левая доля печени с признаками регенераторной гипертрофии. В правой доле печени определяется белесое, плотное образование, находящееся в проекции V, VI сегментов. Произведена мобилизация правой доли печени с опухолью по диафрагмальной и висцеральной поверхности. Выделены элементы правой сосудисто-секреторной ножки (ветви правой воротной вены и правая печеночная артерия), позади-печеночный отдел нижней полой вены с перевязкой коммуникантных вен, правая печеночная вена. После полного выключения правой доли печени с опухолью из кровообращения произведено разделение печеночной паренхимы электрокоагуляцией в плоскости, проходящей между правой и срединной печеночными венами. Pringle-маневр не использовали. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Объем кровопотери не превысил 50 мл (рис. 4 и 5).

Течение послеоперационного периода гладкое, дренажи убраны на 10-е сутки, нормализация биохимических показателей к 7-м суткам послеоперационного периода. Пациентка выписана из стационара на 13-е сутки.

Патогистологическое исследование: новообразование имеет строение билиарной гамартумы; в ткани печени определяются множественные кисты, выстланные однослойным цилиндрическим или уплощенным эпителием, с участками формирования грубососочковых структур. В стенке кист – фиброзная ткань, фокусы пролиферации желчных протоков, очаговая лимфоцитарная инфиль-



Рис. 4. Макропрепарат: правая доля (V–VIII сегменты) печени



Рис. 5. Макропрепарат: на разрезе видны множественные кисты с жидкостным содержимым

трация. Ткань печени вне кист с признаками паренхиматозной дистрофии (рис. 6).

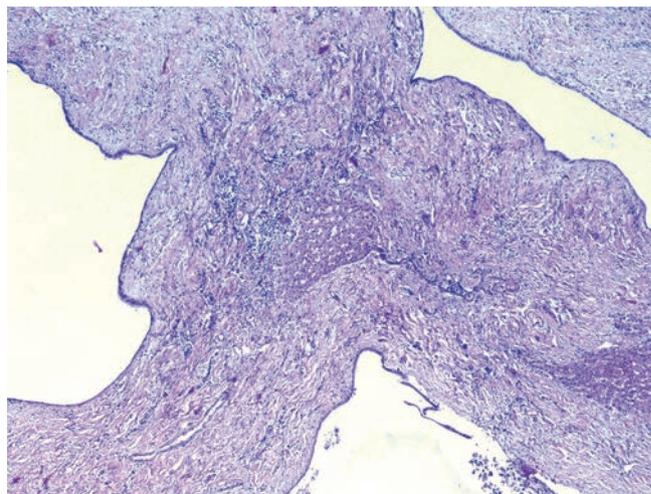


Рис. 6. Окраска гематоксилином и эозином $\times 50$: образование представлено полостями, выстланными кубическим эпителием, строма фиброзная с островками гепатоцитов и отдельных мелких желчных протоков

Заключение

Диагностика редких опухолевых поражений печени представляет трудность из-за отсутствия специфических ультразвуковых, радиологических и клинических критериев и достаточного количества наблюдений. Единственным способом достоверной диагностики является выполнение морфологического исследования, которое, к сожалению, приходится достаточно часто выполнять при «традиционной» лапаротомии. Несмотря на доброкачественный характер новообразования, из-за риска абсцедирования и малигнизации [11] единственным радикальным способом лечения является хирургический.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldrighetti L., Cetta F., Ferla G. Benign Tumors of the Liver. Springer International Publishing, 2015.
2. Chung E.B. Multiple bile-duct hamartomas. Cancer 1970;26(2):287–96.
3. Thommesen N. Biliary hamartomas (von Meyenburg complexes) in liver needle biopsies. Acta Pathol Microbiol Scand A 1978;86(2):93–9.
4. von Meyenburg H. Über die Zystenleber. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Jena 1918;64:477–532.
5. Song J.S., Noh S.J., Cho B.H., Moon W.S. Multicystic biliary hamartoma of the liver. Korean J Pathol 2013;47(3):275–8.
6. Ioannidis O., Iordanidis F., Paraskevas G. et al. Incidentally discovered white subcapsular liver nodules during laparoscopic surgery: biliary hamartoma and peribiliary gland hamartoma. Klin Onkol 2012;25(6):468–70.
7. Gil-Bello D., Ballesteros E., Sanfeliu E., Andreu F.J. Calcification in biliary hamartomatosis. Br J Radiol 2012;85(1012):e99–101.
8. Tröltzsch M., Borte G., Kahn T. et al. Non-invasive diagnosis of von Meyenburg complexes. J Hepatol 2003;39(1):129.
9. Horton K.M., Bluemke D.A., Hruban R.H. et al. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. Radiographics 1999;19(2):431–51.
10. Makhneva A., Bekisheva A., Bulegenova M., Adamova G. Child's von meyenbug complexes. J Histol Histopathol 2015;2(15):1–3.
11. Cholangiocarcinoma arising from preexisting biliary hamartoma of liver – report of a case. Hepatogastroenterology 2003;50(50):333–6.

К 25-летию Воронежского областного детского онкогематологического центра

А.Ф. Карелин¹, Т.В. Степанова², Н.Б. Юдина²

¹ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ» им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; 142321, Россия, Московская обл., Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки; ²Воронежский областной детский онкогематологический центр при БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; 394087, Россия, Воронеж, ул. Ломоносова, 114

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

В материале представлена информация о Воронежском областном онкогематологическом центре при БУЗ Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», как об одном из крупных региональных центров детской онкологии-гематологии в Российской Федерации.

Центр ведет свою историю с 1991 г., когда в составе Воронежской областной детской клинической больницы г. Воронежа при поддержке проекта «КЭР Германия» было открыто областное онкогематологическое отделение, которое возглавил А.Ф. Карелин. История Воронежского онкогематологического центра неразрывно связана с историей стремительного развития всей детской онкологии и гематологии в России, а также с именами выдающихся российских и зарубежных гематологов и детских онкологов – А.Г. Румянцева, В.Г. Полякова, Б. Корнхубера, Д. Хармса.

В статье дана информация об истории развития Центра, научной работе, о людях, неравнодушных к детской онкологии и гематологии на воронежской земле. На сегодняшний день детский онкогематологический центр принимает участие в нескольких международных проектах (по изучению острого лимфобластного лейкоза, гистиоцитоза, опухолей центральной системы, опухолей костей у детей, а также наследственных коагулопатий), что свидетельствует о разносторонней направленности деятельности Центра.

Ключевые слова: Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронежский областной детский онкогематологический центр, региональное здравоохранение, история развития

By the 25th anniversary of the Voronezh Regional Children's Oncohematology Center

A.F. Karelin¹, T.V. Stepanova², N.B. Yudina²

¹TRSC Russkoe Pole at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia;

²Regional Children Oncohematology Center, Regional Children Hospital of Voronezh № 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia

This article contains information on Voronezh regional hem/onc center based on the Voronezh regional children's research hospital No. 1 as one of the biggest centers in Russian Federation.

History of the Center begins in 1991 when at the Base of the Voronezh regional children's research hospital the oncohematological department was found with the support of project «CARE Germany». This department was lead by Alexander Karelin. History of Voronezh hem/onc center inseparably connected with rapid development of all children's hematology and oncology in Russia and with the eminent persons of Russian and Foreign pediatric hematologists and oncologists – A. Rumyantsev, V. Polyakov, B. Kornhuber, D. Harms.

History of the center development, scientific work and caring persons of Voronezh region is presented in this article. Today pediatric hem/onc center takes part in several international research project (ALL, Histiocytosis, CNS, bone tumours and inherited coagulopathies studies). These activities shows a wide range of activities of the Center.

Key words: Regional Children Hospital of Voronezh № 1, Voronezh Regional Children's Oncohematology Center, regional health care, history of development

История Воронежского областного детского онкогематологического центра имеет много общего с онкогематологическими центрами России, но как и у каждого центра у нас был свой путь...

В 1991 г. на основании совместного решения Министерства здравоохранения России и Областного комитета здравоохранения Воронежской области, при

содействии благотворительной организации «КЭР Германия» в Областной детской клинической больнице г. Воронежа был организован Областной детский онкогематологический центр на 40 коек. Основное онкогематологическое отделение возглавил молодой и энергичный врач Александр Федорович Карелин, для которого стажировка в Германии являлась важной те-

рапевтической и организационной школой. Научным руководителем центра со времени его основания в 1991 г. по 2003 г. являлась доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ВГМА им. Н.Н. Бурденко), к.м.н. Татьяна Васильевна Степанова, также прошедшая стажировку в Германии.

Врачами отделения, принявшими на себя «первый удар» новых технологий проведения высокодозной химиотерапии были педиатры Белоногова Елена Владимировна, Осипова Елена Юрьевна, Ситникова Елена Борисовна, Трубникова Галина Васильевна, Брежнева Наталья Владимировна. Детскими онкологами они становились постепенно, а в онкогематологическое отделение центра при ВОДКБ поступали на лечение дети со злокачественными новообразованиями со всего Центрально-Черноземного региона.

В 1995 г., в период активного развития детской онкологии и гематологии в России, Центр уже имел в своем составе онкогематологическое отделение на 40 коек, 3 койки в отделении реанимации, дневной стационар на 6 коек в ВОДКБ, и это была достаточно инновационная структура детской онкологии и гематологии в тот период. В это же время в состав Центра вошло детское гематологическое отделение на 30 коек, расположенное в Городской детской клинической больнице и имеющее свою 20-летнюю историю. Серьезную поддержку в организации и становлении Областного онкогематологического центра оказали главные врачи ВОДКБ того времени — Р.Г. Голубева, В.Н. Пенкин, заведующий кафедрой педиатрии ФУВ ВГМА им. Н.Н. Бурденко профессор А.М. Поздняков.

1990-е годы — это период тесного сотрудничества ряда клиник в рамках программы «КЭР Германия», и наш Центр не стал исключением. Большинство врачей проходили стажировку в клиниках Германии, где также проводились консультации наиболее сложных диагностических и клинических случаев. Сколько отчаявшихся родителей получили поддержку и надежду на выздоровление своих детей! В Центре при поддержке кафедры педиатрии ФУВ ВГМА им. Н.Н. Бурденко в 1990-х годах неоднократно проводились международные циклы усовершенствования врачей для детских онкологов и гематологов российских центров, организованных по проекту «КЭР Германия». В таких научно-практических циклах принимали участие ведущие детские гематологи и онкологи России — профессор Н.А. Торубарова, профессор В.Г. Поляков, профессор А.Г. Румянцев. Профессор Б. Корнхубер — руководитель детской онкологической клиники университета им. Гете (г. Франкфурт-на-Майне), профессор Д. Хармс — руководитель морфологической лаборатории (г. Киль), доктор медицины В. Герайн — профессор института детской патологии университета

им. И. Гуттенберга (г. Майнц) неоднократно были не только активными участниками семинаров по детской онкогематологии в Воронеже, но и экспертами во многих клинических ситуациях.

Важным достижением совместной работы врачей Центра и зарубежных коллег явилась защита 4 кандидатских диссертаций, выполненных под руководством профессора А.М. Позднякова, профессора В. Герайна, доцента Т.В. Степановой (соискатели — А.Ф. Карелин, Е.Ю. Осипова, Е.Б. Ситникова, Г.В. Трубникова).

В 2007 г. Центр объединил 2 онкогематологических отделения (областное и городское) в одном здании, и с этого времени он располагается в корпусе № 2 ВОДКБ № 1, объединяя в своей структуре специализированное круглосуточное отделение на 50 коек, дневной стационар на 10 коек и ежедневный прием детского онколога, гематолога. Из городской детской больницы в Центр пришли опытные врачи — Наталья Борисовна Юдина, прошедшая стажировку и возглавляющая онкогематологическое отделение в настоящее время, Светлана Ивановна Гаврилова, а также квалифицированные медсестры. Творческий союз 2 объединившихся отделений способствовал активному развитию нашего Центра.

Благодаря тесному взаимодействию врачей онкогематологического отделения Центра и сотрудников кафедр ВГМА им. Н.Н. Бурденко в Областном детском онкогематологическом центре проводилась научная работа. Результаты научных исследований по детской онкологии, гематологии в разные годы неоднократно докладывались на международных конгрессах и симпозиумах в Москве, Стамбуле, Мюнстере, Берлине, Кельне, Зальцбурге, Женеве, Лондоне, Гонконге, опубликованы в ряде зарубежных изданий.

Особенную роль в работе Центра сыграли медсестры — молодые девушки, выпускницы Воронежского медицинского училища, разделившие с врачами радость выздоровления детей с онкологическими заболеваниями, которых с каждым годом становилось все больше и больше. Они и сейчас работают в Центре — Юлия Бугакова, Ольга Концова, Надежда Авилова, Юлия Крупская, Надежда Кочержкова.

На сегодняшний день Воронежский детский онкогематологический центр охватывает весь спектр детской онкологии (гемобласты, солидные опухоли, опухоли центральной нервной системы, опухоли костей, гистиоцитозы) и гематологии (анемии различного генеза, тромбоцитопении, наследственные коагулопатии), что в какой-то степени делает его структуру уникальной для Воронежской области. В тесном сотрудничестве с Центром сегодня успешно работают общественные организации — благотворительный фонд «Добросвет» и Воронежское отделение Российского общества больных гемофилией. Их помощь является существенной поддержкой нашим пациентам.

25 лет работы онкогематологического центра в Воронеже — это целое поколение пациентов, получивших шанс выздороветь от онкологического заболевания.

25 лет — это целое поколение врачей, научившихся лечить и помогать детям бороться со смертельным недугом.

За 25 лет Центр претерпел множество реорганизаций, в коллектив приходят молодые специалисты, которые учатся, работают и становятся надежными, ответственными членами единой, профессионально ориентированной команды, для которых профессия детского онколога и гематолога стала жизнью.

Оглядываясь на прошедшие 25 лет становления детского онкогематологического центра в Воронеже, на его достижения, можно вспомнить слова Уильяма Черчилля: «Успех не окончателен, а отказ не является фатальным: это — храбрость продолжить намеченный путь».



Участники конференции по детской онкогематологии в Германии. Врачи Воронежского онкогематологического центра Е.Б. Ситникова, Н.В. Брежнева, руководитель Центра Т.В. Степанова с коллегами из Москвы, Челябинска, Волгограда и Германии



А.Ф. Карелин, Т.В. Степанова, В.Д. Мацуева (заместитель главного врача по организационно-методической работе) и молодые стажеры из медицинского колледжа г. Хьюстон (США)



Рождение диагноза: заведующий отделением А.Ф. Карелин, научный руководитель центра Т.В. Степанова, врачи Н.В. Брежнева и Г.В. Трубникова

ОТ РЕДАКЦИИ



В ноябре 2015 г. мы отпраздновали очередную памятную дату – юбилей отделения детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» г. Санкт-Петербурга. В связи с этим, несмотря на «исторический» формат рубрики, мы публикуем фотоколлаж, посвященный этому событию. За ним скрывается большая история – история становления одной из лидирующих клиник в стране, где целью каждого специалиста является оказание помощи детям на самом высоком уровне! Поздравляем и желаем дальнейших успехов!

Отделение детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» г. Санкт-Петербурга было открыто в ноябре 1990 г. для организации лечения детей со злокачественными опухолями по современным интенсивным программам. Отделение было организовано в составе Центра трансплантации костного мозга под руководством профессора Б.В. Афанасьева. Целью нового отделения было внедрение в практику отечественного здравоохранения современных методов диагностики и лечения детей со злокачественными опухолями, так как результаты лечения детей в Санкт-Петербурге до этого времени были неудовлетворительными.

В отделении, которое располагает 35 койками, часть из которых боксированы, лечатся дети со всеми видами злокачественных опухолей. Внутри отделения функционирует блок интенсивной терапии и реанимации. Спецификой отделения является тот факт, что оно находится внутри больницы для взрослых пациентов, поэтому все необходимые педиатрические службы рас-

полагаются непосредственно в нем, как, например, детская хирургия, анестезиология и реанимация.

Все врачи нашего отделения проходили длительные стажировки в Германии, в клиниках детской онкологии и гематологии университетов Гамбурга, Мюнстера, Дюссельдорфа, Кельна и других немецких городов. Ряд врачей стажировались также в США (Госпиталь Св. Иуды в Мемфисе) и Англии. Знание современных подходов к лечению различных злокачественных опухолей и программ полихимиотерапии позволило внедрить современные методы лечения у детей в практику детских онкологов г. Санкт-Петербурга.

Благодаря нашей работе в сознании населения постепенно происходит изменение отношения к детям, больным онкологическими заболеваниями. Это больше не безнадежная ситуация, а в большинстве случаев вполне излечимый процесс при условии его адекватного финансирования. Благодаря авторитету и известности отделения к нам за помощью часто обращаются больные из других регионов России и ближнего зарубежья.



Отделение участвует в российских кооперированных мультицентровых исследованиях, является клинической базой кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (СПбГПМУ). Заведует кафедрой д.м.н., профессор М.Б. Белогурова.

Руководитель отделения – Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ.

Врачи отделения:

- Радулеску Галина Георгиевна, врач детский онколог высшей квалификационной категории;
- Викторovich Татьяна Дмитриевна, врач детский онколог высшей квалификационной категории;
- Чавпецова Эмилия Даниловна, врач детский онколог высшей квалификационной категории;
- Шац Людмила Игоревна, врач детский онколог первой квалификационной категории, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ;

- Силков Вячеслав Борисович, к.м.н., врач детский хирург высшей квалификационной категории, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ;

- Кириченко Марина Михайловна, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории;

- Кубит Владимир Ярославович, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории;

- Столбовская Яна Эдуардовна, врач анестезиолог-реаниматолог первой квалификационной категории;

- Аргунова Таисия Ивановна, врач анестезиолог-реаниматолог второй квалификационной категории;

- Пигарева Марина Николаевна, врач анестезиолог-реаниматолог;

- Таранова Анна Александровна, врач детский онколог;

- Кондратьев Глеб Валентинович, врач детский онколог, заведующий учебной частью кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ.

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА 2016 г.

ЯНВАРЬ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – г. Ульяновск
ФЕВРАЛЬ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – г. Томск 12–14 февраля – Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва). В рамках мероприятия состоятся симпозиумы по детской гематологии-онкологии и иммунологии, подготовленные силами ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО
МАРТ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – г. Иваново
АПРЕЛЬ	31 марта – 1 апреля – Научно-образовательный окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Сибирского федерального округа (г. Красноярск) 14–16 апреля – Конгресс гематологов России (г. Москва)
МАЙ	24–28 мая – 10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии – 2016 и VII Межрегиональное совещание НОДГО (г. Москва)
ИЮНЬ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – г. Самара
СЕНТЯБРЬ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – Кемеровская область
ОКТАБРЬ	Научно-образовательный окружной семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Центрального федерального округа (г. Воронеж) Совещание мультицентровой группы по изучению нейробластомы
НОЯБРЬ	Программа «Дальние регионы» – г. Барнаул Совещание мультицентровой группы по изучению острого лимфобластного лейкоза
ДЕКАБРЬ	Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» – г. Оренбург

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 подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Сцеодоспориоз

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 деметилирования 14α-остерола, опосредованного грибковым цитохромом Р450 – ключевого этапа биосинтеза эргостерола. Он *in vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp, включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. 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 ограничено чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Показания к применению:

- Инвазивный аспергиллёз;
- Кандидемия у пациентов без нейтропении;
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- Кандидоз пищевода;
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp, и *Fusarium* spp;
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или неэффективности к другим лекарственным средствам;
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммун-

ной системы, лимфоденов и нейтропенией, из группы высокого риска (реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные с рецидивом лейкоза).

- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания: Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата. Противопоказано одновременное применение Вифенда и следующих препаратов: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цисаприд, римонал или хинидин; сиромустин; вифендин; карбамазепин и дилантинол; действующие барбитураты (фенбарбитал); рифабутин; зовиракс в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоид спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой продырявленный (индуктор цитохрома Р450 и Р-гликопротеина).

Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изо-

малазазы, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек, эмеритридные нарушения, такие как гипокальциемия, гипонатриемия и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное удлинение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный прием препарата, 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, боль, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легки или умеренно выражены. Зрительные нарушения (затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотоблебы) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (токсический гепатит, печеночная недостаточность).

Взаимодействие с лекарственными препаратами. Вориконазол метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответственно повышение или снижение концентрации вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Galad, 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/Docs/ECIL%204%202011%20Pediatric%20Guidelines%20Fung%20and%20antifungals.pdf>) 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®. Регистрационные номера: П № 015539; П № 015540; ЛП-002080.



ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Эффективность, когда это особенно необходимо

