

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2016

Том 3
№ 1

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

Случай из практики

Памяти профессора Г. Шеллонга



10th
SIOP Asia
Congress

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



Фото к материалу из рубрики «От редакции»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ИРВИН 2 – ответственный взгляд на медицинское обеспечение страны

Компания ИРВИН 2 специализируется на обеспечении лекарственными средствами, медицинским оборудованием и изделиями медицинского назначения лечебно-профилактических и аптечных учреждений, осуществляя дистрибуцию на территории всей страны. Богатый опыт, безупречная репутация и высокая гибкость позволяют нам с 2001 г. всегда находиться в списке лидеров сегмента бюджетных и госпитальных продаж.

Мы поставляем лекарственные средства для нужд Министерства здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан. ИРВИН 2 принимает активное участие в реализации социально значимых государственных программ по профилактике и лечению различных заболеваний, включая высокочувствительные нозологии.

Благодаря длительным и прочным отношениям с ключевыми производителями мы сформировали максимально широкий ассортимент, способный удовлетворить любые нужды отрасли здравоохранения РФ. Мы всегда готовы предложить более 10 000 позиций из своей ассортиментной номенклатуры для обеспечения врачей наиболее эффективными и современными средствами терапии заболеваний любой сложности.

В свою очередь, наличие представительств в большинстве регионов и четко отлаженной логистической инфраструктуры позволяет ИРВИН 2 осуществлять полный цикл поставки жизненно важных, сложнейших препаратов с ювелирной точностью и жестким соблюдением стандартов хранения и транспортировки.

Компания ИРВИН 2 входит в состав группы компаний Фармэко – российского высокотехнологичного холдинга, осуществляющего деятельность во всех сегментах отрасли здравоохранения, от R&D наукоемких лекарственных средств до производства и продажи автоматизированных иммунологических анализаторов, оказывая свои услуги на всей территории РФ.

ГК Фармэко имеет современные производственные площадки, сертифицированные по GMP, используемые как для производства собственных лекарственных средств, так и для локализации производства и дальнейшего импортозамещения важнейших иностранных препаратов. Мы в полной мере осознаем необходимость конструктивного развития отечественной фармацевтической отрасли, в связи с чем прилагаем максимум усилий в реализации государственной программы Фарма 2020.

Подробнее ознакомиться с деятельностью ГК Фармэко можно на сайте www.pharmeco.ru

Россия, 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1, БЦ «Ньютон Плаза»

Тел. : +7 499 800 77 87, +7 495 725 44 68; e-mail: irwin2@irwin2.ru



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



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



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



Значительное снижение частоты возникновения инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами ³



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



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

Краткая инструкция по препарату Гамунакс®-С

(Иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически)

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

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

Петензии направлять по адресу: АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина д. 19, корпус 1.

Тел.: +7-495-956-79-37, факс.: +7-495-956-79-38. E-mail: info@rpharm.ru, safety@rpharm.ru

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



GRIFOLS

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.

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

Путь к увеличению выживаемости

Эвольтра
клофарабин



Для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей старше 1 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения по крайней мере двух предшествующих схем химиотерапии и при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии.

SANOFI ONCOLOGY

АО «Санофи Россия», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: 8 (495) 721-14-00, факс: 8 (495) 721-14-11 www.sanofi.ru

* ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000613/WC500031191.pdf (по состоянию 17 февраля 2016 г.)

² Jeha S., et al., J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1917-23.

Аспергиллёз

Фузариоз

Устойчивый к флуконазолу
инвазивный кандидоз

Кандидемия

у пациентов без нейтропении

Сцедоспориоз

Инвазивный аспергиллёз занимает 1-е место в структуре ИГИ* у детей с онкогематологическими заболеваниями¹

- Вифенд – уровень рекомендаций А1 при инвазивном аспергиллёзе у детей (ECIL 4 для педиатрических пациентов, 2012 г.)²
- Наличие у Вифенда инфузионной и пероральных форм предоставляет возможность проведения ступенчатой терапии (лиофилизат для в/в 200мг, суспензия 40мг/мл, таб. 200мг)³



*ИГИ - инвазивные грибковые инфекции

Краткая информация по применению препарата Вифенд®

Международное непатентованное название: вориконазол

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат системного применения
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием деметилирования 14α-стерола, опосредованного грибковым цитохромом P450 – ключевого этапа биосинтеза эргостерола. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *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. и *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Показания к применению:

- Инвазивный аспергиллёз;
- Кандидемия у пациентов без нейтропении;
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- Кандидоз пищевода;
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим лекарственным средствам;
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммун-

ной системы, лихорадкой 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 с следующими препаратами: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин; сирингус; рифампицин, карбамазепин и длительную действующую барбитурату (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренз в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); акарбамид; спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; заварной дрожжеванный (индуктор цитохрома P450 и P-glycoprotein).

Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Электронные нарушения, такие как гипотензия, гипотатения и гипотаксия, Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проритетическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT; кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Способ применения и дозы: назначение Вифенда следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь.

Взрослые и подростки от 12 лет до 18 лет: в первые сутки по 6 мг/кг каждые 12 часов (насыщающая доза), далее по 3-4 мг/кг каждые 12 ч (поддерживающая доза).
Дети от 2 до 12 лет и подростки от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг: в первые сутки 9 мг/кг 2 раза (насыщающая доза), далее по 8 мг/кг каждые 12 часов (поддерживающая доза).

Побочное действие: наиболее распространенными нежелательными реакциями являются зрительные нарушения, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легко или умеренно выражены. Зрительные нарушения (затуманенное зрение, изменение цветового зрения или фотобоязнь) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (печеночный гепатит, печеночная недостаточность).

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

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Gilad, Liora Kornreich, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1092–1097 2. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, 2012 (<http://www.ebm1.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20Guidelines%20Fung%20and%20antifungals.pdf>). 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®. Регистрационные номера: П № 015539; П № 015540; ЛП-002080.



000 «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

ВИФЕНД®
(вориконазол)

WRU04VF14006

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.



ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель 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)

1 ТОМ 3
'16

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

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

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2016

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: 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.
2016. Том 3. № 1. 1—76.

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, заведующий отделом неонатальной гематологии и онкологии 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., директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины (ВШМЭМ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель 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, директор Департамента инновационного развития и научного проектирования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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 Янкович, 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)

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

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

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

Afanasyev 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, Head of Department of Neonatal Hematology and Oncology 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, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (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, Director of the Department of Innovational Development and Scientific Projects of 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, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ	8
--------------------------	---

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Александр Григорьевич Румянцев — почетный профессор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России	13
26 ноября — день рождения благотворительного фонда «Подари жизнь»	13
НОДГО — ассоциированный член UICC	13
Школа «Детская гематология-онкология: вызов XXI века на стыке медицины, общества и экономики» стала лучшей Школой Первого медицинского канала	14
В январе 2016 г. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отпраздновал свое 25-летие!	14
Делегация ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО посетила Кубу	15
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» во Владимире	15
Проект благотворительного фонда «Подари жизнь» «Паллиативная помощь детям в регионах»	17
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Орле: молодые лидеры	17
IV Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи	18

ПОСТЕР

Официальное объявление о IX съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии	19
Официальное объявление о Конгрессе SIOP Asia	20

ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Федеральные клинические рекомендации	22
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Е.В. Скоробогатова, К.И. Киргизов, Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман, Ю.В. Скворцова, Е.А. Пристанкова, Г.А. Новичкова, М.А. Масчан, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев</i> Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Фанкони: опыт РДКБ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	23
<i>А.В. Пшонкин, Ю.В. Румянцева, Д.В. Литвинов, А.Ф. Карелин, Э.Г. Бойченко, С.Н. Лагойко, О.И. Быданов, Л.И. Жарикова, О.В. Алейникова, Е.С. Тютикова, М.А. Дигоева, О.Р. Аракаев, О.В. Стренева, А.В. Шамардина, Г.Р. Шарапова, Н.В. Мякова, Н.И. Пономарева, Л.А. Хачатрян, К.Л. Кондратчик, Е.Г. Мансурова, Л.М. Минкина, Ю.В. Ольшанская, Н.Б. Юдина, И.Э. Гербек, А.П. Шапочник, А.И. Карачунский</i> Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва—Берлин ...	35
<i>М.О. Попова, К.А. Екушов, О.В. Айзсилниекс, А.Г. Волкова, О.Н. Пинегина, С.М. Игнатьева, О.А. Слесарчук, М.Д. Владовская, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Климко, Б.В. Афанасьев</i> Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых	44
<i>А.Ю. Щербина</i> Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии	52

FROM EDITION	8
---------------------------	---

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

Alexander G. Rumyantsev – Professor Emeritus of the Scientific Center of Children's Health	13
November 26 – The day of the birth of the charity fund “Give Life”	13
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists – associate member of the UICC	13
School “Pediatric hematology-oncology: the challenge of the XXI century at the crossroads of medicine, society and the economy” has become the best School of the First Health Channel	14
In January 2016 Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev celebrated its 25 th anniversary	14
The delegation of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev and National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists visited Cuba	15
Academic workshop in Vladimir on the “Far Regions” program	15
“Give Life” charity fund project “Palliative care for children in the regions”	17
Academic workshop in Orel on the “Far Regions” program: young leaders	17
IV Interdisciplinary Congress on Diseases of the Head and Neck	18

POSTER

Announcement of the IX Congress of Oncologists and Radiologists of CIA & Eurasia	19
Announcement of the 10 th SIOP Asia Congressoperation	20

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT'S OPINION

Federal guidelines	22
--------------------------	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

<i>E.V. Skorobogatova, K.I. Kirgizov, D.N. Balashov, P.E. Trakhtman, Yu.V. Skvortsova, E.A. Pristanskova, G.A. Novichkova, M.A. Maschan, A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev</i> Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: the experience of the Russian Children's Clinical Hospital and the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology	23
<i>A.V. Pshonkin, Yu.V. Rumyantseva, D.V. Litvinov, A.F. Karelin, E.G. Boychenko, S.N. Lagoyko, O.I. Bydanov, L.I. Zharikova, O.V. Aleynikova, Ye.S. Tyutikova, M.A. Digoeva, O.R. Arakaev, O.V. Strenева, A.V. Shamardina, G.R. Sharapova, N.V. Myakova, N.I. Ponomareva, L.A. Khachatryan, K.L. Kondratchik, Ye.G. Mansurova, L.M. Minkina, Yu.V. Olshanskaya, N.B. Yudina, I.E. Gerbek, A.P. Shapochnik, A.I. Karachunskiy</i> Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin	35

*Е.С. Васильева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Р.А. Моисеенко, А.Ю. Усычкина,
Г.М. Муфтахова, М.В. Телешова, Д.В. Шевцов, С.Р. Варфоломеева, Д.В. Литвинов*

**Результаты исследования фактического питания детей с онкологическими заболеваниями
на этапе интенсивной полихимиотерапии 59**

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

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

**Современные тенденции в лечении ретинобластомы (по материалам образовательных
лекций на Конгрессе SIOP–2015, Кейптаун, ЮАР, 8–11 октября 2015 г.) 64**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Д.Ю. Качанов, А.М. Митрофанова, А.П. Щербаков, Т.В. Шаманская,
Н.Н. Меркулов, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева*

**Перилобарные остатки нефрогенной стромы гиперпластического типа левой почки:
трудности дифференциальной диагностики с нефробластомой 67**

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ И ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

С.А. Кулева

Накануне юбилея... (50 лет борьбы с детским раком) 70

НАША ИСТОРИЯ

Памяти Учителя и друга. 72

*M.O. Popova, K.A. Ekushov, O.V. Ayzsilnieks, A.G. Volkova, O.N. Pinegina,
S.M. Ignatieva, O.A. Slesarchuk, M.D. Vladovskaya, S.N. Bondarenko,
L.S. Zubarovskaya, N.N. Klimko, B.V. Afanasyev*

Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults 44

A.Yu. Shcherbina

Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems 52

*Ye.S. Vasilieva, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, R.A. Moiseenko, A.Yu. Usychkina,
G.M. Muftakhova, M.V. Teleshova, D.V. Shevtsov, S.R. Varfolomeeva, D.V. Litvinov*

**The results of the study of actual nutrition of children with cancer at the stage
of intensive chemotherapy 59**

PROBLEMS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

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

**Current trends in the treatment of neuroblastoma (Based on educational lectures
at the Congress of SIOP–2015, Cape Town, South Africa, 8–11 October 2015) 64**

CASE STUDY

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

Hyperplastic perilobal nephrogenic rests of the left kidney: the difficulty of differential diagnosis 67

REGIONAL PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY CENTERS AND DEPARTMENTS

S.A. Kulyova

On the eve of the anniversary of ... (50 years childhood cancer) 70

OUR HISTORY

Memorial Teacher and friend 72

ОТ РЕДАКЦИИ



15 января 2016 г. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева исполнилось 25 лет. Мы попросили первых сотрудников тогда еще Научно-исследовательского института детской гематологии (НИИ ДГ) вспомнить 1991 г. и ответить на вопросы об открытии Института детской гематологии.

Вот на какие вопросы отвечали наши респонденты:

1. Почему Вы приняли решение начать работу в НИИ ДГ?
2. Какие самые запоминающиеся моменты работы Вы можете вспомнить?
3. Пожелания Центру на будущее.

Александр Григорьевич Румянцев — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

1. Стать гематологом я решил в студенчестве, пораженный самоотверженной работой врачей (из которых сейчас жива только заведующая первым в стране отделением гематологии проф. Лидия Алексеевна Махонина), лечивших смертельно больных детей... Я принял это решение и двигался в этом направлении в течение всей жизни. Когда в 1987 г. я стал заведующим кафедрой поликлинической педиатрии во Втором медицинском институте, формально мои профессиональные интересы перешли в другие области медицины. И чтобы продолжать главное и любимое свое дело, я решил, что наступило время организовать Институт детской гематологии. К пословице «Умный в гору не пойдет...» у меня всегда было личное отношение.

2. Понимаю, что каждый день этой двадцатипятилетней работы директором Института был особенным. Помню все предшествующие созданию Института встречи и разговоры, как принимали решение вступать в эту историю мои сподвижники, чьи впе-

чатления вы прочтете здесь же. Как всех нас переполняли эмоции, когда подписывались документы о создании НИИ ДГ и об открытии Центра имени Димы Рогачева. И историческую Школу в Поленово, где западные коллеги подробно и откровенно рассказывали о своей работе, и после которой пригласили наших докторов на стажировку. И как, применив новые протоколы лечения, мы увеличили в 10 раз число выздоравливающих пациентов. И другие достижения, и беды, и дни, проведенные на стройке Центра...

А счастлив я своими учениками. Это, примерно, 200 ученых и врачей, 70 из них — доктора наук. Горд их успехами и уверен, что широкий круг моих учеников и последователей — в разных направлениях — продолжат дело, которому я посвятил жизнь.

3. Желаю всем, кто будет продолжать работать в Центре, сохранить чувство свободы и чувство локтя. Не конкурировать друг с другом, а поддерживать. Не отчаиваться, не бояться ошибок — это неправда, что можно научиться на ошибках других. Много и честно работать. И помнить главное: можно сделать все!



Открытие отделения ТКМ с участием М.С. Рогачева



Обсуждение в отделении ТКМ

Алексей Александрович Масчан — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

1. Я работаю в Центре с первого дня и был одним из семи человек, с которых этот Центр начался. Поэтому вопрос о том, как принял решение работать в Центре, звучит примерно так же, как если бы меня спросили, как я решил родиться.

2. Самые запоминающиеся моменты были в 1991 г., когда во время путча почти все сотрудники пошли на баррикады к Белому дому, а Александр Григорьевич Румянцев, которого не было в Москве, по возвращении собрал всех, поблагодарил и поздравил с победой. Конечно, помнятся и трудные 90-е годы, когда мы, несмотря на страшные трудности, нищету и притеснения, сделали колоссальный рывок, ставший основой для того, чтобы претендовать на строительство собственного здания. Всегда будем помнить и визит президента России В.В. Путина в августе 2005 г., после которого и началась настоящая история Центра.

3. Пожелание — только одно. Не скрувиться и не стать такими же, как все. Помнить, что единственная цель и мечта детского гематолога-онколога — вылечить каждого пациента. И сделать это так, чтобы ни сам ребенок, ни его семья не чувствовали ни физической, ни душевной боли.

Елена Владимировна Самочатова — д.м.н., профессор, заведующая отделом клинических исследований ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Нельзя сказать, что НИИ ДГ возник на пустом месте. В СССР были довольно сильные коллективы, занимающиеся проблемами гематологии, даже академического уровня. Были и детские гематологи, и отделения детской гематологии — не только в Москве и Ленинграде, но и в областных больницах. Гематологию преподавали на кафедрах педиатрии. Была школа с хорошими учителями-практиками и даже учеными. Но они всегда находились в тени мощной терапевти-

ческой школы, воспринимались со снисходительной улыбкой. И мало кто искренне верил, что в ведущих университетских педиатрических клиниках Европы и США уже в 70-е годы XX века научились лечить именно детский острый лимфобластный лейкоз с вероятностью долгосрочной выживаемости до 50–70 %, ведь в нашей великой стране гордились показателями 5–7 %. Заболевших детей всеми силами старались отправить в зарубежные клиники. Страна была закрыта для современных знаний — иммунологии, генетики, современных технологий. И ведь выезжали руководители нашей медицины в ведущие зарубежные клиники, но как будто ничего не замечали, да и не могли понять происходящего — без знания языков, зараженные советской идеологией боязни открытых откровенных контактов. И тут подоспели коренные изменения в мире, в нашу страну пришла перестройка. Это было время великих перемен, когда рушились устои, ломались косные установки, перестали действовать глупые запреты и устаревшие правила. Появилась возможность контактировать с коллегами по всему миру, учиться, перенимать опыт. И мечта объединить разрозненных энтузиастов вокруг идеи создания единого коллектива единомышленников стала реальностью. Был создан именно Институт, ведь любое научное учреждение, работавшее в едином научном поле, в СССР гордо именовалось Институт. Несмотря на то, что среди тех, кто числил себя детским гематологом, были даже академики, идею создания НИИ ДГ воплотил в жизнь Александр Григорьевич Румянцев, известный педиатр, преданный гематологии, но не первый среди многих. В то, что сумел сделать Александр Григорьевич, трудно сейчас поверить. НИИ ДГ был создан, не имея своего помещения. Специалистов, именовавшихся детскими гематологами, тоже не было. Как ни парадоксально, таких специалистов нет и до сих пор! Нет такой медицинской специальности в понимании бюрократов от медицины. Несмотря на то, что центры детской гематологии заслужили извест-



Визит Р.М. Горбачевой в клинику



Сотрудники Центра с Г. Хенце на международной конференции

ность и уважение в мире, людям, посвятившим всю свою энергию, силы и знания работе именно с детьми, называться детскими специалистами не дано права. Это — к слову! — отрывка прошлых бесполезных споров, в которых победили малозначительные для общего славного дела начальники.

Я была одной из семи штатных единиц, составивших первичный коллектив НИИ ДГ. Это то, чем я горжусь. Даже ни тени сомнения не было, когда Александр Григорьевич позвал меня в эту дорогу и предложил стать своим заместителем — называлось это «по клинике», а на самом деле (в начале пути) — по всем вопросам. Людей было мало, но проблем много. Были события: Чернобыль и Спитак, штурм Белого дома и развал Советского Союза. И дети с тяжелыми заболеваниями, которые невозможно было толком ни диагностировать, ни лечить, и не было нормальных нужных лекарств и оборудования. Но были друзья, приезжали специалисты из разных стран, появилась возможность действовать и в стремительном темпе создавать новые структуры и лечить, спасать и опять лечить. Мы все вместе узнавали гематологию. Шла перестройка. Исчезли преграды...

Александр Григорьевич Румянцев — конечно, человек неординарный, светлого толка, замечательный врач, смелый человек и прирожденный лидер. Конечно, он немного авантюрист, но мы верили в него. Он умел чувствовать время и увлекал своими идеями даже оппонентов. Доказывал необходимость решения важных проблем, убеждал, пробивал... Ведь многие его идеи казались немыслимыми, например — организовать отделение трансплантации костного мозга — опять без специального помещения, без денег, оборудования и специалистов. Иностранные корифеи детской онкогематологии считали нас сумасшедшими, убеждали — научитесь сначала нормально лечить самые частые болезни системы крови у детей и т. д. Но отделение стало реальностью, в этой «школе» мастерства была подготовлена многочисленная плеяда специалистов для всей страны. В отделениях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ проводят сейчас более 300 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в год, включая самые сложные виды этой высокотехнологичной помощи. Вот тебе и «авантюра»! Сколько же больных было спасено за эти годы!

Мы работали вместе, понимали друг друга, не было конфликтов по мелочам, зависти. Ездили по стране и за рубеж — учились и учили. Возникла общность интересов и коллектив преданных делу людей — способных, мало пока знающих, но не боящихся ответственности взяться за новое дело, обучающихся постоянно. Я была самая «взрослая», остальные назывались — «мальчики». Но очень способные и неординарные. Для меня не было ощущения разницы восприятия и это одно из лучших воспоминаний тех

лет. Теперь многие наши коллеги давно доктора наук, профессора... и отличные врачи. Могу с гордостью сказать, что была знакома с нашими коллегами практически во всех регионах страны. Это замечательные светлые люди. Конечно, были трудности, встречались просто глупые, да и непорядочные люди, но это даже и не очень вспоминается. Было и прошло. Они не смогли помешать настолько, чтобы остановить мощный процесс развития.

И сейчас, по прошествии многих лет, оглядываясь на длинный, но такой звонкий путь, я желаю нашему Центру сохранить это ощущение общего дела — честное отношение к профессии и уважение к соратникам. Когда-то нас было семеро, теперь — даже не знаю сколько. Много новых людей, молодых и способных, даже талантливые есть. Но пусть и дальше это будет сообщество единомышленников, людей, которые не забывают, что им довелось служить удивительному делу и продолжать его, несмотря на трудные времена, которые опять нас настигают... Это не про отсутствие проблем и недостатков, а про то, что когда кажется, что все идет не так, как этого ждали, желаю чтобы хватило сил и умения продолжать максимально хорошо делать свое дело в том месте и в то время, в котором ты оказался — ради наших больных.



Дружный коллектив



Первая премия «Призвание», полученная Центром в 2003 г.

Людмила Васильевна Байдун — к.м.н., заведующая цитологической лабораторией РДКБ.

1. Когда мы перешли из Морозовской больницы на базу РДКБ, НИИ ДГ еще не было. Был вновь организованный детский отдел ВГНЦ. Но мечта А.Г. Румянцева об Институте уже была. Мы присоединились к этой мечте, потому что открывалась перспектива новой интересной работы, появлялась возможность познания впечатляющих достижений мировой гематологии и приобщения к ним. У нас ничего для этого не было, но идея развития всегда привлекает.

2. Таких моментов много. Очень хорошо помню день, когда О.И. Крыжановский с несколькими листочками в руке (это была журнальная статья) радостно сообщает, что он наконец-то нашел BFM-протокол, и мы можем начинать... Через несколько месяцев в ординаторскую заходит Е.В. Самочатова с большим томом BFM-протокола, привезенным из Мюнстера,

и говорит: «Вот теперь начинаем...». Помню А.И. Карачунского, который всех подряд останавливает в коридоре и с гордостью предлагает посмотреть и даже потрогать резервуар Оммаи у гуляющих в коридоре детей с нейрорецидивами. Помню исторический день открытия отделения трансплантации и многое, многое другое...

3. Главное пожелание — попутного ветра в ваши паруса! Новых научных достижений и новых, поистине драгоценных успехов в лечении маленьких пациентов! Здоровья, счастья и благополучия дружному коллективу ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева!

Елена Борисовна Владимирская — д.м.н., профессор.

1. Моя совместная работа с А.Г. Румянцевым началась до создания НИИ ДГ. В 1989 г. Александр Григорьевич возглавил вновь образованный (в составе НИИ гематологии и переливания крови) детский отдел. Я приняла его предложение организовать и возглавить научную лабораторию в составе этого отдела.

2. Запоминающихся моментов было много. Остановлюсь на первом из них. Если не ошибаюсь, это было в 1990 г., первая Международная школа по детской гематологии, на которую мы пригласили ведущих детских гематологов Запада, с которыми познакомились за год до этого на симпозиуме в Германии. Было романтическое время горбачевской перестройки и многие западные ученые стремились безвозмездно помочь нам организовать современное лечение детей с болезнями крови. Особенностью этой Школы было и то, что мы проводили ее зимой в замечательном месте — Музее-усадьбе В.Д. Поленова под Москвой. Принимал нас директор музея Федор Дмитриевич Поленов, внук художника, близкий друг моего мужа, в прошлом тоже морской офицер. Федор Дмитриевич и в дальнейшем



Коллектив Центра в 2011 г.



На строительстве нового здания Центра — декабрь 2008 г.

помогал нашему Институту. Через несколько лет, будучи председателем комиссии по культуре Верховного Совета РСФСР, он всеми силами способствовал получению нами у российского правительства 1 млн долларов на строительство немецкими специалистами отделения по пересадке костного мозга (решение о финансировании было принято Совмином СССР непосредственно перед распадом Советского Союза).

3. Желаю Центру и в дальнейшем укреплять и развивать сотрудничество с ведущими западными клини-



В.В. Путин знакомится с оборудованием Центра

ками. Желаю также стать основным центром по фундаментальным исследованиям в области гематологии, онкологии и иммунологии в России.

Нина Васильевна Замараева — д.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии РДКБ.

1. Я пришла в группу Александра Григорьевича Румянцева вместе с Еленой Борисовной Владимирской из НИИ педиатрии АМН в 1987 г., еще до создания НИИ ДГ. Это был вновь созданный детский отдел Гематологического научного центра, который и возглавлял Александр Григорьевич, а в 1991 г. отдел был трансформирован в НИИ ДГ. Почему приняла решение — не секрет. Как Александр Григорьевич, так и Елена Борисовна могут увлечь своими идеями, а в то время тем более, ведь это была идея создания Института именно детской гематологии, в основе которой лежали теоретические вопросы и новый современный подход к лечению.

2. Запоминающихся моментов работы было много, но основным стала первая Международная школа по детской гематологии в Поленово, о которой вы уже много слышали. Это был прорыв из рутины и возможность получить новые знания.

3. Пожелания — не растратить в повседневной работе интерес к новым идеям и направлениям в детской гематологии.

Александр Григорьевич Румянцев – почетный профессор ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России



Генеральному директору ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и президенту НОДГО академику РАН А.Г. Румянцеву на торжественном заседании ученого совета ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (НЦЗД), посвященного 252-летию основания Центра, была вручена грамота «Почетный профессор НЦЗД».

В рамках заседания 12 ноября 2015 г. Александр Григорьевич прочел лекцию о современных тенденциях в развитии детской гематологии-онкологии и иммунологии в России и мире.

26 ноября – день рождения благотворительного фонда «Подари жизнь»

26 ноября 2015 г. фонд «Подари жизнь» отметил свой день рождения! Ему исполнилось 9 лет!

НОДГО поздравляет наших друзей и партнеров в лице Фонда, который уже долгие годы помогает не только отдельным пациентам, но и вкладывает большие средства и силы в научно-клинические, образовательные и другие проекты, направленные на помощь детям!



НОДГО – ассоциированный член UICC

Мы рады сообщить, что в ноябре 2015 г. НОДГО стало ассоциированным членом Международной лиги по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC). Это ведущая в мире организация по глобальному изучению онкологических заболеваний, которая ведет свою историю с 1933 г. Сегодня президентом UICC является проф. Тезер Кутлук, который совсем недавно посещал ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где с президентом НОДГО академиком РАН А.Г. Румянцевым обсуждал вопрос подготовки Конгресса SIOP Asia – 2016.

Благодаря вступлению в UICC для НОДГО открываются новые возможности по совместным научным и образовательным программам. Одним из аспектов взаимодействия станет участие представителей UICC в Конгрессе SIOP Asia – 2016 в Москве. С другой стороны, НОДГО совместно с UICC организует специальный симпозиум по детской онкологии на Мировом противораковом конгрессе (World Cancer Congress, WCC) в 2016 г. в Париже. Впервые на таком крупном форуме в качестве организаторов и докладчиков выступят специалисты из России.

Цель нашей совместной работы одна – чтобы все дети с гематологическими и онкологическими заболеваниями выздоравливали!



На фото (слева направо): к.м.н. К.И. Киргизов, президент UICC
проф. Тезер Кутлук, академик РАН А.Г. Румянцев

Школа «Детская гематология-онкология: вызов XXI века на стыке медицины, общества и экономики» стала лучшей Школой Первого медицинского канала

Совместный проект ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО — Школа «Детская гематология-онкология: вызов XXI века на стыке медицины, общества и экономики» стала лучшей Школой Первого медицинского канала, о чем было объявлено на вручении ежегодной премии «Лучший лектор — 2015», которое состоялось 17 декабря 2015 г. Торжественную награду получил руководитель Школы — академик РАН А.Г. Румянцев. Дипломами лучших лекторов были награждены к.м.н. Д.Ю. Качанов и проф.

А.И. Карачунский. Необходимо отметить, что в голосовании на сайте Первого медицинского канала абсолютную победу одержал Д.Ю. Качанов, что говорит о большом интересе к нашей Школе и высоком профессиональном уровне наших коллег. Среди лидеров голосования были д.м.н. М.А. Масчан, к.м.н. К.В. Добренков, к.м.н. К.И. Киргизов и другие сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Спасибо всем, кто поддерживает нас и принимает активное участие в трансляциях.



НОДГО @ онлайн

Архив лекций Школы по детской гематологии-онкологии и онлайн-трансляции вы можете увидеть на портале Первого медицинского канала 1med.tv.

В январе 2016 г. ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отпраздновал свое 25-летие!

Центр (в те годы НИИ детской гематологии) был учрежден 14 января 1991 г. приказом Министерства здравоохранения.

По этому случаю 15 января 2016 г. состоялось торжественное заседание, посвященное юбилею, в котором приняли участие министр здравоохранения В.И. Скворцова, представители Министерства здравоохранения, проф. Л.М. Рошаль, проф. В.Г. Савченко и многие другие.

На заседании проходило вручение наград, коллеги принимали поздравления. По окончании торжественной части состоялся концерт арт-группы «Хор Турецкого».



НОДГО @ онлайн

Видеозапись торжественного заседания вы можете найти на канале «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в сети YouTube.

Делегация ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО посетила Кубу

Делегация ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством генерального директора Центра академика РАН А.Г. Румянцева 16–22 января 2016 г. посетила Республику Кубу с официальным визитом. В рамках программы сотрудники нашего Центра прочли лекции, провели переговоры о сотрудничестве и посетили учреждения, принимающие участие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также научные институты.

В делегацию ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева вошли проф. Алексей Александрович Масчан, проф. Александр Исаакович Карачунский, проф. Светлана Рафаэлевна Варфоломеева и проф. Анна Юрьевна Щербина.

Во время официального визита сотрудники Центра посетили Институт молекулярной иммунологии.

По его результатам были подписаны соглашения о сотрудничестве. Также коллеги из Кубы примут участие в Конгрессе SIOP Asia – 2016, который состоится в Москве 25–28 мая.



Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» во Владимире

19–20 ноября 2015 г. во Владимире состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов областного здравоохранения. Мероприятие прошло на базе Областной детской больницы г. Владимира. В организации семинара принимали участие Департамент здравоохранения области, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

Владимирская область является одним из крупнейших регионов Центрального федерального округа, где численность детского населения составляет около 200 000 человек. Помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается в Областной детской больнице (главный врач — С.А. Макарова, заместитель главного врача — Н.А. Гунько) в отделении педиатрии (заведующая отделением — Н.В. Малинкина), на базе которого развернуты специализированные койки. Курирует работу Департамент здравоохранения области (директор — А.В. Кирюхин, заместитель директора — Ю.В. Арсенина).

В мероприятии приняли участие более 100 делегатов из Владимирской области. Необходимо отметить, что семинар привлек внимание не только гематологов-онкологов и педиатров, но и других специалистов, принимающих участие в лечении детских гематологических и онкологических заболеваний. В актовом зале Областной детской больницы собрались коллеги из различных учреждений города и области.

Традиционно семинар объединил ведущих лекторов в области детской гематологии-онкологии и представителей благотворительных фондов «Подари жизнь» и «Детский паллиатив». Открыли мероприятие представители Департамента здравоохранения Владимирской области — Ю.В. Арсенина, Областной детской больницы — Н.А. Гунько и Н.В. Малинкина, фонда «Подари жизнь» — Е.А. Парицкая, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева — проф. С.Р. Варфоломеева.

Семинар открыла лекция проф. С.Р. Варфоломеевой по педиатрической поддержке в гематологии-онкологии. Далее состоялись лекции по терапии хронической боли у детей (к.м.н. А.В. Пшонкин) и по организационным особенностям трансплантации ге-



мопоэтических стволовых клеток у детей (к.м.н. К.И. Киргизов).

После перерыва состоялись лекции проф. А.И. Карачунского, посвященные опухолям костей и центральной нервной системы (ЦНС) у детей. К.м.н. С.С. Озеров представил аспекты хирургического лечения опухолей ЦНС. Завершился день круглым столом по нутритивной поддержке.

В завершении 2-го рабочего дня состоялась совместная пресс-конференция с представителями СМИ, в которой принял участие и директор Департамента здравоохранения региона А.В. Кирюхин.

Проведение подобных пресс-конференций является важной частью нашей работы, ведь детский рак — проблема не только медицинская, а медико-социальная,

и рассказать общественности о реальном положении дел, значит помочь в преодолении важной проблемы — страхе перед онкологическим заболеванием.

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 оказываемой медицинской помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями во Владимирской области. Наша цель неизменна — одинаково качественная помощь детям на всей территории Российской Федерации.



**Комментарий заведующего
отделением дневного
стационара ФНКЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
Алексея Вадимовича
Пшонкина:**

«Благодаря предоставленной возможности обсудить проблемы ведения болевого синдрома у детей с онкологическими заболеваниями, требующих паллиативной помощи, в рамках программы «Дальние регионы», удалось, как мне кажется, решить несколько проблем.

1. Рассказать педиатрам г. Владимира об особенностях боли в детской онкологии, про современные подходы терапии этого тягостного симптома, от контроля которого в основном зависит качество жизни ребенка в терминальном периоде.

2. Проконсультировать маленьких пациентов, скорректировать проводимую анальгетическую терапию и дать рекомендации по их дальнейшему ведению.

Понимая все проблемы ведения данной тяжелой категории детей, была создана паллиативная выездная служба помощи детям в регионах с онкологическими заболеваниями благотворительного фонда «Подари жизнь». В рамках лекционной части программы «Дальние регионы» было рассказано о взаимодействии службы с врачами на местах, где лечится ребенок. Как правило, дети с онкологическими заболеваниями, требующие паллиативной помощи, в терминальном периоде обслуживаются участковыми педиатрами, для которых этот ребенок может быть первым в их медицинском стаже. Врачи-специалисты данной программы (по основному месту работы — врачи клинических отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) оказывают всю необходимую консультативную помощь педиатрам, впервые столкнувшимся с онкологическим пациентом».

Проект благотворительного фонда «Подари жизнь» «Паллиативная помощь детям в регионах»

Организация паллиативной поддержки для пациентов с онкологическими заболеваниями от 0 до 25 лет. Содействие становлению системы паллиативной помощи в регионах России.

Консультирование медиков в регионах России по всем вопросам, связанным с лечением паллиативных пациентов:

- взаимодействие с родителями паллиативных пациентов;
- болевой синдром и иные тяжелые симптомы заболевания.

Консультирование родителей паллиативных пациентов по всем вопросам, связанным с тяжелыми симптомами заболевания по телефону, при необходимости выезды к ребенку для совместного с врачами по месту жительства осмотра больного.

Консультирование некоммерческих организаций по вопросам, связанным с организацией паллиативной поддержки пациентов на местах.

Руководитель проекта — Алла Ильинична Кинчикова
Тел.: +7 (926) 117-02-17, e-mail: allaki57@gmail.com

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Орле: молодые лидеры

21–22 декабря 2015 г. в городе Орле состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов областного здравоохранения. Семинар проходил на базе Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи детям им. З.И. Круглой. В его организации принимали участие Департамент здравоохранения области, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, Медицинский институт Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева (ОГУ) и благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

В Орловской области помощь детскому населению с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается в Научно-клиническом многопрофильном центре медицинской помощи детям им. З.И. Круглой (главный врач — к.м.н. А.И. Медведев) в отделении онкологии, гематологии и аллергоиммунологии (зав. отделением — И.В. Фисюн). Это молодое отделение демонстрирует высокие результаты работы. Большая поддержка его работе оказывается Департа-

ментом здравоохранения области (директор — А.А. Лялюхин) и Медицинским институтом ОГУ (директор — И.А. Снимщикова).

В семинаре приняли участие более 100 делегатов со всей Орловской области. В первый день мероприятия состоялись лекции проф. Г.А. Новичковой, проф. А.И. Карачунского, проф. С.Р. Варфоломеевой, к.м.н. Н.С. Грачёва, А.В. Пшонкина, к.м.н. К.И. Киргизова. Во 2-й день семинара были прочитаны лекции проф. Н.С. Сметаниной, проф. А.Ю. Щербины, д.м.н. Н.В. Мяковой, д.м.н. Э.В. Кумировой. После лекций состоялась консультация пациентов, ряд из которых были приглашены на госпитализацию в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Проведенный семинар позволил улучшить качество оказываемой помощи детям с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями в Орловской области, наша цель неизменна — одинаково качественная помощь детям на всей территории Российской Федерации.





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

«Президент нашего Общества — Александр Григорьевич Румянцев — не раз говорил о том, что одним из ключевых моментов в улучшении результатов лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями является то, что в России удалось организовать сеть центров и отделений детской гематологии-онко-

гии. Но в нашей области работы ничего невозможно без сплоченных действий команды единомышленников и большого энтузиазма лидеров. Такими лидерами в Орловской области являются главный врач Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи детям им. З.И. Круглой Алексей Игоревич Медведев и заведующий отделением онкологии, гематологии и аллергоиммунологии Иван Владимирович Фисюн. Мы видим, как развивается этот Центр, как внедряются новые методы терапии, как продолжает улучшаться служба. Но и коллектив отделения вызывает большое уважение — например, среди сотрудников есть специалист по детям раннего возраста, что дает возможность оказывать помощь самым маленьким пациентам. А также многие другие прекрасные врачи, среди которых есть и коллеги, вынужденно уехавшие из Донецка и продолжившие карьеру в Орле.»

IV Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи

25–27 мая 2016 г. в Москве состоится IV Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи. В рамках конгресса будут освещены темы в области лечения и диагностики заболеваний органов головы и шеи.

Ключевые темы конгресса: онкология, нейрохирургия, офтальмология, реконструктивная и пластическая хирургия, челюстно-лицевая хирургия, оториноларингология, лучевая диагностика, радиотерапия, стоматология, дерматология, эндокринология, регенеративная медицина, морфология, анестезиология, сопроводительная терапия.

Целевой аудиторией конгресса являются все специалисты, работающие с заболеваниями головы и шеи:

хирурги, онкологи, оториноларингологи, стоматологи, нейрохирурги, сосудистые хирурги, челюстно-лицевые хирурги, эндокринологи, фониатры, пластические хирурги, неврологи, офтальмологи, дерматологи, диетологи, медицинские сестры.

В рамках конгресса будет проводиться конкурс молодых ученых.

Ключевые даты: начало регистрации с 15 декабря 2015 г., прием тезисов до 1 апреля 2016 г.

Официальные языки конгресса — русский и английский.

Место проведения: ул. Большая Пироговская, дом 6, строение 1.

www.headandneck2016.ru



IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

25-27 МАЯ 2016, МОСКВА Первый МГМУ имени И. М. Сеченова

WWW.HEADANDNECK2016.RU



IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

15-17 ИЮНЯ, 2016 ГОДА
МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ
www.cis-oncology2016.org



**РНПЦ ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА**

АДИОР

Ассоциация Директоров
Центров и Институтов Онкологии
и Рентгенорадиологии
стран СНГ и Евразии

Приглашаем вас принять участие в IX съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (секция «Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии»), который будет проходить 15–17 июня 2016 г. в городе Минске (Республика Беларусь). В рамках работы секции планируется обсуждение вопросов по следующим темам:

1. Молекулярно-биологические аспекты, прогностические факторы и эффективность терапии лейкозов, лимфом, нейробластом, остеосарком и других онкологических заболеваний у детей.
2. Органосохранная терапия при онкологических заболеваниях у детей.
3. Актуальные вопросы ТГСК у детей с онкогематологической патологией.
4. Сепсис у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Подробная информация на сайте www.cis-oncology2016.org

Контактные телефоны: +375-017-265-42-22 (приемная),

+375-017-265-40-68 (Углова Татьяна Алексеевна)

E-mail: druglova@mail.ru (Углова Татьяна Алексеевна)

10^й КОНГРЕСС

АЗИАТСКОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ
МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

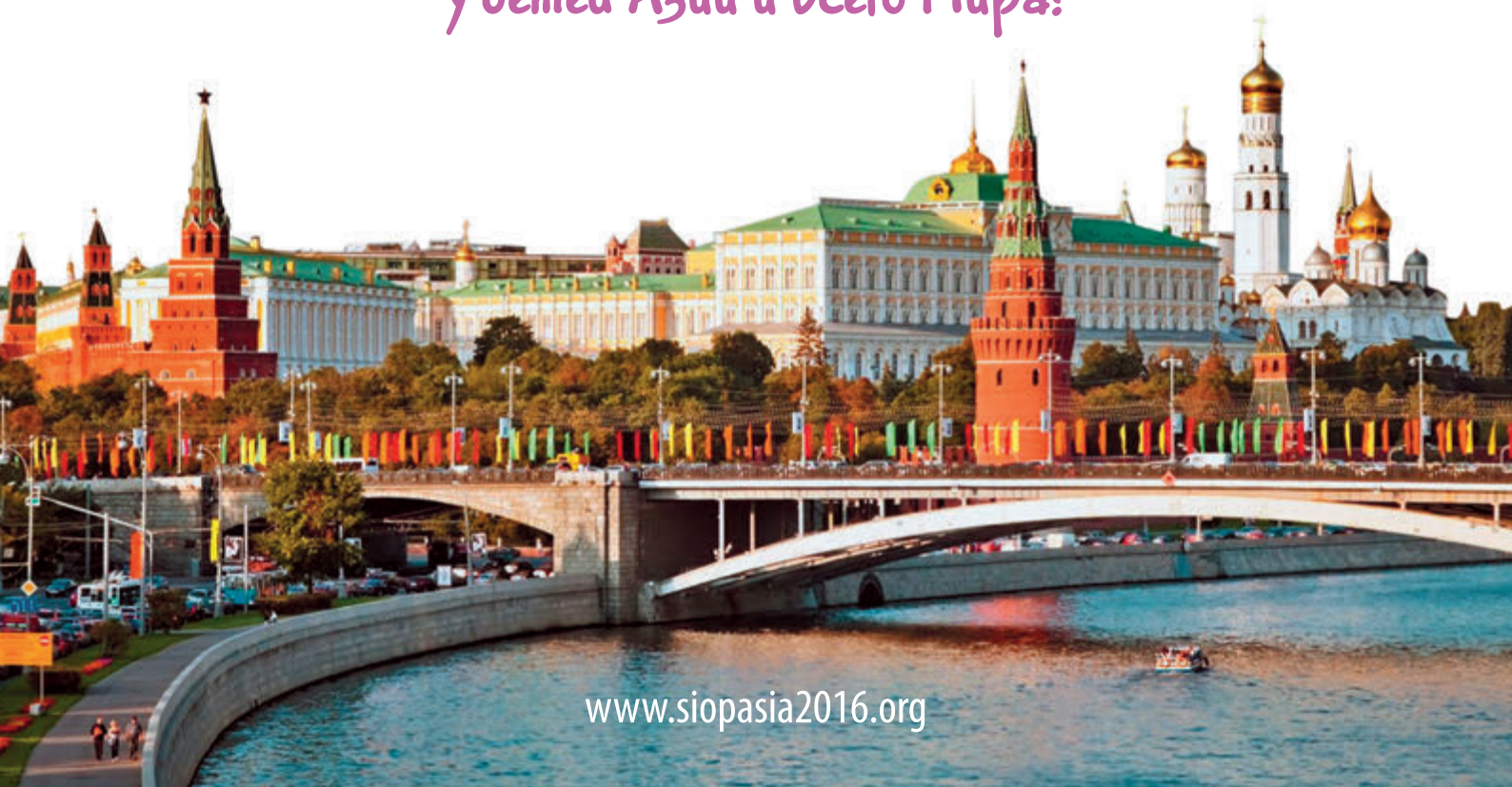


10th
SIOP Asia
Congress

25–28 мая 2016 г.
Москва

Дни надежды

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



www.siopasia2016.org

Дорогие коллеги и друзья!

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

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

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»



Сегодня на вопрос врачей Республиканской детской клинической больницы РК (г. Симферополь) отвечает ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) **Кирилл Игоревич Киргизов**.

Вопрос

В своей ежедневной работе мы успешно используем федеральные клинические рекомендации (ФКР) по разделу «Детская гематология», которые были утверждены НОДГО. Однако периодически у контролирующих организаций возникают вопросы о легитимности данных рекомендаций. Просим дать пояснение по этому вопросу.

Ответ

ФКР по разделу «Детская гематология» были подготовлены и обсуждены в рамках совместной работы детских гематологов-онкологов Российской Федерации (РФ). В процессе обсуждения по ряду нозологий были рассмотрены несколько альтернативных вариантов ФКР и определен компромиссный вариант.

Клинические рекомендации были утверждены на очередном V межрегиональном совещании НОДГО 6 июня 2015 г. и согласованы главным детским специалистом-гематологом Министерства здравоохранения РФ академиком РАН А.Г. Румянцевым. Таким образом, данные клинические рекомендации легитимизированы как со стороны профессионального сообщества, так и Министерства здравоохранения РФ (в лице главного специалиста).

Одним из шагов по широкому применению утвержденных рекомендаций и их свободному применению в регионе может стать заключение трехстороннего договора между регионом, НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Договор имеет исключительно нефинансовый характер и служит защитой интересов специалистов в регионе. О возможностях применения ФКР может быть также рассказано в рамках семинаров по проекту «Дальние регионы». Чтобы подробнее узнать о заключении договора вы можете написать на наш прежний электронный адрес — info@nodgo.org.

Справка

НОДГО — профессиональное сообщество специалистов, оказывающих помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Сегодня членами Общества являются более 770 специалистов практически из всех регионов России — детские гематологи-онкологи, хирурги и другие врачи, целью которых является выздоровление всех детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. НОДГО — член Национальной медицинской палаты РФ.



Клинические рекомендации размещены и легкодоступны в сети Интернет. Чтобы просмотреть и скачать их, просто введите этот адрес <http://nodgo.org/рекомендации>

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Фанкони: опыт РДКБ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Скоробогатова¹, К.И. Киргизов^{1,2}, Д.Н. Балашов², П.Е. Трахтман², Ю.В. Скворцова²,
Е.А. Пристанкова¹, Г.А. Новичкова², М.А. Масчан², А.А. Масчан², А.Г. Румянцев²

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

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Елена Владимировна Скоробогатова skorobog.e@mail.ru

Введение. Анемия Фанкони (АФ) — редкий синдром, характеризующийся врожденными аномалиями, развитием аплазии кроветворения и повышенной частотой опухолей. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом коррекции гемопоэтической недостаточности, однако стандартные мегадозные режимы кондиционирования у пациентов с АФ крайне токсичны.

Пациенты и методы. За период с ноября 1994 по апрель 2014 г. трансплантации были выполнены 29 пациентам с АФ (18 девочек/11 мальчиков, медиана возраста — 9,5 года, разброс — 3,7–15,4 года). Показаниями для трансплантации были развитие трансфузионно-зависимой апластической анемии у 27 и трансформация в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз у 2 пациентов. У 17 (58,6 %) больных были использованы HLA-совместимые семейные доноры, у 12 (41,4 %) — неродственные совместимые доноры. Источником трансплантата служил костный мозг (КМ) у 18, стволовые клетки периферической крови у 7, КМ + пуповинная кровь (ПК) у 3 и ПК у 1 пациента. Одна из родственных ТГСК была выполнена от донора, совместимого на 9/10, при неродственных трансплантациях совместимость 9/10 была у 2 доноров. Режим кондиционирования включал следующие препараты: бусульфан 4–8 мг/кг, циклофосфамид 20–40 мг/кг, флударабин 150 мг/м² и антилимфоцитарный глобулин. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклоспорин А/такролимус, метотрексат 5 мг/м² (дни +1, +3, +6, +11)/+/- микофенолата мофетил. У 3 реципиентов неродственных трансплантаций использовалась TCRα/β-деплеция трансплантата.

Результаты. У всех пациентов было зафиксировано приживание трансплантата. Вторичное отторжение наблюдалось у 4 (13,8 %) пациентов — через 1, 2, 6 и 12 мес от ТГСК, при этом всем больным была выполнена повторная ТГСК с кондиционированием алемтузумабом, торакоабдоминальным облучением и флударабином. После 2-й ТГСК умерли 2 пациента — от РТПХ и аденовирусной пневмонии. У 18 больных острой РТПХ не было, острая РТПХ I–II степени развилась у 7 (24,1 %), III–IV степени — у 4 (13,7 %) пациентов. Ограниченная хроническая РТПХ развилась у 4 больных, экстенсивная — у 2. Медиана наблюдения составила 31,9 (3,8–246) мес. Общая 5-летняя выживаемость составила 67,4 %. У 2 пациентов развился плоскоклеточный рак полости рта. Всего умерло 11 больных — 10 от РТПХ и инфекций и 1 от плоскоклеточного рака языка.

Выводы. ТГСК с аттенуированными высокоиммуносупрессивными режимами кондиционирования позволяет добиваться приживания трансплантата с минимальной висцеральной токсичностью у пациентов с АФ. Частота РТПХ и инфекционных осложнений остается высокой. Негемопоэтические опухоли являются причиной поздней смертности.

Ключевые слова: врожденные аплазии кроветворения, анемия Фанкони, дети, подходы к терапии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, исходы, осложнения, реакция «трансплантат против хозяина», микро-РНК, нарушение репарации ДНК

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-23-34

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: the experience of the Russian Children's Clinical Hospital and the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

E.V. Skorobogatova¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, D.N. Balashov², P.E. Trakhtman², Yu.V. Skvortsova², E.A. Pristanskova¹,
G.A. Novichkova², M.A. Maschan², A.A. Maschan², A.G. Rumyantsev²

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

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Background. Fanconi anemia (FA) — rare syndrome characterized by congenital malformations, high risk of bone marrow failure and oncological diseases. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) — is the only way of correction of hematopoietic insufficiency, but standard very intensive regimens of conditioning are highly toxic for patients with FA.

Patients and methods. During the period from November 1994 to April 2014 transplantations were performed for 29 patients with FA (18 females/11 males, age median — 9.5 years, variation — 3.7–15.4). Indication for HSCT was the transfusion-dependent aplastic anemia at 27 patients and transformation to myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia at 2 patients. At 17 (58.6 %) patients HLA-matched family donor were used, 12 (41.4 %) patients received unrelated graft. Source: bone marrow (BM) — 18 patients, peripheral blood stem cells — 7 patients, BM + umbilical cord blood (UCB) — 3 patients, UCB — 1 patient. One of the related HSCT was performed from 9/10 donor and 2 unrelated HSCT were from 9/10 donor too. Conditioning regimens: busulphan 4–8 mg/kg, cyclophosphamide — 20–40 mg/kg, fludarabine 150 mg/sq.m., anti-thymocyte globulin. “Graft versus host” disease (GvHD) prophylaxis: cyclosporine A/tacrolimus, methotrexate 5 mg/sq.m. (days +1, +3, +6, +11) /+/- mycophenolate mofetil. Three recipients of unrelated HSCT received TCR α/β grafts.

Results. All patients engrafted. Secondary graft failure diagnosed at 4 (13.8 %) patients — after 1, 2, 6 and 12 months from HSCT. All these patients received second HSCT with conditioning with alemtuzumab, thoracoabdominal irradiation and fludarabine. Two patients died after the second HSCT, causes: GvHD and adenovirus pneumonia. Eighteen patients were free from GvHD, acute GvHD I–II gr. was revealed at 7 (24.1 %) patients, III–IV gr. — at 4 (13.7 %) patients. Limited chronic GvHD was observed at 4 patients, extensive — at 2 patients. Follow-up median is 31.9 (3.8–246) months. Overall 5 years survival was 67.4 %. Two patients suffered from oropharyngeal squamous cell cancer. Ten patients died in total — 10 from GvHD and one from the cancer.

Conclusion. HSCT with attenuated high immunosuppressive regimens of conditioning can obtain transplant engraftment with minimal visceral toxicity at patients with FA. Frequency of GvHD and infection complications remains high. Non-hematopoietic cancers are the cause of late mortality.

Key words: congenital aplasia of hematopoiesis, Fanconi anemia, children, approaches to treatment, hematopoietic stem cell transplantation, outcomes, complications, graft versus host disease, microRNAs, DNA repair system defects

Анемия Фанкони (АФ) — врожденное заболевание, впервые описанное в 1927 г. Гвидо Фанкони. Данная патология, отличающаяся генотипической и фенотипической гетерогенностью, характеризуется врожденными пороками развития, прогрессирующей костномозговой недостаточностью и значительной предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований [1]. Расчетная частота АФ, которая является самым частым врожденным синдромом костномозговой недостаточности, оценивается как 1 на 100 000 живорожденных [2].

Гематологические нарушения при АФ, как правило, развиваются в детском возрасте (медиана — 7 лет; разброс — от 0 до 31 года) [3]. По данным D.I. Kutler et al. [4], у пациентов с АФ, которые не развили апластическую анемию (АА), к 40-летнему возрасту риск развития миелоидных (миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)) и солидных опухолей составляет 90 и 28 % соответственно.

АФ фенотипически и генотипически является гетерогенным заболеванием. Наиболее частыми фенотипическими аномалиями у пациентов с АФ являются неоднородная меланино-подобная пигментация кожи (пятна “café-au-lait”), характерное «птичье лицо», низкий рост, аномалии костей скелета (в особенности кистей рук и лучевых костей), микроцефалия, аномалии ушей, сердца и почек.

На сегодня открыто не менее 16 генов, ответственных за развитие АФ. Эти гены кодируют белки метаболических путей FA/BRCA, которые играют решающую роль в репарации специфических повреждений ДНК [5, 6], что и обуславливает высокий риск развития как костномозговой недостаточности, так и злокачественных новообразований [7].

Диагноз АФ устанавливают на основании биологических тестов, проводимых *in vitro*, таких как определение повышенной ломкости хромосом в лимфоцитах или цитометрически, на основании повышенного накопления клеток в фазе G2/M после культивации в присутствии бифункциональных (т. е. вызывающих как внутрипочечные, так и межпочечные сшивки ДНК) алкилирующих агентов (цисплатин) или кластогенов, таких как митомицин С или диэпоксидбутан (ДЭБ-тест), а также демонстрации нарушения убиквитинирования продукта FANCD2 — конечного компонента пути АФ [6].

Терапия

На сегодняшний момент единственным методом окончательной коррекции костномозговой недостаточности у пациентов с АФ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако медикаментозная терапия андрогенами, которые на протяжении десятилетий были стандартом консервативного лечения, и в некоторых случаях гемопоэтическими ростовыми факторами у ряда пациентов является разумным паллиативным подходом.

Андрогены

До 75 % пациентов с АФ могут отвечать на терапию андрогенами, если лечение начато в дебюте цитопении и есть функциональный резерв для аутологичного восстановления гемопоэза [8]. Ответ на андрогены развивается, как правило, очень постепенно с выходом на плато через 12 мес, и в большей степени выражен в отношении эритроцитарного роста, чем нейтрофильного и тромбоцитарного. Сохранение гематологического ответа после отмены лечения андрогенами

является характерным только для отдельных этнических групп. Общая выживаемость (ОВ) драматически лучше у пациентов, ответивших на лечение андрогенами (медиана — 20 лет), чем у не ответивших (медиана — 14 лет) [5]. Препаратом выбора может служить оксиметолон в дозе 2–5 мг/кг/день. Доза корректируется в зависимости от ответа. Однако у данного вида терапии имеются выраженные побочные действия, такие как маскулинизация, низкорослость, аденомы печени и гепатоцеллюлярные карциномы [9]. Кроме того, при проведении ТГСК после терапии андрогенами может отмечаться выраженная печеночная токсичность [10]. Таким образом, андрогены могут быть вариантом терапии в случае отсутствия совместимого донора. Кортикостероиды в редких случаях могут приводить лишь к кратковременному улучшению гемопоэза, особенно на ранних стадиях гемопоэтической недостаточности, и не должны применяться в качестве монотерапии у пациентов с АФ.

Факторы роста

У пациентов с АФ были опробованы гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-3. Во всех случаях ответ был частичным и непродолжительным [9]. Кроме того, существует по крайней мере теоретический риск стимуляции развития МДС и ОМЛ вследствие применения колониестимулирующих факторов, поэтому препараты данной группы не должны применяться длительно. В то же время у пациентов с тяжелыми «нейтропеническими» инфекциями применение Г-КСФ безусловно показано.

Экспериментальная терапия

В начале 1990-х годов была инициирована программа генной терапии пациентов с АФ, однако в исследование вошли только 10 больных. Основной проблемой данного подхода явилось то, что эффективность трансфекции гемопоэтических стволовых клеток ретровирусным вектором, содержащим нативный ген, была низкой и недостаточной для значимого улучшения гемопоэза [11]. Недавно было опубликовано несколько исследований [12, 13], основным вопросом которых явился поиск оптимального клеточного субстрата для воздействия.

В последние годы появились работы по применению рецептора TNF- α (этанерцепт), ингибирующего взаимодействие этого цитокина с клетками-мишенями [14]. Теоретическим основанием для терапевтической блокады TNF является то, что у пациентов с АФ резко повышен апоптоз в ответ на активацию TNF- α , который реализуется посредством генерации избыточного количества активных форм кислорода, повреждающих клетки костного мозга пациентов с АФ. Очевидно, од-

нако, что такой подход может быть эффективен только при наличии достаточного пула ранних гемопоэтических предшественников, т. е. еще до развития аплазии кроветворения, и, следовательно, должен быть начат профилактически и проводиться пожизненно. Побочные же эффекты длительной ингибиции TNF- α хорошо известны.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК является единственным дефинитивным методом коррекции гематологических нарушений у пациентов с АФ [15–17], хотя трансплантация у них сопряжена с высокой вероятностью токсической летальности. В частности особо токсичными для пациентов с АФ являются высокие дозы циклофосфида и тотального облучения тела — базовые компоненты классических режимов кондиционирования. Так, по данным E. Gluckman et al. [18], опубликовавших в 1985 г. свои первые результаты ТГСК у пациентов с АФ, 2-летняя ОВ пациентов составила 29 %. В работах этой группы, накопившей наибольший опыт трансплантаций у пациентов с АФ, впервые отмечены высокая токсичность циклофосфида, отсутствие пользы фракционирования суммарной дозы гамма-облучения и аномальная тяжесть острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Сегодня, благодаря прогрессу в технологии проведения ТГСК, долгосрочная ОВ пациентов с АФ достигает 80–88 % [19].

Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Хорошие результаты ТГСК, достигнутые в последние годы, в особенности при родственной ТГСК, прямо указывают на то, что при наличии HLA-совместимого донора трансплантация должна рассматриваться как терапия 1-й линии. При постановке диагноза еще до развития тяжелой гемопоэтической недостаточности разумной тактикой является наблюдение и проведение трансплантации при достижении хотя бы одного из следующих показателей: гемоглобин < 80 г/л, нейтрофилы < 1000 (500) тыс./мкл и тромбоциты < 20 тыс./мкл. Очевидно, что проведение ТГСК оптимально при минимальном трансфузионном анамнезе и отсутствии бактериальных и особенно грибковых осложнений. В течение всего периода «выжидания» очень важно регулярно — 1 раз в год — проводить обследование на развитие клональных изменений в костном мозге (КМ) для предотвращения трансформации в МДС/ОМЛ. При проведении ТГСК уже в фазе трансформации выживаемость пациентов значительно хуже.

Выбор режима кондиционирования при АФ диктуется с одной стороны необходимостью максимально эффективной профилактики отторжения, особенно у пациентов с множественными трансфузиями, а с другой — высоким риском токсичности и РТПХ. Показа-

но, что флударабинсодержащие режимы в комбинации с низкими дозами циклофосфида и/или бусульфана и антитимоцитарного глобулина (АТГ) переносятся существенно лучше более агрессивных режимов со средними дозами циклофосфида и тотальным или торакоабдоминальным облучением (ТАО) [19].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого родственного донора

При наличии здорового НЛА-идентичного родственного донора ТГСК должна быть выполнена в 1-й линии терапии при развитии костномозговой недостаточности. Наилучшим моментом для проведения трансплантации является период начала трансфузионной зависимости, при минимальном анамнезе гемотрансфузий. Также неоспоримым показанием к ТГСК является выявление МДС-ассоциированных аномалий хромосом 1, 3 и 7 при цитогенетическом исследовании, а также развитие МДС/ОМЛ.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора

Если еще 20 лет назад успешные случаи неродственной трансплантации у больных АФ исчислялись в буквальном смысле единицами, то сегодня трансплантационная смертность при ТГСК от неродственного донора снизилась с 81 до 47 % и продолжает снижаться [20]. Важную роль в улучшении результатов сыграло несколько факторов — внедрение молекулярного высокоточного НЛА-типирования, оптимизация режимов кондиционирования и профилактики РТПХ, а также усовершенствование методов тонкого манипулирования составом трансплантата [21].

Благодаря этим усовершенствованиям технологии ТГСК, в настоящее время трансплантации с использованием неродственного или даже гаплоидентичного донора у пациентов с АФ уже не являются экспериментальными методами терапии, хотя их проведение должно быть «зарезервировано» только в крупных специализированных центрах.

Режимы кондиционирования

Классическими можно условно назвать подходы двух исследовательских групп — госпиталя St-Louis в Париже и FNCRС в Сиэтле. Первый из них, разработанный в конце 1980-х годов командой E. Gluckman, включает в себя низкие дозы циклофосфида (суммарная доза 20–40 мг/кг) в комбинации с тотальным или ТАО тела (4 Гр за 1 фракцию), 2-й подход основывался на применении монотерапии циклофосфамидом в суммарной дозе 100–200 мг/кг. Режим Сиэтла характеризовался лучшими показателями приживления, но при этом высокой токсичностью, вследствие чего доза циклофосфида в дальнейшем была снижена до 60–80 мг/кг [22]. При этом показатели ОВ в данных

исследованиях колебались от 83 до 88%, а смертность, связанная с ТГСК, — от 8 до 18,5 %. Отторжение трансплантата зафиксировано в 8 % случаев, а РТПХ — в 12 % [23]. В одном из исследований была показана высокая доля острой РТПХ — 36 % больных [24]. Также отмечался рост числа пациентов с РТПХ при применении дозы циклофосфида 80 мг/кг, однако группа пациентов, получивших данный режим, была небольшой [22]. Важно отметить, что развитие РТПХ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и впоследствии увеличивает риск развития плоскоклеточного рака языка, пищевода и влагалища [25, 26].

Применение режимов с включением флударабина позволило повысить ОВ до 82 % [27]. Было показано, что комбинация флударабина и циклофосфида дает схожие по эффективности результаты в сравнении с применением ТАО [28, 29]. В настоящее время в ряде исследований показатели длительной (до 8 лет) ОВ превышают 90 % [27]. Кроме того, флударабин может снизить риск поздних онкологических заболеваний, так как он не является алкилирующим агентом.

Самой сложной дилеммой является трансплантация пациентов с АФ в стадии трансформации в МДС/ОМЛ, у которых низкоинтенсивные режимы, достаточные для успешной трансплантации по поводу АА, не обладают сколько-нибудь значимым антилейкемическим эффектом.

Осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

При проведении ТГСК пациентам с АФ имеется ряд специфических сложностей. Ключевой проблемой является гиперчувствительность клеток пациентов с АФ к алкилирующим агентам [30, 31] и радиации [32], в связи с чем стандартные дозы химиопрепаратов и облучение могут приводить к тяжелейшим осложнениям, таким как геморрагические циститы, и поражениям слизистых полости рта и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, как было уже отмечено выше, у пациентов с АФ значительно повышен риск тяжелой жизнеугрожающей РТПХ [33–35].

Вторичные неоплазии

Пациенты с АФ имеют склонность к возникновению онкологических заболеваний, прежде всего ОМЛ, МДС и рака головы, шеи, пищевода и мочевого пузыря. ТГСК в ряде случаев может повышать риск подобных осложнений. Примерно у 40 % пациентов с АФ в течение 15–20 лет после ТГСК развивается опухоль [36], однако риск развития рака головы и шеи значительно возрастает в случае использования комбинации циклофосфида и облучения — средний период до возникновения опухоли составляет около 8 лет [25]. Кроме того, была установлена связь между возникновением РТПХ и последующим развитием рака области

головы и шеи. Таким образом, основным подходом к уменьшению риска развития опухолей в отдаленном периоде является элиминация облучения из режимов кондиционирования, снижение риска РТПХ, для чего возможно применение кондиционирования на базе флударабина.

Пациенты и методы

В анализе представлен 20-летний опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и Российской детской клинической больницы (РДКБ). С ноября 1994 г. по апрель 2014 г. в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ и отделениях ТГСК № 1 и № 2 ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ТГСК получили 29 пациентов с АФ.

Пол и возраст. Среди пациентов, получивших ТГСК, большинство были девочками (62 %, $n = 18$). Медиана возраста на момент проведения трансплантации составила 9,5 (3,7–15,4) года. При этом значительно разнился интервал от постановки диагноза до момента проведения трансплантации — от 7 месяцев до 3 лет.

Анализ источника клеток. Чаще всего использовался КМ (62 %, $n = 18$), затем следовали стволовые клетки периферической крови (СКПК) (24,1 %, $n = 7$), комбинация КМ и пуповинной крови (ПК) (10,3 %, $n = 3$) и ПК (3,6 %, $n = 1$). Источником служили как родственные, так и неродственные доноры. Чаще трансплантации выполнялись от родственного донора (58,6 %, $n = 17$), чем от неродственного (41,4 %, $n = 12$). При трансплантации от родственного донора наиболее часто в качестве источника клеток использовался КМ (72,3 %, $n = 13$). Второй по частоте использования была комбинация КМ и ПК (16,7 %, $n = 3$). СКПК (5,5 %, $n = 1$) и ПК (5,5 %, $n = 1$) использовались гораздо реже. При неродственных трансплантациях в качестве источника клеток равнозначно использовали как КМ (45,5 %, $n = 5$), так и СКПК (54,5 %, $n = 6$).

Среди родственных доноров степень совместимости составила 10/10 во всех случаях за исключением 1 пациента, донор которого имел совместимость 9/10 (расхождение по локусу А). Среди неродственных доноров не полностью совместимыми (9/10) были двое (различие по локусу А). Для 3 больных, получивших ТГСК от неродственного донора (1 донор — 10/10, 2 донора — 9/10), была выполнена TCR α/β /CD-19-деплеция по протоколу, утвержденному ученым советом ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Важно отметить, что 2 пациента были трансплантированы после развития вторичного МДС (РАЕВ).

Режимы кондиционирования. В рамках трансплантаций у пациентов с АФ применялись различные схемы кондиционирования в зависимости от периода времени и вида ТГСК.

В последние десятилетия в связи с развитием нового направления в области ТГСК — так называемых немиелоаблативных режимов кондиционирования, появились аргументы использовать эти режимы при незлокачественных заболеваниях. Особенно актуальным применение этих режимов является для больных АФ, поскольку проблемы органной токсичности, которая потенциально может приводить к развитию вторичных опухолей, и высокой частоты РТПХ стоят у этих больных особенно остро. С другой стороны, аллосенсибилизация, а, следовательно, высокий риск неприживления, а также «предлейкемический» характер АФ и наличие у многих больных клонов клеток с характерными для вторичных ОМЛ хромосомными нарушениями ставят под сомнение целесообразность только немиелоаблативного кондиционирования.

В схему выполненных до 2001 г. 3 родственных трансплантаций в кондиционирование включались циклофосфамид 40 мг/кг и бусульфан 6–8 мг/кг, у 2 детей не использовалась комбинированная профилактика РТПХ (циклоспорин А в монорежиме), токсичность режима кондиционирования проявилась в виде развития мукозита II–III степени, потребовавшего назначения наркотических анальгетиков, и алопеции. У всех детей отмечалась фебрильная нейтропения. При этом приживление лейкоцитов достигнуто на ранних сроках после трансплантации — на +9, +14, +17-й дни. Главной проблемой в посттрансплантационный период стало развитие острой РТПХ III–IV степени у 2 детей, которая в 1 случае была рефрактерна к проводимой интенсивной иммуносупрессии АТГ и высоким дозам глюкокортикоидов и послужила причиной смерти ребенка. У 2 детей развилась хроническая экстенсивная форма РТПХ.

С 2001 г. был разработан оригинальный протокол ТГСК у детей с АФ. В концепцию создания нового протокола положено снижение токсичности, в первую очередь за счет уменьшения суммарной дозы бусульфана до 4 мг/кг, и отказа от циклофосфамида. В качестве иммуносупрессивных агентов использованы флударабин и АТГ. Профилактика РТПХ была усилена добавлением к циклоспорину А метотрексата и даклизумаба. Замена циклофосфамида на флударабин и АТГ и снижение дозы бусульфана привели к минимизации органной токсичности.

Таким образом, для пациентов, получивших ТГСК от родственных доноров ($n = 17$) с 2001 по 2014 гг., использовались следующие схемы: бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг ($n = 1$); бусульфан 6 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг ($n = 1$). Наиболее часто ($n = 13$) использовалась схема, включающая в себя бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м², АТГ (АТГАМ, тимоглобулин). В 1 случае в кондиционирование был добавлен циклофосфамид 20 мг/кг, а у пациента с вторичным МДС ($n = 1$) было выполнено 2 транспланта-

ции, при первой из которых кондиционирование включало в себя децитабин, бусульфана 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м² и алемтузумаб. Кондиционирование при 2-й ТГСК для данного пациента было основано на ТАО 2 Гр.

При неродственных ТГСК ($n = 12$) наиболее часто ($n = 8$) использовалась схема с включением бусульфана 4 мг/кг, флударабина 150 мг/м², циклофосфида 20 мг/кг и АТГ (АТГАМ/тимоглобулин). У 1 пациента из кондиционирования был исключен циклофосфамид. У 2 больных кондиционирование включало ТАО 2 Гр, флударабин 150 мг/м², циклофосфамид 20 мг/кг, АТГ. Пациент со вторичным МДС получил химиотерапию в следующем составе: бусульфана 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м², циклофосфамид 40 мг/кг, цитозар 900 мг/м², АТГ.

Профилактика РТПХ. В основном пациенты после родственной ТГСК получали профилактику РТПХ на основе циклоспорина А ($n = 15$) в комбинации с метотрексатом в дозе 5 мг/м² (дни +1, +3, +6, +11) ($n = 9$) и/или микофенолата мофетилем ($n = 4$) и в виде монопрофилактики ингибиторами кальциневрина ($n = 2$). Два больных получили профилактику на основе такролимуса.

Все пациенты после неродственной ТГСК получали такролимус. При этом у большинства больных данный препарат сочетался с микофенолата мофетилем. У 2 пациентов с TCR α/β /CD19-деплецией была монопрофилактика такролимусом, а 1 больному она проводилась совместно с метотрексатом. Подробная информация по пациентам представлена в таблице.

Результаты

Медиана наблюдения среди всех пациентов составила 2,6 (0,3–20,2) года.

Приживление. У всех пациентов было зафиксировано приживление, однако у 4 (13,8 %) пациентов произошло отторжение трансплантата на 1, 2, 6 и 12-й месяц соответственно. При этом у всех этих больных была выполнена повторная трансплантация. Медиана восстановления лейкопоза составила 15 (10–38) дней. Длительное восстановление лейкопоза (38 дней) наблюдалось у пациента после трансплантации ПК. Восстановление лейкопоза при использовании ПСК отмечалось раньше, чем при использовании КМ.

Прямая токсичность кондиционирования во всех группах пациентов была минимальной.

Острая РТПХ. У 18 из 29 пациентов не было обнаружено признаков РТПХ, что составило 62,1 % от общего числа пациентов. При этом у 7 (24,1 %) больных была верифицирована РТПХ I–II степени и лишь у 4 (13,7 %) пациентов – РТПХ III–IV степени. У большинства больных с I–II степенью РТПХ поражалась кожа. У пациентов с III–IV степенью отмечалось сочетанное поражение кожи, желудочно-кишечного тракта и печени (в 2 случаях). Для терапии острой РТПХ

применялись препараты нескольких линий терапии – солус-медрол, этанерцепт, алемтузумаб. Кумулятивный риск развития острой РТПХ представлен на рис. 1.

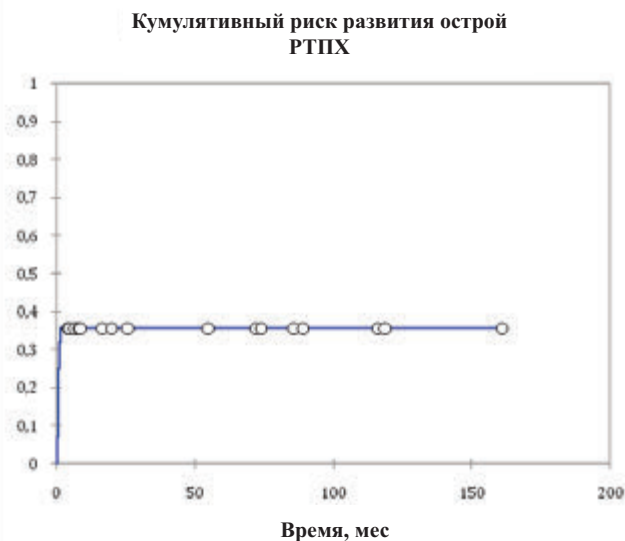


Рис. 1. Кумулятивный риск развития острой РТПХ у пациентов с АФ после ТГСК

Хроническая РТПХ. У пациентов, вовлеченных в исследование и доживших до 100-го дня, в 6 случаях развилась хроническая РТПХ. У 4 больных отмечалось развитие лимитированной формы РТПХ (кожа, слизистые), а в 2 случаях РТПХ носила экстенсивный характер (с вовлечением легких). Кумулятивный риск развития хронической РТПХ представлен на рис. 2.

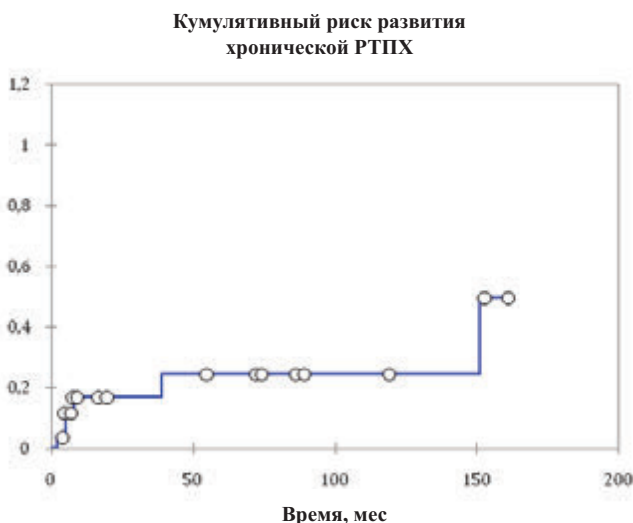


Рис. 2. Кумулятивный риск развития хронической РТПХ у пациентов с АФ после ТГСК

Повторные ТГСК. Для 4 пациентов в связи с отторжением (кумулятивный риск отторжения представлен на рис. 3) была выполнена повторная ТГСК. При этом

Характеристика пациентов, включенных в исследование (начало)

Паци- ент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблю- дения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/ отторжение
1	Жив	246	СРД	Бусульфан 8 мг/кг, циклофос- фамид 40 мг/кг	CsA	Мукозит III–IV степени, ОНМК	III степень (кожа, кишка)		Рак губы
2	Мертв (РТПХ)	4	СРД	Бусульфан 6 мг/кг, циклофос- фамид 40 мг/кг	CsA	Мукозит III–IV степени	IV степень (кожа, кишка, печень)		
3	Мертв (рак языка)	153	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	II степень (печень)		Рак языка
4	Жив	151	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	II степень (кожа, кишка)	Лимитированная (кожа)	
5	Мертв (РТПХ + инфекция)	5	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
6	Жив	119	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, MMF, даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени	Нет		
7	Жив	89	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
8	Жив	86	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
9	Жив	85	СНД	Бусульфан 10 мг/кг, флулара- бин 150 мг/м ² , циклофосфа- мид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF, даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит III–IV степени, геморраги- ческий цистит	II степень (кожа, кишка)	Лимитированная (кожа)	
10	Мертв (РТПХ + инфекция)	4	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF, базиликсимаб в дни +1, +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
11	Жив	77	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, MMF	Мукозит I–II сте- пени	II степень (кишка)	Лимитированная (кожа)	Отторжение, повторная ТТСК
12	Жив	74	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	Такролимус, MMF, базиликсимаб в дни +1, +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		Отторжение, повторная ТТСК
13	Жив	74	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флуларабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит I–II сте- пени	II степень (кожа, кишка)		

Паци- ент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблю- дения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/ отторжение
14	Жив	72	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, АТТАМ 90 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит III–IV степени, респираторный дистресс- синдром	Нет		
15	Мертв (адено- вирусная пневмония)	7	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит III–IV степени	Нет		
16 (вторич- ный МДС)	Мертв (хро- ническая РТПХ + инфекция)	26	СРД	Бусульфан 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , кэмпас, децитабин	CsA, MMF	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит	Нет	Экстенсивная форма (кожа, легкие) – после повторной ТТСК	Отторжение, повторная ТТСК
17	Мертв (сепсис)	7	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит, токсический гепатит	II степень (кожа, печень)		Отторжение, повторная ТТСК
18	Жив	55	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит III–IV степени	Нет		
19	Мертв (сепсис)	8	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, тимоглобулин 10 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит	Нет		
20	Жив	32	СНД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, АТТАМ 90 мг/кг	Такролимус, MMF	Мукозит I–II сте- пени	II степень (кожа)	Лимитированная (кожа)	
21	Жив	20	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ²	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
22	Жив	17	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, АТТАМ 90 мг/кг	Такролимус, Mtx 5 мг/м ²	Мукозит III–IV степени, геморрагический цистит, токсический гепатит	Нет		
23	Жив	9	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ²	Мукозит I–II сте- пени	Нет		
24	Мертв (хро- ническая РТПХ)	116	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет	Экстенсивная форма (кожа, легкие)	
25	Жив	161	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, Mtx 5 мг/м ² , даклизумаб в дни +4, +14, +28	Мукозит I–II сте- пени	Нет		

Характеристика пациентов, включенных в исследование (окончание)

Паци- ент	Жив/мертв (причина смерти)	Период наблю- дения (мес)	Донор	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Ранние осложнения	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ	Поздние осложнения/ отторжение
26 (вторич- ный МДС)	Мертв (РТПХ + инфекция)	7	9/10 СНД	Бусульфан 6 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 40 мг/кг, цитозар 900 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг (TCRα/β/CD- 19-деплеция)	Такролимус	Геморрагический цистит, бокавирус- ассоциированный нефрит, энтероколит III–IV степени	III степень (пе- чень, кишка)		
27	Жив	20	СНД	Флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, АТТАМ 100 мг/кг, ТАО 2 Гр (TCRα/β/CD-19-де- плеция)	Такролимус		Нет		
28	Мертв (РТПХ + инфекция)	7	9/10 СНД	Флударабин 150 мг/м ² , циклофосфамид 20 мг/кг, АТТАМ 100 мг/кг, ТАО 2 Гр (TCRα/β/CD-19-деплеция)	Такролимус, Мгх 5 мг/м ²	Геморрагический цистит, цитомегало- вирусная пневмония	III степень (кожа, кишка)		
29	Жив	4	СРД	Бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м ² , АТТАМ 90 мг/кг	CsA, MMF		Нет		

Примечание. СРД – полностью совместимый родственный донор; СНД – полностью совместимый неродственный донор; 9/10 СНД – неродственный донор с совмести-
мостью 9/10; CsA – циклоспорин А; Мгх – метотрексат; MMF – микронолата мофетил; ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения.

двое детей выжили — было зафиксировано приживление, выраженные побочные эффекты отсутствовали. Двое других пациентов умерли после повторной трансплантации: у одного из больных была зафиксирована рефрактерная РТПХ, у 2-го — аденовирусная пневмония.

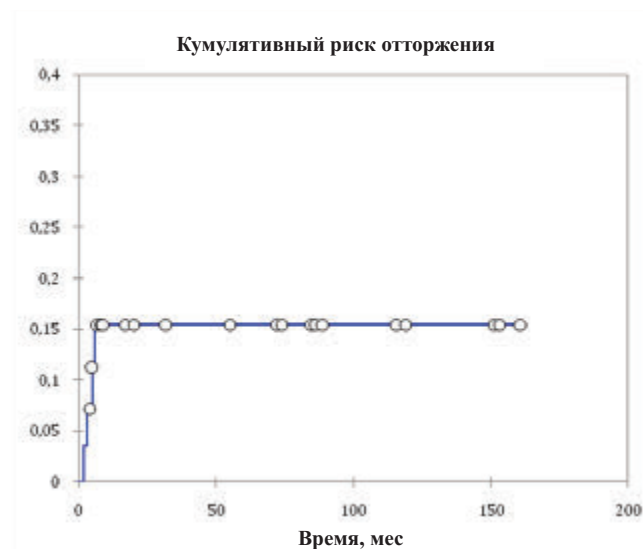


Рис. 3. Кумулятивный риск отторжения трансплантата у пациентов с АФ после ТГСК

Выживаемость. В настоящее время медиана наблюдения составляет 31,9 (3,8–246) мес. При этом 5-летняя ОВ — 67,4 % (рис. 4), а бессобытийная выживаемость — 62,7 %. Важно отметить, что для пациентов, трансплантированных в последние 5 лет, показатели выживаемости приближаются к 80 %. Причинами смертей явились: комбинация РТПХ и инфекционных осложнений ($n = 5$), инфекционные осложнения ($n = 3$), острая и хроническая РТПХ ($n = 2$), рак языка ($n = 1$).

Поздние эффекты. Особую важность в контексте исследования пациентов с АФ имела оценка поздних эффектов после ТГСК. В исследуемой группе у 2 пациентов

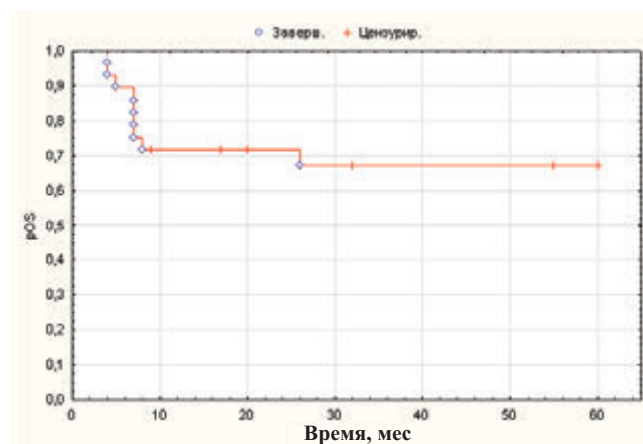


Рис. 4. Пятилетняя ОВ пациентов с АФ после ТГСК

в отдаленном периоде развился плоскоклеточный рак полости рта через 11,9 и 19,2 года после успешной трансплантации. Первый пациент получил химиотерапевтическое лечение без эффекта, отказался от операции и умер, 2-й жив после радикального оперативного лечения. Кроме того, у 2 больных отмечалось развитие хронической РТПХ экстенсивной формы. Двое пациентов умерли в связи с развитием легочной формы хронической РТПХ через 1,3 и 9,6 года от ТГСК.

Обсуждение

Наши результаты показывают, что сегодня ТГСК как от родственного, так и от альтернативного донора является эффективным методом лечения в случае развития костномозговой недостаточности, клональных аномалий, дефекта хромосом и МДС/ОМЛ при АФ, что подтверждает опыт зарубежных исследований [1, 4, 8, 18].

В настоящее время для пациентов с АФ удалось разработать наименее токсичные, но при этом эффективные режимы кондиционирования с включением флударабина [20, 21, 27, 29], которые показали эффективность и в нашей когорте пациентов. Применение подобных современных режимов и адекватной профилактики РТПХ способствовали улучшению исходов ТГСК.

Наше исследование показало важную роль совместности донора [22], что подтверждает высокую подверженность пациентов к развитию РТПХ и связанных с этим развивающихся осложнений [24]. При этом мы сообщили, что пациенты подвержены риску отторжения, а повторные трансплантации характеризуются высоким риском осложнений и смертностью, связанной с ТГСК. Так, отторжение трансплантата зарегистрировано у 13,8 % (4/29) пациентов. В связи с постепенным внедрением техники оценки химеризма подобный анализ был проведен не всем больным, но у ряда пациентов, которым это исследование было выполнено в посттрансплантационном периоде, отмечался транзитный или персистирующий смешанный химеризм, не влияющий на функцию гемопоэза.

С одной стороны, этим больным требуется своевременная адекватная терапия, прежде всего ТГСК, с другой стороны, показано длительное регулярное наблюдение в связи с риском отдаленных неблагоприятных эффектов (позднее отторжение, хроническая РТПХ, развитие рака области головы и шеи) [26], в особенности у пациентов с выраженными осложнениями в раннем посттрансплантационном периоде.

Алгоритм выбора терапии

Опыт лечения пациентов с АФ позволил разработать алгоритм подготовки к ТГСК. В раннем периоде после постановки диагноза необходимо решить вопрос о наличии либо отсутствии дефекта функции КМ и/или клональных изменений, а также любых онкологических заболеваний.

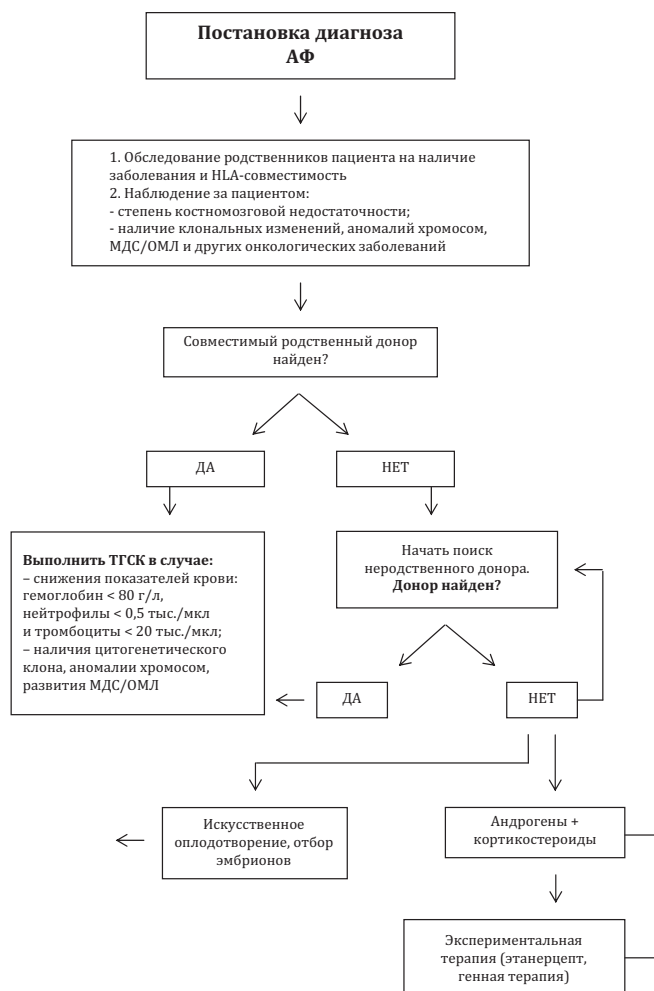


Рис. 5. Алгоритм терапии пациентов с АФ

При этом родственники пациента (в особенности сиблинги) должны быть протестированы на повышенную ломкость хромосом (ДЭБ-тест) для исключения скрытой АФ. При идентификации родственного донора, не страдающего АФ, необходимо поднимать вопрос о проведении ТГСК. Критерии проведения ТГСК были обозначены выше, а также приведены на рис. 5. Кроме

того, трансплантация показана в случае наличия цитогенетического клона и аномалий в строении хромосомы 7 (особенно если речь идет о моносомии) и хромосомы 1. В случае наличия МДС/ОМЛ ТГСК должна быть выполнена, как только будет найден донор. При этом желательно воздержаться от химиотерапии с целью снижения токсичности.

Если не удалось найти совместимого родственного донора, необходимо инициировать поиск неродственного донора. Критерии выполнения неродственной ТГСК сходны с таковыми при родственной трансплантации. В случае отсутствия неродственного донора и прогрессирования костномозговой недостаточности могут быть рассмотрены альтернативные подходы — назначение комбинации андрогенов и кортикостероидов или, например, этанерцепта. В случае длительного отсутствия совместимого неродственного донора может быть рассмотрен вариант ТГСК от гаплоидентичного здорового донора либо рождения здорового совместимого донора с помощью метода отбора эмбрионов [25].

Заключение

На сегодняшний день ТГСК для пациентов с АФ является единственным радикальным методом терапии с доказанной эффективностью. Своевременное проведение ТГСК способствует снижению рисков осложнений и отторжения трансплантата. При этом лучшим донором является полностью HLA-совместимый родственник. С внедрением современных технологий расширилось использование альтернативных доноров.

Результаты терапии постоянно улучшаются. За последнее десятилетие удалось значительно снизить риск осложнений, благодаря внедрению в режим кондиционирования флударабина, редукции доз алкилирующих агентов и проведения деплеции трансплантата. Кроме того, удастся снизить число эпизодов РТПХ и вирусных инфекций, что в последующем может положительно отразиться на уменьшении риска канцерогенеза.

В Российской Федерации существует ряд трансплантационных центров, способных выполнять ТГСК для пациентов с АФ, в том числе и от альтернативных доноров, с хорошими результатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner J., MacMillan M.L., Auerbach A.D. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi's anemia. In: Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G., editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2008. Pp. 1178–1199.
2. D'Andrea A.D., Dahl N., Guinan E.C., Shimamura A. Marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;58–72.
3. Butturini A., Gale R.P., Verlander P.C. et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–5.
4. Kutler D.I., Singh B., Satagopan J. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249–56.
5. Mace G., Briot D., Guervilly J.H., Rosselli F. Fanconi anemia: cellular and molecular features. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55:19–28.
6. Soulier J., Leblanc T., Larghero J. et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005;105:1329–36.
7. van Zeeburg H.J., Snijders P.J., Pals G. et al. Generation and molecular characterization of head and neck squamous cell lines of Fanconi anemia patients. *Cancer Res* 2005;65:1271–6.
8. Thakar M.S., Kurre P., Storb R. et al. Treatment of Fanconi anemia patients using fludarabine and low-dose TBI, followed by unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:539–44.
9. Masserot C., Peffault de Latour R., Rocha V. et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008;113:3315–22.
10. Motwani J., Lawson S.E., Darbyshire P.J. Successful HSCT using nonradiotherapy-based conditioning regimens and alternative donors in patients with Fanconi anaemia – experience in a single UK centre. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:405–10.
11. Kelly P.F., Radtke S., Kalle C. et al. Stem cell collection and gene transfer in Fanconi anemia. *Mol Ther* 2007;15:211–9.
12. Jacome A., Navarro S., Casado J.A. et al. A simplified approach to improve the efficiency and safety of ex vivo hematopoietic gene therapy in Fanconi anemia patients. *Hum Gene Ther* 2006;17:245–50.
13. Yamada K., Ramezani A., Hawley R.G. et al. Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Mol Ther* 2003;8:600–10.
14. Parinda A.M., Svahn J., Davies S.M. et al. Etanercept treatment in Fanconi anaemia; combined US and Italian experience. *Br J Haematol* 2012;158(6):809–8.
15. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;29–39.
16. Auerbach A.D., Wolman S.R. Carcinogen-induced chromosome breakage in Fanconi's anaemia heterozygous cells. *Nature* 1978;271:69–71.
17. Macmillan M.L., Wagner J.E. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? *Br J Haematol* 2010;149(1):14–21.
18. Gluckman E., Auerbach A.D., Horowitz M.M. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86:2856–62.
19. Gluckman E., Wagner J.E. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:127–32.
20. Wagner J.E., Eapen N., Mc Millan M.L. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007;109:2256–62.
21. Yabe H., Inoue H., Matsumoto M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2006;134:208–12.
22. Zanis-Neto J., Flowers M.E., Medeiros C.R. et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2005;130:99–106.
23. Farzin A., Davies S.M., Smith F.O. et al. Matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Haematol* 2007;136:633–40.
24. Dufour C., Rondelli R., Locatelli F. et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 2001;112:796–805.
25. Socie G., Devergie A., Girinski T. et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 1998;103:249–55.
26. Rosenberg P.S., Socie G., Alter B.P., Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67–73.
27. Tan P.L., Wagner J.E., Auerbach A.D. et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:630–6.
28. Gluckman E., Berger R., Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Semin Hematol* 1984;21:20–6.
29. Stephensky P., Shapira M.Y., Balashov D. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1282–8.
30. Berger R., Bernheim A., Gluckman E., Gisselbrecht C. *In vitro* effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br J Haematol* 1980;45:565–8.
31. Auerbach A.D., Adler B., O'Reilly R.J. et al. Effect of procarbazine and cyclophosphamide on chromosome breakage in Fanconi anemia cells: relevance to bone marrow transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;9:25–36.
32. Gluckman E., Devergie A., Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1983;54:431–40.
33. Socie G., Gluckman E., Raynal B. et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low-dose cyclophosphamide/thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: chimerism study by the polymerase chain reaction. *Blood* 1993;82:2249–56.
34. Gluckman E., Devergie A., Schaison G. et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 1980;45:557–64.
35. Guardiola P., Socie G., Li X. et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73–7.
36. Deeg H.J., Socie G., Schoch G. et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386–92.

Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин

А.В. Пшонкин¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Д.В. Литвинов^{1,2}, А.Ф. Карелин¹, Э.Г. Бойченко³, С.Н. Лагойко¹,
О.И. Быданов^{1,4}, Л.И. Жарикова^{1,2}, О.В. Алейникова⁴, Е.С. Тютикова¹, М.А. Дигоева¹, О.Р. Аракаев⁵,
О.В. Стрелева⁵, А.В. Шамардина⁶, Г.Р. Шарапова⁷, Н.В. Мякова¹, Н.И. Пономарева⁸, Л.А. Хачатрян¹,
К.Л. Кондратчик^{2,9}, Е.Г. Мансурова², Л.М. Минкина¹⁰, Ю.В. Ольшанская¹, Н.Б. Юдина¹¹, И.Э. Гербек¹²,
А.П. Шапочник¹³, А.И. Карачунский^{1,2}

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1»; Россия, 198205, Санкт-
Петербург, ул. Авангардная, 14, лит. А; ⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минский р-н,
Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43; ⁵ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия,
620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;
Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211; ⁷БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская
больница»; Россия, 628609, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Тюменская область, Нижневартовск, ул. Северная, 30;
⁸ФГБУ РДКБ Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ¹⁰ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»;
Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, 27; ¹¹БУЗ ВО «Воронежская областная детская
клиническая больница № 1»; Россия, 394000, Воронежская область, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;
¹²ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063, Томск, ул. Ивана Черных, 96;
¹³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11

Контактные данные: Алексей Вадимович Пшонкин alexey.pshonkin@gmail.com

Одним из основных факторов риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) является возраст. Наиболее благоприятная в прогностическом отношении группа — дети в возрасте от 2 до 9 лет, а у подростков и молодых взрослых ОЛЛ характеризуется более плохим прогнозом. Лечение подростков и молодых взрослых с ОЛЛ представляет собой уникальную проблему в современной гематологии.

В данной работе проанализированы результаты терапии 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15–18 лет, зарегистрированных в базе российско-белорусской исследовательской группы с апреля 2002 по ноябрь 2014 г. Целью данного анализа является оценка эффективности различных генераций протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе.

Бессобытийная выживаемость подростков 15–18 лет, по данным нашего исследования, составила $56 \pm 5\%$ в исследовании ALL-MB-2002 и $57 \pm 6\%$ — в ALL-MB-2008. Мы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска наиболее плохие результаты были получены у пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска. Не получено различий в выживаемости в зависимости от пола.

Одной из основных проблем остается высокая токсичность терапии у пациентов данной возрастной группы. Уровень летальности, связанной с терапией (treatment related death), составил 13,2 и 12 %, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Основной причиной смерти являлись инфекционные осложнения.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, подростки, эффективность терапии, выживаемость, ранний ответ

Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin

A.V. Pshonkin¹, Yu.V. Rumyantseva^{1,2}, D.V. Litvinov^{1,2}, A.F. Karelin¹, E.G. Boychenko³, S.N. Lagoyko¹, O.I. Bydanov^{1,4},
L.I. Zharikova^{1,2}, O.V. Aleynikova⁴, Ye.S. Tyutikova¹, M.A. Digoeva¹, O.R. Arakaev⁵, O.V. Strenева⁵, A.V. Shamardina⁶,
G.R. Sharapova⁷, N.V. Myakova¹, N.I. Ponomareva⁸, L.A. Khachatryan¹, K.L. Kondratchik^{2,9}, Ye.G. Mansurova², L.M. Minkina¹⁰,
Yu.V. Olshanskaya¹, N.B. Yudina¹¹, I.E. Gerbek¹², A.P. Shapochnik¹³, A.I. Karachunskiy^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ³City Children's Hospital № 1; Litera A, 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg, 198205, Russia; ⁴Republican Scientific Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., village Borovlyany, Borovljansky village council, Minsk district, 223053, Republic of Belarus; ⁵Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Serafimiy Deryabinoy, Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ⁷Nizhnevartovsk District Clinical Children's Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, Tyumen Oblast, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, 628609, Russia; ⁸Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ⁹Morozov Children's Hospital; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹⁰Regional Children's Clinical Hospital № 1; 27 Ostryakova Pros. Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ¹¹Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, Voronezh Oblast, 394000, Russia; ¹²Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 Ivana Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; ¹³Orenburg Regional Clinical Oncology Center; 11 Gagarina Pros., Orenburg, 460021, Russia

One of the main risk-factors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is age. The most favorable age group is children from 2 to 9 years old, and the adolescents and young adults have the worst prognosis. Treatment of ALL at adolescents and young adults is a unique problem of modern hematology now.

This work presents the analysis of 368 cases of patients with primary ALL 15–18 years old, which were registered in the database of Russian-Belarusian group from April 2002 to November 2014. The aim of the analysis was the estimation of effectiveness of different generations of protocol for adolescents and prognostic significance of different factors to reveal the ways of future therapy optimizing in this age group.

Event-free survival of adolescents 15–18 years old according our study was $56 \pm 5\%$ in ALL-MB-2002 study and $57 \pm 6\%$ in ALL-MB-2008 study. We did not received any differences in survival based on immunophenotype of blast cells. But the risk group analysis showed the worst results at patients with ALL from pre-B-precursor cells of high risk. No difference was revealed according the gender.

One of the general problems remains high toxicity of therapy at patients of this age group. Treatment related mortality (TRM) was 13.2 and 12 % at ALL-MB-2002 and ALL-MB-2008 accordingly. Main cause of deaths remains infection.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, adolescents, therapy effectiveness, survival, early response

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится до 20 % всех злокачественных заболеваний и до 75 % всех лейкозий [1]. Заболеваемость ОЛЛ уменьшается с возрастом, начиная с 9–10 случаев на 100 000 человек в год в детском возрасте (что составляет 30 % всех случаев детских онкологических заболеваний) и до 1–2 случаев на 100 000 человек в год у взрослых. У подростков заболеваемость ОЛЛ составляет 3 случая на 100 000 человек в год (6 % всех случаев рака в данном возрасте) [1, 2].

Одним из основных факторов риска ОЛЛ является возраст [3]. Наиболее благоприятная в прогностическом отношении группа — дети от 2 до 9 лет, а у подростков и молодых взрослых ОЛЛ характеризуется более плохим прогнозом [1, 3].

В 1977 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили считать подростками лиц в возрасте от 10 до 20 лет. С физиологических позиций, однако, невозможно четко определить границы под-

росткового периода, так как его начало и окончание являются индивидуальными. В немногих иностранных источниках, освещающих проблемы злокачественных новообразований, в том числе и гемобластозов, подростковый возраст ограничен 10–19 годами с делением на возрастные группы 10–14 и 15–19 лет. Такие же возрастные ограничения используются и в официальных статистических отчетах о состоянии здоровья населения Российской Федерации — данные по его численности приводятся для возрастных групп 10–14 и 15–19 лет [4].

Лечение подростков и молодых взрослых с ОЛЛ представляет собой уникальную проблему в современной гематологии и врач в процессе терапии сталкивается с такими особенностями данного гемобластоза, которые не встречаются в других возрастных группах. Хотя эффективность терапии ОЛЛ у подростков и молодых взрослых уступает результатам терапии у детей, тем не менее выживаемость в данной возрастной группе увеличилась за последние десятилетия до 70 % при использовании в качестве специфической терапии

«детских» протоколов [5]. Однако выбор протокола лечения («педиатрические» против «взрослых») для подростков и молодых взрослых в последнее время является предметом дискуссий [6].

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва) использует для лечения пациентов до 19 лет оригинальный отечественный протокол Москва–Берлин. Целью данного анализа является оценка эффективности различных генераций протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе.

Материалы и методы

Пациенты

С апреля 2002 по ноябрь 2014 г. в исследования ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008 были включены 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15–18 лет, из анализа были исключены по различным причинам 53 пациента (табл. 1). Из включенных в анализ 315 больных 115 получали лечение по протоколу ALL-MB-2002, 200 – по протоколу ALL-MB-2008.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфобластов в КМ.

Таблица 1. Причины исключения из анализа пациентов, зарегистрированных в исследованиях

Зарегистрировано пациентов	368
Предшествующая химиотерапия	13
Тяжелые сопутствующие заболевания	2
Ожирение III–IV степени	2
Отказ родителей от терапии на любом этапе	7
Другие протоколы, изменение терапии врачами без медицинских обоснований	10
Переезд в клинику, не участвующую в исследовании	7
Ошибочное определение группы риска	2
Ретроспективная регистрация	2
Участие в пилотном исследовании (2002; ПЭГ-аспарагиназа в индукции)	8
Пациентов в анализе	315

Иммунофенотипирование бластных клеток в КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Определение иммунологических вариантов ОЛЛ также производилось согласно стандартным рекомендациям [7]. Исследование выполнялось в лабораториях центров-участников исследования, имеющих необходимое оборудование. До 2008 г. проведение иммунофенотипирования не являлось обязательным критерием для участия в исследовательской группе. В исследовании ALL-MB-2008 впервые в России определение иммунофенотипа опухолевых клеток стало обязательным для всех участвующих клиник.

Диагноз «инициальная нейрорлейкемия» устанавливали при следующих показателях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался при наличии, по крайней мере, 25 % лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировался при наличии более 5 % лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив определялся при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации (< 5 % лимфобластов) в КМ. Диагноз «нейрорецидив» устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукционной терапии (36-й день лечения), не считались не ответившими, а продолжали терапию по программе для пациентов группы высокого риска. Резистентность к терапии (non-responder) у них определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной терапии согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль — развитие 2-го онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более 1 года.

Ранний ответ на терапию — наличие на 8-й день индукционной терапии в периферической крови (ПК) менее 1000 бластных клеток в мкл («хороший» ответ) или менее 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день терапии («хороший» ответ).

Лечение

В период 2002–2007 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB-2002. Общая схема, используемые препараты и дозировки уже были опубликованы ранее [8].

В исследовании ALL-MB-2002 пациенты распределялись на 3 группы риска: стандартного (SRG), промежуточного (ImRG) и высокого (HRG) риска.

Распределение по группам риска производилось согласно следующим критериям.

1. Инициальный лейкоцитоз (если имеется несколько анализов крови, например в выписке и при поступлении в клинику, то для распределения выбирается анализ крови с максимальным количеством лейкоцитов).
2. Возраст пациента (определяется в момент постановки диагноза, но не в момент поступления в клинику).
3. Инициальное поражение ЦНС.
4. PreT/T-иммунология и/или увеличение средостения.
5. Наличие транслокаций t(4;11) и t(9;22).
6. Достижение ремиссии на 36-й день терапии.

К SRG относились пациенты, если у них инициальный лейкоцитоз был менее 50 000/мкл; возраст более 1 года; не было инициального поражения ЦНС; не было preT/T-иммунологии и/или поражения средостения; не выявлены транслокации t(4;11) и/или t(9;22); ремиссия на 36-й день терапии. Для того чтобы пациент был определен в SRG, должны были выполняться все 6 критериев.

К ImRG относились пациенты без транслокаций t(4;11) и/или t(9;22), достигшие ремиссии на 36-й день терапии, для которых был верен хотя бы один из ниже приведенных критериев: инициальный лейкоцитоз 50 000/мкл и более; возраст менее 1 года; инициальное поражение ЦНС; preT/T-иммунология ОЛЛ и/или увеличение средостения. Каждого критерия в отдельности достаточно для того, чтобы данный случай был определен в ImRG.

К HRG относились пациенты, для которых был верен хотя бы один из приведенных критериев: наличие транслокации t(4;11) или t(9;22); отсутствие ремиссии на 36-й день терапии. Каждого критерия в отдельности было достаточно для того, чтобы пациент был определен в HRG.

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB-2008. По сравнению с протоколом предыдущей генерации в нем была изменена стратификация на группы риска. Пороговый уровень лейкоцитоза для SRG был снижен до 30 000/мкл, также введен новый критерий стратификации — пальпаторный размер селезенки (при увеличении селезенки < 4 см от края реберной дуги пациент относился к SRG, при увеличении ≥ 4 см — к ImRG). Также по новой стратификации пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (BCP-ОЛЛ), имеющие инициальный лейкоцитоз ≥ 100 000/мкл, относились к HRG.

В качестве базового индукционного стероида был выбран DEXA в дозе 6 мг/м²; в течение индукции проводилось рандомизированное исследование эффективности применения ПЭГ-аспарагиназы в дозе 1000 мг/м² на 3-й день терапии. Также были введены 3 дополнительных люмбальных пункции с целью усиления профилактики нейрорлейкемии в 1-й консолидации для больных SRG. Было продолжено начатое еще в ALL-MB-2002 рандомизированное сравнение высоких (2 г/м²) и низких (30 мг/м²) доз метотрексата. В остальной терапии не претерпела существенных изменений по сравнению с исследованием ALL-MB-2002.

Организация исследования и статистический анализ

В исследовании ALL-MB-2002 (период проведения: 01.05.2002–01.01.2008) принимали участие пациенты из 36 клиник России и Белоруссии.

В исследовании ALL-MB-2008 (период проведения: 21.02.08–14.11.14) принимали участие пациенты из 54 клиник России, Белоруссии, Узбекистана и Армении.

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям бессобытийной (event-free survival — EFS) и общей выживаемости, рассчитанными по методу Каплана–Майера [9]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий [10]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prizma Graphpad версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R версии 2.4.0.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 2. Всего в данный анализ включены 315 пациентов с первичным ОЛЛ, зарегистрированных в исследовательской базе данных группы Москва–Берлин за период 2002–2014 гг. Среди исследуемых преобладали мальчики (68,3 %). У 265 пациентов в момент постановки диагноза количество лейкоцитов в ПК было $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (84,1 %); у $50 - \geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (15,9 %). При этом у 6 больных инициальный лейкоцитоз составил $500 \times 10^9/\text{л}$ (1,9 %). Распределение пациентов согласно иммунологическим подтипам ОЛЛ: ВСП-ОЛЛ диагностирован у 79,2 %, Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) – у 20,8 %. Больные с размерами селезенки < 4 см составили 69,2 %, ≥ 4 см – 30,8 %, с инициальной нейрорлейкемией (ЦНС III) – 5,1 %. У 19 (5,5 %) пациентов при стандартном цитогенетическом исследовании были выявлены специфические транслокации, из которых у 2 (0,8 %) больных выявлена $t(12;21)$, у 9 (3,7 %) – $t(9;22)$ и у 8 (3,3 %) обнаружена транслокация $t(4;11)$.

Общие результаты терапии в зависимости от протокола представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Таблица 2. Инициальные характеристики пациентов в возрасте 15–19 лет

Параметр	n	%	Параметр	n	%
Пол			Иммунология		
Мальчики	215	68,3	Не Т-ОЛЛ	232	79,2
Девочки	100	31,7	Т-ОЛЛ	61	20,8
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$			Специфические транслокации		
< 10	124	39,4	$t(12;21)$	2	0,8
$\geq 10 < 100$	141	44,8	$t(9;22)$	9	3,7
$\geq 100 < 500$	44	14,0	$t(4;11)$	8	3,3
≥ 500	6	1,9			
Поражение ЦНС			Размеры селезенки, см от края реберной дуги		
Нет	296	94,9	< 4	218	69,2
Да	16	5,1	≥ 4	97	30,8

У 2 пациентов зарегистрировано развитие вторичных опухолей. Один из них лечился по программе ALL-MB-2002 (острый миелобластный лейкоз) и 1 – по программе ALL-MB-2008 (саркома Юинга).

EFS пациентов старшей подростковой группы в исследованиях ALL-MB-2002/ALL-MB-2008 не отличалась в зависимости от протокола терапии и составила 56 ± 5 % и 57 ± 6 % соответственно.

Таблица 3. Результаты терапии пациентов в возрасте 15–18 лет в зависимости от протокола

Параметр	ALL-MB-2002		ALL-MB-2008	
	n	%	n	%
n	115	100	200	100
Смерть в индукции	8	7,0	13	6,5
Рефрактерные к терапии (non-responder)	3	2,6	2	1,0
Достигли ПР	104	90,4	185	92,5
Рецидивы (всего)	31	27,0	38	19,0
Вторая опухоль	1	0,9	1	0,5
Смерть в ремиссии	7	6,1	11	5,5
LFU	11	9,6	8	4,0
ППР	54	47,0	127	63,5

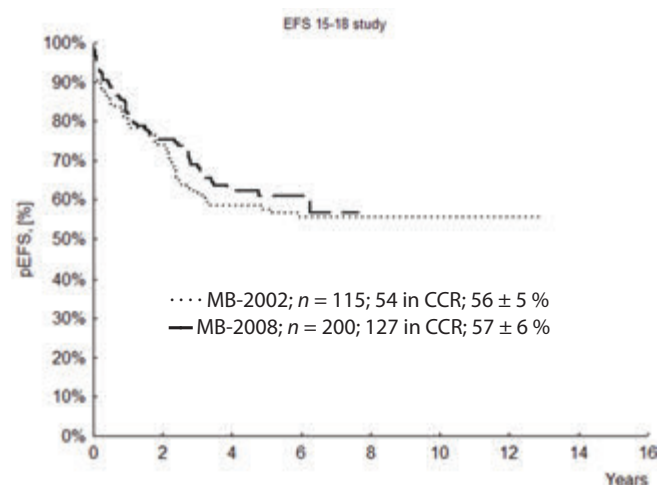


Рис. 1. EFS подростков в зависимости от протокола терапии

Результаты терапии по группам риска протокола ALL-MB-2002 представлены на рис. 2. В SRG были зарегистрированы 73 пациента, в ImRG – 32 и в HRG – 10 больных. Индукционная летальность была сопоставимой в группах SRG и ImRG и составила 6,8 и 6,25 % соответственно; в HRG 1 (10 %) пациент умер в процессе индукционной терапии. В HRG 3 пациента не ответили на специфическую терапию (non-responder).

Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в группах SRG и ImRG и составила 93,2 и 93,75 % соответственно; в группе HRG результаты были хуже – 60 % пациентов достигли ремиссии на 36-й день терапии. Смерть в ремиссии была больше у пациентов ImRG и HRG и составила 9,4 и 20 % соответственно; в группе SRG данный показатель был 2,7 %. Частота рецидивов в группах SRG, ImRG и HRG составила соответственно 24,7; 31,25 и 30 %.

Не зарегистрировано существенных изменений в индукционной летальности в зависимости от протокола – 8 (7 %) пациентов на протоколе ALL-MB-2002 и 13 (6,5 %) пациентов в протоколе ALL-MB-2008. Структура индукционной летальности представлена в табл. 4. Причины индукционной летальности на обоих протоколах в подавляющем большинстве случаев связаны с тяжелыми инфекционными осложнениями. Количество смертей в ремиссии оказалось сопоставимым в исследовании ALL-MB-2002 (6,1 %) и ALL-MB-2008 (5,5 %). Причины летальности в ремиссии также связаны с инфекционными осложнениями.

Частота развития рецидивов была больше в первом исследовании. Среди пациентов протокола ALL-MB-2002 рецидивы регистрировались в 27 % случаев, ALL-MB-2008 – в 19,0 %. Структура рецидивов представлена в табл. 5

Таблица 4. Причины смерти (индукция)

	ALL-MB-2002	ALL-MB-2008
N (всего смертей)	8	13
1	Острая почечная недостаточность (ОПН), синдром острого лизиса (СОЛ)	Сепсис
2	ОПН, СОЛ	Тромбоэмболия легочной артерии на фоне сепсиса
3	Сепсис	Сепсис
4	ОНМК	Сепсис
5	Сепсис	Сепсис
6	ОНМК	Сепсис
7	Сепсис	Сепсис
8	Сепсис	Сепсис
9		Сепсис
10		Сепсис
11		Сепсис
12		Сепсис
13		Прогрессия

Таблица 5. Локализация рецидивов

Локализация	ALL-MB-2002		ALL-MB-2008	
	n = 31	%*	n = 38	%*
КМ	16	13,9	21	10,5
ЦНС	4	3,5	5	2,5
Testis	1	0,9	—	—
КМ + ЦНС	4	3,5	5	2,5
КМ + testis	3	2,6	3	1,5
Другая локализация	2	1,7	3	1,5
Неизвестна	1	0,9	1	0,5

* – % от общего числа больных.

EFS пациентов SRG составила 64 ± 6 %, ImRG – 52 ± 9 % и HRG – 10 ± 9 % (рис. 2a).

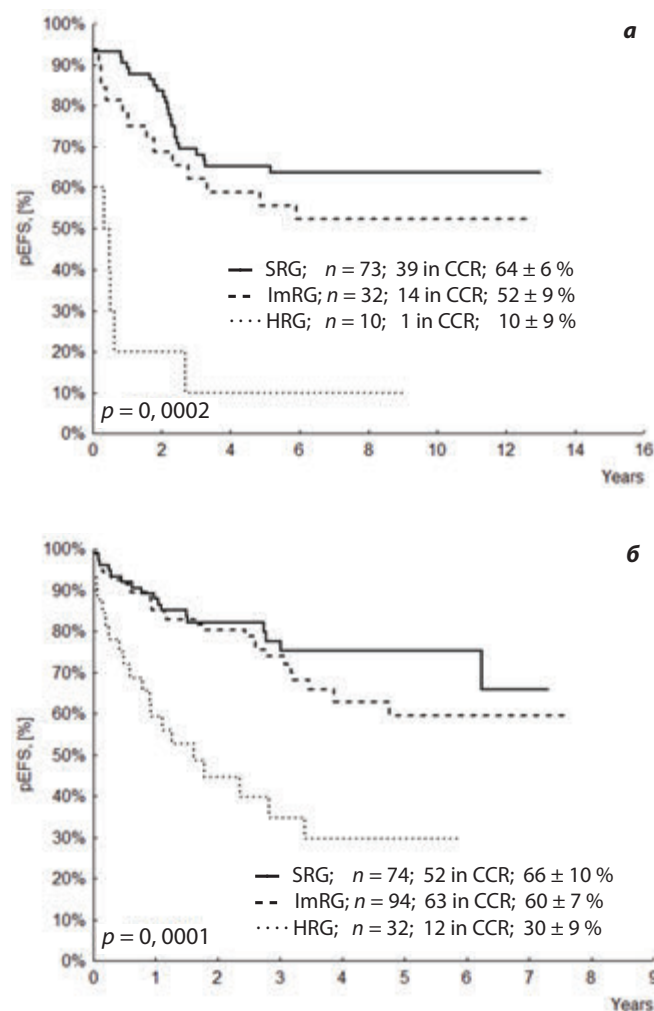


Рис. 2. Результаты терапии подростков в зависимости от группы риска: а – ALL-MB-2002; б – ALL-MB-2008

Результаты терапии по группам риска протокола ALL-MB-2008 представлены на рис. 2б. В SRG были зарегистрированы 74 пациента, в ImRG — 94 и в HRG — 32 больных. Индукционная летальность была сопоставимой в SRG и ImRG и составила 4,1 и 5,3 % соответственно, в HRG 5 (15,6 %) пациентов умерли в процессе индукционной терапии. Два больных из HRG не ответили на специфическую терапию (non-responder). Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в группах SRG и ImRG и составила 95,9 и 94,7 % соответственно; в группе HRG результаты были хуже — 78,1 % пациентов достигли ремиссии на 36-й день терапии, однако по сравнению с результатами протокола ALL-MB-2002 для группы высокого риска в протоколе 2008 г. частота достижения ремиссии выше — 78,1 % против 60 %. Смерть в ремиссии была сопоставима у пациентов SRG и ImRG и составила 2,7 и 3,2 % соответственно; в HRG данный показатель был 18,75 %. Частота рецидивов в SRG, ImRG и HRG составила соответственно 16,2; 20,2 и 21,9 %; в каждой группе риска в протоколе 2008 г. частота рецидивов была ниже, чем в протоколе ALL-MB-2002 — 24,7; 31,25 и 30 % соответственно.

EFS пациентов SRG составила 66 ± 10 %, в ImRG — 60 ± 7 % и в группе HRG — 30 ± 9 %.

При этом не зарегистрировано увеличения выживаемости пациентов, рестратифицированных в ImRG согласно новым критериям протокола ALL-MB-2008 (с увеличением селезенки ≥ 4 см и/или инициальным лейкоцитозом $\geq 30\,000 < 50\,000$ /мкл): EFS составила 59 ± 9 % (ALL-MB-2002) и 49 ± 11 % (ALL-MB-2008); $p = 0,8879$. С другой стороны, выживаемость пациентов с ВСП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100\,000$ /мкл, получавших терапию согласно программе для HRG протокола ALL-MB-2008, существенно увеличилась и достигла 71 ± 17 % по сравнению с ALL-MB-2002 (29 ± 17 %), где эти пациенты лечились по программе для ImRG без использования высокодозной терапии.

В рамках протокола ALL-MB-2002 в старшей подростковой группе были зарегистрированы 79 мальчиков и 36 девочек. Индукционная летальность была больше у мальчиков и составила 7,0 % по сравнению с девочками — 2,8 %. Рефрактерными к терапии были 1 мальчик и 2 девочки, все они относились к HRG. Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии практически не отличалась в зависимости от пола пациентов и составила 89,9 и 91,7 % у мальчиков и девочек соответственно. Смерть в ремиссии была больше у пациентов мужского пола и составила 7,6 %, у девочек данный показатель был 2,1 %. Частота рецидивов у мальчиков составила 26,6 %, у девочек — 27,8 %.

EFS пациентов мужского пола была 53 ± 6 %, женского пола — 61 ± 8 % (рис. 3а).

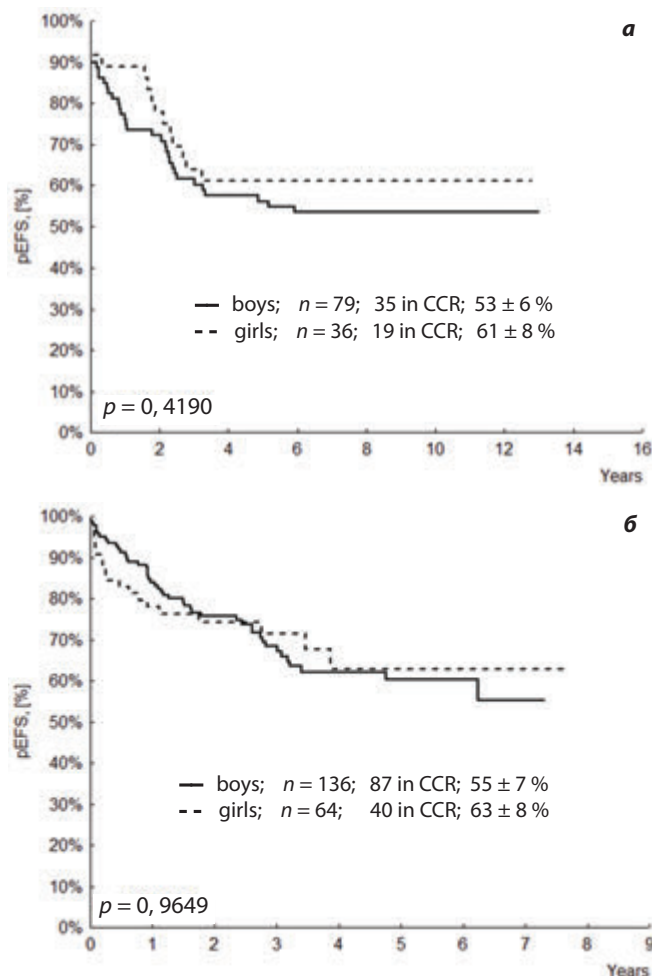


Рис. 3. Результаты терапии подростков в зависимости от пола: а — ALL-MB-2002; б — ALL-MB-2008

В протоколе ALL-MB-2008 были зарегистрированы 136 мальчиков и 64 девочки в возрасте 15–18 лет. Индукционная летальность была больше у девочек и составила 10,9 % по сравнению с мальчиками — 4,4 %. Рефрактерными к терапии были 1 мальчик и 1 девочка, все они относились к HRG. Частота достижения ремиссии к 36-му дню терапии была больше у мальчиков и составила 94,9 %, у девочек — 87,5 %. Смерть в ремиссии практически не отличалась в зависимости от пола пациентов и составила 5,9 и 4,7 % у мальчиков и девочек соответственно. Частота рецидивов у мальчиков была больше и составила 22,8 %, у девочек данный показатель — 10,9 %.

EFS пациентов мужского пола была 55 ± 7 %, женского пола — 63 ± 8 % (рис. 3б).

Результаты терапии в зависимости от иммунофенотипа представлены на рис. 4. У подростков не наблюдалось различий в EFS в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток; так же как и различий в выживаемости пациентов с ВСП-ОЛЛ и Т-ОЛЛ в зависимости от протокола терапии. EFS пациентов

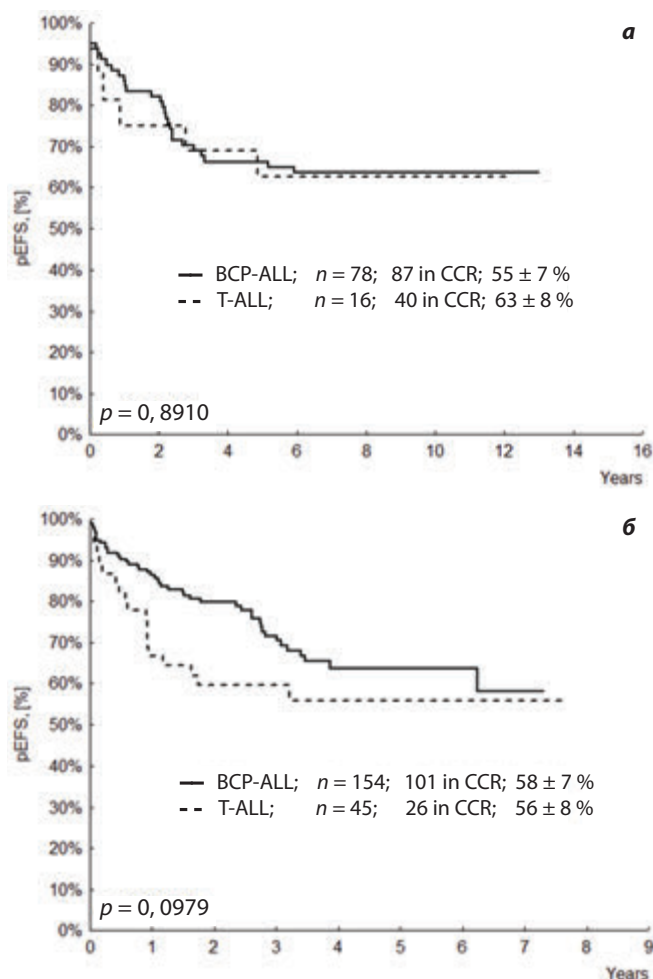


Рис. 4. Результаты терапии подростков в зависимости от иммунофенотипа: а – ALL-MB-2002; б – ALL-MB-2008

с ВСП-ОЛЛ и Т-ОЛЛ составила на протоколе ALL-MB-2002 $63 \pm 6\%$ и $63 \pm 12\%$ соответственно; на протоколе ALL-MB-2008 – $58 \pm 7\%$ и $56 \pm 8\%$ соответственно. Однако, если в исследовании ALL-MB-2002 у пациентов с ВСП-ОЛЛ группы высокого риска EFS составила 0 % (ни один из 7 пациентов не находится в ППР), то в исследовании ALL-MB-2008 она составила $29 \pm 11\%$ ($n = 24$; 10 пациентов находятся в ППР).

В табл. 6 представлен ранний ответ на терапию (8-й и 15-й день индукции) у пациентов, получавших различные варианты индукционной терапии: ALL-MB-2002 – часть пациентов (согласно рандомизации) получала метилпреднизолон 60 мг/м^2 ; ALL-MB-2008 – часть пациентов (согласно рандомизации) – DEXA + ПЭГ-аспарагиназу 1000 мг/м^2 . Среди пациентов, лечившихся согласно протоколу ALL-MB-2002, ранний ответ не отличался при использовании дексаметазона против метилпреднизолонa: 8-й день, «хороший» ответ – 92,7 и 89,1 % соответственно; 15-й день, «хороший» ответ – 79,6 и 79,2 % соответственно. В исследовании ALL-MB-2008 ранний ответ на терапию

а (15-й день) был лучше при добавлении в индукцию ПЭГ-аспарагиназы (табл. 6).

Обсуждение

Общеизвестно, что одним из основных прогностических факторов при ОЛЛ является возраст. Эффективность терапии ОЛЛ уменьшается с возрастом, причем как за счет увеличения количества рецидивов и случаев рефрактерности, так и за счет увеличения токсичности, и как следствие ранней и ремиссионной летальности. Увеличение с возрастом частоты развития неблагоприятных подтипов ОЛЛ и уменьшение частоты встречаемости благоприятных цитогенетических аномалий вносит свой вклад в ухудшение прогноза у подростков и взрослых [3]. По данным нашего исследования, у подростков 15–18 лет чаще регистрировались случаи Т-ОЛЛ, высокий инициальный лейкоцитоз ($\geq 50\,000/\text{мкл}$), транслокации $t(4;11)$ и $t(9;22)$. И наоборот, практически не встречались случаи обнаружения $t(12;21)$ – всего 2 (0,8 %) пациента.

EFS подростков 15–18 лет, по данным нашего исследования, составила $56 \pm 5\%$ в исследовании ALL-MB-2002 и $57 \pm 6\%$ – в ALL-MB-2008, что ниже, чем у пациентов младшего возраста [8], однако соответствует результатам, полученным в других международных исследованиях [3]. При этом в SRG EFS составила $66 \pm 10\%$. Частота развития рецидивов составила 27 % в исследовании ALL-MB-2002 и 19 % – в ALL-MB-2008, что, вероятно, связано с меньшим сроком наблюдения. В структуре рецидивов преобладали изолированные костномозговые рецидивы, частота изолированных ЦНС-рецидивов составила 3,5 и 2,5 % соответственно.

Мы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска наиболее плохие результаты были получены у пациентов с ВСП-ОЛЛ HRG. В исследовании ALL-MB-2002 EFS у них составила 0 % (из 7 пациентов 1 умер в индукции, 2 оказались рефрактерными к терапии, у 2 отмечен рецидив и еще 2 умерли в ремиссии). В протоколе ALL-MB-2008 результаты оказались существенно лучше, но EFS этих пациентов все равно не превышала 30 %.

Рестратификация пациентов с увеличенной селезенкой и инициальным лейкоцитозом $\geq 30\,000/\text{мкл}$ в ImRG не привела к ожидаемому увеличению выживаемости в этой возрастной группе, как это было показано для пациентов младше 15 лет. В то же время у пациентов с ВСП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100\,000/\text{мкл}$ отмечено увеличение выживаемости при использовании интенсивной высокодозной терапии в исследовании ALL-MB-2008. Однако малое число таких пациентов и небольшой срок наблюдения не позволяют пока сделать никаких выводов из этих результатов.

Таблица 6. Ответ на терапию пациентов в возрасте 15–18 лет

	DEXA (2002)		MePred (2002)		<i>p</i>	DEXA, ПЭГ– (2008)		DEXA, ПЭГ+ (2008)		<i>p</i>
8-й день										
< 1000	51	92,7 %	41	89,1 %	0,779	29	96,7 %	37	97,4 %	0,580
≥ 1000	4	7,3 %	5	10,9 %		1	3,3 %	1	2,6 %	
15-й день										
< 10	43	79,6 %	38	79,2 %	0,851	29	85,3 %	39	95,1 %	0,290
≥ 10	11	20,4 %	10	20,8 %		5	14,7 %	2	4,9 %	

Мы не получили статистически значимых различий в выживаемости пациентов 15–18 лет в зависимости от пола ни в одном из исследований. Однако обращает на себя внимание в 2 раза меньшая частота развития рецидивов у девочек в исследовании ALL-MB-2008, и в то же время в 2 раза большая частота смертей в индукции у них же.

Одной из основных проблем остается высокая токсичность терапии у пациентов данной возрастной группы. Уровень летальности, связанной с терапией (treatment related death, TRD), составил 13,2 и 12 %, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Особенно высокий уровень TRD наблюдается в HRG, где он достигает 30 %. Главной причиной смерти являются как бактериальные, так и грибковые инфекции, что говорит о необходимости более пристального внимания к пациентам данной группы.

На настоящий момент нет устойчивого мнения относительно препаратов, эффективных у подростков и молодых взрослых с ОЛЛ [3]. Было показано, что эф-

фективность кортикостероидов у подростков ниже, чем у маленьких детей, но они по-прежнему входят во все известные протоколы для лечения ОЛЛ [3, 11]. В нашем исследовании ранний ответ на терапию был хуже у подростков по сравнению с детьми младшего возраста, при этом он не зависел от типа используемого стероида (дексаметазон, метилпреднизолон), и только добавление ПЭГ-аспарагиназы привело к увеличению частоты раннего ответа.

Таким образом, по результатам нашего исследования терапия ОЛЛ у подростков до 19 лет по протоколам, разработанным для детей, представляется вполне оправданной. Однако оптимальный режим терапии для подростков и молодых взрослых еще не разработан и необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с включением большего числа пациентов для поиска эффективных комбинаций с возможным включением инновационных препаратов. Особого внимания заслуживает изучение токсичности терапии в этой группе больных с разработкой дальнейших мер по ее преодолению.

ЛИТЕРАТУРА

- Schrapp M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New Jersey: Humana Press Inc., 2003. Pp. 87–104.
- Bleyer A. Older adolescents with cancer in North America: deficits in outcome and research. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):1027–42.
- Jeha S., Kantarjian H. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. In: Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey: Humana Press Inc., 2003. Pp. 113–120.
- Стрелова О.В. Острый лимфобластный лейкоз у подростков: клиническая характеристика, результаты лечения по данным мультицентрового исследования. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. [Strenova O.V. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents: clinical characteristics, treatment outcomes according to a multicenter study. Thesis abstract of ... Ph. D. Med. Moscow, 2003. (In Russ.).]
- Curran E., Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* 2015;125(24):3702–10.
- Ribera J.M., Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):1033–42.
- Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6.
- Румянцев Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В. и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив* 2010;7:11–20. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Aleynikova O.V. et al. Therapevticheskiy archive = Therapeutic Archives 2010;7:11–20. (In Russ.).]
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163–70.
- van den Berg H., van der Lelie J. Acute lymphoblastic leukemia in puberty and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11:1375–9.

Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых

М.О. Попова¹, К.А. Екушов¹, О.В. Айзсилниекс¹, А.Г. Волкова¹, О.Н. Пинегина¹, С.М. Игнатьева²,
О.А. Слесарчук¹, М.Д. Владовская¹, С.Н. Бондаренко¹, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Климов^{1,2}, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; ²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контактные данные: Марина Олеговна Попова marina.popova.spb@gmail.com

Вступление. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения, инвазивные микозы (ИМ) остаются актуальной проблемой после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Эта проблема у пациентов возрастной группы 15–25 лет освещена недостаточно.

Цель исследования — оценить распространенность, этиологию, клинические признаки и результаты лечения ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Диагноз ИМ установлен согласно критериям EORTC/MSG 2008. «Активным» ИМ считали микоз, диагностированный непосредственно перед алло-ТГСК.

Результаты. Частота ИМ, выявленных до алло-ТГСК, составила 18,8 % ($n = 15$): инвазивный аспергиллез (ИА) ($n = 11$), инвазивный кандидоз (ИК) ($n = 3$) и у 1 пациента было 2 ИМ (ИА + ИК). Полный ответ на противогрибковую терапию отмечен у 40 %, частичный ответ — у 26,7 %, «активный» ИМ — у 33,3 %. Этим больным проводили вторичную антифунгальную профилактику, преимущественно вориконазолом (80 %). Остальные пациенты ($n = 65$) получали первичную антифунгальную профилактику преимущественно флуконазолом (85 %). Кумулятивная частота ИМ в течение 1 года составила 15 %, в течение 2 лет — 18,8 %, включая новый ИМ ($n = 14$) и рецидив ИМ ($n = 1$) после алло-ТГСК с медианой дня возникновения Д+43 (14–577). Частота ИА — 15 %, ИК — 2,5 %, пневмоцистной пневмонии (ПП) — 1,25 %. Факторы риска развития ИМ после алло-ТГСК ($< 0,05$): возраст < 18 лет, незлокачественные заболевания, активное основное заболевание на момент ТГСК, нейтропения IV степени более 20 дней, острая реакция «трансплантат против хозяина». Антифунгальная терапия 1-й линии: ИА — вориконазол (58,3 %), ИК — эхинокандины (100 %), ПП — ко-тримоксазол (100 %). Общая выживаемость (ОВ) пациентов в течение 12 нед от диагностики ИМ — 93,3 %, ИА — 91,7 %, пациенты с ИК и ПП живы. ОВ в течение 100 дней после алло-ТГСК — 85 %, через 2 года — 67,5 %. Наличие ИМ в анамнезе, а также развитие ИМ после трансплантации не влияло на ОВ после алло-ТГСК.

Заключение. Частота ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых до алло-ТГСК составила 18,8 %. Только у 1 пациента был диагностирован рецидив ИА после алло-ТГСК. Частота ИМ после алло-ТГСК (1 год) — 15 %. Основной возбудитель — *Aspergillus spp.* ОВ в течение 12 нед от диагностики ИМ составила 93,3 %. У пациентов в возрасте от 15 до 25 лет наличие ИМ в анамнезе и развитие ИМ после трансплантации не ухудшает результаты алло-ТГСК.

Ключевые слова: инвазивный микоз, аспергиллез, факторы риска, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, общая выживаемость

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51

Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults

M.O. Popova¹, K.A. Ekushov¹, O.V. Ayzsilnieks¹, A.G. Volkova¹, O.N. Pinegina¹, S.M. Ignatieva², O.A. Slesarchuk¹,
M.D. Vladovskaya¹, S.N. Bondarenko¹, L.S. Zubarovskaya¹, N.N. Klimko^{1,2}, B.V. Afanasyev¹¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Background. Despite of modern methods of diagnosing, prevention and treatment, invasive fungal disease (IFD) remains actual problem after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Data of IFD in adolescents and young adults (15–25 y.o.) after allo-HSCT are limited.

The aim of the study was to estimate of incidence, etiology, clinical signs and outcome of IFD in adolescents and young adults recipients of allo-HSCT.

Materials and methods. In retrospective single center study from Jan 2013 to Dec 2014 were included 80 pts after first allo-HSCT in the clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. EORTC/MSG 2008 criteria for IFD diagnosis were used. "Active IFD" means IFD diagnosed just before HSCT.

Results. Incidence of IFD before allo-HSCT was 18.8 % (n = 15): invasive aspergillosis (IA) (n = 11), invasive candidiasis (IC) (n = 3) and 1 patient had two IFD (IA + IC). Complete response to antifungal therapy was in 40 %, partial – 26.7 %, "active" IFD – 33.3 %. Secondary antifungal prophylaxis was made predominantly with voriconazole (80%). Patients without IFD before HSCT (n = 65) received primary antifungal prophylaxis predominantly with fluconazole (85 %). Cumulative incidence of IFD-events at 1 year after allo-HSCT was 15 %, at 2 years – 18.8 % including new cases of IFD (n = 14) and relapse of IFD (n = 1) after allo-HSCT with median day of onset +43 (14–577). Incidence of IA was 15 %, IC – 2.5 %, pneumocystis pneumonia (PCP) – 1.25 %. IFD risk factors after allo-HSCT (< 0.05) were: age < 18 years, non-malignant diseases, active disease at the moment of HSCT, neutropenia grade IV more than 20 days, acute "graft-versus-host" disease. First-line therapy were: IA – voriconazole (58.3 %), IC – echinocandins (100 %), PP – co-trimoxazole (100 %). 12-weeks overall survival (OS) from day of IFD diagnosis after allo-HSCT was 93.3 %, IA – 91.7 %. All patients with IC and PCP alive. 100-days OS after allo-HSCT was 85 %, 2-year OS after allo-HSCT – 67.5 %. There was no difference in OS in patients with or without IFD before allo-HSCT.

Conclusion. Incidence of IFD in adolescents and young adults before allo-HSCT was 18.8 %. Only one patient relapsed with IA after allo-HSCT. Incidence of IFD after allo-HSCT (1 year) was 15 %. The main IFD was invasive aspergillosis. 12-weeks overall survival from IFD diagnosis after allo-HSCT was 93.3 %. IFD before and after allo-HSCT did not impair the outcome of the transplantation in adolescents and young adults.

Key words: invasive fungal infections, aspergillosis, risk factors, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, overall survival

Вступление

Инфекционные осложнения — актуальная проблема при лечении злокачественных опухолей кроветворной и лимфатической ткани у детей и подростков как при химиотерапии, так и при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. Инвазивные микозы (ИМ) — это обусловленные микроскопическими грибами инфекции, которые часто возникают у пациентов после алло-ТГСК [2–4], в том числе у больных детского и подросткового возраста [5–11]. ИМ — одна из главных причин летальности после алло-ТГСК у педиатрических пациентов с острым миелобластным (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [12].

Распространенность, этиология, факторы риска, особенности течения и исход ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых изучены недостаточно.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. в клинике НИИ детской онкологии,

гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Для установления диагноза и оценки эффективности терапии ИМ использовали критерии EORTC/MSG 2008 г. [13].

Обследование реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и противогрибковую профилактику выполняли в соответствии с рекомендациями EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), ECIL 2–4 (European Conference of Infections in Leukemia patients). Профилактику пневмоцистной пневмонии (ПП) проводили непрерывно триметоприм/сульфаметоксазолом. Все реципиенты алло-ТГСК в период нейтропении находились в палатах, оборудованных системой НЕРА-фильтров. Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, придаточных пазух носа; магнитно-резонансную томографию головного мозга; фибробронхоскопию (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Микологическое обследование включало: определение уровня галактоманна (ГМ) методом иммуноферментного анализа, микроскопию и посев крови и других биосубстратов. Идентификацию культур микроорганизмов проводили по морфологическим свойствам

в соответствии с определителем грибов, а также с помощью MALDI-TOF MS. Для определения ГМ в сыворотке крови, жидкости БАЛ и спинномозговой жидкости (СМЖ) использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). В сыворотке крови, СМЖ и БАЛ диагностически значимым считали индекс выше 0,5. Диагноз ПП был подтвержден тестом Monofluo и/или обнаружением *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ с помощью иммуногистохимического исследования. Микробиологические, серологические и гистологические исследования проводили в лабораториях ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Для исследования эпидемиологии ИМ использовали случаи только вероятного и доказанного ИМ в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г. Эффективность антимикотической терапии оценивали с помощью оценки общей выживаемости (ОВ) в течение 12 нед после установления диагноза ИМ. Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 3 лет после алло-ТГСК, с медианой наблюдения 2 года. ОВ после алло-ТГСК и кумулятивную частоту ИМ оценивали в течение 1 и 2 лет после алло-ТГСК. Для определения наличия ИМ до алло-ТГСК изучали анамнез, в исследование включены случаи только вероятного и доказанного ИМ в соответствии с критериями EORTC/MSG 2008 г. Всем пациентам перед алло-ТГСК выполнялась КТ легких. При наличии изменений по данным КТ выполнялась ФБС с комплексным обследованием жидкости БАЛ. «Активным» ИМ считали микоз, диагностированный непосредственно перед алло-ТГСК.

Для математической обработки использовали современные общепринятые методы прикладной статистики. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера [14, 15].

Характеристика пациентов

В исследование включены 80 пациентов в возрасте от 15 до 25 лет (медиана возраста — 20 лет), которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2013 по декабрь 2014 г. Характеристика пациентов представлена в таблице. Соотношение по полу: жен:муж — 35:45. Основное заболевание: острые лейкозы — 71,5 %, лимфомы — 15 %, незлокачественные заболевания — 7,5 %, другие — 6 %. Вид первой алло-ТГСК в зависимости от типа донора: неродственная алло-ТГСК — 67,5 % ($n = 54$), родственная алло-ТГСК — 23,8 % ($n = 19$) и гаплоидентичная алло-ТГСК — 8,6 % ($n = 7$). Использовались стандартные режимы кондиционирования на основе бусульфана, преимущественно со сниженной токсичностью — 72,5 %, миелоаблативные режимы — 27,5 %. Для профилак-

Характеристика пациентов

Характеристика	$n = 80$	(%)
Возраст	20 (15–25)	
Диагноз		
ОЛЛ	34	42,5
ОМЛ	23	28,8
Лимфомы	12	15,0
Статус основного заболевания на момент алло-ТГСК		
Ремиссия	52	65,0
Активное заболевание	28	35,0
Режим кондиционирования		
Миелоаблативный	22	27,5
Немиелоаблативный	58	72,5
Профилактика РТПХ		
АТГАМ	23	28,7
Циклофосфан	57	71,3
Вид алло-ТГСК, донор		
Неродственный	54	67,5
Родственный	19	23,7
Гаплоидентичный	7	8,8
HLA-совместимость		
Полностью совместимые	61	76,3
Неполностью совместимые	19	23,7
Источник ГСК		
Костный мозг (КМ)	31	38,7
Периферические стволовые клетки крови (ПСКК)	49	61,3
Течение посттрансплантационного периода		
Нейтропения IV степени более 20 дней	9	11,3
Острая РТПХ (I–IV степень)	32	40,0
Рецидив основного заболевания	9	11,3
Хроническая РТПХ	26	32,5
Противогрибковая профилактика		
Первичная ($n = 65$) — флуконазол	55	84,6
Вторичная ($n = 15$) — вориконазол	12	80

ки реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали комбинации иммуносупрессивных препаратов на основе посттрансплантационного цикло-

фосфамида в дни +3 и +4 после алло-ТГСК или антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А, или такролимус до Д+180 в сочетании с микофенолата мофетилем до Д+35 после алло-ТГСК. В качестве источника трансплантата использовали КМ и стволовые клетки, собранные из ПСКК, которые получали при соблюдении международных стандартов по заготовке. Количество CD34⁺-клеток в КМ составляло $3,0\text{--}5,0 \times 10^6/\text{кг}$, CD3⁺-клеток — $2 \times 10^7/\text{кг}$; в ПСКК — $5,0\text{--}8,0 \times 10^6/\text{кг}$, CD3⁺-клеток — $27 \times 10^7/\text{кг}$.

Результаты

Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 1 года после алло-ТГСК составила 15 %, в течение 2 лет — 18,8 % ($n = 15$), включая впервые выявленный ИМ ($n = 14$) и рецидив ранее диагностированного ИМ ($n = 1$) после алло-ТГСК (рис. 1). Медиана дня возникновения события, связанного с ИМ, после алло-ТГСК составила 43 (14–577) дня. Этиология ИМ: грибы рода *Aspergillus* spp. — 80 % ($n = 12$), *Candida* spp. — 13,3 % ($n = 2$), *Pneumocystis jirovecii* — 6,7 % ($n = 1$). Частота инвазивного аспергиллеза (ИА) составила 13,7 % (+ 1 случай рецидива ИА после алло-ТГСК) с медианой дня возникновения Д+27,5 (14–577), частота инвазивного кандидоза/кандидемии (ИК) составила 2,5 % с медианой дня возникновения Д+226,5 (54–399); ПП — 1,25 %, развилась в Д+43 после алло-ТГСК. Основным органом поражения были легкие — 86,7 %, другая локализация — 13,3 %. Клинические проявления неспецифичны, обусловлены органом поражения: лихорадка выше 38 °С — 93,3 %, кашель, одышка — 86,7 %.

С учетом наличия ИМ до алло-ТГСК с целью изучения эпидемиологических характеристик (частоты,

этиологии, факторов риска) пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с ИМ, диагностированным до алло-ТГСК ($n = 15$). Во 2-ю группу вошли пациенты, не имевшие ИМ в анамнезе ($n = 65$).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых с инвазивными микозами, диагностированными до трансплантации

У 15 пациентов подросткового возраста и молодых взрослых диагноз ИМ был установлен до алло-ТГСК. Частота ИМ до трансплантации составила 18,8 % ($n = 15$). До алло-ТГСК были диагностированы следующие ИМ: ИА ($n = 11$), гепатолиенальный кандидоз (ГЛК) ($n = 3$) и у 1 пациента было 2 ИМ (ИА + ГЛК). Полный ответ на противогрибковую терапию был у 40 %, частичный ответ — у 26,7 %, «активный» ИМ — у 33,3 %. Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 2 лет после алло-ТГСК в группе пациентов с ИМ в анамнезе составила 13,3 % ($n = 2$). Один случай рецидива ранее диагностированного ИА, обусловленного *Aspergillus niger*, на Д+106 после алло-ТГСК, и 1 случай нового ИМ — ПП, развившейся в Д+43. Значимых факторов риска развития ИМ после алло-ТГСК в группе пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, не выявлено.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых, не имевших в анамнезе инвазивных микозов

В исследуемой группе 65 реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых не имели ИМ в анамнезе. Частота ИМ в течение 2 лет после алло-ТГСК составила 20 % ($n = 13$). ИА диагностирован у 11 (84,6 %) пациентов, кандидемия — у 2 (15,4 %) больных. У 7 пациентов с ИА установлен возбудитель до вида (культура БАЛ). Чаще всего возбудителем ИА были грибы: *Aspergillus flavus* — 44,5 %, *Aspergillus niger* — 33,3 %, *Aspergillus fumigatus* — 22,2 %; у 2 пациентов выделено 2 возбудителя: *Aspergillus flavus* + *Aspergillus niger* ($n = 1$) и *Aspergillus flavus* + *Aspergillus fumigatus* ($n = 1$). Возбудителями ИК были: *Candida krusei* ($n = 1$) и *Candida guilliermondii* ($n = 1$). Факторами риска развития ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых, не имевших ИМ в анамнезе, были: возраст младше 18 лет ($p < 0,033$); незлокачественные заболевания системы крови (апластическая анемия, бета-талассемия) ($p < 0,003$); активное основное заболевание на момент алло-ТГСК ($p < 0,014$); нейтропения (IV степени) более 20 дней ($p < 0,004$), наличие острой РТПХ ($p < 0,008$).

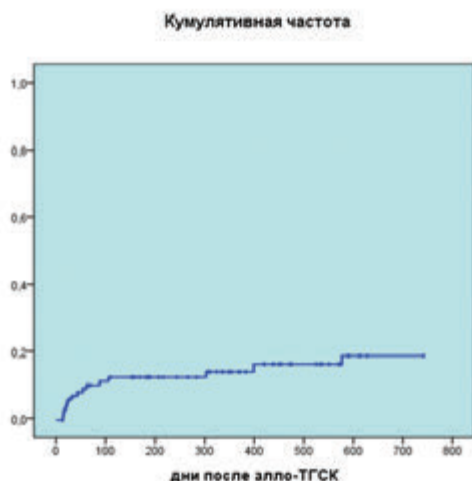


Рис. 1. Кумулятивная частота развития события, связанного с ИМ, в течение 1 года (15 %), в течение 2 лет (18,8 %) после алло-ТГСК у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых

Оценка эффективности терапии инвазивных микозов у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В качестве стартовой противогрибковой терапии пациенты с ИА получали вориконазол — 58,3 % ($n = 7$), липидный комплекс амфотерицина В — 25 % ($n = 3$), другие препараты — 16,7 % ($n = 2$). Два больных с ИК получали эхинокандины (100 %) и пациент с ПП — триметоприм/сульфаметоксазол.

Двенадцатинедельная ОВ после установления диагноза ИМ у пациентов после алло-ТГСК составила 93,3 % (рис. 2). Факторов, влияющих на 12-недельную ОВ пациентов с ИМ, выявлено не было. Пациенты с ИК и ПП живы в течение 12 нед после установления диагноза ИМ. Двенадцатинедельная ОВ у пациентов с ИА составила 91,7 %. Применение вориконазола в качестве стартовой терапии у больных с ИА улучшало ОВ в течение 12 нед — 100 %, в сравнении с другими противогрибковыми препаратами — 80 %, но различия статистически недостоверны ($p = 0,2$).

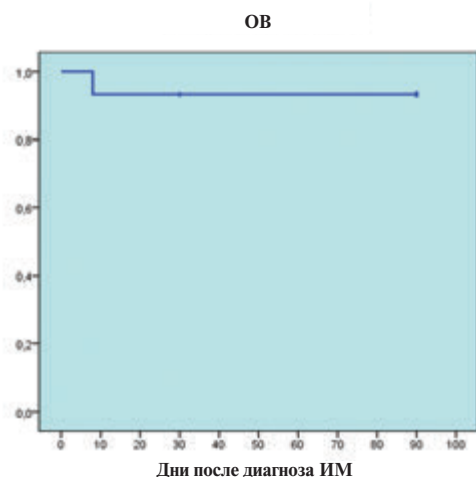


Рис. 2. Двенадцатинедельная ОВ после установления диагноза ИМ у пациентов после алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых (93,3 %)

Влияние инвазивных микозов на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых

Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК в исследуемой группе составила 67,5 %. Наличие ИМ до алло-ТГСК и развитие ИМ после алло-ТГСК не влияло на результаты аллогенной трансплантации у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых: ОВ в течение 2 лет после алло-ТГСК в группе пациентов с ИМ в анамнезе составила 53,3 %; с ИМ, диагностированным в посттрансплантационном периоде, — 76,9 %; без ИМ — 69,2 % ($p = 0,46$) (рис. 3).

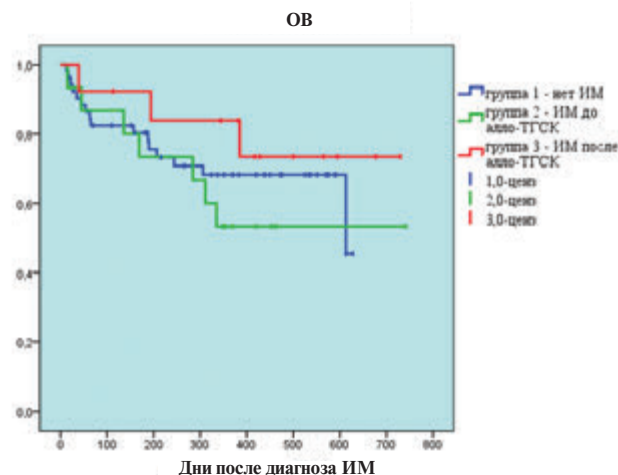


Рис. 3. Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых в зависимости от наличия ИМ: группа пациентов без ИМ (группа 1), ИМ до алло-ТГСК (группа 2), ИМ после алло-ТГСК (группа 3); $p = 0,46$

Обсуждение

У пациентов подросткового возраста и молодых взрослых, в том числе реципиентов алло-ТГСК, распространенность, этиология, факторы риска, а также особенности течения и исход ИМ изучены недостаточно. Известно, что у детей в манифесте ИМ нет специфических клинических и радиологических симптомов, посеvy крови редко дают положительный результат, КТ-картина отличается от таковой у взрослых и микробиологические методы верификации диагноза не достигают 100 % чувствительности [3, 4, 12, 16, 17]. Для ИК было показано, что менее 50 % пациентов с доказанным на аутопсии диагнозом имели рост культуры из крови при жизни [16]. Для исследуемой группы подростков и молодых взрослых данных по чувствительности и специфичности клинических, радиологических и лабораторных критериев диагностики ИМ не описано, что могло повлиять на результаты проведенного анализа. Настоящее исследование можно считать валидным, так как большая часть пациентов (87 %) была обследована с использованием стандартных методов диагностики, исследования БАЛ, полученного с помощью КТ-направленной ФБС с микроскопией БАЛ, посева и проведения теста на ГМ, что показало высокую эффективность в диагностике ИМ легких у детей [17].

В проведенном исследовании кумулятивная частота ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК у пациентов в возрасте 15–25 лет составила 15 %. Нет опубликованных данных о частоте ИМ в исследованной популяции. Полученная частота ИМ после алло-ТГСК сравнима с взрослой когортой пациентов, полученной в исследовании С. Garcia-Vidal et al., анализировавших кумулятивную частоту ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК среди пациентов в возрасте от 18 до 69 лет,

которая составила 12 % и значимо не менялась из года в год с 1998 по 2002 г. [18]. Тогда как в сравнении с исследованием, где период включения был с 2000 по 2009 г., и частота ИМ была 23 % в популяции взрослых реципиентов алло-ТГСК, частота ИМ в исследованной группе пациентов была значительно ниже [2]. Частота ИМ после алло-ТГСК в педиатрической популяции в работе T. Simms-Waldrip et al. за 15-летний период составила 14,5 %, что сравнимо с результатами проведенного исследования у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых [19].

Этиология и сроки развития ИМ у подростков и молодых взрослых неизвестны, публикаций нет. Как и у других исследователей, в педиатрической популяции и у взрослых пациентов среди ИМ у исследованной группы пациентов преобладал ИА (80 %), самой частой локализацией оказались легкие (86,7 %), что также соответствует литературным данным [3, 19–21]. В исследованной нами группе медиана времени возникновения ИМ после трансплантации КМ была несколько меньше, чем у других авторов, — Д+43 (14–577): ИА возникал на Д+27,5 (14–577), ИК — на Д+226,5 (54–399), ПП — на Д+43 [19, 20, 22]. Однако, N. Harrison et al. описывали группу взрослых пациентов; в группе педиатрических пациентов также отмечалось преимущественное развитие ИМ до Д+100 [16].

Основными факторами риска возникновения ИМ у реципиентов ГСК любых возрастов являются применение цитостатических препаратов в режимах кондиционирования (флударабина, АТГ), РТПХ, длительные периоды лимфопении, нейтропении ($< 0,5 \times 10^6/\text{л}$ более 14 дней), использование глюкокортикостероидов в течение 10 дней, сочетание ИМ с цитомегаловирусной инфекцией [2, 4]. Значимыми иммунологическими и трансплантационными факторами риска развития ИМ после алло-ТГСК, выделяемыми в литературе, стали факт наличия острой РТПХ [6–8], тяжелая хроническая РТПХ, рецидив основного заболевания на момент трансплантации КМ, несовместимость донора и реципиента, источник стволовых клеток, режим кондиционирования, профилактика РТПХ, длительная нейтропения [7, 8]. В настоящем исследовании не все полученные результаты совпадают с этими данными: статистически значимо на частоту развития ИМ влияли лишь факт наличия острой РТПХ ($p = 0,008$), рецидив основного заболевания на момент трансплантации КМ ($p = 0,014$) и нейтропения (IV степени) более 20 дней (60 % vs 16,7 %; $p = 0,004$). Особенностью исследования является обнаружение статистически значимого влияния таких факторов риска, как возраст младше 18 лет ($p = 0,033$) и незлокачественные заболевания системы крови ($p = 0,003$).

Основной группой риска как у детей, так и у взрослых, являются пациенты с ОМЛ и рецидивом острого лейкоза [12, 23]. Незлокачественные гематологические

заболевания относятся к заболеваниям с благоприятным прогнозом по развитию ИМ [18, 20]. Но в работе Г.А. Новичковой и соавт. подчеркивается актуальность ИМ у пациентов с незлокачественными гематологическими заболеваниями [24]. В исследовании S. Garcia-Vidal et al. при анализе 1248 реципиентов алло-ТГСК в возрасте от 18 до 69 лет показано, что с увеличением возраста увеличивается частота ИМ [24]. Неясность в вопросе о том, какой именно возраст является фактором риска развития ИМ после алло-ТГСК, требует проведения дальнейших исследований.

Длительное время считалось, что наличие ИМ в анамнезе или обнаружение ИМ при планировании алло-ТГСК является неблагоприятным фактором, ухудшающим ОВ пациентов после трансплантации [25]. Актуальность проблемы ИМ у пациентов, которым планируется проведение алло-ТГСК, возрастает. Так, в исследовании 2015 г., на большой выборке реципиентов алло-ТГСК показано, что в 22,5 % случаев ИА был диагностирован до трансплантации. Кумулятивная частота рецидива и/или прогрессирования ИА после алло-ТГСК у пациентов с доказанным или вероятным ИМ составила 12,4 %. Фактором риска был рецидив основного заболевания. Однако рецидив и/или прогрессирование ИА после алло-ТГСК не повлияло на ОВ больных. Так, в работах 2015 г. было продемонстрировано, что при использовании современных методов диагностики, профилактики и лечения наличие ИМ до алло-ТГСК не влияет на ОВ пациентов после ее проведения [26–28].

Вторичная противогрибковая профилактика рекомендована для предотвращения рецидива ИМ пациентам, получающим высокодозную цитостатическую полихимиотерапию (ПХТ) в периоды выраженной нейтропении, а также реципиентам алло-ТГСК с анамnestическими данными о наличии ИМ. Использование вторичной профилактики при повторных эпизодах агранулоцитоза и длительной иммуносупрессивной терапии положительно влияет на ОВ [4]. Важно отметить, что для реципиентов аллогенных трансплантатов ГСК характерны более выраженные иммунологические нарушения по сравнению с получающими цитостатическую ПХТ пациентами. Это обуславливает тяжесть течения ИМ и необходимость восстановления определенных иммунологических показателей для благоприятного исхода такого инфекционного осложнения [29].

В настоящей работе продемонстрировано, что вориконазол в качестве стартовой терапии улучшал 12-недельную ОВ среди пациентов с ИА после алло-ТГСК (100 % vs 80 %; $p = 0,2$). R.L. Wattier et al. в своем проспективном исследовании, где они использовали у детей различные комбинации антимикотических препаратов со сменой на вориконазол, показали, что прогрессирования ИА в течение 12 нед не происходи-

ло у 68 % пациентов, а смертность в течение этого периода достигала 30 %, однако в дальнейшем она росла и достигла 73 % [30]. Эти данные указывают на необходимость длительного наблюдения за педиатрическими пациентами после окончания терапии антимикотическими препаратами с расчетом ОВ в течение нескольких лет.

Также проведенное исследование демонстрирует, что развитие ИМ у пациентов после ТГСК или наличие ИМ в анамнезе значимо не влияло на 2-летнюю ОВ. По литературным данным, возраст младше 20 лет действительно является более благоприятным фактором для ТГСК, чем возраст старше 20 [31]. При этом несколько авторов (N. Harrison et al., A.K. Omer et al., Y.C. Liu et al.) сообщают о значительном ухудшении ОВ у взрослых пациентов с развившимся ИМ после ТГСК или имеющих рецидив ИМ после ТГСК [20–22].

В результате проведенного исследования следует отметить успехи терапии ИМ, хорошую краткосрочную ОВ в течение 12 нед от диагностики ИМ и 2-летнюю ОВ после алло-ТГСК с ИМ (53,3 % с ИМ в анамнезе и 76,9 % с ИМ, диагностированными после алло-ТГСК), вне зависимости от вида ИМ (ИА или ИК) у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых. Так, в ряде работ показано, что среди детей с ИА смертность в течение нескольких лет после ТГСК

повышается с 50 до 88 % [30]. ОВ детей с кандидемией, развившейся в ходе противоопухолевой химиотерапии онкогематологических заболеваний, в течение 5 лет составила 37 % [11].

Таким образом, несмотря на высокую частоту ИМ, развитие этого осложнения в нашем исследовании достоверно не влияло на 2-летнюю ОВ у пациентов после алло-ТГСК, что свидетельствует об адекватном качестве ранней диагностики и терапии.

Выводы

1. У подростков и молодых взрослых частота ИМ до алло-ТГСК составила 18,8 %.
2. Кумулятивная частота ИМ в течение 1 года после алло-ТГСК составила 15 %.
3. Основной возбудитель ИМ — *Aspergillus* spp. (80 %).
4. Факторы риска развития ИМ после алло-ТГСК: возраст младше 18 лет, незлокачественные заболевания системы крови, рецидив основного заболевания на момент ТГСК, нейтропения (IV степени) более 20 дней и острая РТПХ.
5. ОВ пациентов в течение 12 нед после диагностики ИМ составила 93,3 %.
6. У пациентов в возрасте от 15 до 25 лет наличие ИМ в анамнезе или его развитие после трансплантации не ухудшает результаты алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. Журнал инфектологии 2013;5(1): 35–43. [Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology 2013;5(1):35–43. (In Russ.)].
2. Попова М.О., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив 2012;7:50–7. [Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N. et al. Invasive fungal infections in transplantation of hematopoietic stem cells. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives 2012;7:50–7. (In Russ.)].
3. Климов Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;3:37–43. [Klimko N.N., Khostelidi S.N., Borzova Y.V. et al. Invasive aspergillosis in children in Saint-Petersburg. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014;3:37–43. (In Russ.)].
4. Климов Н.Н., Шадринова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;2:13–9. (In Russ.)].
5. Mor M., Gilad G., Kornreich L. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 2011;56:1092–7.
6. Hale K.A., Shaw P.J., Dalla-Pozza L. et al. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. Br J Haematol 2010;149(2): 263–72.
7. Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C. et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. Pediatrics 2008;121:e1286–94.
8. Rosen G.P., Nielsen K., Glenn S. et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:135–40.
9. Zaoutis T., Coffin S., Chu J. et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. Pediatr Infect Dis J 2005;24:736–9.
10. Калинина И.И., Петрова У.Н., Горонкова О.В. и др. Инфекции, вызванные редкими плесневыми грибами, в гематологии. Онкогематология 2012;4:35–42. [Kalinina I.I., Petrova U.N., Goronkova O.V. et al. Infections caused by rare mold fungi in hematology. Onkogematologiya = Oncohematology 2012;4:35–42. (In Russ.)].
11. Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В. и др. Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра. Онкогематология 2011;3:24–34. [Kalinina I.I., Baydildina D.D., Suntsova E.V. et al. Results of candidemia treatment in children with hematologic malignancies: single center experience. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;3:24–34. (In Russ.)].
12. Tragiannidis A., Dokos C., Lehnbecher T., Groll A.H. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic

- haematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 2012;72(5):685–704.
13. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.
14. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel. Учебное пособие, 2-е изд., испр. и доп. М.: «Форум», 2008. С. 464–511. [Vukolov E.A. Basics of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using Statistica package and Excel. Study Guide, 2nd edition, revised and expanded. M.: Forum, 2008. Pp. 464–511. (In Russ.)].
15. Дубно П.Ю. Обработка статистической информации с помощью SPSS. М.: ООО «Издательство АСТ», «НТ Пресс», 2004. С. 221–286. [Dubno P.Yu. Statistical processing using SPSS. M.: Publisher AST, NT Press, 2004. Pp. 221–286. (In Russ.)].
16. Dornbusch H.J., Groll A., Walsh T.J. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1328–34.
17. Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А. и др. Роль бронхоскопии в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2:72–6. [Volkova A.G., Popova M.O., Ekushev K.A. et al. The role of bronchoscopy in diagnosis invasive pulmonary aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2:72–6. (In Russ.)].
18. Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A., Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041–50.
19. Simms-Waldrup T., Rosen G., Nielsen-Saines K. et al. Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(4):218–24.
20. Harrison N., Mitterbauer M., Tobudic S. et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:584.
21. Omer A.K., Ziakas P.D., Anagnostou T. et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1190–6.
22. Liu Y.C., Chien S.H., Fan N.W. et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect* 2015. pii: S1684–1182(15)00026-2.
23. Sahbudak Bal Z., Yilmaz Karapinar D., Karadas N. et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005–2013. *Mycoses* 2015;58(4):225–32.
24. Новичкова Г.А., Горонкова О.В., Балашов Д.Н. и др. Диагностика, клиника и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с приобретенной апластической анемией: ретроспективный анализ 20 случаев. *Гематология и трансфузиология* 2006;51(6):17–23. [Novichkova G.A., Goronkova O.V., Balashov D.N. et al. Diagnosis, clinic and treatment of invasive aspergillosis in children with acquired aplastic anemia: a retrospective analysis of 20 cases. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2006;51(6):17–23. (In Russ.)].
25. Fukuda T., Boeckh M., Guthrie K.A. et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494–503.
26. Penack O., Tridello G., Hoek J. et al. Influence of pre-existing invasive aspergillosis on allo-HSCT outcome: a retrospective EBMT analysis by the Infectious Diseases and Acute Leukemia Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):418–23.
27. Popova M., Volkova A., Elias Soulaïman S. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with invasive aspergillosis. 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 22–25 March 2015, Istanbul, Turkey. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl 1):S33.
28. Popova M., Volkova A., Elias Soulaïman S. et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with prior invasive aspergillosis. 57th Annual Meeting American Society of Hematology, Orlando, FL, 5–8 December 2015. P. 33.
29. Шадринова О.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е. и др. Прогностическое значение иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии* 2015;17(1):14–20. [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. et al. Prognostic meaning of immunological indexes in recipients of allo-hematopoietic stem cell transplantation with invasive aspergillosis. *Problemy meditsinskoy mikologii* = Problems in Medical Mycology 2015;17(1):14–20. (In Russ.)].
30. Wattier R.L., Dvorak C.C., Hoffman J.A. et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):313–22.
31. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):749–56.

Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии

А.Ю. Щербина

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

Контактные данные: Анна Юрьевна Щербина shcher26@hotmail.com

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы. Помимо рецидивирующих, тяжело протекающих инфекций к проявлениям ПИДС относятся состояния нарушения толерантности, хронического воспаления, аутоиммунные и опухолевые заболевания. Ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни. Основным патогенетическим методом лечения относятся трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Применение препаратов 10 % ВВИГ позволяет уменьшить временные и экономические затраты на терапию пациентов с ПИДС.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, внутривенный иммуноглобулин

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58

Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems

A. Yu. Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Primary immunodeficiencies (PID) are genetically driven defects of immune system. Apart of relapsing severe infections, PIDs characterized by immune tolerance disturbance, chronic inflammation, autoimmunity and high risk of malignant diseases. Early diagnosing and in-time pathogenic therapy allows treatment of the majority of patients with PIDs and providing normal quality of life in other cases provides. Main pathogenic methods of treatment are hematopoietic stem cell transplantation and intravenous immunoglobulins (IVIGs) substitutional therapy. Usage of 10 % IVIGs allows decreasing time and economical costs of PIDs therapy.

Key words: primary immunodeficiency disorders, hematopoietic stem cell transplantation, intravenous immunoglobulin

Общие вопросы первичных иммунодефицитных состояний

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета. На сегодняшний день описано более 250 генетических дефектов, лежащих в основе ПИДС [1]. В классификации ПИДС состояния сгруппированы на основании ведущего патогенетического механизма заболевания. Однако некоторые ПИДС могут быть отнесены к нескольким группам, в связи с этим классификация претерпевала неоднократные изменения. Классификация 2015 г., предложенная Международным союзом иммунологических обществ (International

Union of Immunologic Societies – IUIS), делит ПИДС на 9 основных групп, многие из которых в свою очередь подразделяются на подгруппы.

1. Дефекты клеточного и гуморального звена (в том числе варианты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и менее тяжелые комбинированные дефекты).

2. Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (в том числе дефекты репарации ДНК и др.).

3. Преимущественно гуморальные дефекты (с отсутствием, снижением или нормальным числом В-лимфоцитов).

4. ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемафагоцитарные синдромы, дефекты Т-ре-

гуляторных клеток, аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферопатии 1-го типа).

5. Количественные и качественные дефекты фагоцитов (врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва).

6. Дефекты врожденного иммунитета (менделевская чувствительность к микобактериям, эпидермоплазия, чувствительность к вирусным инфекциям, чувствительность к инвазивным микозам и др.).

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Дефекты системы комплемента.

9. Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями.

Подробное обсуждение различных форм ПИДС выходит за рамки данной публикации, с этой информацией можно ознакомиться в специализированной литературе [2, 3]. Врачам неиммунологических специальностей нет необходимости досконально знать все формы ПИДС, однако важно иметь общие представления о типичных клинических проявлениях иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

За время изучения ПИДС изменения претерпела не только классификация этих состояний. Частота встречаемости этих заболеваний оказалась намного выше, чем считалось ранее, и по многочисленным исследованиям сейчас она превышает 1 на 10 000 населения [4].

Проявления первичных иммунодефицитных состояний

При большинстве ПИДС клинические признаки заболевания появляются в раннем детском возрасте. Однако все большей становится когорта больных с ПИДС, перешагнувших 18-летний рубеж. Так, недавнее исследование на основе Бразильского регистра показало, что число пациентов старше 20 лет составляет около 30 % [5]. Это связано, во-первых, с улучшением общей медицинской помощи больным с различными патологиями, а также с улучшением диагностики и специализированной терапии ПИДС. Однако интерес представляет и другой факт: с появлением новых методов генетического обследования было показано, что многие состояния с дебютом в подростковом и даже взрослом возрасте имеют в своей основе врожденные дефекты иммунной системы. Примером может служить активирующая мутация гена *PIK3CD* (фосфоинозитид-3-киназа дельта), приводящая к симптомам лимфопролиферации, аутоиммунитета и дисиммуноглобулинемии [6]. Многие больные с этим дефектом впервые развили патологические симптомы только во взрослом возрасте [7].

Еще одна концепция, претерпевшая изменения за последние десятилетия, коснулась проявлений ПИДС, и, как следствие, на более глобальном уровне — функций иммунной системы. Частые, жизнеугрожающие инфекции как основное проявление ПИДС имеют

объяснение с позиции основной функции иммунной системы — защиты от генетически чужеродного материала (в первую очередь — микроорганизмов). Действительно, наиболее частой причиной смерти больных с ПИДС до сих пор являются инфекционные осложнения [8]. При этом для различных групп ПИДС нередко характерны конкретные виды патологической и оппортунистической флоры, выявление которой позволяет не только заподозрить иммунодефицитное состояние, но и в некоторых случаях думать о конкретных иммунологических дефектах (табл. 1).

Именно поэтому широко известны среди иммунологов «10 признаков ПИДС», сформулированные экспертами в этой области (табл. 2), в основном содержат критерии, имеющие отношение к инфекционным проявлениям ПИДС.

Тем не менее современные исследования демонстрируют, что не менее важной функцией иммунной системы является модулирование иммунного ответа (вплоть до полной толерантности) с целью поддержания внутреннего гомеостаза. Генетические дефекты этих механизмов приводят к целому ряду ПИДС с так называемым наращением ауторегуляции, основными проявлениями которых являются не только, а иногда и не столько инфекции, сколько состояния нарушения физиологической толерантности, аутоиммунные поражения органов, лимфопролиферация и неконтролируемое, хроническое воспаление (табл. 3).

Отдельного упоминания заслуживают онкологические проявления ПИДС, частота развития которых у этих больных в 100–200 раз выше, чем в популяции иммунокомпетентных людей, и в зависимости от вида ПИДС может достигать 40 % [10]. Наиболее часто у больных с ПИДС встречаются лейкозы и лимфомы, однако для некоторых групп характерны и солидные опухоли (табл. 4).

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяют во многих случаях полностью вылечить эти заболевания, в других — достичь стабильного общего состояния и нормального качества жизни больных. Именно поэтому важна настороженность врачей различных специальностей в отношении этих заболеваний, ранняя их диагностика на местах, преeminентность в передаче для дообследования и лечения в отделениях иммунологического профиля.

Диагностика первичных иммунодефицитных состояний

Углубленное обследование и лечение больных с ПИДС должно проводиться в специализированных стационарах, однако основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена.

Помимо тщательной оценки обсужденных ранее проявлений и симптомов важным в постановке диагноза ПИДС является качественно собранный семейный анамнез. Так, наличие в семейном анамнезе смер-

Таблица 1. «Типичные» возбудители инфекционных проявлений различных ПИДС

Группа ПИДС	Характерная локализация инфекции	Частые патогенные возбудители	Частые оппортунистические возбудители
Дефекты гуморального звена иммунитета	Пневмония, кишечная инфекция, менингоэнцефалит	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campilobacter</i> spp.	Энтеровирусы, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Комбинированные дефекты (дефекты Т-клеточного звена)	Кишечная инфекция, пневмония, сепсис, инфекция кожи и слизистых	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), внутриклеточные организмы (<i>Listeria monocytogenes</i>), <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp.	<i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм), <i>Pneumocystis carinii</i> , цитомегаловирус, ротавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, простейшие (<i>Cryptosporidium</i> spp.); грибы (<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>)
Дефекты фагоцитоза	Пневмония, абсцессы подкожной клетчатки, абсцессы внутренних органов (в том числе головного мозга), лимфаденит	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм)
Дефекты системы комплемента	Менингит, пневмония	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Neisseria</i> spp.	
Дефекты врожденного иммунитета (звено ИФН-гамма/ИЛ-12)	Пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Neisseria</i> spp., <i>Candida</i> spp.	<i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм)

Примечание. ИФН – интерферон, ИЛ – интерлейкин, БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена.

Таблица 2. Настораживающие признаки ПИДС [9]

№ п/п	Признаки
1	Более 4 отитов в год
2	Более 2 синуситов в год
3	Более 2 мес антибактериальной терапии с минимальным эффектом, необходимость назначения внутривенных антибиотиков для разрешения инфекции
4	Более 2 пневмоний в год
5	Повторные абсцессы кожи и внутренних органов
6	Упорная молочница у лиц старше 1 года
7	Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.)
8	Оппортунистические инфекции (вызываемые <i>Pneumocystis carinii</i> и другими возбудителями)
9	Отставание младенца в весе на фоне повторных эпизодов диареи
10	Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния

Таблица 3. Примеры ПИДС с нарушением ауторегуляции [10]

Форма ПИДС	Проявления	Патогенетический механизм
ИРЕХ	Энтерит	Снижение/отсутствие Т-регуляции лимфоцитов
АЛПС	Иммунные цитопении, лимфопролиферация	Нарушение механизмов апоптоза
Аутовоспалительные синдромы	Периодические воспалительные эпизоды, лимфо-пролиферация	Нарушение контроля работы инфламмосом
АРЕСЕС	Аутоиммунная эндокринопатия	Нарушение функции клеток тимического окружения

Примечание. ИРЕХ – immunodeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (иммунодефицит, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный механизм наследования); АЛПС – аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром; АРЕСЕС – autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия).

Таблица 4. Примеры ПИДС с высокой частотой онкологических проявлений [10]

Форма ПИДС	Опухоли	Патогенетические механизмы
Дефекты репарации ДНК (синдром Ниймеген и др.)	Лимфомы, солидные опухоли	Нарушение репарации разрывов двухцепочечной ДНК
Синдром Вискотта–Олдрича	Лимфомы	Нарушение Т-клеточного контроля
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	EBV-ассоциированные лимфомы	Нарушение работы натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов
АЛПС	Лимфомы	Нарушение механизмов апоптоза

Примечание. EBV – вирус Эпштейна–Барр.

тей детей с клиникой инфекционного заболевания (особенно, если это были исключительно лица мужского пола) и тем более наличие больных с подтвержденным диагнозом ПИДС является важным фактором, свидетельствующим в пользу наличия ПИДС у обследуемого пациента.

Как сказано выше, при большинстве ПИДС клинические проявления появляются в детском возрасте. Однако для многих нозологических форм ПИДС характерно «стертое» течение, при котором первые клинические проявления возникают в подростковом и даже взрослом возрасте. Кроме того, для общей варибельной иммунной недостаточности характерно первое появление симптомов после 20 лет жизни. В связи с этим знание ПИДС необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей.

При физикальном осмотре больных с ПИДС нередко выявляется отставание в физическом развитии, обусловленное частыми инфекционными заболеваниями и/или синдромом мальабсорбции. Для дефектов гуморального звена иммунитета, особенно агаммаглобулинемии, характерна гипоплазия периферических лимфатических узлов и миндалин. С другой стороны, некоторые ПИДС, например аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, а также некоторые аутовоспалительные заболевания, сопровождаются выраженной лимфопролиферацией.

При проведении радиологических исследований грудной клетки отсутствие тени тимуса свидетельствует о дефекте Т-лимфоцитарного звена.

Для окончательной верификации диагноза ПИДС необходимо проведение иммунологических тестов в специализированных лабораториях. Однако нередко простейшие лабораторные методы позволяют заподозрить ПИДС даже на амбулаторном этапе обследования. Например, стойкая лимфопения (снижение количест-

ва лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ПИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение γ -фракции глобулинов (менее 6 %) при проведении электрофореза общего белка свидетельствует о нарушениях синтеза иммуноглобулина G.

Специальные лабораторные методы, необходимые для диагностики иммунодефицитных заболеваний, включают оценку функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, в том числе фагоцитоз и белки воспалительных реакций [11]. Их подробная характеристика также выходит за рамки данной публикации. Однако, пользуясь случаем, хочется еще раз напомнить 2 важных аспекта оценки иммунологических тестов: во-первых, крайне важно ориентироваться на возрастные нормы. Особенно это актуально для пациентов первого года жизни [2]. Во-вторых, отсутствие изменений в скрининговой иммунограмме при наличии соответствующей клиники не дает оснований исключить ПИДС. Именно поэтому все шире внедряются в практику методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющие однозначно поставить диагноз. Генетическое обследование больного и членов его семьи необходимо как для окончательного подтверждения диагноза и определения прогноза течения ПИДС (в зависимости от вида мутации), так и для проведения семейного консультирования и пренатальной диагностики.

Подходы к лечению больных с первичными иммунодефицитными состояниями

В настоящее время иммунологи располагают методами лечения ПИДС, позволяющими полностью излечить данное заболевание. К ним в первую очередь относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Успешно выполненная ТГСК ведет к полной коррекции иммунологического дефекта. Этот метод терапии сопровождается все большим процентом успешных исходов, что во многом обусловлено применением современных методов манипуляции трансплантата (например, альфа/бета-деплеция) [12], улучшением способов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекционных осложнений. В связи с этим показания к ТГСК среди ПИДС продолжают расширяться (табл. 5).

Тем не менее данный метод терапии сопровождается как минимум 20 % летальностью [12], что по-прежнему ограничивает показания к ТГСК только теми состояниями, которые не подлежат консервативной патогенетической терапии.

Генная терапия в будущем может стать реальной альтернативой ТГСК, поскольку она была с успехом проведена нескольким десяткам больных с Х-сце-

Таблица 5. Формы ПИДС, при которых широко используется ТГСК

Группа ПИДС	Форма ПИДС
Дефекты клеточного и гуморального звена (в том числе варианты ТКИН и менее тяжелые комбинированные дефекты)	ТКИН Дефекты II класса главного комплекса гистосовместимости Ретикулярная дисгенезия Гипер IgM-синдром Синдром Ниймеген
Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (в том числе дефекты репарации ДНК и др.)	Синдром Вискотта—Олдрича Гипер IgE-синдром Синдром МакКьюсика
ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемофагоцитарные синдромы, дефекты Т-регуляторных клеток, аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферопатии I-го типа)	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром ПРЕХ-синдром Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Количественные и качественные дефекты фагоцитов (врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва)	Хроническая гранулематозная болезнь Дефект адгезии лейкоцитов Синдром Чедиака—Хигаши Синдром Грисцелли
Дефекты врожденного иммунитета (менделевская чувствительность к микобактериям, эпидермоплазия, чувствительность к вирусным инфекциям, чувствительность к инвазивным микозам и др.)	Дефект STAT1
Аутовоспалительные заболевания	Мевалоновая ацидурия

пленным ТКИН, синдромом Вискотта—Олдрича, дефицитом аденозиндезаминазы [13]. Протоколы генной терапии некоторых других иммунодефицитов находятся в экспериментальной фазе. Генная терапия имеет множество преимуществ перед ТГСК (отсутствие необходимости поиска донора, отсутствие РТПХ, потенциально — возможность коррекции неиммунологических проявлений, сопровождающих некоторые ПИДС). Однако для широкого внедрения этого метода необходимо преодолеть многие ограничения, в связи с чем для большинства больных с ПИДС генная терапия остается терапией будущего.

При невозможности полностью корригировать иммунологический дефект все чаще применяются методы парциальной иммунокоррекции с использованием все расширяющегося арсенала генно-инженерных препаратов (табл. 6).

Однако наиболее частым способом такого рода патогенетической терапии остается заместительная терапия препаратами внутривенных/подкожных иммуноглобулинов. В связи с тем, что иммуноглобулины для подкожного применения на сегодняшний день не зарегистрированы в России, здесь более подробно хочет-

Таблица 6. Примеры патогенетической иммунокорригирующей терапии некоторых видов ПИДС

Форма ПИДС	Препараты	Механизм действия
Хроническая гранулематозная болезнь	ИФН-гамма (ингарон, имукин)	Уменьшение формирования гранул
Аутовоспалительные заболевания	Канакинумаб, кинерет	Ингибирование ИЛ-1
Дефект CTLA4	Абатацепт	Ингибирование Т-лимфоцитов (в том числе и аутореактивных)
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Ритуксимаб	Уничтожение зрелых В-лимфоцитов в терапии EBV-инфекции
Дефект PI3K delta	Тофацитиниб, руксолитиниб	Ингибирование JAK-киназ

ся остановиться на препаратах внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ).

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулина направлена на частичное восстановление функции гуморального звена иммунитета, а именно — иммуноглобулина класса G (IgG). Эта терапия проводится всем больным с дефектами гуморального звена иммунитета пожизненно и пациентам с рядом комбинированных дефектов до момента проведения ТГСК и после нее, до начала собственного синтеза иммуноглобулинов. После постановки диагноза ПИДС проводится курс «насыщения» в дозе 1–1,5 г/кг, разделенной на 2–3 введения с интервалом в несколько дней. В дальнейшем заместительная терапия ВВИГ проводится в дозе не менее 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 нед. Важно помнить, однако, что индивидуальный катаболизм введенного IgG у конкретного больного зависит от многих факторов, в первую очередь от наличия хронических очагов инфекции, и, что немаловажно, от качества препарата ВВИГ. В связи с этим доза и режим введения ВВИГ у конкретного больного должны подбираться таким образом, чтобы претрансфузионный уровень IgG (т. е. концентрация IgG в день следующего введения препарата) не снижался менее 5 г/л. Только такой режим заместительной терапии позволяет эффективно предотвращать жизнеугрожающие инфекционные осложнения ПИДС [14, 15].

Отдельного упоминания заслуживают комбинированные ПИДС, при которых концентрация IgG нередко бывает в пределах референсных значений. Тем не менее у этих больных страдает специфичность иммунного ответа, в связи с чем заместительная терапия ВВИГ им проводится независимо от уровня IgG. В таких случаях при подборе дозы ВВИГ необходимо учитывать частоту и тяжесть инфекционных проявлений

у конкретного больного на фоне заместительной терапии и при необходимости повышать дозу ВВИГ или частоту его введения.

В настоящее время на российском рынке присутствуют около 20 различных препаратов ВВИГ, поэтому необходимо понимать, как выбор препарата влияет на качество проводимой терапии.

Несмотря на то, что ВВИГ зарекомендовали себя как препараты с высоким профилем безопасности, нельзя забывать о том, что они производятся из пула плазмы сотен доноров и потенциально опасны в отношении передачи вирусных инфекций. Большинство современных ВВИГ гарантированно не содержат вирусов иммунодефицита человека и гепатита В. Однако скрининг доноров на носительство таких вирусов, как аденовирус, парвовирус В19, смертельно опасных для многих больных с ПИДС, включен в цикл производства далеко не всех препаратов ВВИГ. Для использования у больных с ПИДС предпочтение стоит отдавать только препаратам, произведенным после подобного скрининга.

При выборе ВВИГ для конкретного больного необходимо сопоставлять особенности клинического состояния пациента и состав того или иного препарата.

Например, концентрация хлорида натрия варьирует в препаратах от следовых количеств до 2 %. Высокая концентрация хлорида натрия и высокая осмоляльность являются фактором риска развития тромбоэмболии, а также должны учитываться у пациентов с почечной недостаточностью [16].

У пациентов, находящихся в группе риска развития почечной недостаточности (с нарушением функции почек, сахарным диабетом, пожилого возраста (старше 65 лет), с гиповолемией, сепсисом, парапротеинемией или получающих нефротоксические препараты) следует избегать применения препаратов ВВИГ с высоким содержанием сахаров (особенно сахарозы) и/или натрия, высокой осмоляльностью, а также следует избегать большой нагрузки объемом [17].

Помимо соображений безопасности при введении больших доз ВВИГ при иммуномодулирующей терапии, а также при проведении ежемесячных инфузий больным с ПИДС в течение всей их жизни, нередко на первый план выходит скорость введения препарата. Сокращение времени введения ВВИГ у таких пациентов позволяет улучшить качество их жизни за счет меньшего срока пребывания в медицинских учреждениях, а также дает возможность снизить расходы этих учреждений на ведение подобных больных.

Ранее большинство препаратов ВВИГ представляли собой 5 % раствор IgG. Сегодня доступно к использова-

Таблица 7. Скорость введения и временные затраты для различных препаратов ВВИГ

Препарат	Концентрация	Максимальная скорость введения	Время инфузии (расчет на пациента с массой тела 50 кг с режимом 0,6 г/кг в месяц)
ВВИГ 5 %	5 % или 50 мг/мл	1,9 мл/кг/ч или 1,58 мг/кг/мин	6 ч 12 мин
Октагам®	5 % или 50 мг/мл	5,0 мл/кг/ч или 4,2 мг/кг/мин	2 ч 17 мин
Гамунекс-С®	10 % или 100 мг/мл	0,08 мл/кг/мин или 8 мг/кг/мин	1 ч 41 мин
Привиджен®	10 % или 100 мг/мл	0,12 мл/кг/мин или 12 мг/кг/мин	1 ч 19 мин

нию все большее число 10 % растворов (Гамунекс-С®, Привиджен®, Октагам® 10 % и др.). Использование этих препаратов позволяет значительно сократить время инфузии (табл. 7). Кроме того, уменьшение объема вводимого препарата благоприятно точки зрения уменьшения объемной сосудистой нагрузки у пациентов первых лет жизни, а также у стационарных больных, получающих большой объем инфузии для лечения тех или иных состояний. Накопленный опыт применения 10 % препаратов ВВИГ при ПИДС говорит об их эффективности и безопасности [18, 19].

Таким образом, в арсенале иммунологов имеется целый ряд препаратов и методик для патогенетического лечения больных с ПИДС, не говоря уже о большом разнообразии противомикробных препаратов для симптоматической профилактики и терапии инфекционных осложнений этих состояний. Тем не менее успех лечения таких пациентов по-прежнему в большой степени зависит от своевременности постановки диагноза ПИДС [20].

В заключение хочется сказать, что в данной статье мы кратко остановились лишь на отдельных вопросах диагностики и терапии ПИДС. Однако автор выражает надежду, что тематика заинтересует специалистов различных медицинских специальностей и подвигнет их к более подробному изучению проблем первичных иммунодефицитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35(8):727–38.
2. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. [Childhood Immunology. A practical guide to children's illnesses. Ed.: A.Yu. Shcherbina, Ye.D. Pashanov. M.: Medpraktika-M, 2006. (In Russ.)].
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005. [Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiencies. M.: Medpraktika-M, 2005. (In Russ.)].
4. Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27(5):497–502.
5. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M. et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol* 2013;33(4):716–24.
6. Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15(1):88–97.
7. Lucas C.L., Zhang Y., Venida A. et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med* 2014;211(13):2537–47.
8. Joshi A.Y., Iyer V.N., Hagan J.B. et al. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):16–22.
9. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190–7.
10. Canioni D., Jabado N., MacIntyre E. et al. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology* 2001;38:146–59.
11. Folds J.D., Schmitz J.L. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;111(Suppl. 2):S702–11.
12. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1955–62.
13. Fischer A., Hacein-Bey Abina S., Touzot F., Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet* 2015;88(6):507–15.
14. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137(1):21–30.
15. Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(2):23–31. [Shcherbina A.Yu., Kosacheva T.G., Rumyantsev A.G. Primary immunodeficiency: diagnostic issues and treatment. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(2):23–31. (In Russ.)].
16. Kumar A., Teuber S.S., Gershwin M.E. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(3):185–98.
17. Chérin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Bio Drugs* 2010;24(4):211–23.
18. Смирнова И.Н., Косачева Т.Г., Швецов О.В. и др. Использование препарата 10 % иммуноглобулина для внутривенного введения Гамунакс в лечении больных с первичными иммунодефицитами: собственный опыт и обзор литературы. Российский аллергологический журнал 2014;6:76–81. [Smirnova I.N., Kosacheva T.G., Shvets O.V. et al. 10 % intravenous immunoglobulin Gamunex in the treatment of primary immunodeficiencies patients: own experience and literature review. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* = Russian Allergy Journal 2014;6:76–81. (In Russ.)].
19. Lozano-Blasco J., Martín-Mateos M.A., Alsina L. et al. A 10 % liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(2):136–41.
20. Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16(1):16–21.

Результаты исследования фактического питания детей с онкологическими заболеваниями на этапе интенсивной полихимиотерапии

Е.С. Васильева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Р.А. Моисеенко, А.Ю. Усычкина, Г.М. Муфтахова,
М.В. Телешова, Д.В. Шевцов, С.Р. Варфоломеева, Д.В. Литвинов

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

Контактные данные: Екатерина Сергеевна Васильева ekaterina-vasil@mail.ru

У большинства детей, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований (ЗНО), имеются нарушения нутритивного статуса (НС), что связано как с наличием опухолевого субстрата, так и проведением специфического лечения. В этой связи актуальным является вопрос о состоянии фактического питания этой группы пациентов. В данной работе проведен анализ фактического питания детей с солидными экстракраниальными ЗНО и опухолями центральной нервной системы, находящихся на этапе проведения интенсивной полихимиотерапии. Выявлено значительное снижение поступления белка и энергии с потребляемыми рационами, что является фактором риска развития тяжелых нутритивных нарушений. Динамика НС в ходе исследования показала, что коррекция рациона с помощью натуральных продуктов у детей с онкологическими заболеваниями является малоэффективной. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения превентивной нутритивной поддержки у данной категории пациентов

Ключевые слова: фактическое питание, дети, злокачественные новообразования, нутритивный статус

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-59-63

The results of the study of actual nutrition of children with cancer at the stage of intensive chemotherapy

Ye.S. Vasilieva, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, R.A. Moiseenko, A.Yu. Usyckina, G.M. Muftakhova, M.V. Teleshova,
D.V. Shevtsov, S.R. Varfolomeeva, D.V. Litvinov

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Nutrition status (NS) disturbance registered at majority of patients receiving treatment on malignancies due to both malignant substrate and specific treatment. Due to this situation a question on actual nutrition of this patients group remains actual. This work presents analysis of actual nutrition status of children with solid non-CNS and CNS tumors on the stage of intensive chemotherapy. Significant decreasing of protein and energy income with consumed ration was revealed. This situation can be a risk-factor of severe nutrition status disturbance. NC dynamics during our study showed that correction with the help of natural products is less-effective at children with malignancies. Received results showed the reasonability of preventive nutritive support for these patients.

Key words: actual nutrition, children, malignant neoplasms, nutritional status

Лечение пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) требует комплексного подхода, предусматривающего сочетание различных методов лечения — хирургического, полихимиотерапии (ПХТ), лучевой терапии. У большинства больных, получающих ПХТ, отмечаются глубокие расстройства метаболизма, сопровождающиеся анорексией, прогрессирующей потерей массы тела, развитием полиорганной недостаточности. Это обусловлено как наличием основного заболевания, так и влиянием специфической противо-

опухолевой терапии. Катаболическая направленность обмена веществ у данной категории пациентов усиливает нарастающий дефицит энергии, висцерального и соматического пула белков, приводя к быстрому истощению пластических и энергетических ресурсов организма и развитию нутритивной недостаточности [1–3].

Особенно актуальна проблема нутритивной недостаточности в педиатрической практике, поскольку процессы роста и развития ребенка тесно связаны с состоянием его питания. Адекватное нутритивное

обеспечение является необходимым условием для формирования и созревания всех органов и систем организма, совершенствования их функций, становления высшей нервной деятельности [4–7].

Вопрос о важности и значимости нутритивного статуса (НС) у детей с онкологическими заболеваниями рассматривался в литературе достаточно давно.

В одной из ранних работ, посвященных нутритивной недостаточности у детей со ЗНО, были выработаны критерии стратификации больных по группам в зависимости от степени нутритивного риска [8]. Учитывались росто-весовые показатели, потеря массы тела (в %) за последний месяц, показатель альбумина в сыворотке крови, а также возраст ребенка, перенесенные операции на органах брюшной полости, проведение лучевой терапии и высокодозной ПХТ в схеме лечения. Таким образом, авторами было предложено обоснование для риск-адаптированного текущего мониторинга НС у детей, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний.

В ряде исследований показано большое значение нутритивной поддержки (НП) для поддержания нормального НС у детей со ЗНО в ходе проведения противоопухолевой терапии. Так, в рандомизированном исследовании J. Bakish et al. были обследованы 112 детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). С целью коррекции НС использовалась лечебная диета, а также парентеральное (ПП) и энтеральное (ЭП) питание. Наиболее высокие результаты в виде увеличения массы тела на 10 % и более за 3 мес отмечались в группе детей, получавших дополнительно к лечебному рациону ЭП [9].

Нутритивная недостаточность у онкологических больных повышает риск развития инфекционных осложнений, увеличивает длительность пребывания в стационаре, снижает восприимчивость опухолевых клеток к лучевым и химиотерапевтическим воздействиям, негативно влияя на прогноз заболевания [10–12].

В этой связи актуальным представляется изучение вопроса о состоянии фактического питания, особенностях пищевого поведения пациентов онкологического профиля на фоне проведения ПХТ.

Цель исследования — оценка состояния фактического питания детей с солидными экстракраниальными ЗНО и опухолями ЦНС, получающих лечение в условиях отделения клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий отделением — к.м.н. Д.Ю. Качанов).

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов, из них мальчиков — 6, девочек — 9.

Медиана возраста составила 36 мес (min — 20 мес, max — 144 мес).

Характеристика пациентов (возраст, диагноз, стадия заболевания, протокол лечения, этап терапии на момент исследования) представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство пациентов — 13 (87 %) — имели солидные экстракраниальные ЗНО (у 8 (53 %) больных отмечалась распространенная форма заболевания), 2 (13 %) получали лечение по поводу объемных образований ЦНС. Все дети на момент исследования находились на этапе проведения интенсивной ПХТ.

Анализ фактического питания выполнялся на фоне проведения ПХТ ежедневно в течение 14 дней.

Оценивались следующие показатели:

- количество питания (в %) от предлагаемого лечебного рациона (питание из пищеблока), а также питания, приготовленного родителями самостоятельно — вес или объем блюда (в г или мл);
- наличие и объем сопроводительной НП;
- обеспечение потребности в энергии и белке за счет лечебного питания и продуктов и блюд, самостоятельно приготовленных родителями;
- динамика НС в начале и конце исследования.

Для оценки состояния фактического питания использовалась анкета, разработанная сотрудниками клиники и проспективно заполняемая родителями пациентов.

В анкете родители указывали относительное количество (%) предлагаемой порции лечебного рациона, которое съел ребенок (завтрак, 2-й завтрак, обед, полдник, ужин, 2-й ужин). В отдельной графе регистрировался количественный и качественный состав блюд, которые ребенок получал дополнительно к лечебному рациону. Также фиксировалось наличие, вид проводимой НП (сипинг, питание через назогастральный зонд, питание через гастростому, частичное ПП) и ее объем.

На основании полученных данных производился расчет содержания белка и энергетической ценности рациона. Он проводился с использованием карточек-раскладок блюд лечебного рациона. Оценка обеспеченности белком и энергией за счет продуктов и блюд, приготовленных родителями самостоятельно, выполнялась с использованием электронной базы данных химического состава продуктов и блюд [13]. Оценивалось также обеспечение по белку и энергии за счет лечебного рациона по отношению к индивидуальной норме потребности (в %). Индивидуальная норма потребности рассчитывалась с использованием формул Всемирной организации здравоохранения (с учетом пола, возраста и веса ребенка).

Данные анкет учитывались также для внесения изменений в меню лечебного рациона с учетом пожеланий пациентов и их родителей.

Фрагмент анкеты пациента представлен на рис. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

№ п/п	Возраст (месяцы)	Диагноз	Стадия заболевания	Протокол терапии	Этап терапии на момент исследования
1	36	Нейробластома забрюшинного пространства	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
2	48	Саркома Юинга правой локтевой кости	II	ЕЕ-2008	В процессе интенсивной ПХТ
3	96	Нейробластома забрюшинного пространства	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
4	20	Саркома Юинга правой ягодичной области	IV	ЕЕ-2008	В процессе интенсивной ПХТ
5	25	Нейробластома правого надпочечника	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
6	132	Нейробластома левого надпочечника	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
7	34	Нейробластома левого надпочечника	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
8	132	Саркома Юинга левого гемиторакса	III	ЕЕ-2008	В процессе интенсивной ПХТ
9	36	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль IV желудка	M2	АТРО-2006	В процессе интенсивной ПХТ
10	48	Опухоль из оболочек периферических нервов забрюшинного пространства	IV	CWS-2009	В процессе интенсивной ПХТ
11	36	Нефробластома правой почки, рецидив	II	ICE	Противорецидивная ПХТ
12	24	Нейробластома забрюшинного пространства	4-я	NB-2004	В процессе интенсивной ПХТ
13	36	Саркома Юинга L5 с распространением в позвоночный канал на уровне L4-S2	II	ЕЕ-2008	В процессе интенсивной ПХТ
14	72	Мелкоклеточная остеосаркома IX ребра слева	IIb	EURAMOS-1	В процессе интенсивной ПХТ
15	34	Медуллобластома левой гемисферы мозжечка, десмопластический вариант	M0	HIT-2008	В процессе интенсивной ПХТ

Оценка НС проводилась по следующим показателям: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), показатель кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружность плеча (ОП), окружность мышц плеча (ОМП).

ИМТ, или индекс Кетле, рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

Измерение КЖСТ (мм) проводилось с помощью электронного калипера.

Измерение ОП проводилось сантиметровой лентой на уровне средней трети плеча левой (нерабочей) согнутой руки.

Определение ОМП вычислялось по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)}$$

Стандарты антропометрических показателей — роста, веса, ИМТ, КЖСТ, ОП, ОМП — определялись по таблицам центильных величин [14].

Результаты и обсуждение

Анализ фактического питания пациентов выявил значительный дефицит поступающих нутриентов и энергии с блюдами лечебного рациона.

В ходе исследования было установлено, что большинство детей — 12 (80 %) — получали менее 50 % от количества предлагаемого лечебного рациона (табл. 2).

Распределение пациентов в зависимости от обеспечения белком и энергией за счет лечебного рациона представлено в табл. 3.

Анкета «Питание вашего ребенка» (отметьте, сколько ваш ребенок съел сегодня)		
Ф.И.О.:	Диагноз:	
Возраст:	Дата:	
Отделение:	Рост:	
	Вес:	
Съедено от порции (в %)	Дополнительное питание собственного приготовления: что давали, сколько (указать в г/мл)	Дополнительное лечебное питание (мл)
Завтрак 100 % 75 % 50 % 25 % 0 %		
Первое блюдо		
Второе блюдо		

Рис. 1. Анкета «Питание вашего ребенка» (фрагмент)

Таблица 2. Объем питания (в %) от предлагаемого лечебного рациона

Объем потребляемого питания (в % от лечебного рациона)	Число пациентов (n = 15)	
	абсолютное значение	%
75–100	3	20
50–75	0	0
25–50	8	54
менее 25	2	13
0	2	13
<i>Всего</i>	<i>15</i>	<i>100</i>

Таблица 3. Обеспечение по энергии и белку за счет лечебного рациона (в % от индивидуальной нормы потребности)

Обеспечение от индивидуальной нормы потребности, %	Обеспечение по белку (n = 15)		Обеспечение по энергии (n = 15)	
	абсолютное значение	%	абсолютное значение	%
75–100	3	20	4	27
50–75	9	60	7	47
25–50	1	7	2	13
менее 25	0	0	0	0
0	2	13	2	13
<i>Всего</i>	<i>15</i>	<i>100</i>	<i>15</i>	<i>100</i>

Из данных, приведенных в табл. 3, следует, что у большей части пациентов обеспечение белком

и энергией за счет потребляемого лечебного рациона не превышало 75 % от индивидуальной нормы потребности.

У части больных, которые получали от 25 до 75 % от объема лечебного рациона, обеспечение по белку и энергии приближалось к индивидуальной норме потребности (75–100 %). Это объяснялось высокой питательной и энергетической ценностью предлагаемого лечебного рациона (около 2600 ккал/сут), так как в стационаре используется система таблет-питания, где технически невозможно разделение рационов по возрастам.

Изучение данных анкет фактического питания пациентов показало, что большинство из них — 12 (80 %) — дополнительно к лечебному рациону получали блюда, приготовленные родителями.

Следует отметить, что несмотря на то, что продукты и блюда давались родителями в довольно широком ассортименте (с учетом особенностей аппетита и избирательности вкуса ребенка), при анализе фактического питания был выявлен существенный дефицит обеспечения макроэлементами и энергией за счет питания, приготовленного родителями самостоятельно (табл. 4).

Таблица 4. Обеспечение по энергии и белку за счет самостоятельного питания (в % от индивидуальной нормы потребности)

Обеспечение от индивидуальной нормы потребности, %	Обеспечение по белку (n = 12)		Обеспечение по энергии (n = 12)	
	абсолютное значение	%	абсолютное значение	%
75–100	0	0	0	0
50–75	2	17	2	17
25–50	6	50	8	66
менее 25	4	33	2	17
<i>Всего</i>	<i>12</i>	<i>100</i>	<i>12</i>	<i>100</i>

С целью оптимизации нутритивного обеспечения пациентам по показаниям назначалась НП, которая проводилась 10 (67 %) пациентам из группы.

Большинство больных — 8 (80 %) детей, которым была назначена НП, — получали ЭП различными методами (сипинг, питание через назогастральный зонд и гастростому). Один из пациентов с гастростомой получал смешанное питание (ЭП + ПП) вследствие того, что не усваивал ЭП в необходимом объеме. Распределение больных в зависимости от вида проводимой НП показано в табл. 5.

При анализе антропометрических показателей в ходе исследования было выявлено, что у детей, получавших дополнительную НП, отмечалась положительная динамика НС или же НС был без динамики, оставаясь при этом в пределах нормы.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от вида проводимой НП

Вид НП	Число пациентов (n = 10)	
	абсолютное значение	%
ЭП методом сипинга	4	40
Зондовое питание	4	40
Гастростома	2 (1 пациент на смешанном питании – ЭП + ПП)	20
Всего	10	100

Так, у пациентов, получавших смеси для ЭП методом сипинга или через назогастральный зонд, выявлена положительная динамика НС – 3 (75 %) и 2 (50 %) детей соответственно; у остальных пациентов из этой группы антропометрические показатели существенно не изменялись. В группе детей, которым не проводилась НП, больных с положительной динамикой НС не было, а у большинства детей – 3 (60 %) – антропометрические показатели в ходе наблюдения снижались.

Динамика НС пациентов в ходе наблюдения показана на рис. 2.

Выводы

Анализ фактического питания пациентов с онкологической патологией показал, что большинство де-

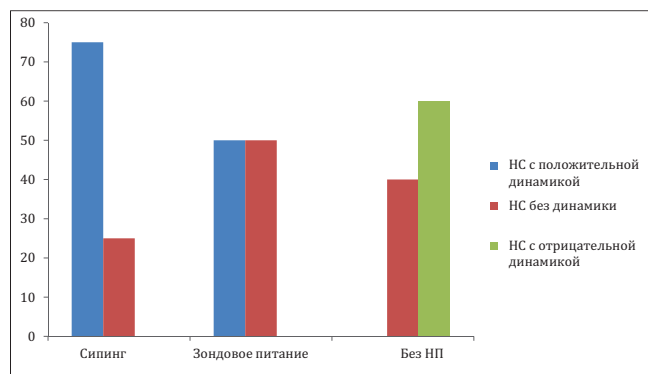


Рис. 2. Динамика НС пациентов в ходе наблюдения

тей в период проведения ПХТ получают 50 % и менее от предлагаемого объема лечебного рациона.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном дефиците белка и энергии в потребляемых рационах, что является фактором риска развития тяжелых нутритивных нарушений.

Большинство детей получают в том или ином объеме питание, приготовленное родителями самостоятельно.

Однако коррекция рациона с помощью натуральных продуктов является малоэффективной у данной категории пациентов, о чем свидетельствует динамика НС в ходе исследования.

Это поднимает вопрос о целесообразности назначения превентивной НП у пациентов онкологического профиля, получающих противоопухолевую терапию.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейших более углубленных исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: издательский дом «М-Вести», 2002. С. 141–225. [Popova T.S., Shestopalov A.Ye., Tamazashvili T.Sh., Leyderman I.N. Nutritional support patients in critical conditions. M.: Publishing House "M-Vesti", 2002. Pp. 141–225. (In Russ.)].
2. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Galen, Praga, 2005. 500 p.
3. Костюченко А.Л., Железный О.К., Шведов А.Г. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2001. 208 с. [Kostyuchenko A.L., Zheleznyi O.K., Shvedov A.G. Enteral artificial nutrition in clinical medicine. Petrozavodsk: "IntelTec", 2001. 208 p. (In Russ.)].
4. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 946 с. [Baby food. Guidelines for doctors. V.A. Tuteliyan, I.Ya. Kon (eds.). M.: Medical News Agency, 2009. 946 p. (In Russ.)].
5. Andrassy R.J., Chwals W.J. Nutritional support of the pediatric oncology patients. Nutrition 1998;14(1):124–9.
6. Elhasid R., Laor A., Linschinsky S. et al. Nutritional status of children with solid tumors. Cancer 1999;86:119–25.
7. Scolin I., Fxelson K., Ghannad P. et al. Nutrient intake and weight development in children during chemotherapy. Oral Oncol 1997;33(5):364–8.
8. Olive D., Morali A., Benz-Lemoine E. et al. [Nutritional and digestive disorders in pediatric oncology: Incidence, etiology and treatment]. Arch Fr Pediatr 1983;40(5):421–8.
9. Bakish J., Hargrave D., Tariq N. et al. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Cancer 2003;98(5):1014–20.
10. Schiavetti A., Fornari C., Bonci E. et al. Nutritional status in childhood malignancies. Nutr Cancer 2002;44(2):153–5.
11. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. Под ред. И.Е. Хорoshiлова. СПб.: Нормед-Издат, 2001. 376 с. [Parenteral and Enteral Nutrition Guide. I.Ye. Khoroshilov (ed.). St. Petersburg: Normed-Izdat, 2001. 376 p. (In Russ.)].
12. Нутриционная поддержка в онкологии. В кн. Основы клинического питания: Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания. Пер. с англ. Гл. ред. Л. Сobotka. 2-е изд. Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2004. 416 с. [Nutritional support in oncology. In: Fundamentals of Clinical Nutrition: Proceedings of lectures for courses of the European Association of Parenteral and Enteral Nutrition. Translation from English. Chief Editor L. Sobotka. Second edition. Petrozavodsk: "IntelTec", 2004. 416 p. (In Russ.)].
13. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник. М.: ДеЛи принт, 2008. 276 с. [Skurikhin I.M., Tuteliyan V.A. Table of chemical composition and calorific value russian food. Directory. M.: DeLi print, 2008. 276 p. (In Russ.)].
14. Центильные таблицы ВОЗ, 2006. [WHO centile table, 2006 (In Russ.)].

Современные тенденции в лечении ретинобластомы (по материалам образовательных лекций на Конгрессе SIOP–2015, Кейптаун, ЮАР, 8–11 октября 2015 г.)

Г.И. Серик, Д.В. Давыдов, Н.С. Грачёв, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, 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 материале представлено резюме 2 сообщений, состоявшихся в рамках научно-образовательного симпозиума по лечению ретинобластомы на Конгрессе Международного общества детской онкологии в Кейптауне, ЮАР. Сообщения по новым методам диагностики и лечения ретинобластомы были сделаны лидерами направления — проф. F. Doz (Франция) и A. Moll (Нидерланды). В докладах были представлены новые подходы к терапии: использование методов локального контроля с помощью термотерапии, лучевого воздействия или интраартериальной и интравитреальной химиотерапии. Были показаны возможности использования подходов к лечению для разных вариантов заболевания (унилатеральное и билатеральное).

Ключевые слова: ретинобластома, дети, диагностика, лечение, новые методы, Международное общество детской онкологии, конгресс

Current trends in the treatment of neuroblastoma (Based on educational lectures at the Congress of SIOP–2015, Cape Town, South Africa, 8–11 October 2015)

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

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

Article presents the resume of 2 lectures performed in scientific-educational symposium on retinoblastoma treatment during International society of pediatric oncology congress (SIOP Congress) in Cape-town (South Africa). Lectures on new methods of diagnosing and treatment of retinoblastoma were given by one of the World leaders — prof. F. Doz (France) and A. Moll (Netherlands). New approaches to the therapy were presented: local control with thermotherapy, radiotherapy or intraarterial and intravitreal chemotherapy. Approaches to treatment of two variants of disease (unilateral and bilateral) were presented.

Key words: retinoblastoma, children, diagnosis, treatment, new methods, International Society of Pediatric Oncology, congress

Научно-образовательный симпозиум по лечению ретинобластомы (РБ) состоялся в рамках Конгресса Международного общества детской онкологии (International Society of Pediatric Oncology, SIOP) в Кейптауне (ЮАР) 9 октября 2015 г. Одним из лидеров симпозиума стал руководитель научного комитета SIOP проф. F. Doz (Франция). Докладчиками и сопредседателями симпозиума выступили лидеры данного направления из разных частей света — Европы, Америки, Африки. Председателями симпозиума были лидеры детской онкологии ЮАР — С. Stannard и J. Wetter. Акцент мероприятия был смещен в сторону новых методов диагностики и лечения.

Ключевым докладом симпозиума стало представление опыта центра детской онкологии из Нидерландов (г. Амстердам), сделанное A. Moll. Прежде всего, докладчик рассказала об особенностях организации

службы помощи детям с РБ в Нидерландах. В стране существует единый центр лечения РБ у детей, это связано с тем, что за год фиксируется до 12 случаев заболевания. С другой стороны, это требует участия национальной группы в европейских и международных исследованиях, поэтому представленный опыт основан на работе мультицентральной группы. В Нидерландах используется совместный протокол, в который входят клиники из Эссена, Нью-Йорка, Торонто и Филадельфии. Для стран с большим населением доктор A. Moll рекомендовала организовать лечение сразу в нескольких центрах в рамках единого научно-исследовательского протокола.

В Центре лечении РБ у детей занимается мультидисциплинарная команда, которая придерживается следующих основных принципов: широкое использование томографии в диагностике заболевания, обяза-

тельное исследование генетических маркеров, изучение эпидемиологии, длительный срок наблюдения за пациентами и подключение психологов.

Сегодня основными идеологическими постулатами в лечении РБ являются:

- выбор наиболее эффективного комбинированного метода лечения (только системная химиотерапия (ХТ) не может излечить РБ);
- профилактика возможных поздних эффектов (в том числе от проведенной лучевой терапии (ЛТ)).

Таким образом, новыми элементами терапии могут служить интраартериальная и интравитреальная ХТ.

Краткий список мероприятий для пациента с РБ в современном понимании должен выглядеть следующим образом.

1. Диагностика не позднее, чем в течение 1 нед.
2. Начало лечения не позднее, чем в течение 2 нед.
3. Один раз в год после окончания лечения РБ осмотр силами мультидисциплинарной команды: офтальмолог, детский онколог, психолог, протезист.
4. Проведение «Ретиноанкетирования»: опросник для определения качества жизни пациента с РБ.

Современными подходами к диагностике РБ являются:

- осмотр глазного дна с широким зрачком под общей анестезией; изображения, полученные с помощью RETCAM;
- ультрасонография;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга под общей анестезией;
- патогистологическое исследование;
- ДНК-анализ: поиск мутаций, ассоциированных с РБ, в ткани опухоли и крови.

Одним из этапов диагностики является и выбор протокола, что является самым важным аспектом.

При выборе лечения приоритетами в порядке убывания значимости служат: жизнь пациента, зрение, сохранность глазного яблока. Таким образом, ключевой ценностью является жизнь пациента, однако выбор метода терапии должен учитывать и обеспечение последующего наилучшего качества жизни. Это зависит от следующих факторов: одно-/двустороннего поражения, семейного анамнеза, местоположения опухоли(-ей), ее(их) объема и возраста пациента. Дополнительными критериями при выборе терапии являются: поздние эффекты терапии, обсуждение варианта терапии с родителями пациента. Особенно доктор Moll выделила необходимость длительных и доходчивых бесед с родителями больного. Также необходимо не забывать о спорадической наследственности РБ, когда по данным МРТ можно выявить факторы риска.

Основными подходами к терапии РБ на сегодняшний день являются:

- энуклеация;
- диодный лазер и криотерапия;

- системная ХТ:
 - сокращение объема опухоли с помощью химиопрепарата;
- локальная ХТ:
 - интравитреальная ХТ;
 - селективная интраартериальная ХТ;
- облучение (ЛТ):
 - местная: установка В-аппликатора;
 - внешнее лучевое облучение.

Далее был разобран каждый из предложенных методов. Согласно представленному протоколу показаниями к энуклеации являются:

- диффузно распространенная опухоль, обсеменение стекловидного тела;
- высокий риск метастазирования;
- экстрасклеральный выход опухоли;
- непрозрачность стекловидного тела;
- неоваскулярная глаукома;
- некроз опухоли.

При этом требуется решение вопроса о глазном или орбитальном протезировании.

Другим подходом является использование лазеротерапии с длиной волны 810 нм. Данный вид вмешательства является так называемым непрямым вмешательством и возможен при размере опухоли не более 2 мм, с локализацией не на крайней периферии сетчатки. При размерах опухоли менее 2 мм применяется и криотерапия. Однако в данном случае необходимо учитывать прямое воздействие зонда на склеру.

Системная ХТ применяется в случае необходимости сокращения объема опухоли. В основном используются 2 основных режима: винкристин, этопозид, карбоплатин (VEC) или карбоплатин в монорежиме (опухоль небольших размеров, маленький возраст пациента).

Одним из вариантов подобной терапии является термоХТ, когда указанные выше схемы применяются совместно с лазеротерапией. Хороших результатов в применении этого метода удалось достичь при односторонних семейных формах РБ.

Эффектом системной ХТ является прогрессирование заболевания. Также в ряде центров используется локальное введение мелфалана, что дает эффект при опухолях более 9 мм. Данный протокол используется в амстердамском центре с 2010 г., а пионерами его применения были коллеги из США, по данным которых введение мелфалана позволяет отказаться от облучения и энуклеации.

Интравитреальная ХТ проводится командой доктора Moll с 2014 г. и показывает меньшее число побочных эффектов при большей эффективности. Показаниями к ней являются: метастазы в стекловидное тело, рецидив. Используются мелфалан и топотекан общим объемом 0,1–0,2 мл. Терапия проводится каждые 7–10 дней 3 раза, однако может быть до 5 дополнительных введений в зависимости от объема поражения.

Эффективность терапии оценивается следующими типами:

- тип 0: остаточная опухоль не верифицируется;
- тип I: сохраняются кальцификаты;
- тип II: аморфные следы;
- тип III: кальцификаты и аморфные следы.

Локальными побочными эффектами являются субконъюнктивальные кровоизлияния, ретинопатия, ретинальные кровоизлияния, пролиферативная витреоретинопатия. Системных побочных эффектов не отмечается.

Терапия с использованием радиоактивного аппликатора используется при опухолях размером не более 13 мм. Для терапии используется рутений-106, В-аппликатор устанавливается на несколько часов или дней для достижения дозы 70 Гр. Использование внешней ЛТ является редким показанием и в основном для билатеральной РБ и возможно у детей старше 1 года. Данный вид терапии проводится в течение 5 нед (25 фракций по 2 Гр). Частыми осложнениями являются замедление роста орбиты, вторичные опухоли, лучевая ретинопатия, синдром «сухого глаза» и развитие катаракты.

В заключение доклада было еще раз уделено внимание следующим важным моментам.

1. Сохранение жизни, зрения и глазного яблока (как органа) пациента.
2. Улучшение качества жизни.
3. Предупреждение и лечение поздних эффектов терапии.
4. Беседы с родителями пациентов.

В лекции А. Moll сознательно не было уделено времени вопросу двусторонней РБ, так как в следующем сообщении, сделанном проф. F. Doz, данный вопрос был раскрыт. В своей лекции профессор определил важность и относительную частоту встречаемости билатеральной РБ, что обусловило необходимость терапии данного вида опухоли. Опыт представлен на основании лечения 730 пациентов в Институте Кюри (Париж, Франция). Для понимания возможностей терапии были представлены 2 схемы — действия при обнаружении билатеральной РБ (рис. 1) и подходы к консервативной терапии при РБ (рис. 2).

Особо проф. F. Doz отметил, что вариантами 1-й линии консервативной терапии при билатеральной РБ являются:

- 2 курса «этопозид-карбоплатин»;
- 6 курсов «винкристин-этопозид-карбоплатин» и локальная терапия;
- интраартериальная ХТ и локальный контроль.

При этом важными преимуществами внутривенной ХТ являются системность терапии, что особенно

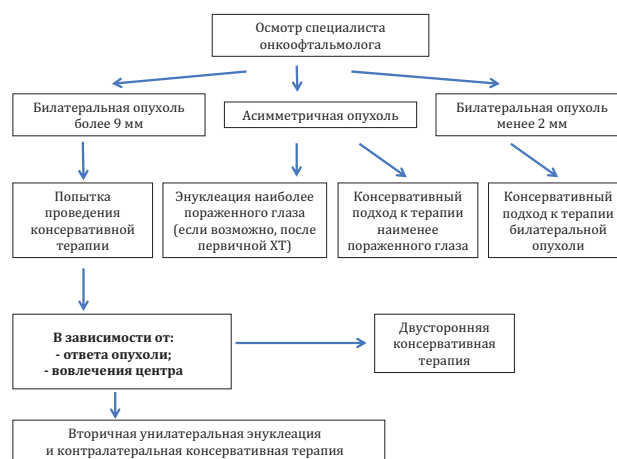


Рис. 1. Действия при обнаружении билатеральной РБ



Рис. 2. Подходы к консервативной терапии при РБ

важно при наличии гистологических факторов риска, меньший риск повреждения сосудов в случае интраартериального введения мелфалана. Однако для каждого из случаев проф. F. Doz призвал искать оптимальный подход.

В целом представленные лекции показали важность своевременного начала терапии, что позволяет сохранить ребенку глазное яблоко, а иногда и зрение. Сегодня стали доступны новые высокоэффективные методы системной и локальной терапии, которые дают возможность не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и сохранить качество жизни пациентов.

Перилобарные остатки нефрогенной стромы гиперпластического типа левой почки: трудности дифференциальной диагностики с нефробластомой

Д.Ю. Качанов, А.М. Митрофанова, А.П. Щербаков, Т.В. Шаманская, Н.Н. Меркулов,
Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Денис Юрьевич Качанов kachanov78@gmail.com

Hyperplastic perilobar nephrogenic rests of the left kidney: the difficulty of differential diagnosis

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

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

Нефробластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью почек у детей, на долю которой приходится до 85 % случаев всех новообразований почек. Очаги эмбриональной метанефрогенной бластомы, сохраняющиеся в почке после 36-й недели гестации, обозначаются термином «персистирование нефрогенной бластомы» или «нефрогенные остатки» (в англоязычной литературе — “nephrogenic rests”) [1]. Данный клеточный субстрат рассматривается как предопухолевое состояние, ассоциированное с повышенным риском развития нефробластомы. В случае наличия множественных или диффузных нефрогенных остатков данное состояние носит название «нефробластоматоз». В зависимости от локализации в пределах почки выделяют перилобарные, интралобарные и смешанные нефрогенные остатки [1]. Дифференциальная диагностика проводится с целым рядом заболеваний, например таких как нефробластома, поражение почек при лейкозах и лимфомах, поликистоз. Следует отметить, что дифференциальная диагностика нефрогенных остатков и нефробластомы может представлять значительные трудности, что в ряде случаев обусловлено сходными характеристиками при проведении визуализационных методов исследования [2–4].

Целью настоящего сообщения является описание случая перилобарных остатков нефрогенной стромы гиперпластического типа, трактованных как нефробластома.

У ребенка 2 лет по данным ультразвукового исследования выявлено объемное образование левой почки. При проведении компьютерной томографии (КТ) подтверждено наличие объемного образования левой почки (рис. 1).

Следует отметить, что при первичной диагностике опухоль почки имела большой объем (размеры 52 × 33 × 34 мм), четкие контуры, вытянутую форму, выходила за нормальные анатомические границы почки, отмечалась деформация нижней группы чашечек. После проведения контрастирования обращала на себя внимание неоднородность накопления контрастного препарата с преимущественным контрастированием солидного компонента и наличием многочисленных кистозных включений. Необходимо подчеркнуть, что для нефробластоматоза более характерны малые размеры образования (чаще < 20 мм) и высокая степень дифференцировки, существенно отличающиеся по своей структуре от нормальной почечной паренхимы, проявляющейся в компактном расположении

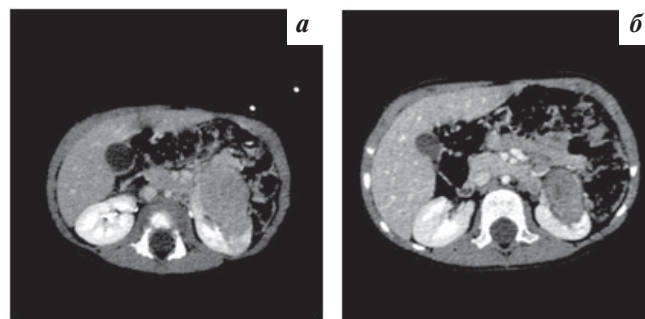


Рис. 1. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием: а — первичное обследование: объемное мягкотканное образование нижнего полюса левой почки, с четкими контурами, однородной структуры, неоднородно активно накапливающее контрастный препарат, паренхиматозная фаза контрастирования; б — обследование после предоперационной химиотерапии: уменьшение размеров объемного образования левой почки на 27 %, четко дифференцируется неомогенная структура образования с гиподенсивным центром

гипер- и гиподенсивных участков, чаще овальная форма очагов и отсутствие выхода за границы контура почки. При внутривенном контрастировании характерным является отсутствие накопления контрастного препарата или достаточно равномерное накопление последнего. Гомогенность образования при проведении визуализационных исследований является важнейшим критерием, позволяющим дифференцировать нефрогенные остатки от нефробластомы [2].

Принимая во внимание инициальные характеристики образования по данным КТ, пациенту на основании клинико-рентгенологических данных установлен диагноз «нефробластома слева». Данных за наличие дополнительных образований, как в левой, так и контралатеральной почке не получено. В рамках рекомендаций протокола SIOP-2001 проведена предоперационная терапия по схеме AV (актиномицин Д, винкристин). На фоне проводимого лечения отмечено сокращение размеров образования левой почки на 27 %. Следующим этапом выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, туморнефрурерэктомии слева.

Гистологическая картина соответствовала перилобарным нефрогенным остаткам гиперпластического типа (рис. 2). Гистологически образование сформировано относительно зрелыми тубулярными и гломерулярными структурами из среднего размера гиперхромных элементов. Митотическая активность отсутствовала. Анаплазия и даже минимальная клеточная атипия не определялись. Строма отсутствовала, бластемный компонент не выявлялся. По периферии образования прослеживалась псевдокапсула.

Зрелость структур образования, отсутствие митотической активности, несмотря на наличие псевдокапсулы, явились основными критериями для постановки диагноза «остатки нефрогенной стромы гиперпластического типа». Также наличие гиперпластического узелка, сформированного более крупными, однако зрелыми, эпителиальными структурами, подтвердило данный диагноз. Псевдокапсула может формироваться как по периферии опухоли, так и являться терапевтически обусловленным изменением в остатках нефрогенной стромы. Следует отметить, что размер образования в настоящее время не является критерием для постановки диагноза «нефробластома». В описанном нами случае образование имело диаметр 3,5 см (после проведения предоперационной полихимиотерапии), однако данный факт не являлся противопоказанием к выставленному диагнозу, хотя необходимо подчеркнуть, что размеры образования превышали привычные размеры классического нефробластоматоза.

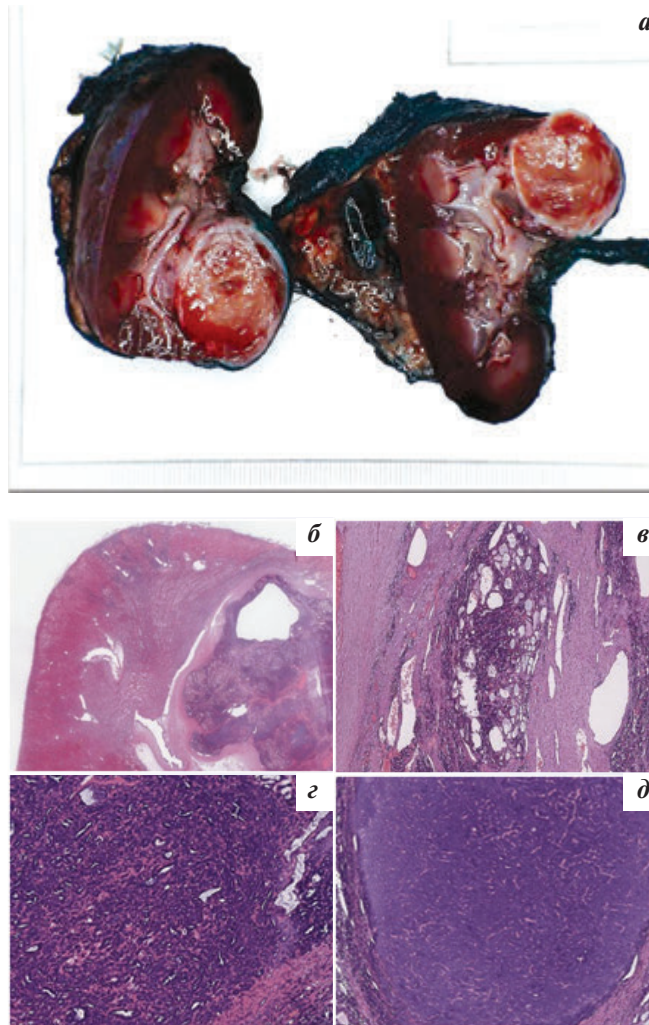


Рис. 2. Гистологическая картина (макро- и микропрепарат): а — округлое образование с четкими границами в одном из полюсов почки; макроскопическая картина; б — образование с четкими границами, с подобием тонкой псевдокапсулы, Н & Е, ×40; в — солидно-кистозное строение, тубулярные и гломерулярные структуры, Н & Е, ×200; г — отсутствие митотической активности в тубулярно-гломерулярном паттерне образования, Н & Е, ×400; д — гиперпластический узелок, Н & Е, ×200

Принимая во внимание верифицированный диагноз, от проведения послеоперационной терапии решено воздержаться.

Данный случай описывает нетипичную картину перилобарных нефрогенных остатков. Необходимо включать нефрогенные остатки в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с объемными образованиями почек. Однако, в ряде случаев, только гистологическое исследование может однозначно верифицировать характер изменений в почках у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith J.B. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(3):158–68.
2. Rohrchneder W., Weirich A., Rieden K. et al. US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 1998;28(6):435–43.
3. Subhas N., Argani P., Gearhart J.P., Siegelman S.S. Nephrogenic rests mimicking Wilms' tumor on CT. *Pediatr Radiol* 2004;34(2):152–5.
4. Чилилова А.М., Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М. и др. Билатеральный диффузный гиперпластический перилобарный нефробластоматоз: собственное клиническое наблюдение. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(4):37–43. [Chililova A.M., Kachanov D.Yu., Mitrofanova A.M. et al. Bilateral diffuse hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: A case report. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(4):37–43. (In Russ.)].

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые читатели!

На страницах журнала в 2015 г. проводился конкурс работ молодых ученых «Case report – 2015».

Поступившие работы охватывали область онкологии и гематологии. Все статьи были оценены конкурсным жюри по председательством академика РАН, д.м.н., проф. А.Г. Румянцева. Итоги конкурса и имена победителей по решению Александра Григорьевича будут оглашены на 10-м конгрессе Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia), который состоится 25–28 мая 2016 г. в Москве.

Все победители будут оповещены заранее. Пожелаем новых побед молодым ученым!



Накануне юбилея... (50 лет борьбы с детским раком)

С.А. Кулева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

On the eve of the anniversary of ... (50 years childhood cancer)

S.A. Kulyova

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

Где берет начало наше отделение? На чистом листе начинают появляться ручейки-строчки повествования о небольшой реке — истории скромного отделения детской онкологии длиной в 50 лет.

29 сентября 1966 г. приказом по НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова № 114 было создано «Отделение опухолей детского возраста». Оно было рассчитано на 40 коек и располагалось на 5-м этаже клинического корпуса (в отдельном крыле) рядом с «Отделением анестезиологии и реаниматологии», так как в любое время дня и ночи маленьким пациентам могла понадобиться экстренная помощь. Генрих Арсеньевич Федореев стал первым руководителем, который разжег уютный огонек в отделении. Первый в СССР Всесоюзный симпозиум «Вопросы организации онкологической помощи детям», посвященный лечению опухолей у маленьких пациентов, был проведен в 1968 г. именно под его председательством. Звучали торжественные доклады, основными темами которых были изучение заболеваемости детей со злокачественными опухолями, разработка и совершенствование методов диагностики, изучение возможных методов лечения. По примеру Санкт-Петербурга начали открываться детские онкологические отделения в Москве, Киргизском и Казахском научно-исследовательских институтах онкологии и радиологии. Уже через год на базе Пермского медицинского института и Областного онкологического диспансера состоялась 2-я конференция по детской онкологии.

Что же было дальше? Опыта, умения в нашей стране было совсем мало, но была любимая работа и желание вылечить маленьких пациентов. У истоков стояли люди, которые возложили на свои плечи львиную долю работы, отдавали все силы для развития отделения.

В основном в его штате были хирурги. Это неудивительно, так как на начальном этапе изучения опухоли у детей подвергались лишь хирургическому вмешательству. Незаметно в состав отделения вошел Борис Александрович Колыгин, человек из глубинки, но с огромным желанием развиваться. Именно он впоследствии стал вторым руководителем отделения. Борис Александрович организовал детскую онкологическую службу на основе детальной научной разработки различных разделов онкопедиатрии, организации диагностики, лечения и диспансерного наблюдения. Большое внимание им было уделено созданию архивных данных обо всех онкологических больных, лечившихся в отделении детской онкологии. Много сил он потратил на укрепление и развитие связей детских онкологов и гематологов. В 1970–80-е годы, когда химиотерапия в практике онколога еще не утвердилась окончательно, под руководством Б.А. Колыгина стали разрабатываться методики клинических испытаний и создание объективной оценки эффективности действия противоопухолевых препаратов. В то время основными противоопухолевыми препаратами были алкилирующие агенты, антиметаболиты, первые противоопухолевые антибиотики, которые чаще всего применялись в монорежимах. Первые в России клинические исследования комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов платины значительно повысили выживаемость больных с герминогенными опухолями, остеогенной саркомой.

Шли годы. Детская онкология выросла и поднималась по тяжелой лестнице, постепенно приближаясь к уровню западных стран. Третий руководитель отделения Юрий Александрович Пунанов стал внедрять многокомпонентные агрессивные варианты полихи-

миотерапии. В стенах Института нашло применение программное лечение опухолей. Сопровождение такой терапии адекватным этиотропным, патогенетическим и симптоматическим лечением позволило сделать многие режимы толерабельными, повысить показатели выживаемости. Важным достижением в клинической работе отделения явилась возможность выполнения в Институте органосохраняющих оперативных пособий у детей с остеогенной саркомой, а именно циркулярных резекций пораженных костей с прилежащим суставом и одномоментным эндопротезированием индивидуальными, в том числе «растущими» протезами. В последние годы в лечении детей с метастазами в легкие используется методика метастазэктомии с изолированной нормотермической химиоперфузией легких, что увеличило показатели выживаемости у пациентов даже с IV стадией заболевания.

А «новейшая» история началась тогда, когда незаметно подросла наша молодежь, которая в трудные годы для нашего отделения подставила хрупкие плечи, но они оказались достаточно сильными, чтобы выстоять и продолжить процветание отделения.

Сейчас отделение продолжает работать. Все активны, позитивны, креативны, стремятся ввысь, открывая многочисленные возможности и перспективы для жизни наших маленьких пациентов. Сплоченный коллектив — это условие успешного развития, высоких результатов работы, воплощения в жизнь девиза «Быть лучшими среди равных», изучения и реализации прогрессивных инноваций, технологий и методов. Располагая соответствующей материально-технической базой, отделение имеет огромные перспективы в разработке диагностических алгоритмов и лечебных протоколов, в том числе высокодозной полихимиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; используя различные направления лаборатории молекулярной онкологии возможны поиск герминальных мутаций при наследственном раковом синдроме, определение спектра соматических мутаций в генах при спорадических злокачественных опухолях у детей, поиск фармакогеномных маркеров, обуславливающих индивидуальную, генетически детерминированную чувствительность/резистентность к лекарственным препаратам, применяемым при терапии онкологических заболеваний у детей. С помощью лаборатории клеточных технологий планируется проведение широкого спектра фундаментальных и прикладных исследований в области иммунологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии при онкологических заболеваниях у детей; началась разработка методов иммунотерапии злокачественных новообразований с использованием аутологических дендритных клеток, стволовых клеток и Т-лимфоцитов, поддержание и пополнение криобанка паспортизированных линий клеток человека и животных для ис-

пользования в области иммунологии, фармакологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии; планируется разработка технологий получения культур стволовых клеток, клеток-предшественников, их направленной дифференцировки. Уже начал создаваться банк биологических образцов опухолей, часто встречающихся у детей и подростков, с целью анализа результатов исследования и внедрения новых препаратов, созданных на основе клеточной и генной инженерии. Осваивая методики эндовидеохирургического лечения злокачественных опухолей у детей и подростков, создаются предпосылки для качественно нового подхода к терапии, предусматривающего существенное улучшение качества жизни детей, излеченных от злокачественных опухолей. В отделении начали успешно применяться физические методы лечения (крио- и лазерная деструкция), в перспективе — освоение методики фотодинамической терапии и ее вариантов.

Заведующая отделением — Светлана Александровна Кулева, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ.

Врачи отделения:

- Светлана Вячеславовна Иванова, врач детский онколог высшей квалификационной категории;
- Евгений Михайлович Сенчуров, врач детский онколог, детский хирург;
- Наталья Дмитриевна Фасеева, врач детский онколог;
- Геннадий Вячеславович Грибов, врач-нейрохирург;
- Оксана Аркадьевна Крылова, врач-психотерапевт.

Ни при каких обстоятельствах отделение не опустит знамени борьбы с онкологическим недугом.

С праздником!!!



Памяти Учителя и друга

Профессор Понтер Шеллонг.. Его имя известно детским гематологам многих стран.

Вся его профессиональная жизнь была связана с Мюнстером, небольшим университетским городом Западной Германии, на границе с Голландией, центром которого является Университет, носящий имя замечательного врача Альбера Швейцера. Здесь, в университетской клинике, Понтер Шеллонг проработал всю свою жизнь, придя туда научным сотрудником сразу же после получения лицензии на медицинскую деятельность в 1951 г. и до выхода на пенсию в 1991 г. в качестве профессора, руководителя детской клиники гематологии и иммунологии. Профессор Шеллонг для меня типичный представитель немецкой медицинской школы — знающий, преданный своему делу, умеющий внушить доверие пациенту, никогда не делающим ничего «кое-как». Любитель классической музыки, он сам профессионально играл на виолончели — это особенность немецких медиков — все на чем-нибудь играют. И при этом — человек, способный принимать нестандартные решения и совершать смелые поступки. Как не назвать смелым его согласие принять предложение молодого деятельного Х. Рима из Берлина в начале 70-х годов прошлого века — применить для лечения острого лимфолейкоза у детей протокол, интенсивность которого тогда испугала признанных авторитетов детской гематологии. Согласились только 2 молодых врача. Названия городов, где они работали, вошли в историю онкогематологии. Протоколы БФМ (Берлин, Франкфурт, Мюнстер) для лечения острых лейкозов и лимфом у детей, подростков и молодых взрослых сейчас имеют безупречный авторитет и используются повсеместно не только в Европе, но и в странах Южной Америки, России и Ближнего и Дальнего Востока.

А в разгар перестроечной зимней разрухи приехать на неизвестную конференцию в российскую глушь (деревню Поленово), где рассказывать о достижениях детской онкогематологии?! Если российскому интеллигенту это название говорит многое, то западному немцу ровным счетом ничего. Это потом, на месте, небольшая группа западных профессоров, согласившихся принять участие в этом кажущемся авантюрой мероприятии (между прочим — приехали за свой счет), узнали, что совсем рядом здесь жил Лев Толстой, а в усадьбе Поленово — знаменитые русские художники и весь цвет российской культуры бывал у них в гостях. Иностранцы тогда, выезжая в Россию и опасаясь голодных вечеров, возили с собой сублимированные продукты и пакетики с сахаром — чем и нагрестила Шеллонга его замечательная жена фрау Эрика. Она не решилась на это путешествие, боясь холода и разрухи,

а приехавшие гости были в восторге от русской зимы, бани, пельменей и потрясающе живого интереса аудитории российских детских гематологов, которые приехали со всего тогда еще СССР. Они увидели, что мы есть, мы настоящие, и именно тогда начались контакты профессионалов — наши врачи поехали стажироваться в разные страны, в основном в Германию. Мало кто знал тогда язык, так, немного школьный английский, но с жадой знаний и опыта учились, привозили протоколы и сдвинули это неуклюжее судно детской гематологии/онкологии с мели. Это стало началом истинной детской гематологии/онкологии. Что из этого получилось, знают все, а вот как начиналось и кто были герои этих событий — почти забыли. Но я хочу напомнить — одним из первых, позвавших российских врачей в одну из лучших детских клиник Германии, готовый поделиться опытом работы, был профессор Понтер Шеллонг. Я была первой в этом списке, растянувшимся на годы. Целый месяц жила у них с фрау Эрикой в доме, мы с профессором утром на велосипедах (машину отдал в пользование жене) ехали в клинику, которой он заведовал, по грунтовым дорожкам через ухоженные огороды. Профессор ради меня проводил обходы в отделении на английском (я совсем не знаю немецкий).

А вечерами он помогал мне понять детали протоколов лечения, также написанных на немецком. Как известно, он был одним из ведущих специалистов в лечении лимфомы Ходжкина, и мы подробно разбирали детали лучевой терапии, столь важной в лечении этой опухоли. Я очень огорчалась, понимая, что у нас в стране просто нет такой техники, как в этом маленьком немецком городке, да и, наверное, долго не будет.

Я ошиблась. Сейчас у нас есть многое из того, чем я тогда так восхищалась. И лечить, в общем-то, научились неплохо, хотя пока еще не везде, а при желании,



На обходе в клинике Мюнстера: Е.В. Самочатова и проф. Г. Шеллонг

разумной организации (чему мы пока так и не научились) и грамотном руководстве могли бы это делать намного лучше. И когда в обществе коллег заходит речь о состоянии нашей медицины, я всегда вспоминаю элегантного красивого седого профессора, который еще долгие годы приезжал в Россию и на Украину, учил, ворчал, обижался на то, что не слушаем советов, не понимал, почему не исправляем очевидных досадных ошибок, но все чаще хвалимся достижениями.

Профессор Гюнтер Шеллонг прожил долгую жизнь, которая до последнего дня была посвящена любимому делу — педиатрической гематологии и онкогематологии. И он преподавал нам великую педиатрическую заповедь — что бы ты ни делал, какие бы посты не занимал, какими бы сложными не были решения, твои поступки всегда должны совершаться только во благо пациента.

*Заслуженный врач России,
профессор Елена Владимировна Самочатова
(ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)*

С уходом из жизни профессора Шеллонга закончилась целая эпоха в профессиональной жизни детских врачей из России и бывших стран СНГ.

О его высоком профессионализме сказано уже немало, хотя и недостаточно: тот вклад, который он лично внес в мировую детскую онкологию, невозможно переоценить. Но для меня профессор Шеллонг навсегда останется по-настоящему родным человеком, сделавшим для меня лично неизмеримо много.

Я хорошо помню нашу первую встречу в нашем отделении в сентябре 1991 г.: его вместе с проф. Цандером пригласил проф. Б.В. Афанасьев для ознакомления с вновь организованным центром трансплантации костного мозга на базе 31-й городской больницы. Я помню, как он морщился от наших неуклюжих докладов о больных, от наших ответов на его вопросы... Мы тогда очень мало знали о современном состоянии дел в европейской детской онкологии и лечили пациентов соответственно... Это был его первый визит в статусе пенсионера, он только что завершил работу в детской онкологической клинике Мюнстера, уступив ее руководство проф. Юргенсу. Он был очень открыт, рассказывал о своих внуках (тогда у него только родилась третья внучка Валерия, а вообще у Эрики и Гюнтера Шеллонгов — 10 внуков).

В разговоре после обхода выяснилось, что я еду на стажировку в Эппендорф на 3 месяца. Он тут же сказал, что я обязательно должна посетить и клинику детской онкологии в Мюнстере, что он меня туда приглашает. Я тогда находилась в тихой панике от неизвестности и страхе от предстоящей стажировки в логове фашистов... Для меня — ребенка двух фронтовиков-блокадников — все немцы тогда были потомками фашистов...

И восприняла я это приглашение примерно, как в известном фильме — «Будете у нас на Колыме, заходите...».

Но когда на исходе 2 месяцев моей стажировки в Эппендорфе моя руководительница профессор Г. Янка-Шауб сказала, что звонил профессор Шеллонг и про-

сил направить меня в Мюнстер на несколько дней, я поняла серьезность его приглашения. И впоследствии я убедилась в этом его качестве ни один раз — он никогда ничего не говорил просто так, это всегда было продумано и аргументировано.

Профессор взяла мне билеты на поезд и я, как договаривались, позвонила в Мюнстер сообщить, когда я приезжаю. Услышав, что я собираюсь приехать вечером, он попросил приехать на пару часов раньше, чтобы успеть показать мне город при свете дня (в декабре рано темнеет). Я не переставала удивляться...

Встретив меня на перроне, он первым делом осведомился, не голодна ли я (у него уже сложилось представление о русских докторках, которым очень нравилась немецкая еда, да и вообще — любая еда, вспомните наши голодные 1990-е). Мы положили мою дорожную сумку в машину, и он повел меня на экскурсию по городу. Боюсь, что его первое впечатление обо мне было не очень хорошим — я просто не закрывала удивленно открытого рта от красоты окружающего и от его рассказа. И еще — от сознания нереальности происходящего: Ученый, Врач с мировым именем тратит на меня свое время, с упоением рассказывает про архитектуру, историю, обычаи. И кому — мне, питерской девчонке, которую видит второй раз в жизни! Это было незабываемо! И потом, практически ежегодно бывая в Мюнстере, я смотрела на город и вспоминала его комментарии.

А потом он привел меня в клинику. Я помню, с каким уважением тогда его встречал персонал отделения. И ответ этого уважения невольно падал и на меня. Доктора и сестры терпеливо отвечали на мои вопросы, хотя я явно отвлекала их от повседневной работы, к тому же я говорила только на английском.

А вечерами учеба продолжалась дома (многие из детских врачей России, Украины и Белоруссии хорошо знают этот замечательный гостеприимный дом Эрики и Гюнтера Шеллонгов). После ужина, убрав посуду, мы, сидя за большим круглым столом под уютной лампой

с абажуром, говорили о протоколах, о больных, о научной работе...

Профессор Шеллонг ввел меня в мир медицинской статистики: объяснив раз, как высчитываются кривые Каплана—Майера, он устроил мне экзамен, дав задание рассчитать вручную кривые выживаемости. С тех самых пор, я помня даже его интонации превосходного педагога, не жалею времени для объяснения этих понятий моим молодым коллегам и студентам.

Он много рассказывал о возникновении группы БФМ, иногда даже такие детали, которые не были известны широкой медицинской общественности.

Я видела, как он работает над научными статьями. Его высочайшая требовательность к достоверности материала была залогом того, что этим данным можно было верить безоговорочно. Я помню, как однажды мы обсуждали что-то по этому поводу с доктором Фридрихом и он сказал: "Schellong is deadly honest..." (Шеллонг смертельно честен). И это правда, я не раз была свидетелем, когда он во время работы над проектом по поздним осложнениям лечения болезни Ходжкина требовал от своего дата-менеджера еще раз перепроверить все сведения о пациентах, если что-то вызывало сомнения.

Это был один из самых важных уроков, полученных от моих немецких учителей: данные должны быть чистыми, твоя репутация незыблемой, тогда опубликованные тобой материалы действительно принесут пользу врачам и больным.

Я училась у профессора Шеллонга общению с больными и их родителями. Его искренняя заинтересованность в общении и добрая улыбка часто встают у меня перед глазами.

Как-то сложилось, что я приезжала в Мюнстер ежегодно в течение 10–12 лет и всегда жила в их замечательном гостеприимном доме. Эрика и Гюнтер стали для меня «немецкими родителями», я всегда чувствовала искреннюю заботу не только о моем профессиональном росте, но и о бытовых и семейных вещах. Однажды вечером, сидя за тем же круглым столом, мы играли в настольную игру (это еще одно из удовольствий, никогда ранее мною не испытанных во взрослом состоянии). И Эрика так и сказала: «У нас 5 детей и мы считаем тебя своей шестой дочкой». Мне предложили называть их на «ты», что было величайшим актом доверия. С Гюнтером мы были большими друзьями, а Эрику я до сих пор называю ласковым немецким словом "mutti" (мамочка).

Профессор Шеллонг, будучи по своей сути выдающимся педиатром, прекрасно понимал, что детским онкологам, обучением которых он руководил в Германии, необходимы квалифицированные специалисты других педиатрических специальностей. И программа профессиональных тренингов была расширена для детских врачей разных специальностей. Реаниматологи,

офтальмологи, ЛОР-врачи, детские хирурги — целая армия российских, украинских и белорусских врачей стажировалась в разных клиниках Германии. Многие из тех учеников до сих пор поддерживают контакты не только профессиональные, но и дружеские, памятуя, что дружба эта зародилась в Германии. «Птенцы того гнезда ...»: сейчас это маститые профессионалы, а тогда это были — Ольга Алейникова, Елена Самочатова, Светлана Донская, Рита Белогурова...

Профессор Шеллонг учил нас кооперативной работе, дисциплине работы по протоколам. Он как-то сказал, что одновременно участвовал в работе 7 кооперативных исследований, в 2 из которых он был руководителем («Острый миелоидный лейкоз» и «Болезнь Ходжкина»). Теперь, когда наша клиника участвует в работе нескольких кооперативных исследований, я могу оценить, какую колоссальную работу он вел!

Ни одна поездка в Мюнстер не обходилась без получения «гуманитарной помощи» от университетской клиники: профессор Шеллонг имел возможность оплачивать необходимые нам лекарства или расходные материалы по ценам, возможным только при закупке клиникой. Его секретари вынуждены были делать и эту дополнительную работу: заниматься нашими нуждами.

Первый в своей жизни постер на зарубежном симпозиуме я тоже делала под его руководством. Профессор Шеллонг и другие наши учителя (Гритта Янка-Шауб, Альфред Райтер) пристально следили за нашими профессиональными успехами, заинтересованно обсуждая результаты использованных в клинике новых лечебных программ. Они прекрасно знали все наши трудности, поскольку мы очень часто тревожили их своими вопросами по конкретным больным и ситуациям. И очень искренне радовались нашим первым победам. Одной из наиболее значимых стало достижение 80 % бессобытийной выживаемости при В-клеточных лимфомах при использовании модифицированного протокола В-NHL-BFM-90. Профессор Шеллонг сразу же предложил доложить об этом на очередном симпозиуме по лейкозам, который проходил в Мюнстере, его секретари помогли оформить постерный доклад и мы с гордостью представили наш первый постер на международном симпозиуме.

Он был инициатором организации отдельной секции по результатам лечения детей в экономически проблемных странах на Конгрессе SIOP в Вене в 1996 г. Опять же по его рекомендации мой доклад по лечению В-клеточных лимфом в нашем отделении был включен в программу мероприятия.

Это был мой первый доклад на крупном международном симпозиуме. Сказать, что я боялась — не сказать ничего. Как почти пропал голос, подкашивались ноги, пересохло во рту и только успокаивающее покачивание головой профессора Шеллонга, сидящего в первом ряду, придавало мне сил.



Конгресс SIOP в Вене, 1996 г. В центре фото (слева направо):
М.Б. Белогурова, проф. Г. Янка-Шауб и проф. Г. Шеллонг

Конечно, мы обсуждали не только профессиональные вопросы. Он много рассказывал о своей семье, об отце, который тоже был врачом и музыкантом, но рано умер. Его маму я застала в живых, она жила в Альтенхайме — доме для пожилых людей, и мы часто навещали ее там. Помню, как он катил ее коляску по аллее, наклоняясь и отвечая на ее вопросы.

Конечно, мы никак не могли обойти тему войны. Меня, разумеется, интересовало, что он делал во время войны, ведь он был лишь немногим младше моих родителей-фронтовиков. И он рассказывал: как он был мобилизован, как учили стрелять, как он был счастлив, что никого не убил! Он так и говорил: «Я счастлив, что никого не убил за то время, что был на фронте». Как попал в плен к американцам, как голодал там и если бы ни друг отца, который работал в этом лагере для военнопленных и вызволил его оттуда, неизвестно, узнало бы человечество профессора Гюнтера Шеллонга.

Музыка занимала в его жизни особое место. Он великолепно играл на виолончели, причем самый трудный репертуар. Многие помнят концерты во время международных симпозиумов, где исполнителями классической музыки были детские врачи. Меня совершенно поразил один его подарок: пластинка с записью классического репертуара, который исполнял оркестр детских врачей Германии. Потом я получала эти записи концертов во время симпозиумов и имела возможность по приезду домой с наслаждением слушать замечательную музыку в исполнении коллег-врачей.

Всем известно, чтобы хорошо исполнять произведение, нужно много репетировать. И я не раз была свидетелем того, как он закрывал дверь в гостиную и часами репетировал.

Иногда они устраивали домашние концерты, в которых участвовал его брат Дитер и взрослые дети. Все

члены семьи практически профессионально владеют разными музыкальными инструментами. Особенно меня поражало, что даже после инсульта, когда у него развился тетрапарез и нарушилось зрение, он восстановился и продолжал также виртуозно исполнять классические произведения. А было это совсем непросто: он часами делал упражнения для глаз по специальной компьютерной программе, очень расстраивался, когда не видел реальных результатов. Из-за постинсультного дефекта зрения он вынужден был оставить вождение автомобиля, что, конечно, осложнило его жизнь, но он не унывал, а продолжал ездить на велосипеде, в том числе и в клинику. Последний новый велосипед семья ему подарила на 80-летие!

Я помню наши велосипедные прогулки вокруг Мюнстера, он знал все уголки леса и поселки вокруг. Это было особым удовольствием моих пребываний в доме профессора Шеллонга. Он знал названия растений по-немецки, а я — только по-русски, мы обменивались этими знаниями и нас это очень веселило.

Для того чтобы лучше общаться с молодыми коллегами, профессор Шеллонг со своей женой Эрикой посещали занятия по русскому языку. А дома они делали домашнее задание, очень скрупулезно, добросовестно, со словарем и транскрипцией. Иногда просили меня помочь, что я и делала с большим удовольствием, не переставая удивляться жизненной силе этой замечательной пары.

Конечно, он помогал всем и всегда. Особенно часто к его помощи прибегали больные из Украины, которым было нужно проводить лучевую терапию. Он лично занимался устройством этих пациентов на облучение, отслеживал процесс терапии и откликался на различные просьбы больных и их родственников.

Помню его, работающего в их маленьком саду: Эрика давала ему задание, например, по сбору облетевших листьев — и профессор, вооружившись специальными граблями, очень азартно сгребал в кучи опавшую листву.

Он работал практически до последнего дня. Его последний проект по поздним осложнениям лечения болезни Ходжкина у детей остался незавершенным, но он и его команда сделали очень многое, что повлияло на изменение лечебных подходов к этой категории больных.

Низкий поклон его светлой памяти и безмерная благодарность Господу за присутствие профессора Гюнтера Шеллонга в моей жизни.

*Д.м.н., профессор Маргарита Борисовна Белогурова
(Городская клиническая больница № 31,
Санкт-Петербург)*