

Российский  
Журнал

ежеквартальный  
научно-практический  
рецензируемый



ISSN 2311-1267

# ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

2014

№ 4

Издается с 2014 года

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

## В НОМЕРЕ:

Избранные лекции  
по детской  
гематологии-онкологии

Аутоиммунные  
заболевания у детей

Применение модульных  
онкологических  
эндопротезов

Клинические рекомендации



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

4–7 июня 2015 г.

## VI Межрегиональное совещание НОДГО «Перспективы детской гематологии- онкологии – мультидисциплинарный подход»

Национальное общество детских гематологов и онкологов совместно с Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева объявляет о продолжении работы над VI Межрегиональным совещанием НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход», которое пройдет 4–7 июня 2015 г. в Москве.

### Темы совещания

1. Фундаментальные основы в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей.
2. Информационные технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии, в том числе принципы регистрации и мониторинга злокачественных новообразований у детей и подростков.
3. Эпидемиологические основы и организация службы детской гематологии-онкологии в регионах РФ.
4. Современные диагностические технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии.
5. Мультидисциплинарные подходы к лечению отдельных форм гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков.
6. Принципы хирургического лечения в детской гематологии-онкологии.
7. Медико-социальные аспекты, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии.
8. Новые направления в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей.

### Тезисы

- Приглашаем вас принять участие в Совещании в качестве докладчиков и подать свои тезисы. Прием тезисов ведется до **31 января 2015 г.**
- В 2015 г. у вас есть уникальная возможность принять участие в конкурсе на лучший постерный доклад и подать заявку на устное выступление.
- Просим вас внимательно изучить правила подачи заявки на публикацию тезисов и постерного/устного доклада. Для подачи заявки необходимо использовать шаблон.

### Конкурсы

- Конкурс слоганов
- Конкурс логотипов
- Фотоконкурс «Наши усы, лапы, хвосты»

### Ключевые даты

- 31 января 2015 г.** – завершение приема тезисов
- 31 января 2015 г.** – завершение приема конкурсных работ
- 1 апреля 2015 г.** – завершение предварительной регистрации (о начале регистрации будет объявлено позже)

Правила подачи тезисов и условия участия в конкурсах вы можете найти на сайте НОДГО – [www.nodgo.org](http://www.nodgo.org)

*Ждем вас на одном из самых интересных событий  
в российском медицинском сообществе!*

НОДГО





# ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева,  
исполнительный директор НОДГО

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

к.м.н. К.И. Киргизов,  
ответственный секретарь НОДГО

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

к.м.н. Т.В. Шаманская

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Б.В. Афанасьев (С.-Петербург)  
д.м.н., проф. М.Б. Белогурова (С.-Петербург)  
акад. РАН, д.м.н., проф. Н.Н. Володин (Москва)  
И.В. Гончарова (Калининград)  
Е.П. Ерега (Хабаровск)  
к.м.н. Д.Ю. Качанов (Москва)  
к.м.н. Д.В. Литвинов (Москва)  
д.м.н., проф. А.А. Масчан (Москва)  
д.м.н. М.А. Масчан (Москва)  
к.м.н. Л.М. Минкина (Владивосток)  
д.м.н. Н.В. Мякова (Москва)  
д.м.н., проф. Г.А. Новичкова (Москва)  
акад. РАН, д.м.н., проф. А.Г. Румянцев (Москва)  
д.м.н., проф. С.А. Румянцев (Москва)  
д.м.н. Е.В. Скоробогатова (Москва)  
к.м.н. Л.Г. Фечина (Екатеринбург)  
д.м.н., проф. Г.Я. Цейтлин (Москва)  
к.м.н. А.В. Шамардина (Нижегород)  
Г.Р. Шаропова (Нижегород)  
к.м.н. Н.Б. Юдина (Воронеж)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

к.м.н. К.В. Добренко (США)  
проф. Н. Виллих (Германия)  
проф. Г. Хенце (Германия)  
проф. Дж.М. Липтон (США)  
проф. А. Накагавара (Япония)  
проф. К. Родригез-Галиндо (США)

## EDITOR-IN-CHIEF

S.R. Varfolomeeva, MD, DMSci, Prof.,  
executive director of NSPHO

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

K.I. Kirgizov, MD, CMSci,  
executive secretary of NSPHO

## EXECUTIVE EDITOR

T.V. Shamanskaya, MD, CMSci

## EDITORIAL BOARD

B.V. Afanasiev, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)  
M.B. Belogurova, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)  
N.N. Volodin, MD, DMSci, RASci Acad. (Moscow)  
I.V. Goncharova, MD (Kaliningrad)  
Ye.P. Yerega, MD (Khabarovsk)  
D.Yu. Kachanov, MD, CMSci (Moscow)  
D.V. Litvinov, MD, CMSci (Moscow)  
A.A. Maschan, MD, DMSci, Prof. (Moscow)  
M.A. Maschan, MD, DMSci (Moscow)  
L.M. Minkina, MD, CMSci (Vladivostok)  
N.V. Myakova, MD, DMSci (Moscow)  
G.A. Novichkova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)  
A.G. Rumyantsev, MD, DMSci, RASci Acad. (Moscow)  
S.A. Rumyantsev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)  
E.V. Skorobogatova, MD, DMSci (Moscow)  
L.G. Fechina, MD, CMSci (Ekaterinburg)  
G.Ya. Tseitlin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)  
A.V. Shamardina, MD, CMSci (Nizhny Novgorod)  
G.R. Sharapova, MD (Nizhnevartovsk)  
N.B. Yudina, MD, CMSci (Voronezh)

## FOREIGN EDITORS

K.V. Dobrenkov, MD, CMSci (USA)  
N. Willich, MD, PhD, Prof. (Germany)  
G. Henze, MD, PhD, Prof. (Germany)  
J.M. Lipton, MD, PhD, Prof. (USA)  
A. Nakagawara, MD, PhD, Prof. (Japan)  
C. Rodriguez-Galindo, MD, PhD, Prof. (USA)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

### Адрес редакции:

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

### Статьи направлять по адресу:

117198, Москва,  
ул. Саморы Машела, д. 1,  
с пометкой «Для НОДГО».  
[www.nodgo.org](http://www.nodgo.org), [nodgo@yandex.ru](mailto:nodgo@yandex.ru)  
e-mail: [nodgo@yandex.ru](mailto:nodgo@yandex.ru)

### Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

Корректор В.Е. Ефремова  
Дизайн О.В. Гончарук  
Верстка О.В. Гончарук  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Служба рекламы В.А. Клюковкин,  
+7 (499) 929-96-19, [gm@abvpress.ru](mailto:gm@abvpress.ru)

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

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

# 4'14

ISSN 2311-1267

Российский журнал  
детской гематологии и онкологии.  
2014. № 4. 1—94

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014

Отпечатано в типографии  
«Тверская городская  
типография»

Тираж 1000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОТ РЕДАКЦИИ

Интервью с приглашенным редактором Российского журнала детской гематологии и онкологии № 1 за 2015 г. ....	6
---	---

## НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Республике Северная Осетия – Алания: точка опоры .....	8
Семинар по программе «Дальние регионы» в Чеченской Республике: большие перспективы .....	10
Проект научно-образовательных семинаров по программе «Дальние регионы» – новый формат работы .....	12
Детский онколог Х.Э. Хасмагомадова: «Отец спасал книги под обстрелом» .....	13
Стартует конкурс на лучшее описание клинического случая “Case report – 2015” .....	15
Взгляд врачей отделения клинической онкологии ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на 46-й конгресс Международного общества детских онкологов (SIOP).....	16

## ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОСТИ

<i>А. Г. Румянцев</i> Диагностика, лечение и профилактика геморрагической лихорадки, вызванной вирусами Эбола и Марбурга .....	20
--	----

## МНЕНИЕ

<i>Д. Н. Коронес</i> Что бы Вы сделали, если бы это был Ваш ребенок? .....	24
---	----

## ПОСТЕР

Программа «Лечим вместе» .....	26
500 000 ТГСК в регистре ЕВМТ .....	28

## ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

От редакции .....	30
-------------------	----

## ПРОГРЕСС В ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

<i>М. М. Хадсон, М. П. Линк, Дж. В. Симон</i> Основные вехи в эволюции лечения пациентов с детским раком .....	32
---	----

## ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

От редакции .....	41
<i>А. Г. Румянцев</i> Роль гематологии-онкологии и иммунологии в развитии педиатрии .....	41

# CONTENTS

## FROM EDITION

- Interview with a guest editor of the Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii  
(Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology), issue 1, 2015 . . . . . 6

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

- Academic workshop on the "Far Regions" program in the Republic  
of Northern Osetia – Alania: support point . . . . . 8
- Seminar within Far Regions program in the Chechen Republic: great opportunities . . . . . 10
- The project of the scientific-educational seminars on Far Regions – new format . . . . . 12
- Pediatric oncologist Kh. E. Khasmagomadova: "The father saved the books under fire" . . . . . 13
- Start a contest for the best description of a clinical case "Case report – 2015" . . . . . 15
- Opinion of Doctors of the Department of Clinical Oncology of the Federal Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitriy Rogachev  
at the 46<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). . . . . 16

## CONTEMPORARY PROBLEMS

- A.G. Rumyantsev*  
Diagnostics, treatment, and prevention of hemorrhagic fever caused  
by the Ebola and Marburg . . . . . 20

## OPINION

- D.N. Korones*  
What would you do if it were your kid? . . . . . 24

## POSTER

- "Treat Together" Program . . . . . 26
- 500 000 hematopoietic stem cell transplantations in EBMT registry . . . . . 28

## QUESTION/ANSWER: AN EXPERT'S OPINION

- From edition . . . . . 30

## PROGRESS IN PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

- M.M. Hudson, M.P. Link, J.V. Simone*  
Milestones in the curability of pediatric cancers . . . . . 32

## SELECTED LECTURES

- From edition . . . . . 41
- A.G. Rumyantsev*  
The role of hematology, oncology, and immunology in the development of pediatrics . . . . . 41

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.А. Большаков, М.Ю. Шупак, С.Р. Талытов, М.Н. Сухов,  
В.Е. Рачков, М.В. Тихонова, Г.А. Новичкова*

**Первый опыт применения модульных онкологических эндопротезов  
в лечении сарком костей в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева . . . . . 48**

*К.И. Киргизов, Е.В. Скоробогатова, Э.Ю. Волкова, С.В. Пилия, О.Л. Благодравова,  
Е.А. Пристанскова, В.В. Константинова, Н.В. Сидорова, Р.Ц. Бембеева, А.А. Бологов*

**Аутоиммунные заболевания у детей: чему может научить опыт  
детских гематологов-онкологов? . . . . . 55**

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*О.Б. Малевич, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.П. Хомякова,  
Г.М. Муфтахова, Г.В. Терещенко, С.Р. Варфоломеева*

**Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейроblastомой  
(описание клинического случая) . . . . . 71**

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**От редакции . . . . . 78**

*Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, А.В. Филин, Р.А. Моисеенко, Г.В. Терещенко,  
Е.В. Феоктистова, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева*

**Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой . . . . . 79**

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ И ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

*В.П. Усаченко, Ю.Е. Белкина, В.А. Филимоненкова*

**Отделение онкогематологии Республиканской  
детской клинической больницы г. Симферополя . . . . . 90**

## НАША ИСТОРИЯ

**От редакции . . . . . 93**

# CONTENTS

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*N.A. Bol'shakov, M.Yu. Shchupack, S.R. Talyov, M.N. Sukhov,  
V.E. Rachkov, M.V. Tikhonova, G.A. Novichkova*

**First experience of application of modular endoprosthesis for treatment of bone sarcomas  
in the Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology,  
and Immunology named after Dmitriy Rogachev . . . . . 48**

*K.I. Kirgizov, E.V. Skorobogatova, E. Yu. Volkova, S.V. Piliya, O.L. Blagonravova,  
E.A. Pristanskova, V.V. Konstantinova, N.V. Sidorova, R.Ts. Bembejeva, A.A. Bologov*

**Autoimmune diseases of children: what can be learned from the experience  
of pediatric hematologist and oncologists? . . . . . 55**

## CLINICAL CASE

*O.B. Malevich, T.V. Shamanskaya, D. Yu. Kachanov, S.P. Homyakova,  
G.M. Muftakhova, G.V. Tereshchenko, S.R. Varfolomeeva*

**Epidural compression caused with congenital neuroblastoma (clinical case report). . . . . 71**

## CLINICAL GUIDELINES

**From edition . . . . . 78**

*D. Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya, A.V. Filin, R.A. Moiseenko,  
G.V. Tereshchenko, E.V. Feoktistova, G.A. Novichkova, S.R. Varfolomeeva*

**Long-term Follow Up of Patients with Hepatoblastoma . . . . . 79**

## REGIONAL PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY CENTERS AND DEPARTMENTS

*V.P. Usachenko, Yu.E. Belkina, V.A. Filimonenkova*

**Department of Oncohematology of the State Children's Clinical Hospital of Simferopol . . . . . 90**

## OUR HISTORY

**From edition . . . . . 93**

## ИНТЕРВЬЮ С ПРИГЛАШЕННЫМ РЕДАКТОРОМ РОССИЙСКОГО ЖУРНАЛА ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ № 1 ЗА 2015 г.



В 2015 г. планируется выход четырех тематических номеров Российского журнала детской гематологии и онкологии (РЖДГО), посвященных актуальным и иногда сложным вопросам детской гематологии, онкологии и иммунологии. Первым выйдет номер, освещающий вопросы так называемой незлокачественной гематологии – различные виды цитопений у детей и подростков, проблемы гемостаза и аутоиммунных гемопатий.

В рамках подготовки к выпуску данного номера мы встретились с лидером данного направления Наталией Сергеевной Сметаниной. Наши читатели, в особенности молодые врачи, видят в Наталии Сергеевне не только выдающегося врача и организатора, но и мудрого наставника, пример в карьере. В интервью мы обсудим секреты жизненного и профессионального успеха.

— *Наталия Сергеевна, благодарим Вас за согласие стать приглашенным редактором первого номера РЖДГО за 2015 г. и ответить на наши вопросы. Какие советы Вы можете дать молодым врачам, идущим в профессию, на основании своего опыта?*

— Главное — внимательное отношение к пациентам, терпеливое, вежливое — к родителям больного. Если человек исходно решил быть врачом, да еще и педиатром, он должен быть готов терпеливо объяснять пациентам и их родителям доступным для них языком ситуацию, связанную с обследованием или лечением. Конечно, важно хорошо учиться, уметь самостоятельно работать с литературой, постоянно развиваться и не забывать про этику и деонтологию, потому что этичное общение с пациентами и их родителями так же важно, как и этичное общение с коллегами. Хорошо учить русский язык, потому что различные жаргонные слова, случайно услышанные пациентом или его родителями, могут обидеть, затронуть эмоционально. Хотя человек, произнесший это, ничего плохого не подразумевал. Если студенту или молодому доктору все равно, как он общается, как излагает свою мысль, то это очень плохо. Можно быть гением, но абсолютно непонятым и никому не нужным. Потому как врач лечит не только тело, но и душу своего пациента. Следующее — это внешний вид. Если доктор опрятно одет, улыбчив, доброжелателен, люди относятся к нему с большим доверием и меньшим негативизмом; если доктор в помятом халате, взъерошен, с помятым лицом, то его внешний вид уже исходно вызывает настороженность че-

ловека, который к нему пришел. Если пациент уже на собственном опыте убедился, что доктор талантливый, хороший и внимательный, он этому внимания не придаст, но отметит для себя, что что-то с доктором произошло. Если это первая встреча, то доверительных отношений может не сложиться. И в результате какая-то часть информации может не дойти — ни от доктора к пациенту, ни в обратную сторону.

— *Какова роль самообразования в развитии врача?*

— Большая. Человек мыслит, пока учится, как говорил один мудрец. Если доктор постоянно не читает, не развивается, то, безусловно, он отстает.

— *Какими словами Вы можете описать свой жизненный девиз?*

— В любой ситуации есть положительное.

— *Что мешает человеку быть счастливым?*

— Человеку мешает быть счастливым он сам. Потому что если ты не хочешь быть счастливым, ты им и не будешь.

— *Первый номер РЖДГО за 2015 г. будет посвящен так называемой незлокачественной гематологии. Какие вопросы, по Вашему мнению, мало освещены сегодня в этой области и о чем хотелось бы рассказать?*

— К сожалению, все области незлокачественной гематологии в настоящее время освещены мало, поскольку основной акцент делается на наиболее тяжело протекающие и более часто встречающиеся злокачественные заболевания. На мой взгляд, это незаслуженно, почти забыта общая гематология, как в педиатрии, так и в терапии, поскольку и у «взрослых» гематологов



отмечается та же самая тенденция. За последние 3 года произошел большой прорыв в расшифровке сигнальных путей, приводящих к развитию того или иного незлокачественного заболевания крови, много нового и интересного как в клинической, так и фундаментальной науке. Соответственно, появляются возможности разработки различных подходов «таргетной» и генной терапии. И, безусловно, на роль первых кандидатов для проведения генной терапии рассматриваются пациенты с врожденной незлокачественной патологией. Этим вопросам хотелось бы уделять больше внимания на страницах специальной литературы. Спектр достаточно большой: тромбозы, клеточный и плазменный гемостаз, цитопении и, наоборот, повышение клеточности в периферической крови и костном мозге. К гематологическим заболеваниям в настоящее время относят и макрофагальные болезни накопления. В России недостаточно знаний по этим заболеваниям — широко известна только болезнь Гоше, на самом деле их существенно больше. Достаточно часто они протекают как раз с гематологическими проявлениями. Немалый раздел составляют и иммунные гемопатии. Сегодня существует много новых знаний о механизмах развития и методах лечения, обсуждаются новые препараты.

— **Какие направления совершенствования службы детской гематологии Вы видите в Российской Федерации?**

— Безусловно, создание регистров, поскольку все гематологические заболевания — и злокачественные, и незлокачественные — достаточно редкие, и консолидированные усилия позволят выработать оптимальные пути и алгоритмы диагностики и эффективные терапевтические протоколы. Такие методы уже внедрены в онкогематологии и онкологии! Это — мультидисциплинарные и многоцентровые исследования, основанные на данных регистра. Незлокачественная гематология, несомненно, также нуждается в них. Мы начали реализовывать подобный подход в нашем центре при поддержке региональных гематологов. Спасибо им большое за это! Кроме того, важен вопрос стандартов. Безусловно, подобные стандарты существуют, но даже за рубежом ими не охвачены все нозологии. Ведь даже в США, Евросоюзе и Азии отсутствуют как таковые консолидированные исследования по редким болезням крови, к которым относятся, в большинстве своем, незлокачественные гематологические заболевания, как врожденные, так и приобретенные. В результате при

попытке написания стандартов любой гематолог в любой стране сталкивается с тем, что нет доказательной базы — есть только рекомендации, основанные на публикациях клинических случаев или моноцентровых исследований. При статистическом анализе эти данные не всегда достоверны. Кроме того, не существует единого алгоритма обследования пациента и назначения тех или иных препаратов. К примеру, для достаточно широко встречающейся в нашей практике аутоиммунной гемолитической анемии как в педиатрии, так и в терапии международных стандартов как таковых нет. Это происходит по той самой причине отсутствия однопланово проведенных клинических исследований. Таким образом, доказательная база заканчивается мнением специалиста, что, безусловно, нужно исправлять. Поэтому необходимо создать регистр, проанализировав максимальное число доступных больных, используемые диагностические и лечебные методы, потом, собравшись на конференции детских гематологов, принять единое решение, что мы считаем наиболее интересным в проспективном исследовании для создания единого стандарта.

— **Какой Вы видите миссию РЖДГО в развитии детской гематологии-онкологии?**

— Миссия журнала — образование, объединение специалистов в единое сообщество с едиными подходами к анализу информации и единым языком общения, что позволит всем нам добиться лучших результатов. Что на страницах нашего журнала и происходит.

— **Как профессиональное сообщество может помочь в укреплении связей между поколениями врачей и передаче опыта?**

— Членами Национального общества детских гематологов и онкологов являются специалисты всех возрастов. Кроме того, каждые 2 года проводятся съезды гематологов России, где детские и «взрослые» гематологи могут поделиться накопленным опытом. Так осуществляется преемственность в лечении больных, поскольку мы, как детские гематологи-онкологи, рано или поздно передаем наших пациентов коллегам во «взрослую» сеть. Важно помнить, что наши учителя остаются ими, сколько бы лет нам с вами ни было. Связь поколений сильна!

— **Наталья Сергеевна, спасибо Вам большое!**

— Спасибо Вам. До новых встреч на страницах РЖДГО.

## Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Республике Северная Осетия – Алания: точка опоры

29–30 сентября 2014 г. в столице Республики Северная Осетия – Алания (РСО-А) г. Владикавказе состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы», в котором приняли участие ведущие детские гематологи-онкологи России – сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и члены НОДГО. Слушателями семинара были более 170 врачей и медицинских сестер РСО-А. Традиционно семинар был организован ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительными фондами «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

РСО-А является одним из наиболее динамично развивающихся регионов Северо-Кавказского федерального округа. Особенностью ее геополитического расположения является соседство с Южной Осетией и Грузией. Население Южной Осетии получает часть медицинской помощи в больницах РСО-А.

Население РСО-А сегодня составляет 760 тыс. человек, из них детей в возрасте до 18 лет – более 160 тыс. Республика является одним из самых густонаселенных регионов Российской Федерации (РФ). Большинство населения сосредоточено в городах, самым крупным из которых является столица республики – г. Влади-



Участники семинара на обходе в отделении



Академик РАН А.Г. Румянцев, министр здравоохранения РСО-А В.А. Селиванов, проф. А.И. Карачунский



Открыл лекционную часть семинара директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академик РАН А.Г. Румянцев. С лекцией Александра Григорьевича, прочитанной во Владикавказе, вы можете ознакомиться на стр. 41–47 нашего журнала

кавказ, где располагается Республиканская детская клиническая больница (РДКБ РСО-А, главный врач М.В. Икаев). Коечный фонд больницы насчитывает 549 коек. Стоит упомянуть, что РДКБ принимает па-

циентов не только из РСО-А, но и из соседних регионов РФ. Также помощь получают граждане РФ, проживающие на сопредельной территории Южной Осетии (детское население которой составляет 50 тыс. человек).

В РСО-А развитию здравоохранения уделяется большое внимание. Так, в рамках семинара состоялись рабочие встречи с членом Совета Федераций от РСО-А О.С. Хацаевым, избранным мэром г. Владикавказа М.Х. Хадарцевым, министром здравоохранения РСО-А В.А. Селивановым и другими официальными лицами.

Отделение детской гематологии, онкологии и ревматологии на 20 коек (10 гематологических, 5 онкологических и 5 ревматологических) функционирует в составе соматической службы РДКБ РСО-А. Заведует отделением М.В. Бурнацева, которая является и главным специалистом детским гематологом Министерства здравоохранения РСО-А. В отделении работают

врач-гематолог Т.В. Техова, ревматолог И.А. Газданова, а также хирург-онколог Т.И. Моргоев.

Традиционно семинар состоял из лекционной и практической частей. Практическая часть состоялась в РДКБ РСО-А, где были проведены семинары и консультации пациентов, наиболее сложные больные направлены на лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Лекционная часть программы состоялась в Северо-Осетинской государственной медицинской академии, где слушателями стали более 170 врачей из РСО-А. Семинар вызвал большой интерес, в ходе его проведения врачи смогли задать специалистам интересные вопросы. Лекторами выступили академик РАН А.Г. Румянцев, проф. А.И. Карачунский, проф. С.Р. Варфоломеева, проф. А.Ю. Щербина, проф. Е.В. Самочатова, д.м.н. Н.В. Мякова, к.м.н. К.И. Киргизов.

Надеемся, что совместные усилия руководства и врачей РСО-А и НОДГО помогут спасти жизни детям Республики.



**Комментарий  
исполнительного  
директора НОДГО  
проф. С.Р. Варфоломеевой:**

«Среди прочих поездок встреча во Владикавказе запомнилась особо. Отделение Республиканской больницы было открыто около 2 лет назад. Не так много городов есть в России, где представители законодательной власти последовательно вкладывают силы в развитие детской гематологии-онкологии, как в Северной Осетии. Неужели здесь больше, чем в других регионах, любят детей и радуют за сохранение своего народа, культуры и языка? Без детей нет будущего, значит, некому будет сохранять и развивать культуру и язык, бе-

речь то, что мы называем малой родиной. С любовью и вниманием к деталям сделано отделение, с уважением к пациентам и к тем, кто в нем работает. Привлечение к проблеме внимания должностных лиц всех уровней позволило обеспечить системный подход к вопросам детской онкологии и гематологии в регионе.

Северный Кавказ, как и Россия в целом, разный, раскрашен в тысячи цветов и оттенков, и здесь я увидела, как слово не расходится с делом.

Работать вместе можно только тогда, когда тому, кто рядом с тобой, дороги их дело, их дом. Их дети им дороги. Владимиру Анатольевичу (В.А. Селиванов – министр здравоохранения РСО-А, *прим. ред.*), Марине Викторовне (М.В. Бурнацева – зав. отделением, *прим. ред.*) и всем, с кем мы встретились, их дом и их дети дороги.

Ко мне подходили педиатры из отдаленных сел Республики и консультировали, консультировали своих пациентов. Кто-то из детей приедет во Владикавказ, кому-то дадут направление в наш центр. Главное: был живой диалог, были люди, которым НАДО. В Северной Осетии есть покровитель мужчин и путешественников Святой Георгий. Святой Георгий, помоги всем осетинам, дай им сил и мужества не остановиться в долгом и созидательном путешествии по жизни».

## Семинар по программе «Дальние регионы» в Чеченской Республике: большие перспективы

20–21 октября 2014 г. в г. Грозном состоялся семинар по программе «Дальние регионы». Семинар был проведен на базе ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» (РОД) и ГБУ «Республиканская детская клиническая больница». Организаторами семинара выступили ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО, благотворительные фонды «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В семинаре приняло участие более 80 человек. В рамках мероприятия академик РАН, проф. А.Г. Румянцев встретился с Главой Чеченской Республики Р.А. Кадыровым.

Сегодня Чеченская Республика демонстрирует высокие показатели рождаемости — в Республике зарегистрировано более 450 000 детей при общей численности населения 1 400 000 человек. За последние годы в Чечне наметились явные позитивные сдвиги в оказании медицинской помощи: снижение младенческой смертности (результаты программы развития перинатальной медицины) и др. Однако ситуация с детской гематологией-онкологией требует особого внимания.

В Чеченской Республике помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывается на базе двух учреждений — РОД (главный врач — Э.А. Сулейманов) и Республиканской детской клинической больницы (главный врач — К.М. Межидов). Сегодня в Чеченской Республике осуществляется программа улучшения онкологической помощи взрослому и детскому населению, которая находится под личным контролем Главы Республики Р.А. Кадырова. РОД является одним из крупнейших в Республике учреждений здравоохранения и ведет свою историю с 1945 г. Диспансер располагает 140 койками, а в скором времени планируется открытие еще 40 хирургических коек в новом корпусе. Помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывают детский онколог РОД Х.Э. Хасмагомадова и детский гематолог Х.М. Эльгакаева на базе Республиканской детской клинической больницы.

Семинар стал возможным благодаря усилиям директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева А.Г. Румянцева и главного врача Центра Г.А. Новичковой, а также министра здравоохранения Чеченской Республики Ш.С. Ахмадова. Традиционно целью семинара было определено улучшение оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, для чего были организованы лекции, консультации, а также обсуждались организационные принципы оказания помощи детям с данными заболеваниями в Чеченской Республике. В рамках рабочих совещаний были достигнуты договоренности о расширении службы.



Глава Чеченской Республики Р.А. Кадыров, академик РАН А.Г. Румянцев и главный врач РОД, советник Главы Республики Э.А. Сулейманов обсудили возможности развития детской гематологии-онкологии в Чеченской Республике



На открытии семинара в Грозном (слева направо): к.м.н. С.С. Озеров, проф. С.Р. Варфоломеева, академик РАН А.Г. Румянцев, к.м.н. Э.А. Сулейманов, проф. Г.А. Новичкова и проф. А.И. Карачунский

Слушателями лекций стали более 80 врачей-педиатров, хирургов и других специалистов. В рамках лекционной программы были представлены лекции от ведущих специалистов в области детской гематологии-онкологии по организационным, терапевтическим и хирургическим аспектам лечения детских гематологических и онкологических заболеваний. Лекторами выступили академик РАН А.Г. Румянцев, проф. Г.А. Новичкова, проф. С.Р. Варфоломеева, проф. А.И. Карачунский, проф. Е.В. Самочатова, к.м.н. Н.С. Грачёв, к.м.н. С.С. Озеров, к.м.н. К.И. Киргизов. Были проконсультированы ряд пациентов, двое из которых были госпитализированы в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Надеемся, что опыт, полученный в рамках семинара, положительно повлияет на развитие системы здравоохранения Чеченской Республики и будет способствовать расширению службы детской гематологии-онкологии.

**Комментарий заведующего отделением хирургии детей и подростков ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева к.м.н. Н.С. Грачёва:**

— В рамках семинара «Дальние регионы» мы с ведущим научным сотрудником и нейрохирургом С.С. Озеровым встретились с хирургами Республиканской детской клинической больницы. Большое внимание на встрече было уделено ранней диагностике опухолей центральной нервной системы. С.С. Озеров поделился своим опытом в лечении детей с опухолями задней черепной ямки, осветил современные тенденции и аспекты проблемы хирургического лечения при опухолях центральной нервной системы. К сожалению, в регионе нет профильного детского нейрохи-

рургического отделения, но, опираясь на полученные знания, врачи смогут рано выявлять, правильно обследовать, а также своевременно организовывать помощь таким детям в других медицинских учреждениях страны.

Мне удалось рассказать об особенностях междисциплинарного взаимодействия в хирургическом лечении опухолей головы и шеи у детей. Мы все понимаем, что это особая группа пациентов, где имеется необходимость привлечения множества специалистов: онколога, челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога, нейро- и сосудистых хирургов, офтальмолога. Слова не разошлись с делом — проведен совместный обход с заведующим отделением челюстно-лицевой хирургии Республиканской детской клинической больницы, выполнена операция по коррекции деформации верхней губы у двухлетнего ребенка. Весь день прошел в консультациях, разборах тяжелых клинических случаев, операциях. Стало понятно, что совместная работа в области хирургии головы и шеи у детей необходима, и мы надеемся на дальнейшее сотрудничество в этом вопросе.

Весть о приезде специалистов нашего Центра не оставила равнодушными и специалистов РОД. Вопросы хирургического лечения пациентов обсуждались с главным врачом диспансера Э.А. Сулеймановым.

**В продолжение темы**

В рамках визита в Чеченскую Республику были достигнуты договоренности о продолжении совместной работы с ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО. С целью реализации плана развития детской гематологии-онкологии на территории Республики в рамках данной работы состоялись уже 2 рабочих визита специалистов РОД г. Грозного в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Результатом данных встреч стало накопление знаний об организации работы медицинских и технических служб для строительства в Грозном нового корпуса онкологического диспансера с обязательной организацией там отделения детской гематологии-онкологии.



*Рабочий визит Э.А. Сулейманова и его коллег в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева*

## Проект научно-образовательных семинаров по программе «Дальние регионы» – новый формат работы

Одной из важных задач Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) является образовательная деятельность. Образовательные программы способствуют улучшению результатов лечения детей с самыми сложными заболеваниями. Одной из подобных образовательных инициатив является программа «Дальние регионы». В рамках данной программы с 2008 г. было проведено 56 семинаров в различных городах и регионах РФ, в 2012 г. программа была признана лучшим научно-образовательным проектом премии в области онкологии «IN VITA VERITAS». В рамках данной программы лекторами и консультантами выступают ведущие специалисты Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Для продолжения развития образовательного направления в программе «Дальние регионы» вводится новый формат – окружные семинары для специалистов нескольких регионов каждого из федеральных округов. Семинары будут проводиться в течение 2015–2017 гг.

В рамках данных семинаров будут организованы лекции и круглые столы по актуальным вопросам этиотропной, патогенетической и сопроводительной терапии в детской гематологии-онкологии, будут рассматриваться аспекты хирургического лечения, а также другие интересующие сообщество вопросы. Планируется обсуждение проектов мультицентровых исследований. Слушателями должны стать врачи гематологи-онкологи, хирурги и другие специалисты, принимающие участие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

В рамках семинаров планируется обсуждение проектов мультицентровых исследований:

- острый лимфобластный лейкоз;
- опухоли головного мозга;
- нейробластомы;
- злокачественные новообразования у детей раннего возраста;
- острый миелоидный лейкоз;
- аутоиммунные гемопатии.

НОДГО @ онлайн

Актуальный план семинаров и конференций НОДГО публикуется на сайте общества в разделе «События» – «Конференции».

## ДЕТСКИЙ ОНКОЛОГ Х.Э. ХАСМАГОМАДОВА: «ОТЕЦ СПАСАЛ КНИГИ ПОД ОБСТРЕЛОМ»



Врач детский онколог Хеда Эдильбековна Хасмагомадова работает в Республиканском онкологическом диспансере (г. Грозный) сравнительно недавно, с февраля 2014 г. Однако за это короткое время она показала себя грамотным специалистом и завоевала уважение у коллег и пациентов. Хеда Эдильбековна принимает участие в работе НОДГО и помогала готовить семинар по программе «Дальние регионы» в Чеченской Республике. Наша беседа с ней получилась сердечной и в то же время глубоко профессиональной.

— *Добрый день! Сегодня мы находимся у Вас в гостях в городе Грозный. Спасибо за гостеприимство! Ваш город необыкновенно красив. Все, с кем мы встречались здесь, были вежливы и добросердечны.*

— Да, в Чеченской Республике всегда рады встретить гостя и предоставить ему стол и дом. Даже в тревожные для Республики годы, в период войн, с нами делились последним куском хлеба, и я видела, как заботились обо мне и о других детях, чтобы мы не чувствовали себя детьми войны. В первую и вторую кампании мы находились в Чеченской Республике, но нас вывезли из Грозного в сельскую местность, где было безопаснее. В первый раз — к родственникам мамы в Урус-Мартановский район. В эти годы отца не было с нами, он находился в Москве, где писал кандидатскую диссертацию, но, как только стало возможным, сразу приехал к нам, и я впервые увидела, как плачет рано поседевший человек, нашедший свою семью живой и здоровой. Во вторую кампанию мы уже были в Надтеречном районе у родственников отца. Страшно не было, точнее, мы не осознавали, что происходит, так как я была еще маленькой. Не то чтобы не запомнили, но мы не заметили первой кампании. Но про настроение в доме могу рассказать. Мы видели переживания мамы в первую кампанию, так как отца не было в доме, он был оторван от нас. Мама была между двух огней, с одной стороны, она не хотела уезжать — боялась, что приедет отец и будет искать нас по всей Республике, а с другой стороны, когда мама уже решилась, бабушка с дедушкой отказались уезжать — старики хотели жить на своей земле. Из-за этого мама вновь передумала уез-

жать. Чуть позже отец вернулся из Москвы, он нашел нас. А во вторую кампанию было уже сложнее, так как мы были постарше и уже знали, что такое война. Что она забирает жизни, калечит людей. И все-таки как таковые разруху и смерти мы не видели, но сам факт, что так происходит, что люди гибнут, — от этого было не по себе.

— *Нам известно, что Ваш отец руководил эвакуацией книг и возвращением их обратно в дальнейшем. Расскажите о том, как это происходило.*

— Да, он руководил городской библиотекой г. Грозного. Они с коллегами делали вылазки в город и там пытались собрать все, что можно было сохранить (книги, журналы). Это все кочевало по Республике вместе с нами. Люди сами приходили к нам и предлагали помощь в хранении книг. Люди передавали весть о сборе книг из уст в уста, сведения попадали к отцу. Вот папа ездил по Республике и собирал библиотеку — книга к книге. Отец не мог хранить все книги и многие отдавал на хранение, по окончании боевых действий мы с ним вместе ездили по селам Республики и собирали книги. Удивительно, но почти 80 % книг удалось собрать! Те, кто остался жив, с любовью хранили их, у тех, кто ушел из жизни, — книги хранили их родственники. Книга — это та дорога, что не только ведет к знаниям, но и объединяет души людей. Когда в 1997 г. первая кампания завершилась, появилась надежда на то, что все будет восстанавливаться и возвращаться к прежней жизни, — стало легче.

— *Расскажите, как Вы попали в медицину?*

— В нашей семье было практически сразу решено, что я стану врачом. Мой папа, директор городской



*Хасмагомадов Эдильбек Хамидович — кандидат исторических наук, историк, публицист и общественный деятель*

библиотеки, и мама с 9-го класса даже в тяжелые годы говорили, что мне необходимо выбрать профессию врача. И в 2002 г. я стала студенткой педиатрического факультета Кубанского государственного медицинского университета, который окончила в 2009 г. В этом же году я поступила в Ростовский государственный медицинский университет на кафедру детских болезней № 2 в ординатуру по педиатрии. Там я познакомилась с Еленой Владимировной Полевиченко, которая в ту пору была деканом педиатрического факультета.

Во время прохождения ординатуры я столкнулась с гематологическими и онкологическими пациентами. Многие из них были из Чеченской Республики. Со слов родителей, их заставило приехать в Ростов-на-Дону то, что в Грозном не было детского гематолога и онколога.

Помня о том, как было тяжело, о том, как отец спасал книги под обстрелом, хотелось, чтобы у детей Чеченской Республики было все, в том числе и качественная медицинская помощь.

— **Как вышло, что Вы стали детским онкологом?**

— Вернувшись в 2011 г. в Грозный, я проработала несколько месяцев педиатром, после чего решила попробовать свои силы в детской онкологии. Для получения сертификата по онкологии мне пришлось пройти несколько этапов, благодаря чему я оказалась в Детской краевой клинической больнице г. Краснодара, в отделении хирургической онкологии. Вернулась я от-

туда в феврале 2014 г. и сразу же вышла на работу в Республиканский онкологический диспансер.

— **Что происходило с детьми до того, как Вы начали работу?**

— Раньше им приходилось обращаться ко «взрослому» специалисту в зависимости от локализации новообразования. Как правило, врачи сразу же направляли ребенка за пределы Республики.

— **Нравится ли Вам эта работа?**

— Нравится! Мне не хочется менять специальность! Когда выбрала онкологию, поняла, что здесь есть место развитию, новым результатам...

— **Перспективе?**

— И это тоже. Откровенно говоря, я хочу делать что-то глобальное. Это — в моем характере!

— **Есть ли сейчас тенденция, что пациенты не хотят уезжать в другие регионы на лечение? Многие ли хотят получать лечение дома?**

— Большинство. Многие хотят лечиться дома, но есть определенное недоверие к уровню подготовки специалистов, что необходимо переломить. Сейчас уже видна положительная динамика — многие из тех, кто находится на динамическом контроле, просят все сделать в Республике, чтобы не ехать в Москву и другие города.

— **А многие ли хотят работать в области онкологии и особенно детской?**

— К сожалению, именно детской онкологией хотят заниматься немногие. Но сейчас наш главный врач Эльхан Абдуллаевич Сулейманов собирает команду, и надеюсь, у нас все получится.

— **Как Вы считаете, улучшило бы ситуацию открытие специализированного отделения?**

— Надеюсь, что да. Особенно в плане информированности врачей и населения. Сегодня в Республике многие считают, что детям с онкологическими заболеваниями нельзя помочь, что летальность очень высока. Кроме того, так называемая онкологическая настороженность у педиатров в Республике очень разнится — от отсутствия таковой до «гипернастороженности». Например, с типичными признаками острой респираторной вирусной инфекции могут направить на консультацию для исключения лимфогранулематоза.

— **Что бы Вы хотели пожелать нашим читателям?**

— Добра и успехов! Поменьше сложных пациентов. И самое главное — мира в каждом доме! Чтобы никогда не было войны.

*Беседовала Г.И. Серик*



## Стартует конкурс на лучшее описание клинического случая “Case report – 2015”

**Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) и Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО) объявляют конкурс на лучшее описание клинического случая 2015 г.!**

Для участия в конкурсе необходимо опубликовать описание клинического случая в одном из номеров РЖДГО в 2015 г. Оценка работ будет выполнять жюри, состоящее из лидеров детской гематологии-онкологии. Ключевой автор публикации должен быть моложе 35 лет. Тема публикации: детская гематология-онкология, иммунология.

**Призовой фонд:**

**1-е место** – мед. стажировка в зарубежном центре.

**2-е и 3-е места** – тревел-грант для участия в мед. конференции в течение 2016 г.

**Конкурсное жюри**

*Председатель:* академик РАН,  
д.м.н., проф. А.Г. Румянцев

*Секретарь:* к.м.н. Т.В. Шаманская

*Члены:* д.м.н., проф. Г.А. Новичкова  
д.м.н., проф. М.Б. Белогурова  
к.м.н. Л.Г. Фечина  
к.м.н. Л.М. Минкина,  
Г.Р. Шарапова

**Ждем Вашего активного участия!**

## Взгляд врачей отделения клинической онкологии ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на 46-й конгресс Международного общества детских онкологов (SIOP)

22–25 октября 2014 г. в Торонто (Канада) состоялся 46-й конгресс Международного общества детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology – SIOP). Более 2000 делегатов из 100 стран мира приняли участие в этом мероприятии. SIOP было организовано в конце 60-х годов XX столетия и со временем в результате динамического развития приобрело всемирный статус. Основной задачей общества является развитие и оптимизация современных подходов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) у детей во всех странах мира. Членами общества являются не только врачи, но и медицинские сестры, психологи, ученые и исследователи. Организаторы общества уделяют внимание как вопросам оказания специализированной медицинской помощи детям, так и не менее значимым вопросам сопроводительной терапии и паллиативной помощи.

В приветственном обращении к участникам конгресса президент SIOP G. Perilongo (Падуа, Италия) отметил важность международного сотрудничества, необходимость совместного научного поиска, направленного на борьбу против ЗНО у детей.

На конгрессе освещались актуальные проблемы в области детской гематологии и онкологии, отдельные пленарные сессии были посвящены проблемам ухода, психологическим аспектам и вопросам паллиативной помощи. В программе конференции были пленарные доклады приглашенных экспертов, ведущих детских гематологов-онкологов Европы, Северной Америки, Азии и Австралии, а также научные симпозиумы и сессии с разбором сложных клинических случаев.

В рамках образовательного дня конгресса были проведены семинары и пленарные сессии Международного общества детских хирургов-онкологов (International Society of Paediatric Surgical Oncology – IPSO), Общества детских лучевых терапевтов (Paediatric Radiation Oncology Society – PROS), сессии, ориентированные на медицинских сестер, и встречи родительских организаций. В рамках IPSO состоялись сессии, посвященные хирургическим аспектам лечения солидных опухолей.

Необходимо отметить сессию, осветившую проблемы метастатического поражения легких при солидных новообразованиях. S. Irtan (Франция) в своем выступлении подчеркнул важность оценки распространенности метастатических очагов в легких при остеосаркоме. Особое внимание уделялось хирургическим подходам и выбору хирургического доступа при выпол-

нении торакотомии. Ключевую роль хирургического лечения при рецидивах нефробластомы с поражением легких представил в своем докладе J. Fuchs (Германия).

Также в рамках образовательного дня состоялись научные сессии, охватывающие проблемы лучевой терапии у детей, также были представлены данные о результатах лечения солидных новообразований в развивающихся странах (Индия, Пакистан). Прошли заседания рабочих групп по оказанию медико-психологической помощи подросткам со ЗНО. Также были рассмотрены вопросы качества жизни, разработки программ реабилитации и оказания паллиативной помощи, в том числе проблемы боли у детей с терминальными стадиями ЗНО.

На сессии по терапии сарком мягких тканей A. Hayes-Jordan (США) представила данные о локальном контроле при распространенных интраабдоминальных формах сарком мягких тканей, а также опыт применения гипертермической интраабдоминальной химиотерапии с использованием цисплатина. J. Stenman (Швеция) представил результаты протокола лечения пациентов с рабдомиосаркомой мочевого пузыря и простаты с использованием брахитерапии и сочетания брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. E. Perez (США) в своем докладе подчеркнул важность проведения биопсии регионарных лимфатических узлов при поражении конечностей саркомами мягких тканей, что позволяет правильно стратифицировать пациентов на группы риска и в ряде случаев снизить объем и токсичность проводимой химиотерапии.

Инфекционные осложнения остаются серьезной проблемой при лечении ЗНО у детей во всем мире. На образовательной сессии ведущими специалистами США, Канады и Германии были представлены современные подходы к профилактике и лечению этих осложнений. Отдельное внимание было уделено поражению легких и методам, позволяющим идентифицировать возбудителя. Обсуждались преимущества и недостатки бронхоальвеолярного лаважа и биопсии легкого.

Стоит подчеркнуть, что программа конференции была составлена таким образом, что позволила участникам конгресса не только получить информацию о современных подходах в области диагностики и лечения различных видов ЗНО из уст международных экспертов, но и поделиться собственным опытом лечения детей с онкологическими заболеваниями. Обмен опытом проходил в рамках специальных научных сессий по проблемам онкогематологических заболеваний и те-

рапии солидных опухолей у детей, отдельных сессий, посвященных разборам наиболее сложных и нестандартных клинических случаев, а также в рамках постерной сессии на второй день конференции, на которой было представлено 232 стендовых и 525 электронных постерных докладов.

В первый день конгресса под председательством А. Nakagawa (Япония) состоялась пленарная сессия, посвященная проблемам лечения нейробластомы. Были представлены доклады о результатах лечения нейробластомы высокого риска в Марокко (М. Khattab, Марокко), о рецидивах в когорте пациентов с нейробластомой группы высокого риска (D. Valteau-Couanet, Франция). В докладе R. Mody (США) был проведен анализ отдаленных эффектов в когорте пациентов с нейробластомой высокого риска, находящихся в ремиссии 5 лет и более, включающий оценку частоты поздних рецидивов, смертности и вторых опухолей. Группа исследователей из Испании (М. Ramirez) представила опыт применения вирусных препаратов-векторов для лечения метастатических и рефрактерных форм нейробластомы.

Отдельная секция под руководством S. Warmann (Германия) и P. Czauderna (Польша) была посвящена актуальным проблемам хирургического лечения солидных новообразований. В рамках сессии были представлены сравнительные результаты лечения рабдомиосаркомы с поражением мочевого пузыря/простаты по протоколам CWS-96 и CWS-2002-P. Было показано, что следование хирургическим рекомендациям протокола является важным фактором, влияющим на прогноз. Особое внимание уделялось проблеме лечения нефробластомы с плохим ответом на предоперационную терапию. J. Godzinski (Польша) подчеркнул, что отсутствие сокращения размеров опухоли на фоне предоперационной терапии требует обязательной верификации диагноза путем выполнения радикальной нефрэктомии. Отдельный доклад был посвящен анализу случаев нефробластомы с наличием опухолевого тромба в нижней полой вене, влиянию длительности предоперационной химиотерапии на исходы хирургического лечения и прогноз. В ходе сессии были представлены результаты терапии пациентов с адренокортикальной карциномой.

Отдельно обсуждались проблемы сопроводительной терапии в детской онкологии/гематологии. В рамках сессии, посвященной сопроводительной терапии, были представлены результаты сравнительного исследования в области антиэметической терапии, продемонстрировавшие преимущества палоносетрона над ондансетроном в контроле тошноты и рвоты у пациентов при лечении онкологических заболеваний. Особое внимание уделялось проблеме борьбы с катетер-ассоциированными инфекциями. Было показано, что использование этанолового замка может предотвращать

катетер-ассоциированные инфекции в педиатрической практике, в частности инфекции, вызванные грамположительной флорой. Обсуждались вопросы ведения пациентов с фебрильной нейтропенией и роли гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при данном состоянии.

Под председательством P. Ehrlich (США) и R.M. Grant (Канада) была проведена сессия, посвященная ЗНО почек. Особая роль уделялась профилактике диссеминации опухолевого процесса в ходе выполнения радикальной операции, а также необходимости проведения биопсии лимфатических узлов, так как стадия заболевания и дальнейшая терапия определяются статусом регионарных лимфатических узлов. Большой интерес вызвал доклад американских авторов, проанализировавших случаи частичной резекции почки при односторонней нефробластоме. P. Ehrlich (США) показал, что частота микроскопической остаточной опухоли после частичной нефрэктомии и частота интраоперационного разрыва опухоли были выше, чем ожидалось, что приводило к повышению стадии заболевания и необходимости интенсификации терапии. Основным выводом данной работы явилось то, что необходимо тщательно взвешивать потенциальные риски долгосрочного сохранения функции почки при выполнении органосохраняющей операции и риски дополнительной химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с частичной резекцией. В рамках сессии были представлены результаты лечения злокачественной рабдоидной опухоли почек в рамках протоколов Немецкого общества детских гематологов-онкологов. Подчеркнута важная роль интенсификации терапии и использования лучевой терапии в данной когорте больных. N. Daw (США) представила данные о терапии больных нефробластомой с вариантом диффузной анаплазии II–IV стадии и показала, что интенсификация терапии в данной группе пациентов с добавлением карбоплатина и комбинации винкристина и иринотекана может улучшить результаты, однако ценой повышенной токсичности. Особый интерес представлял доклад о прогностическом значении gain 1p у пациентов с нефробластомой после проведения предоперационной терапии в рамках протокола SIOP WT 2001. Была подчеркнута ассоциация данного цитогенетического изменения с неблагоприятными гистологическими вариантами нефробластомы и возможное неблагоприятное влияние gain 1p на прогноз и увеличение частоты рецидивов.

Специальная сессия, посвященная нейробластоме, охватила различные аспекты лечения пациентов с данным видом ЗНО. W. London (США) представила результаты анализа международной исследовательской базы данных по нейробластоме, включающей информацию о более чем 8000 пациентов. Результатом данного анализа послужило создание стратификации больных на группы риска, основанной только на анализе клини-

ческих параметров и разработанной специально для стран с ограниченными финансовыми и, следовательно, диагностическими возможностями. R. Ladenstein (Австрия) рассмотрела анализ прогностических факторов в когорте пациентов с нейробластомой группы высокого риска, получавших лечение в рамках протоколов Европейской группы по изучению нейробластомы (SIOPEN). L. Pio (Италия) в рамках исследований SIOPEN представил анализ влияния факторов риска при визуализации на частоту хирургических осложнений у пациентов с нейробластомой. Особый интерес вызвал доклад M. Fischer (Германия), посвященный использованию анализа экспрессии генов для стратификации пациентов низкого/промежуточного риска с нейробластомой и представлению дизайна нового протокола терапии для данной категории больных, основанного на результатах экспрессионного анализа.

Под председательством J. Fuchs (Германия) и S. Shochat (США) была проведена сессия, посвященная злокачественным опухолям печени, в первую очередь гепатобластоме. Представлены данные 20-летнего опыта терапии данного вида ЗНО в Новой Зеландии. Освещалась проблема лечения гепатоцеллюлярной карциномы по данным национального регистра США. Исследователи из Мумбаи (Индия) представили данные, оценивающие прогностическое влияние мультифокальности на прогноз при гепатобластоме у детей.

Параллельно с основной программой конференции проводились сателлитные симпозиумы, организованные спонсорами конгресса, на которых были представлены доклады об опыте применения новейших таргетных препаратов как в области гематологии, так и в области онкологии.

Сателлитная сессия, посвященная проблеме лечения пациентов с остеосаркомой, с одной стороны, осветила накопленные к настоящему моменту данные о терапии данного заболевания, с другой — коснулась вопросов будущих клинических исследований в области остеосаркомы. В. Morland (Великобритания) в своем докладе подчеркнул, что за 30 лет с момента внедрения программной полихимиотерапии в схемы комбинированного лечения остеосаркомы значительного прогресса в лечении данного вида ЗНО достигнуто не было. E.S. Kleinerman (США) представила данные о роли агентов, активирующих макрофаги, в терапии остеосаркомы и обратила особое внимание аудитории на тот факт, что единственным новым препаратом, который в течение последнего десятилетия продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях при остеосаркоме, является мифамуртид.

На отдельной сессии были представлены основные трудности, перспективы развития новых терапевтических и хирургических подходов в лечении локальных рецидивов солидных опухолей. M. Malogolowkin (США) обобщил взгляды на лечение рецидивов солидных опу-

холей с позиции детского онколога. Было подчеркнуто особое значение повторного забора ткани опухоли в случае развития рецидива для оценки молекулярно-генетических факторов и накопления знаний о механизмах опухолевой прогрессии. Отдельное обсуждение было посвящено роли хирургического лечения и возможности повторного облучения в случае развития локального рецидива. S. Warmann (Германия), рассматривавший проблему локальных рецидивов с позиции детского хирурга, подчеркнул, что подход к повторному хирургическому вмешательству должен быть индивидуальным, общая концепция терапии должна быть обсуждена в рамках междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей, калечащие операции могут быть допустимыми при условии возможности достижения длительной ремиссии.

На хирургическом симпозиуме, посвященном новейшим достижениям в интервенционной радиологии, были представлены доклады по хирургической технике с использованием эмболизации, абляции и высокоинтенсивного ультразвука в лечении ЗНО у детей.

В рамках конгресса были проведены специальные сессии по психоонкологии. Была подчеркнута важность вовлечения сиблингов в программы, направленные на преодоление семейного кризиса, развившегося после заболевания ребенка онкологической патологией. Сиблинги могут глубоко переживать изменение своего места в семейной иерархии, ощущая себя обузой в семье, менее любимыми, чем заболевший ребенок, формировать чувство повышенной ответственности. Лучшее понимание эмоциональных переживаний сиблингов может помочь разработать адекватные программы, направленные на преодоление возникающих психосоциальных проблем. Одной из форм данных программ является вовлечение сиблингов и родителей больного ребенка в психосоциальные группы.

Сессии по сопроводительной терапии подчеркнули важность нутритивной поддержки в детской гематологии-онкологии. Представленные данные убедительно продемонстрировали, что дефицит питания у детей с онкологическими заболеваниями ответственен не только за снижение уровня здоровья в целом, но и за изменение качества жизни.

В дни проведения конгресса участникам представлялась возможность задать интересующие вопросы ведущим экспертам в области детской онкологии. Темы встреч с экспертами включали сохранение фертильности, диффузные глиомы ствола головного мозга, опухоли гонад у детей, разбор сложных случаев в практике солидной онкологии.

В последний день конгресса в пленарных докладах внимание уделялось проблемам терапии сарком мягких тканей. Освещалась роль использования позитронно-эмиссионной томографии для диагностики и контроля распространенности процесса. Было подчеркнуто, что

накопленные в настоящее время знания в данном вопросе не позволяют рассматривать данный вид визуализации в качестве рутинной методики. G. Bisogno (Италия) представил данные о роли доксорубицина в терапии рабдомиосаркомы по данным рандомизированного исследования RMS2005. В специальном докладе были показаны результаты терапии альвеолярной рабдомиосаркомы с поражением регионарных лимфатических узлов в рамках европейского мультицентрового исследования, свидетельствующие об отсутствии значительного прогресса в лечении данной группы пациентов. Отдельно были представлены данные об успехах лечения интраорбитальных рабдомиосарком.

Российская Федерация на конгрессе была представлена специалистами – членами Национального общества детских гематологов и онкологов России.

Сотрудники Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева представили данные по различным направлениям в детской онкологии и гемато-

логии, включая опухоли центральной нервной системы, нейробластома, саркомы мягких тканей, программы реабилитации и нутритивную поддержку онкологических и онкогематологических пациентов. Сотрудники центра детской гематологии и онкологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга представили данные по солидной онкологии (нейробластома), а также обобщили опыт мониторинга минимальной остаточной болезни у пациентов с младенческим острым лимфобластным лейкозом (Г.А. Цаур, устный доклад). Сотрудники Детского онкогематологического центра им. Ф.П. Газа (г. Пермь) приняли участие в сессии, посвященной организации помощи в странах с ограниченными ресурсами, и поделились опытом проведения телеконференций с патологами Германии.

Следующий конгресс SIOP пройдет в октябре 2015 г. в Кейптауне (Южная Африка).

*Материал подготовили*

*А.Ю. Усычкина, Г.М. Муфтахова, Д.Ю. Качанов*

## Диагностика, лечение и профилактика геморрагической лихорадки, вызванной вирусами Эбола и Марбурга

**А.Г. Румянцев**

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

**Контакты:** Александр Григорьевич Румянцев [info@fnkc.ru](mailto:info@fnkc.ru)

Вирусная геморрагическая лихорадка Эбола — острое инфекционное высококонтагиозное заболевание с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Быстрота развития клинических симптомов, тяжесть течения заболевания, летальность до 90 % требуют срочных лечебных мероприятий уже при первичном выявлении больного, проведения карантинных мероприятий и разработки профилактических мер, направленных на ограничение распространения заболевания. Возбудителем инфекции является вирус рода *Ebolavirus* семейства Филовирусов (*Filoviridae*). Первые случаи заболевания выявлены в 1976 г. на западе Экваториальной провинции Судана, с дальнейшим распространением в других странах Африки. Природным резервуаром вируса Эбола являются летучие мыши, приматы. Вирус передается от человека к человеку с первого дня появления клинических симптомов. Больной остается заразным в течение нескольких недель от начала заболевания. Вирус имеет большое многообразие путей передачи — через кровь, носоглоточную слизь, мочу, рвотные массы, слизь половых путей больного человека. Инкубационный период составляет от 3 до 21 дня. Начало заболевания острое: лихорадка, озноб, головная и мышечная боли, пятнисто-папулезная сыпь; при тяжелых формах — развитие полиорганной недостаточности. Смерть наступает от кровотечения и/или шока. Диагностика строится на анализе эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Обычно используется комбинация анализов, определяющих антиген или РНК и IgM- или IgG-антитела. Полимеразная цепная реакция в реальном времени или ELISA могут использоваться для определения антигена в крови, сыворотке или гомогенатах органов (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Специфическая терапия в настоящее время не разработана. Лечебные мероприятия сводятся к патогенетическому и симптоматическому лечению. Специфическая вакцина пока еще не разработана. Наиболее важным методом контроля заболеваемости лихорадкой Эбола является проведение противоэпидемических мероприятий в пределах эпидемического очага и за его границами, направленных на ограничение распространения инфекции.

**Ключевые слова:** африканская геморрагическая лихорадка, вирусная геморрагическая лихорадка Эбола, вирусная геморрагическая лихорадка Марбурга, *Ebolavirus*, *Marburgvirus*, заболеваемость, распространенность, способ передачи, инкубационный период, контагиозность, восприимчивость, диагностика, профилактика

### Diagnosics, treatment, and prevention of hemorrhagic fever caused by the Ebola and Marburg

**A.G. Rumyantsev**

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

*Ebola virus haemorrhagic fever is an acute infectious highly contagious diseases with high morbidity and mortality rate. Rapid development of clinical symptoms, severity of the disease and the mortality rate of up to 90 % require taking urgent medical measures already during the initial identification of the patient, of the quarantine measures and the development of preventive measures aimed at limiting spreading of the disease. Infectious agent is a virus of *Ebolavirus* of the *Filoviridae* family. First cases of the disease were revealed in 1976 in the west of Equatorial Province of Sudan with further in other countries of Africa. Bats and primates are natural reservoirs of the Ebola virus. The virus is transmitted from person to person from the first day of the onset of clinical symptoms. The patient remains contagious for several weeks after the onset of the disease. The virus has wide diversity of ways of transmission — through blood, nasopharyngeal mucus, urine, vomit, mucus of the genital tract of the patient. The incubation period is 3 to 21 days. The onset of the disease is acute: fever, chills, headache, muscle pain, maculopapular rash; in severe forms — the development of multiple organ failure. The death is caused with bleeding and/or shock. Diagnostics is based upon the analysis of epidemiological, clinical, and laboratory data. The combination of the analyses that determine the antigen or RNA and IgM or IgG antibodies is usually used. Polymerase chain reaction in real time or ELISA may be used to determine the antigen in blood, serum or homogenates of organs (presence of IgM antibodies indicates recent infection). No specific therapy has been developed as of the present moment. Therapeutic events boil down to pathogenetic and symptomatic treatment. No specific vaccine has been developed yet. The most important method of Ebola disease control is conducting control activities within the epidemic focus and beyond its borders to limit the spread of infection.*

**Key words:** African hemorrhagic fever, Ebola virus haemorrhagic fever, Marburgviral haemorrhagic fever, *Ebolavirus*, *Marburgvirus*, incidence, prevalence, mode of transmission, incubation period, contagiousness, susceptibility, diagnostics, prevention

### Определение

Африканская геморрагическая лихорадка, вирусная геморрагическая лихорадка Эбола (код А98.4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), вирусная геморрагическая лихорадка Марбурга (код А98.3 по МКБ-10) – группа заболеваний, обычно с внезапным началом лихорадки, недомогания, миалгии и головной боли, с последующим фарингитом, рвотой, диареей и пятнисто-папулезной сыпью. При тяжелых и фатальных формах геморрагический васкулит часто сопровождается повреждением печени, почечной недостаточностью, вовлечением центральной нервной системы и шоком с мультиорганной дисфункцией. Среди лабораторных данных обычно отмечаются лимфопения, тяжелая тромбоцитопения и увеличение трансаминаз (аспартатаминотрансферазы больше, чем аланинаминотрансферазы), иногда с гипербилирубинемией, повышением уровней креатинина и азота мочевины крови во время терминальной фазы почечной недостаточности. Летальность при инфицировании вирусом Эбола в Африке варьирует от 50 до почти 90 %; 25–80 % описанных случаев инфицирования вирусом Марбурга являются фатальными.

### Инфекционный агент

Вирионы имеют 80 нм в диаметре и 970 нм (вирус Эбола (рис. 1)) или 790 нм (вирус Марбурга) в длину и являются соответственно членами родов *Ebolavirus* и *Marburgvirus* семейства Филовирусов (*Filoviridae*). Плеоморфные вирионы с разветвленными, круговыми или спиральными формами часто обнаруживаются в препаратах при электронной микроскопии и могут достигать микрометров в длину. Вирусы Эбола и Марбурга являются антигенно различными. В Республике Конго, Кот-д'Ивуаре, Демократической Республике Конго (ранее Заир), Габоне, Судане и Уганде 3 различных подтипа *Ebolavirus* (Кот-д'Ивуар, Судан и Заир) ассоциированы с заболеванием у человека. Четвертый подтип вируса Эбола – *Reston* – вызывает фатальное геморрагическое заболевание у нечеловекообразных приматов, происходящих из Филиппин, в Азии; у че-

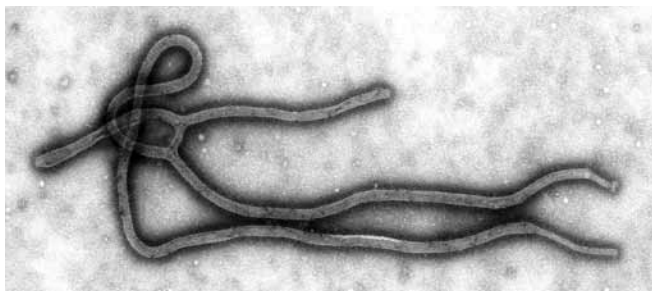


Рис. 1. Изображение вируса Эбола, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии (получено из Библиотеки изображений публичного здоровья Центра по контролю и профилактике заболеваний, США, 2014 г.)

ловека документировано небольшое количество инфекций, которые были клинически бессимптомными.

### Возникновение

Болезнь Эбола была впервые распознана в 1976 г. на западе Экваториальной провинции Судана и на расстоянии 800 км в Заире (теперь Демократическая Республика Конго); более 600 случаев идентифицировано в сельских больницах и деревнях; летальность при этих почти одновременных вспышках составила приблизительно 55 % и приблизительно 90 % соответственно. Вторая вспышка развилась в той же области в Судане в 1979 г. Новый подтип вируса Эбола был выделен у одного лица, вероятно инфицировавшегося во время вскрытия зараженного шимпанзе в Кот-д'Ивуаре в 1994 г. В 1995 г. большая вспышка болезни Эбола (315 случаев и 244 смерти) была сосредоточена в Киквите (Демократическая Республика Конго, ранее Заир). Между концом 1994 г. и третьим триместром 1996 г. описаны 3 вспышки в Габоне, приведшие к 150 случаям заболевания и 98 смертям. Фатальная вторичная инфекция описана у медсестер в Южной Африке.

Между августом 2000 г. и январем 2001 г. эпидемия (425 случаев, 224 смерти) развилась в северной Уганде. С октября 2001 г. до апреля 2003 г. описано несколько вспышек в Габоне и Республике Конго с общим количеством 278 случаев и 235 смертей; высокое количество смертей описано среди диких животных в регионе, особенно нечеловекообразных приматов. Антитела найдены у жителей других областей Африки района Сахары; их связь с вирусом Эбола неизвестна. В конце 2003 г. произошла вспышка в Республике Конго с высокой летальностью, как думают, связанная с контактом с нечеловекообразными приматами, которая была быстро взята под контроль. В 2004 г. в Российской Федерации и в США описаны 2 лабораторные инфекции (1 фатальная).

*Ebolavirus* подтипа *Reston* был изолирован у обезьян *Macaca fascicularis* (импортированных в 1989, 1990 и 1996 гг. в США и в 1992 г. в Италию из одного экспортного объекта Филиппин; многие из этих обезьян умерли. В 1989 г. у 4 обработчиков животных, ежедневно контактировавших с этими обезьянами, развились специфические антитела.

Болезнь Марбурга распознана в 5 случаях: в 1967 г. в Германии и в тогдашней Федеральной Республике Югославии 31 человек (7 смертей) был инфицирован после контакта с африканскими зелеными обезьянами (*Cercopithecus aethiops*), импортированными из Уганды; в 1975 г. из 3 случаев, диагностированных в Южной Африке, 1 фатальный случай был описан в Зимбабве; в 1980 г. 2 связанных случая, 1 из которых был фатальным, были подтверждены в Кении; в 1987 г. фатальный случай также развился в Кении. С 1998 до 2000 г. в Демократической Республике Конго было подтверждено

по крайней мере 12 случаев среди более чем 145 подозреваемых случаев (летальность 80 %) вирусной геморрагической лихорадки Марбурга.

### Резервуар

Несмотря на обширные исследования, неизвестен. В Африке случаи инфекции Эбола у человека были связаны с контактом с гориллами, шимпанзе, мартышками, лесными антилопами и дикобразами, найденными мертвыми или убитыми в тропическом лесу. Вирус Эбола был обнаружен в дикой природе в трупах шимпанзе (в Кот-д'Ивуаре и Республике Конго), горилл (Габон и Республика Конго) и антилоп (Республика Конго), найденных мертвыми в тропическом лесу.

### Способ передачи

Заражение инфекцией Эбола, вероятно, происходит во время контакта с инфицированными дикими млекопитающими, найденными мертвыми в тропическом лесу, или во время обработки обезьян (использование шкур и меха) через прямой контакт с их инфицированной кровью или свежими органами. Передача от человека к человеку происходит через прямой контакт с инфицированной кровью, секретами, органами или спермой. Риск наибольший на поздних стадиях заболевания, когда у пациента имеется рвота, диарея или геморрагии, и во время похорон с незащищенной подготовкой тела. Риск во время инкубационного периода низкий. При естественных условиях воздушно-капельная передача среди людей не документирована. Внутрибольничная инфекция часта; фактически все пациенты, инфицированные от контаминированных шприцов и иглолок, умерли. Передача через сперму зафиксирована через 7 нед после клинического выздоровления.

### Инкубационный период

Со 2-го по 21-й день и для вируса Эбола, и для вируса Марбурга.

### Период контагиозности

Передача от человека к человеку наблюдается в течение фебрильной фазы и повышается со стадиями заболевания, так долго, пока кровь и секреты содержат вирус. Вирус Эбола был выделен из семенной жидкости на 61-й день после начала заболевания в случае лабораторно приобретенной инфекции.

### Восприимчивость

Лица всех возрастов являются восприимчивыми, длительность иммунитета после инфекции неизвестна.

### Диагностика

Диагностика производится обычно путем комбинации анализов, определяющих антиген или РНК и IgM- или IgG-антитела. Определение антигена мето-

дами полимеразной цепной реакции в реальном времени или ELISA может проводиться в крови, сыворотке или гомогенатах органов (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Попытки выделения вируса в клеточной культуре или у новорожденных мышей должны предприниматься в BSL-4 лаборатории. Метод ELISA используется для определения специфических IgM- и IgG-антител в сыворотке (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Вирус иногда может быть визуализирован в срезах печени, селезенки, кожи и других тканей при электронной микроскопии. Возможен посмертный диагноз с помощью иммуногистохимического исследования фиксированных формалином образцов биопсии кожи или аутопсии. Иммуноферментный анализ на антитела часто вводит в заблуждение, особенно при серологических анализах на прошлую инфекцию. Лабораторные исследования представляют чрезвычайную биологическую опасность и должны проводиться только там, где возможна защита персонала и сообщества от инфекции.

### Методы контроля

Вакцины и специфической терапии для болезней Эбола и Марбурга пока не существует.

**А. Меры профилактики:** вакцина в стадии экспериментальной разработки.

**Б. Противозидемический контроль больного, контактных лиц и загрязненной окружающей среды.**

1. Сообщение в местные органы здравоохранения для всех случаев заболевания.

2. Немедленная строгая изоляция в отдельной палате вдали от потоков людей. Вход для постороннего персонала и посетителей должен быть ограничен. Описаны случаи внутрибольничной передачи, следует соблюдать строгие правила изоляции в отношении жидкостей организма и выделений. Рекомендуется размещение больного в помещении с отрицательным давлением и обязательное использование защитных масок. Лицам мужского пола следует воздержаться от незащищенного секса до тех пор, пока не будет доказано отсутствие вирусов в семенной жидкости, при отсутствии доказательств – в течение 3 мес. Для предупреждения распространения инфекции выполнение лабораторных тестов должно быть сведено к минимуму и должно проводиться с целью диагностики и лечения пациента при тщательном соблюдении всего комплекса защитных мер (рис. 2). Технические работники должны быть предупреждены о природе материала и соблюдать соответствующие методы инактивации/изоляции. Трупы должны быть завернуты в герметичный материал и кремированы или быстро захоронены в герметично закрытых гробах.

3. Текущая дезинфекция: выделения, мокрота, кровь больного и все предметы, с которыми контактировал больной, включая лабораторное оборудование, используемое для забора крови и ее исследования, должны





Рис. 2. Средства индивидуальной защиты (D. Rotach, Medscape.com)

быть продезинфицированы с помощью 0,5 % раствора гипохлорита натрия или 0,5 % раствора фенола с детергентом и подвергнуты, насколько это возможно, соответствующим эффективным тепловым методам обработки, таким как автоклавирование, прокаливание, кипячение или облучение. Лабораторные исследования должны выполняться на специальном оборудовании для высокоопасных инфекций; если такое оборудование отсутствует, выполнение тестов должно быть сведено к минимуму, исследования должны проводиться опытным персоналом с соблюдением всех существующих мер предосторожности (перчатки, смежные комнаты для работы с биологическими объектами). По возможности сыворотка должна быть инактивирована под действием температуры 60 °С в течение 1 ч. Проводится тщательная заключительная дезинфекция 0,5 % раствором гипохлорита натрия или растворами, содержащими фенол; возможно применение паров формальдегида.

4. Карантин: рекомендуется только наблюдение лиц, имевших тесный контакт (см. п. 6).

5. Иммунизация контактных лиц не проводится.

6. Выявление контактных лиц и источника инфекции: следует установить всех лиц, имевших тесный контакт с больным (лица, совместно проживающие с больным, ухаживающие за ним, выполняющие лабо-

раторное исследование проб, взятых у пациента, или имевшие контакт с ним) в течение 3 нед после начала заболевания. Необходимо тщательное наблюдение контактных лиц, включающее: измерение температуры тела минимум 2 раза в день в течение по крайней мере 3 нед после последнего контакта. В случае повышения температуры свыше 38 °С показана немедленная госпитализация в условиях строгой изоляции. Следует установить место пребывания больного в течение 3 нед до начала заболевания; выявлять несообщенные и недиагностированные случаи заболевания.

7. Специфическое лечение: рибавирин, наиболее эффективный в течение первых 6 дней болезни, следует назначать в/в в начальной дозе 30 мг/кг, затем 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней и еще в течение последующих 6 дней по 8 мг/кг каждые 8 ч.

8. Необходима защита полового акта в течение 3 мес или пока не будет доказано, что сперма свободна от вируса.

**В. Эпидемические меры:** адекватный инфекционный контроль и соблюдение защитных мер в больницах и учреждениях здравоохранения; доступность рибавирина; выявление и наблюдение контактных лиц.

**Г. Международные меры:** обязательное сообщение о стране, являющейся источником инфекции, и странах, в которые возможно занесение инфекции приезжими.

## Что бы Вы сделали, если бы это был Ваш ребенок?\*

**Д.Н. Коронес**

*Отделение педиатрии и паллиативной помощи, Медицинский центр Университета Рочестера, Нью-Йорк, США*

*Контакты: nodgo@yandex.ru*

*Авторы перевода: Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов*

### What would you do if it were your kid?

*D.N. Korones*

*Department of Pediatrics and the Division of Palliative Care, University of Rochester Medical Center, New York, USA*

Я знаю, что у нас не должно быть любимчиков. Но Лиззи была одной из них. Ей было 8 лет. Ее глаза все еще блестели, хотя вьющиеся каштановые волосы давно выпали из-за лучевой и химиотерапии по поводу злокачественной опухоли головного мозга. Когда опухоль рецидивировала, ее родители и я знали, что она умрет от этого заболевания. Лиззи хорошо себя чувствовала. И невозможно было отказаться от попытки провести терапию 2-й линии. Но дела шли плохо. Уже через 2 мес взгляд Лиззи стал опустошенным, и ее обычно оживленное лицо ничего не выражало.

Когда во время проведения магнитно-резонансной томографии неожиданно развился респираторный дистресс-синдром, ее увезли в отделение интенсивной терапии. Я увидел Лиззи в палате, она с трудом дышала, ее глаза пылали страхом и испугом. Она умерла бы, если бы ее не интубировали. Но следовало ли это делать? Мы пытались принять правильное решение: в конечном итоге она умрет от болезни и, возможно, от того, что происходит сейчас. Но это было так неожиданно, и что если эта проблема была поправима — легочная эмболия или аспирационная пневмония? Но с другой стороны, сколько еще должен терпеть умирающий ребенок? И все же те из нас, кто любил Лиззи, были не готовы дать ей уйти.

Чтобы избежать хаоса в отделении интенсивной терапии, я сидел с родителями Лиззи в кладовой, переполненной мониторами и стойками для капельниц. Мы обсуждали плюсы и минусы интубации. И сквозь слезы ее мать спросила меня: «Что бы Вы сделали, если бы это был Ваш ребенок?».

Я думаю, что всем нам задавали этот вопрос: «Что бы Вы сделали, если бы это было у Вашего ребенка, Вашей матери, Вашего брата или Вашего мужа?». Иногда я спра-

шиваю людей, что они подразумевают, задавая этот вопрос. И в ответ получаю недоумевающие взгляды: «Что я имею в виду? Я просто хочу знать, что бы Вы сделали, если бы это был Ваш ребенок?». Люди могут задавать этот вопрос, потому что они разумно предполагают, что вариант, который бы мы выбрали для любимого человека, и есть наилучший вариант, и поэтому более всего подходящий для них. Они пытаются вызвать у нас человеческие эмоции, чтобы сделать наше участие более личным. Они умоляют нас отнестись к ним и их родственникам не только как к еще одному случаю, но как к людям, имеющим такое же важное значение для нас, как наши собственные дочери и сыновья, матери и отцы. Это другой способ попросить руководства, просьба разделить с ними, как партнер, тяжелое бремя принятия решения.

Однако они не могут понять, что, когда дело доходит до принятия медицинского решения о членах нашей собственной семьи, мы полагаемся на наши эмоции в такой же мере, как и на объективные факты, требующиеся для принятия решения. Кроме того, принятие медицинских решений, в частности в отношении целей и объема помощи, редко бывает простым и зависит от медицинской ситуации, пациента, семьи, их культуры и философии жизни. То, что, возможно, захочу я для моей дочери (и что, возможно, захочет она), может очень отличаться от того, что захочет сама Лиззи и ее семья.

Так как же нам поступить? Как сбалансировать наше профессиональное решение с личным суждением, которое и просит нас сделать поставленный вопрос. Мы могли бы избежать ответа, объясняя, что, поскольку мы не находимся в подобной ситуации, мы не можем знать, что бы делали, оказавшись в ней. Хотя в этом

\* Оригинальная статья "What would you do if it were your kid?" опубликована в журнале *N Engl J Med* 2013;369(14):1291–3; doi: 10.1056/NEJMp1304941. Все права защищены. © 2013 Массачусетское медицинское общество.

ответе может содержаться правда, он не несет в себе той важной информации для пациентов, которая может помочь им принять столь мучительное решение. Другой вариант заключается в том, чтобы ответить настолько честно, насколько это возможно. Я часто сочетаю эти подходы, объясняя, что было бы слишком самонадеянно с моей стороны думать, что я могу сказать с уверенностью, что бы я сделал, если бы это был мой ребенок, поскольку, когда это касается моего ребенка, мое мышление становится больше эмоциональным, чем рациональным. В этой ситуации я больше отец, чем врач. И, ни разу не находясь в той ситуации, в которой находится семья моего пациента, я не уверен, как бы я реагировал. Затем я говорю: «Вот что я думаю, что бы я сделал...». И таким образом я признаю стрессовую составляющую решения, с которой столкнулась семья, в то же время как бы давая им определенное руководство. Семьи заслуживают ответа на их вопрос, каким бы сложным он для нас не был.

Но что если то, что мы рекомендовали для нашего пациента, отличается от того, что мы сделали бы для своего ребенка или супруга? Мы делимся этой информацией? Или приемлемо быть немного нечестным? Я вспоминаю встречу с родителями 9-месячного ребенка, страдающего прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, который начинал кашлять и задыхаться, когда его кормили. Темой обсуждения была постановка этому малышу гастростомы. Его прогноз в любом случае будет очень плохим. Родители были склонны пустить ход событий естественным путем. Однако вопрос кормления был для них трудным. У меня было чувство, что они не хотят устанавливать гастростому и ищут разрешения этого не делать. Тогда отец спросил: «Что бы Вы сделали, доктор, если бы это был Ваш ребенок?». В моем мозгу пронеслось: «Что бы я делал, что бы я делал...?». Если бы это был мой ребенок, я думаю, я бы хотел установить гастростому. Но это во мне говорит человек, принимающий решение, основанное на собственной концепции семьи, культуре, философии, ценностях и эмоциях. Этот человек ищет рекомендации врача или отца, и может ли он видеть эти различия? Если я скажу ему, что я делал бы, если бы это был мой ребенок, я могу непреднамеренно оказать некоторое давление на эту семью, сделать то, что их инстинкт подсказывает им не делать. Или я дол-

жен лгать? Следует ли мне сказать им то, что они, я думаю, надеются услышать, зная, что нет абсолютно правильного или неправильного решения или стандарта оказания медицинской помощи? Отец должен был увидеть панику в моих глазах, поскольку он не заставил меня отвечать, благосклонно перейдя к другой теме.

Если бы он подтолкнул меня, я, вероятно, сказал бы: «Если это был бы мой ребенок, то я бы принял решение, основанное на комфорте. Если бы я мог убедиться, что ребенок сможет получать пищу и воду достаточно комфортно, я бы отказался от постановки гастростомы. Но если он будет продолжать кашлять и задыхаться, будет раздражительным и голодным, несмотря на все усилия медицинской команды, я бы хотел рассмотреть вопрос о постановке гастростомы».

В случае с Лиззи ответить на вопрос было не столько трудно, сколько трагически. Если бы она была моей дочерью, я хотел бы, чтобы она была интубирована. Так я и сказал родителям. И это, со всей очевидностью, было и их желание. Мы надеялись, что, если бы мы имели немного больше времени, чтобы выяснить причину, ее состояние могло бы стабилизироваться на достаточно долгое время, и она могла бы попрощаться. Так и случилось. Лиззи быстро восстановилась, интубационная трубка была удалена. Она и ее семья попрощались друг с другом, прежде чем она умерла. Ее родители до сих пор придерживаются мнения, что быстрое восстановление ее состояния было подарком для них со стороны Лиззи.

«Что бы Вы сделали?» — вопрос сложный, но общий. Хотя иногда персональные и профессиональные ответы сходятся, вопрос может создать конфликт для клинициста. Возможно, прежде чем мы обсудим трудные решения с пациентами и их семьями, мы должны спросить себя, как бы мы ответили на этот вопрос. Мы должны помнить, что наши пациенты задают этот вопрос, потому что они ищут руководства, а не набор вариантов решений. И я считаю, что мы должны отвечать честно, насколько это возможно. Может быть, это и не так плохо, если наше отношение как родителя или супруга и будет частью нашего ответа. Делясь маленьким кусочком самих себя с пациентами и их семьями, мы становимся более гуманными, и именно в тот момент, когда они нуждаются в нас как в людях. Это и объединяет нас.



ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»

Национальное общество

Благотворительная образовательная программа

КУРАТОРЫ ПРОЕКТА



**МАСЧАН**  
Алексей Александрович



**НОВИЧКОВА**  
Галина Анатольевна

РУКОВОДИТЕЛИ СТАЖЕРОВ



**ОСИПОВА**  
Елена Юрьевна



**МЯКОВА**  
Наталья Валерьевна



**ДУБРОВИНА**  
Мария Эдуардовна



**ЛЕЧЕСНИК**  
Алексей Владимирович



**ОЛШАНСКАЯ**  
Юлия Дачеславовна



**ГРАЧЁВ**  
Николай Сергеевич



**КАЧАНОВ**  
Денис Юрьевич



**ПЛЕСУНОВА**  
Светлана Александровна



**КОНОНОВ**  
Дмитрий Михайлович



**ХАМИН**  
Игорь Геннадьевич



**ТЕРЕШЧЕНКО**  
Галина Викторовна

Всероссийская премия признания в области науки и образования в номинации «Лучшая научно-образовательная программа»

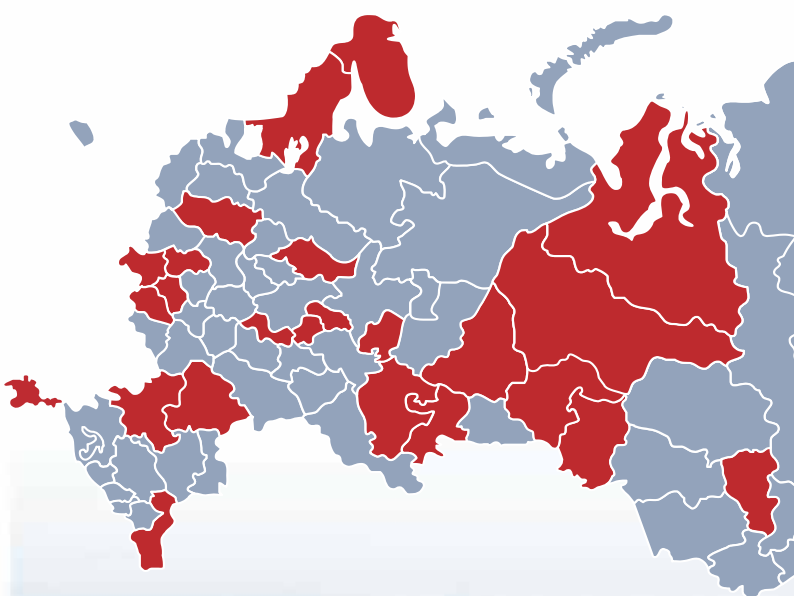


Благотворитель программы,  
председатель совета директоров АДВ  
**КОРОБКОВ**  
Дмитрий Александрович

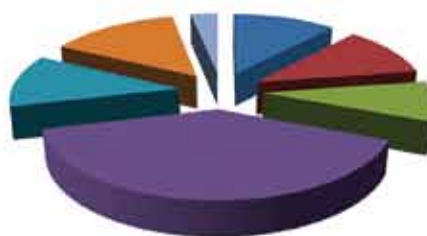


Генеральный директор  
благотворительного фонда  
«Миссия Света»  
**МОЖАЕВА**  
Ирина Владимировна

В течение 2 лет ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева принял 69 стажеров из 23 городов России



Специализация стажеров



- Гематологи
- Онкологи
- Реаниматологи
- Врачи КДЛ
- Патологи
- Врачи КТ, МРТ
- Лучевые терапевты



Региональный благотворительный  
общественный фонд помощи детям  
с тяжелыми заболеваниями крови



НОДГО

детских гематологов и онкологов

## Образовательная программа «Лечим вместе»

в области онкологии «IN VITA VERITAS»  
образовательная программа»

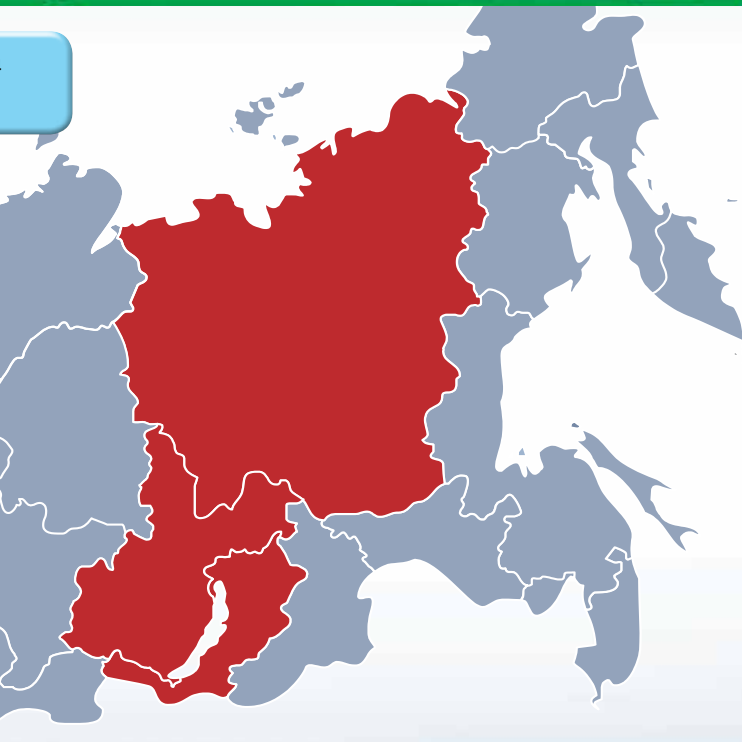
ТАК МЫ ЛЕЧИМ ВМЕСТЕ



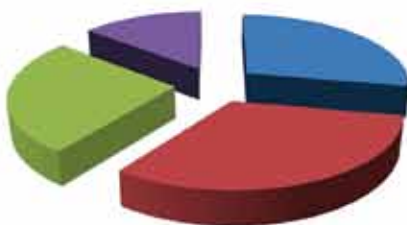
Руководитель программы  
ЧЕРНОВА  
Ирина Матвеевна



Координатор программы  
ТРИФИЛЕНКОВА  
Мария Викторовна



Возрастной состав стажеров

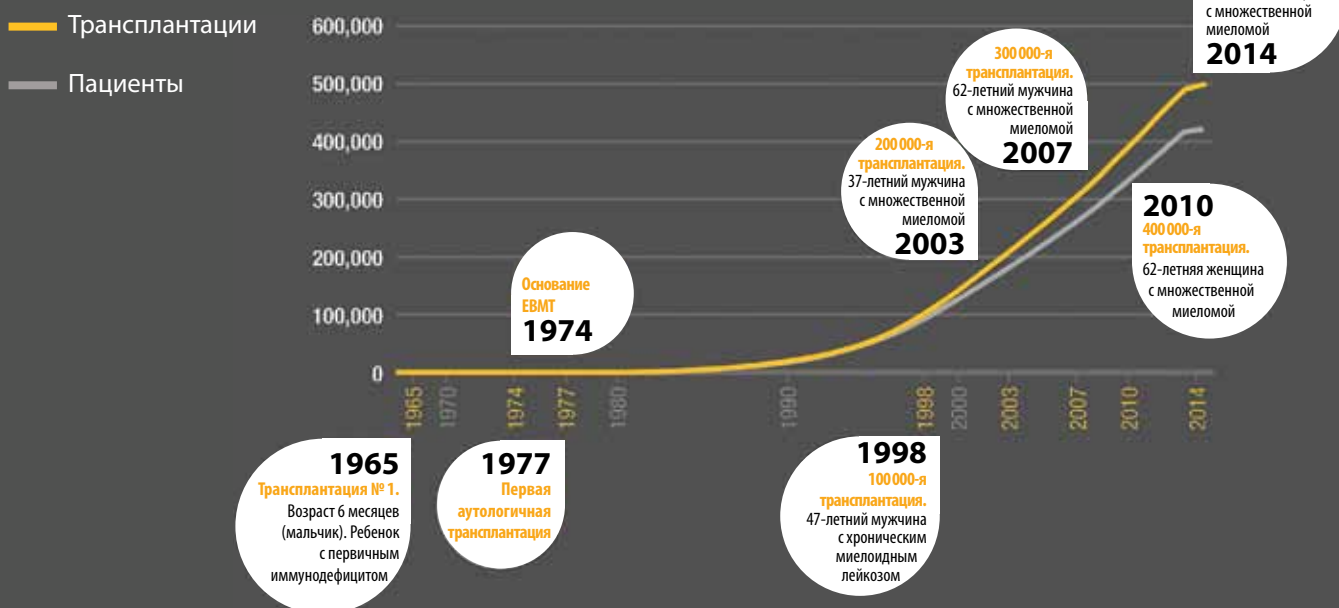


- До 30 лет
- от 30 до 40 лет
- от 41 до 50 лет
- старше 51 года

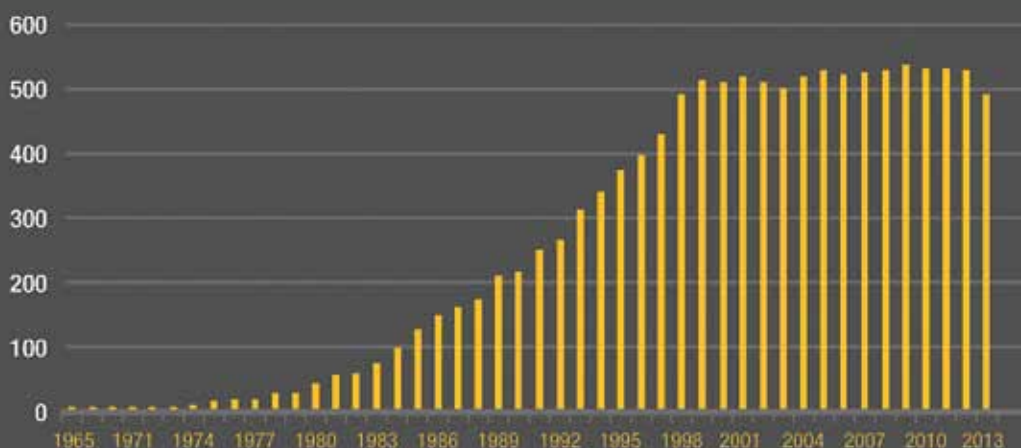
# РЕГИСТР ЕВМТ ДОСТИГ

## ВОТ НЕБОЛЬШИЕ ФАКТЫ О ДАННЫХ РЕГИСТРА

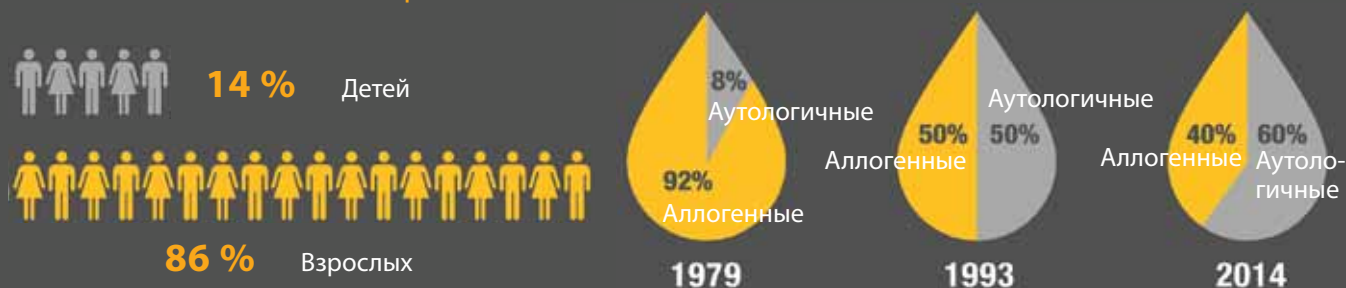
### ВСЕГО ЗАПИСЕЙ



### ЧИСЛО ОТЧИТЫВАЮЩИХСЯ ЦЕНТРОВ ПО ГОДАМ



### ТИПЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ



В мае 2014 г. в базе данных Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Blood and Marrow Transplant Group, EBMT) было зарегистрировано 500 000 трансплантаций. Это стало возможным благодаря сплоченному труду центров-участников регистра EBMT. В РФ членами регистра являются несколько центров. Информация публикуется с разрешения EBMT.

#### СПИСОК ЦЕНТРОВ-УЧАСТНИКОВ ЕВМТ ИЗ РФ,

**СIC 411:** ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, главный исследователь д.м.н. Е.В. Скоробогатова;

**СIC 694:** ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный исследователь д.м.н., проф. А.А. Масчан;

# 500 000 ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

## СПЕКТР ЗАБОЛЕВАНИЙ

### Аллогенные трансплантации



### Аутологичные трансплантации



## РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



\*РОEMS-синдром – клинический синдром, включающий полинейропатию (P), органомегалию (O), эндокринопатию или отек (E), дефект иммуноглобулинов (M), кожные аномалии (S).

## БОЛЕЕ ОДНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Для пациентов с этими диагнозами было проведено более одной трансплантации:



### ГРУППИРОВКА ПО РЕГИСТРАЦИОННОМУ НОМЕРУ ЦЕНТРА (СIC):

**СIC 725:** НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, главный исследователь д.м.н., проф. Б.В. Афанасьев;

**СIC 925:** ФГБУ «Федеральный исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный исследователь д.м.н., проф. А.Ю. Зарицкий;

**СIC 930:** ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, главный исследователь д.м.н., проф. В.Г. Савченко.

## ОТ РЕДАКЦИИ



Продолжая работу рубрики «Вопрос – ответ: мнение эксперта», в этом номере мы публикуем вопрос по медико-социальной экспертизе, заданный врачами отделения онкогематологии КРУ «Детская клиническая больница» г. Симферополя. Сегодня на вопрос отвечает д.м.н., проф. **Елена Вячеславовна Жуковская**.

### Вопрос

Нас интересует роль детского гематолога-онколога в оформлении и продлении инвалидности. Что должен делать врач? Оформлять весь пакет документов, просто предоставлять выписку или что-то еще? Кто определяет вид предполагаемой экспертизы: очная или заочная? Через какое время от постановки диагноза необходимо начинать процесс оформления инвалидности?

### Ответ

Медико-социальная экспертиза (МСЭ) – один из видов медицинской экспертизы. В соответствии со ст. 7 Федерального закона от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» и приказом Минтруда России № 664н от 29.09.2014 г. «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», МСЭ – определение в установленном порядке потребностей освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограниченной жизнедеятельности, вызванных стойким расстройством функций организма.

Проведение МСЭ не является функционалом детского гематолога-онколога. Ее осуществляют специалисты учреждений МСЭ Министерства труда и социальной защиты РФ (Минтруда России).

На МСЭ направляются граждане, имеющие стойкие ограничения жизнедеятельности и трудоспособности, нуждающиеся в социальной защите, по заключению врачебной комиссии при очевидном неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе, но не позднее 4 мес от даты начала заболевания, для пациентов с онкогематологической патологией это приравнивается к дате установления диагноза. Минимального срока для направления на МСЭ не предусмотрено, таким образом,

максимально раннее оформление инвалидности соответствует интересам пациента и его семьи, позволяя семье своевременно начать получать материальную помощь, предусмотренную законодательством.

Днем установления инвалидности считается день поступления в бюро МСЭ заявления гражданина или лица, представляющего его интересы. С этого же дня рассчитывается пенсия по инвалидности.

Вопрос об очном или заочном характере экспертизы решают эксперты бюро МСЭ, жесткого регламента нет; применительно к нашим пациентам возможны оба варианта по согласованию с экспертами.

Направление на МСЭ, так же как и многие другие виды деятельности врача детского гематолога-онколога, определяется возможностями клиники.

Выписка врача гематолога-онколога из первичной медицинской документации с рекомендациями направить пациента на МСЭ в бюро по месту жительства в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 20.02.2006 г. № 95 (ред. от 04.09.2012 г.) «О порядке и условиях признания лица инвалидом» является достаточным документом для проведения первичной экспертизы/продления сроков инвалидизации, а направляемые документы в этом случае оформляет педиатр или онколог из участковой поликлиники. В свою очередь, врачи-эксперты из территориальных бюро в некоторых случаях отказываются проводить заочное освидетельствование, особенно первичное на основании присланных документов. Это не противоречит действующему постановлению.

Когда пациенты получают длительное лечение в городских, областных, республиканских, федеральных онкогематологических центрах, онкологи и гематологи для своевременного оформления/продления инвалидности направляют пациента в территориальное профильное бюро МСЭ по месту расположения лечебно-профилактического учреждения. В таких случаях



освидетельствование пациентов проводится врачами-экспертами в составе выездных комиссий (очно в клинике) или заочно путем рассмотрения присланных документов. Врачи-клиницисты имеют право направить пациентов со злокачественными новообразованиями, тяжелыми заболеваниями системы органов кроветворения на освидетельствование в территориальное бюро МСЭ с момента установления диагноза.

Основанием для проведения МСЭ помимо личных документов от пациента или его родителей (заявления, документов, удостоверяющих личность, и др.) является направление на МСЭ по форме 0–88/у. В этом направлении клиницист должен указать, помимо данных о состоянии больного, перечень мероприятий по реабилитации, список необходимых медикаментов для ее осуществления, предметов ухода. При проведении экспертизы специалисты МСЭ разрабатывают индивидуальную программу реабилитации (ИПР), основыва-

ясь в том числе на рекомендациях клинициста. ИПР содержит информацию об ограничении режима обучения, трудовой деятельности и рекомендованных инвалиду реабилитационных мероприятиях, санаторно-курортном лечении, технических средствах (протезы, инвалидные коляски и др.). Экземпляр данной программы выдается инвалиду/родителям/опекуну на руки. ИПР для самого инвалида носит рекомендательный характер, однако для любых организаций ее исполнение является обязательным.

Непредоставление выписки из первичной медицинской документации с рекомендациями оформить инвалидность по месту жительства или формы 0–88/у при направлении в бюро МСЭ, неинформирование больного о возможности оформления инвалидности, отказ в своевременном направлении на МСЭ могут явиться поводом для жалобы на действия/бездействие врача.

## Основные вехи в эволюции лечения пациентов с детским раком

М.М. Хадсон<sup>1</sup>, М.П. Линк<sup>2</sup>, Дж.В. Симон<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США;

<sup>2</sup>Школа медицины Стэнфордского Университета, Пало-Альто, Калифорния, США;

<sup>3</sup>Симон Консалтинг, Данвуди, Джорджия, США

**Контакты:** Мелисса Хадсон [Melissa.Hudson@stjude.org](mailto:Melissa.Hudson@stjude.org)

**Автор перевода:** К.И. Кургизов

### Milestones in the curability of pediatric cancers

M.M. Hudson<sup>1</sup>, M.P. Link<sup>2</sup>, J.V. Simone<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA;

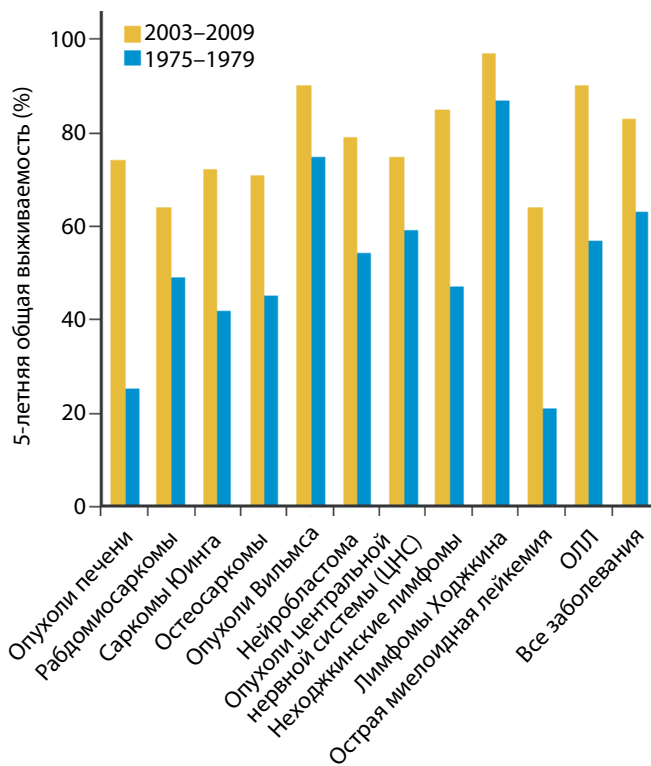
<sup>2</sup>Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA;

<sup>3</sup>Simone Consulting, Dunwoody, GA, USA

Прогресс в изучении и лечении детских онкологических заболеваний, без сомнения, является самым значимым и успешным эпизодом в истории лечения рака за последние 50 лет. В эти годы 5-летняя выживаемость постоянно стабильно улучшалась и сегодня превысила 80 % в развитых странах для всех типов детского рака (рисунок) [1]. В связи с тем, что дети, излечившиеся от рака, перешагивают порог зрелости, клиницисты и ученые концентрируют особое внимание на оптимизации качества последующей жизни пациентов для заболеваний, которые в целом отвечают на цитотоксические агенты и обуславливают повреждение нормальных тканей. В данном обзоре мы коснемся различных детских онкологических заболеваний, однако фокус обзора будет касаться детской лейкемии в связи с тем, что она является наиболее изученной, а ее лечение вбирает многие новые идеи по терапии и последующей реабилитации. Развитие подходов к лечению детской лейкемии имело большое влияние и на терапию онкологических заболеваний во взрослой популяции.

#### Эволюция лечения острой лимфобластной лейкемии у детей

В таблице объединены факторы, мотивирующие эволюцию и прогресс в лечении острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей. До 1950 г. было определено 2 типа лейкемии у детей — ОЛЛ и острая миелоидная лейкемия. Диагноз лейкемии у ребенка в то время был практически фатальным и приводил к смерти в течение 3 мес. Смерти были связаны с геморрагическими осложнениями и тяжелой инфекцией, что бы-



Пятилетняя выживаемость для 2 временных периодов среди пациентов с онкологическими заболеваниями от рождения до 19 лет. Данные представлены для всех заболеваний (Международная классификация детских онкологических заболеваний) и специфических нозологий. Показаны различия в исходах у детей для 2 периодов времени: 1975–1979 гг. и 2003–2009 гг. Данные получены из программы SEER Национального института по изучению рака на основании 9 регистров с периодом наблюдения до 2010 г. [1]

\* Оригинальная статья "Milestones in the curability of pediatric cancers" опубликована в журнале *J Clin Oncol* 2014;32(23):2391–7; doi: 10.1200/JCO.2014.55.6571. Все права защищены. © 2013 Американское общество клинической онкологии. Статья печатается с особого разрешения авторов и редакции журнала "The Journal of Clinical Oncology".

Факторы, мотивирующие эволюцию и прогресс в лечении ОЛЛ

Десятилетие	Прогресс в лечении ОЛЛ в данный период	Факторы, способствующие изменению терапии
1960-е	Использование одного агента для химиотерапии (метотрексат, меркаптопурин, винкристин, аспарагиназа, циклофосфамид, даунорубин и цитарабин) Первые попытки организации протоколов полихимиотерапии Стандартизация фаз терапии (индукция ремиссии, консолидация, терапия центральной нервной системы (ЦНС), поддерживающая терапия)	Демонстрация противолейкемического эффекта препаратов, воздействующих на клеточный метаболизм Понимание того, что применение только одного препарата дает временный ответ Эмуляция комбинированной терапии как фактор успеха при резистентных формах туберкулеза и на мышиных моделях Понимание необходимости ЦНС-направленной терапии с использованием краниального и краниоспинального облучения
1970-е	Введение антрациклинов в терапию ОЛЛ высокого риска Демонстрация успешности терапии при использовании интенсификации и отсроченной интенсификации Снижение частоты применения облучения для ЦНС-профилактики	Понимание различий патобиологии и исходов при ОЛЛ Принятие клинических факторов, которые оказывают влияние на исход лечения (возраст на момент постановки диагноза, инициальное число лейкоцитов, ответ на терапию) Идентификация патобиологических различий форм ОЛЛ, влияющих на исход (иммунофенотип, цитогенетика, хромосомные транслокации, хромосомная пloidия)
1980-е	Интеграция интенсификации с помощью аспарагиназы в протоколы терапии высокого риска ОЛЛ Ограничение использования эпиподофилотоксина при лечении ОЛЛ у детей Ограничение краниального облучения при ЦНС-негативном ОЛЛ	Понимание отсроченной нейрокогнитивной и нейроэндокринной токсичности после краниального облучения Распознавание зависимости между использованием эпиподофилотоксина в лечении ОЛЛ и последующего развития острой миелоидной лейкемии Демонстрация того, что интенсивная (тройная) интратекальная химиотерапия может поддерживать ЦНС-ремиссию без краниального облучения у пациентов стандартной группы риска ОЛЛ
1990-е	Применение иматиниба для лечения ОЛЛ с позитивной филаделфийской хромосомой Внедрение дексаметазона в индукционную терапию Снижение дозы и применения превентивного краниального облучения Понимание роли фармакогеномики пациента в степени токсичности химиотерапии и ответа Внедрение риск-стратифицированных протоколов на основе патобиологии ОЛЛ	Идентификация новых антилейкемических таргетных препаратов на основе молекулярных и клеточных изменений, способствующих развитию лейкемии (например, BCR-ABL) Выявление связи облучения и развития вторичных опухолей Выявление дозозависимой кардиальной токсичности антрациклинов Выявление дозозависимой гонадной токсичности циклофосфамида Демонстрация преимуществ дексаметазона в сравнении с преднизолоном в профилактике ЦНС-рецидивов
2000-е	Персонализация терапии в зависимости от раннего ответа (минимальная остаточная болезнь) Прекращение использования краниального облучения у большинства детей с ОЛЛ Исследования по нахождению молекулярных «мишеней» для новых препаратов	Демонстрация прогностической важности минимальной остаточной болезни Выявление роли фармакогеномики в ответе на лечение и острой/отсроченной токсичности Идентификация новых подтипов лейкемии на основе отклонений в сигналах от клеток

ло привычно, а трансфузии компонентов крови, как единственный метод терапии, не помогали. Около 80 % этих пациентов, как позже выяснилось, болели ОЛЛ, что подтверждается и сегодняшней статистикой.

С 1950 по 1960 г. произошли драматические изменения в лечении лейкемии. С. Фарбер и его коллеги [2] были первыми, кто стал использовать химиотерапию у детей с лейкемией. Изначально была применена фолиевая кислота в связи с тем, что она достаточно успешно использовалась для лечения злокачественной анемии, а морфологическая картина костного мозга при данном заболевании и ОЛЛ казалась идентичной. Однако фолиевая кислота приводила только к ухудшению статуса заболевания, и С. Фарбер решил применить обратный подход и использовал аминоптерин, аналог метотрексата, который оказывает влияние на обмен

фолатов. Кроме того, в это десятилетие Дж. Хитчингс и Г. Элион, которые впоследствии получили Нобелевскую премию, создали 6-меркаптопурин, который оказывал прямое влияние на метаболизм ДНК [3]. Также был создан кортизон, новый «волшебный» препарат, кроме того, преднизолон показал свою эффективность при многих рефрактерных заболеваниях, в том числе и лейкемии. Все эти агенты применялись в качестве монотерапии с достижением нестойкого ответа, после чего все пациенты умирали.

С 1958 по 1962 г. первые варианты системной комбинированной терапии лейкемии для детей были предложены Е. Фрей и Дж. Фрейрейхом в Национальном институте по изучению рака, Д. Пинкелем и Дж. Холландом в Институте рака Розвелл-Парк, Дж. Бурхеналом в Мемориальном центре по изучению рака Слоун-Кет-

теринг и другими. Данная терапия была основана на 2 обнаруженных наблюдениях: 1) резистентные к одному антибактериальному препарату формы туберкулеза «отвечали» на комбинацию из 2–3 препаратов; 2) многообещающие исследования с применением L1210 у мышей были впервые опробованы на людях [4, 5]. Эти комбинации приводили к ремиссии, которая характеризовалась улучшением статуса пациентов (улучшение самочувствия, рост аппетита) и разрешением признаков костномозговой недостаточности (исчезновение петехий); однако в последующем пациенты все же умирали от повторной «атаки» заболевания.

### Виды заболеваний

С 1960 по 1967 г. врачи сформировали диагностические критерии для лейкемии у детей. Они установили длительную продолжительную ремиссию как «золотой стандарт» успешного лечения и определили подтипы заболевания при рутинной микроскопии. В это время существовало несколько камней преткновения для эффективной терапии: большой объем симптомов на момент постановки диагноза, неэффективность локализованной терапии; при этом как само заболевание, так и его лечение оказывали повреждающее действие на костный мозг, что пугало медицинское сообщество. И конечно, врачи игнорировали патогенез заболевания и то, почему определенные препараты были эффективны, а другие — нет.

Однако были и другие страхи. Прежде всего, страх перед химиотерапией — некоторые видные деятели гематологии были яркими противниками применения этой группы препаратов. Многие гематологи больших медицинских центров имели серьезное предубеждение против назначения химиопрепаратов детям (всегда объясняя это «отравлением» пациентов), что означало ложную защиту детей от мнимого будущего страдания. Кроме того, было некоторое недоверие к клиническим исследованиям и протоколам, которые дублировались рядом врачей как медицинские «поваренные книги», в случае если они не хотели рассказывать, как лечатся их пациенты. Большой проблемой также были пессимизм и провинциализм ряда медицинских школ. На Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды и другие институты смотрели свысока, так как они не находились в «академическом мейнстриме», где оценкой заслуг служила длительность работы, а не достигнутые успехи.

Несмотря на эти проблемы, потрясающий прогресс был достигнут в 1960–1970-х годах. Винкристин, аспарагиназа, циклофосфамид, даунорубин и цитарабин начали применяться в клиниках в короткий промежуток времени. Была показана важность различных фаз терапии — индукции ремиссии, интенсификации, консолидации, ЦНС-терапии, поддержки и других. Вовлечение ЦНС стало большой проблемой даже в случае

продолженной ремиссии по данным изучения костного мозга. На основе исследований на мышах Д. Пинкель и коллеги объяснили концепцию течения менингеальной лейкемии и важность ЦНС-терапии у детей [6–8]. Было показано, что без применения такой терапии ЦНС-рецидив способствовал развитию костномозгового рецидива у большого числа пациентов.

Объединяя эти наблюдения, ранние исследования госпиталя Святого Иуды способствовали созданию пилотного протокола «Исследование V», который изменил направление лечения лейкемии у детей [6, 9]. Дизайн исследования предполагал использование максимально толерантных доз химиопрепаратов, агрессивную поддерживающую терапию и улучшенную ЦНС-профилактику. Преднизолон и винкристин назначались в качестве индукционной терапии, далее шла интенсивная фаза высокодозного 6-меркаптопурина, метотрексата и циклофосфамида, который давался в течение 7-дневного периода. Краниальное облучение с лимфоцидной дозой 2400 кГр в комбинации с интра-текальным метотрексатом назначалось в течение 2,5 нед. Пациенты получали 6-меркаптопурин 1 раз в день, метотрексат и циклофосфамид 1 раз в неделю, а преднизолон и винкристин дважды в течение 10 дней. Благодаря этому подходу, который аналогичен современному, 31 из 35 пациентов достигли полной ремиссии и получили все фазы терапии. Ни у одного пациента не было зафиксировано рецидива в первые 6 мес, а 50 % больных находятся в длительной ремиссии [10]. Последующие исследования 1970-х годов показали преимущества поздней интенсификации после индукции ремиссии, были достигнуты высокие цифры общей выживаемости — более 70 % [11–14].

### Разработка парадигмы риск-стратифицированной терапии

С разработкой эффективного портфолио агентов клинические исследования в течение последних трех десятилетий сфокусировались на стратификации пациентов по группам риска и применении интенсифицированных режимов для определенных групп пациентов в целях снижения связанной с терапией заболеваемости и смертности. Стратегии для категоризации рисков в течение этого времени основывались на возрасте на момент постановки диагноза, инициальном числе лейкоцитов, генетике пула лейкоэмических клеток и инициальном ответе на терапию [15]. Прогресс в понимании патобиологии ОЛЛ способствовал более обоснованной оценке рисков с использованием иммунофенотипирования, цитогенетики, иммунофенотипического исследования специфических хромосомных транслокаций и ploидности. Результаты лечения ОЛЛ у детей за последние 40 лет доступны благодаря данным исследовательской программы SEER. При анализе данных этой программы с 1975 по 2009 г. были

показаны международные успехи (см. рисунок) в лечении детей с ОЛЛ, а для определенных групп были продемонстрированы очень хорошие результаты [16–18].

В последние годы инициальный ответ на терапию определяется с помощью минимальной остаточной болезни, что дало способ оценки чувствительности к препаратам, так же как и данные о фармакодинамике, фармакогеномике и приверженности терапии; эта технология позволила добиться более точной стратификации на группы риска [15]. Характеризация молекулярных и клеточных изменений стимулирует необходимость и возможность нахождения новых противоопухолевых агентов. Первым подобным шагом явилась идентификация филадельфийской хромосомы при ОЛЛ [19], что привело к успешной таргетной терапии иматинибом, селективным ингибитором тирозинкиназы BCR-ABL1 [20]. Определение генетической экспрессии, анализ мутаций и полногеномный анализ дали возможность для определения новых подтипов лейкемии с различиями в клеточных перестройках, что будет способствовать разработке новых таргетных препаратов для улучшения исходов терапии [21–24].

#### **Поздние эффекты как стимул для эволюции терапии**

Обсервационные исследования поздних эффектов терапии в длительном периоде среди пациентов с ОЛЛ были основной движущей силой для модификации подходов к лечению. Изначально проблема отсроченной нейрокогнитивной [25–27] и нейроэндокринной дисфункции [28–33] ассоциировалась с краниальным облучением. Ряд исследовательских групп показали, что интенсификация интратекальной химиотерапии с одним метотрексатом или его комбинацией с гидрокортизоном и цитарабином может сохранять ЦНС-ремиссию и без применения краниального облучения [34–36]. Эти данные, наряду с показанной эффективностью дексаметазона в сравнении с преднизолоном [37] в предотвращении ЦНС-рецидивов, повлияли на то, что в ряде исследований этап краниального облучения был исключен [18]. Возникновение связанных с лечением вторичных опухолей, таких как ЦНС-опухоли после облучения [38–41] и вторичные лейкемии [42–46], также было мощным стимулом для снижения интенсивности ряда режимов химиотерапии.

Понимание специфичного для детей порога антрациклиновой кардиотоксичности [47–51] способствовало эволюции кардиопротективных препаратов и длительному введению антрациклинов в исследованиях в терапии 1-й линии [52–54]. Тогда как исследования у взрослых показали наличие риска кардиотоксичности после применения кумулятивной дозы 550 мг/м<sup>2</sup> и выше [55], у детей данные осложнения возникали при терапии гораздо меньшими дозами, что вызвало дискуссии относительно того, какая дозировка препарата действительно является безопасной [56–58].

В связи с отсутствием убедительных эхокардиографических данных об эффективности превентивных мер после длительного наблюдения, дозы антрациклинов были снижены в ряде режимов химиотерапии. При этом высокие дозы были зарезервированы для детей и взрослых с плохим ответом на проводимое лечение и с неблагоприятным ответом на инициальную терапию. Соответственно этому, риск-адаптированный подход дозирования циклофосфида был оптимизирован для сохранения ответа на терапию и сохранения фертильности у выживших пациентов, особенно мальчиков, которые более подвержены воздействию алкилирующих агентов в сравнении с девочками [59].

В связи с успехами терапии все больше пациентов подвергаются анализу. Было показано, что у детей, выживших после ОЛЛ и перешедших во взрослую жизнь, имеется широкий спектр побочных эффектов, связанных с лечением, которые могут способствовать ранней смертности и снижению качества жизни [60–65]. Эти наблюдения мотивировали исследователей для более точной характеристики рисков при неудовлетворительных исходах в целях разработки риск-адаптированной терапии (когда это возможно) и своевременной диагностики и предотвращения смертей [66]. Единичные исследования определили факторы, влияющие на риск нейрокогнитивных [67–71], костных [71–83], кардиоваскулярных и метаболических [31, 50, 56, 57, 84–86] и неопластических осложнений [38, 39, 41–43, 45, 46, 87], которые связаны как с индивидуальными особенностями каждого из пациентов, так и с социально-демографическим статусом и анамнезом заболевания. В последние годы наметилась и активно развивается область исследований влияния генетических вариаций не только на ответ на противолейкемическую терапию [88, 89], но и на длительные результаты лечения основного заболевания и токсичность, связанную с лечением [56, 69, 81]. Эти исследования сфокусированы в основном на зависимости нуклеотидных полиморфизмов и восстановления нормальных тканей после цитотоксической терапии. Полученные в исследованиях данные могут обеспечить более точную характеристику рисков, что будет способствовать оптимизации плана терапии и мониторинга токсичности.

#### **Трансляция результатов исследований в практику**

Несмотря на ряд исследований, которые показали связь специфической противораковой терапии с неудовлетворительными исходами, все еще отсутствует большое число работ по рискам, преимуществам и возможным проблемам скрининга и поддержания здоровья у пациентов высоких групп риска. Учитывая относительно малое число детей, выживших после терапии рака, различия в доступности программ по оценке поздних эффектов и позднее проявление ряда проблем, а также отсутствие рандомизированных контролируе-

мых исследований у выживших детей без каких-либо нарушений, недооценка ряда факторов, приводящих к поздней летальности и заболеваемости, представляет собой проблему. В настоящее время рядом исследовательских групп разработаны клинические методические указания для ведения детей, взрослых и молодых взрослых, выживших после онкологического заболевания, с отсутствием каких-либо значимых проблем для стандартизации этой разнообразной и растущей популяции. Разработаны рекомендации для «гибридного» подхода к наблюдению, основанные на литературных данных по влиянию терапии на необходимые мероприятия по скринингу на базе опыта экспертов в вопросах поздних осложнений в совокупности со знанием о частоте выявления осложнений в зависимости от интенсивности скрининговых мероприятий [90–91]. Доступные в настоящее время клинические рекомендации могут быть использованы в целях определения приоритетов для выявления группы пациентов, прогноз которых может улучшиться в зависимости от времени инициации скрининга, его частоты и вида [92, 93].

Стандартизация помощи излечившимся также может повысить возможности для определения новых и неизученных эффектов лечения и дать критическую информацию для осуществления мер по улучшению состояния пациентов. Скрининг на изменения сердечной деятельности у хорошо охарактеризованной когорты пациентов с ОЛЛ дал сведения о патофизиологии антрациклиновой кардиотоксичности [48–50] и предоставил данные для исследовательских групп по предотвращению и ранней диагностике этих осложнений [53, 54, 94, 95]. Проактивный скрининг нейрокогнитивных функций также является эффективным инструментом в изучении и оценке ЦНС-ориентированной терапии у детей и взрослых [68, 69, 96–98] и способствует разработке мероприятий [99, 100] для оптимизации их образовательных и профессиональных достижений. С ростом числа взрослых, излеченных от ОЛЛ во время их детства, основным вопросом будет понимание того, как противоопухолевая терапия влияет на нормальный ход старения органов и систем, и транслирование этого знания в набор мероприятий для того, чтобы обеспечить нормальное возрастное развитие пациентов.

#### **Проблемы, решение которых необходимо для будущего прогресса**

Парадигма лечения, которая способствует длительной безрецидивной выживаемости при ОЛЛ у детей, является стандартом для всех онкологических заболеваний в педиатрии и поддерживается врачами, пациентами и их семьями. Основными факторами в успехе терапии онкологических заболеваний являются междисциплинарный подход и предпочтительное прове-

дение терапии в рамках клинических исследований. Основной принцип этих исследований базируется на интеграции биологических и терапевтических задач, осуществляемых путем сохранения образцов опухолевой ткани. Этот фактор внес существенный вклад во все возрастающее понимание гетерогенности детских опухолей как в целом, так и в рамках отдельных гистологических подтипов и во внедрение риск-стратифицированной терапии при различных гематологических и солидных опухолях у детей [15, 101–104]. Например, протоколы терапии для детей с острой миелоидной лейкемией [104], неходжкинскими лимфомами [105], нефробластомой [106], нейробластомой [101, 102] и рабдомиосаркомой [107, 108] рутинно включают оценку биологических факторов (например, гистология, степень дифференцировки опухоли, ploидность ДНК, хромосомные изменения, статус онкогена *MYCN*). При нейробластоме международное сотрудничество позволило охарактеризовать клинические и биологические прогностические факторы, оцениваемые до начала терапии, которые будут способствовать сравнению результатов будущих риск-адаптированных клинических исследований [102]. Кроме того, клиничко-биологические исследования выявили основные сигнальные пути (например, FLT3, тропомиозин-связанная киназа В, фактор роста эндотелия сосудов) [109–111] и поверхностные маркеры (например, анти-GD2) [112] в злокачественных клетках, позволившие разработать таргетную терапию, которая уже используется или находится в фазе клинических исследований.

Готовящиеся биологические исследования ставят своей целью выявление новых терапевтических мишеней с помощью определения молекулярных основ заболевания при постановке диагноза и того, как они могут изменяться при рецидиве. Следуя парадигме об эффективности лечения больных ОЛЛ детей с филадельфийской хромосомой с помощью ингибиторов тирозинкиназ, широкий спектр молекулярных мишеней при онкологических заболеваниях у детей находится сейчас в разработке [113–115]. Эта расцветающая область исследований может быть источником крайне эффективных терапевтических подходов со сниженным для здоровых тканей риском повреждения. Однако организация подобных исследований у детей с онкологическими заболеваниями таит в себе несколько вызовов. Прежде всего, это относительная редкость рака у детей, что выступает лимитирующим фактором для разработки новых агентов в фармацевтической индустрии и Национальном институте рака [116]. Более того, биологическое разнообразие подтипов рака оказывает лимитирующее влияние в отношении набора достаточного числа пациентов для статистической достоверности исследований. Дальнейшее формирование кооперированных групп и международное сотрудничество необходимо при многих заболеваниях с целью

определения эффективности новых агентов и аккумуляции доказательной базы, необходимой для подтверждения эффективности терапии в регулирующих органах. Интеграция таргетных агентов в терапию 1-й линии также требует инновационного клинического подхода для оценки достигнутой безрецидивной выживаемости в сравнении с цитотоксической терапией, что в последующем послужит для снижения побочных эффектов, которые компрометируют качество и продолжительность жизни. Клиницисты также столкнутся с дилеммой о необходимости проверки новых режимов с применением таргетных (возможно, менее токсичных) препаратов, заменяющих классические цитотоксические агенты, включая известные высокоэффективные схемы.

Принятие как должного результатов лечения пациентов в рамках подходов, которые уже стали историей, является вызовом для исследователей в области детского рака для продолжения систематического сбора данных по развитию побочных эффектов терапии среди пациентов, получавших данную терапию и живущих ныне. Следовательно, финансирование клинических исследований должно включать в себя и необходимость оценки поздних эффектов. Изучение характерных генетических предрасположенностей, связанных с повышенной чувствительностью к острым и отсроченным видам токсичности, может быть ключом к раз-

работке безопасной и персонализированной терапии в будущем. В этом контексте исследователи, занимающиеся проблемой ОЛЛ у детей, проделали большую работу и стали пионерами, которые установили взаимосвязь между генетическими вариациями, влияющими на метаболизм противолойкемических препаратов и их распределение, что оказывает влияние на исход терапии, острую токсичность и поздние эффекты [69, 72, 81, 89, 117–119]. Подобные исследования, включающие пациентов с другими онкологическими заболеваниями, определяют иные генетические факторы риска, которые способствуют развитию неблагоприятных осложнений, таких как кардиомиопатия и ожирение [56, 86, 120, 121]. Эти работы будут критичными для определения оптимального терапевтического подхода, который будет способствовать нахождению баланса между хорошей безрецидивной выживаемостью и профилактикой поздних форм токсичности, в том числе и жизнеугрожающей.

#### Потенциальные конфликты интересов

Авторы не заявляют потенциальные конфликты интересов.

#### Авторские заслуги

*Написание статьи:* все авторы.

*Финальное подтверждение статьи:* все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ward E, Desantis C, Robbins A, et al: Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin [pub ahead of print on January 31, 2014]
2. Djerassi I, Farber S, Abir E, et al: Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukemia. Cancer 20:233–242, 1967
3. Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, et al: Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. Cancer Res 14:294–298, 1954
4. Goldman ID: A model system for the study of heteroexchange diffusion: Methotrexate-folate interactions in L1210 leukemia and Ehrlich ascites tumor cells. Biochim Biophys Acta 233:624–634, 1971
5. Shackney SE: A computer model for tumor growth and chemotherapy, and its application to L1210 leukemia treated with cytosine arabinoside (NSC-63878). Cancer Chemother Rep 54:399–429, 1970
6. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, et al: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood 37:272–281, 1971
7. Hustu HO, Aur RJ, Verzosa MS, et al: Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. Cancer 32:585–597, 1973
8. Simone J, Pinkel D: Rationale and results of combination chemotherapy and central nervous system irradiation in acute lymphocytic leukemia. Bibl Haematol 39:1068–1073, 1973
9. Pinkel D, Simone J, Hustu HO, et al: Nine years' experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics 50:246–251, 1972
10. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 29:381–391, 1972
11. Henze G, Langermann HJ, Braßmwig J, et al: The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study [in German]. Klin Padiatr 193:145–154, 1981
12. Ritter J, Creutzig U, Reiter A, et al: Childhood leukemia: Cooperative Berlin-Frankfurt-Munster trials in the Federal Republic of Germany. J Cancer Res Clin Oncol 116:100–103, 1990
13. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, et al: Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res 43:5601–5607, 1983
14. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al: Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: A Children's Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol 11:527–537, 1993
15. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? Blood 120:1165–1174, 2012
16. Moghribi A, Levy DE, Asselin B, et al: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95–01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 109:896–904, 2007
17. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 111:4477–4489, 2008
18. Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Treating childhood acute

- lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360:2730–2741, 2009
19. Propp S, Lizzi FA: Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia. *Blood* 36:353–360, 1970
20. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al: Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:5175–5181, 2009
21. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al: A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: A genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 10:125–134, 2009
22. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45:242–252, 2013
23. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 360:470–480, 2009
24. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al: Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 22:153–166, 2012
25. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al: CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 21:1798–1809, 2003
26. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J: A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 9:1348–1356, 1991
27. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, et al: Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: A prospective study. *J Clin Oncol* 9:145–151, 1991
28. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al: Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: Relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol* 21:2953–2960, 2003
29. Didcock E, Davies HA, Didi M, et al: Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 13:2503–2507, 1995
30. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al: Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26:4639–4645, 2008
31. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al: Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 25:1183–1189, 2007
32. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA, et al: A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 10:128–133, 1992
33. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, et al: Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 9:400–405, 1991
34. Littman P, Coccia P, Bleyer WA, et al: Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1443–1449, 1987
35. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG, et al: Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* 60:948–958, 1982
36. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al: Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy – A Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 11:520–526, 1993
37. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al: Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 19:269–275, 1991
38. Hijjiya N, Hudson MM, Lensing S, et al: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297:1207–1215, 2007
39. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al: Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325:1330–1336, 1991
40. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al: High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 354:34–39, 1999
41. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al: Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 16:3761–3767, 1998
42. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al: Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 321:136–142, 1989
43. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325:1682–1687, 1991
44. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al: Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 17:569–577, 1999
45. Winick N, Buchanan GR, Kamen BA: Secondary acute myeloid leukemia in Hispanic children. *J Clin Oncol* 11:1433, 1993
46. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, et al: Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol* 11:209–217, 1993
47. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al: Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 15:1544–1552, 1997
48. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324:808–815, 1991
49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332:1738–1743, 1995
50. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629–2636, 2005
51. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al: Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: Issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 15:61–68, 1997
52. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al: Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 26:1106–1111, 2008
53. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al: Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Farber 91–01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 20:1677–1682, 2002
54. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 351:145–153, 2004
55. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32:302–314, 1973
56. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al: Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: Role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30:1415–1421, 2012
57. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al: Noninvasive evaluation of late anthracycline



- cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 25:3635–3643, 2007
58. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al: High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 30:1429–1437, 2012
59. Hudson MM: Survivors of childhood cancer: Coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 22:211–231, v-vi, 2008
60. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27:2328–2338, 2009
61. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al: Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br J Haematol* 131:50–58, 2005
62. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al: Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 100:1368–1379, 2008
63. Mody R, Li S, Dover DC, et al: Twenty-five – year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 111:5515–5523, 2008
64. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349:640–649, 2003
65. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al: Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:7936–7941, 2005
66. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al: High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: Implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol* 27:2405–2414, 2009
67. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, et al: Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 105:899–907, 2013
68. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al: Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 27:5986–5992, 2009
69. Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM, et al: Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2182–2188, 2013
70. Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al: Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 122:550–553, 2013
71. Schuitema I, Deprez S, Van Hecke W, et al: Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 31:3378–3388, 2013
72. Jones TS, Kaste SC, Liu W, et al: CRHR1 polymorphisms predict bone density in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 26:3031–3037, 2008
73. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al: Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 26:3038–3045, 2008
74. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al: Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 25:1525–1531, 2007
75. Kaste SC, Chesney RW, Hudson MM, et al: Bone mineral status during and after therapy of childhood cancer: An increasing population with multiple risk factors for impaired bone health. *J Bone Miner Res* 14:2010–2014, 1999
76. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al: Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 15:728–734, 2001
77. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, et al: Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 46:77–87, 2006
78. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, et al: Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 22:1215–1221, 2004
79. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al: Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18:3262–3272, 2000
80. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, et al: High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 25:1498–1504, 2007
81. Relling MV, Yang W, Das S, et al: Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 22:3930–3936, 2004
82. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, et al: Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 19:3066–3072, 2001
83. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, et al: Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29:4143–4150, 2011
84. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, et al: Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 27:3698–3704, 2009
85. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 21:1359–1365, 2003
86. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, et al: Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 30:1422–1428, 2012
87. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al: Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2469–2476, 2013
88. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, et al: Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia: Identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 314:471–477, 1986
89. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al: Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 338:499–505, 1998
90. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al: A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer* 60:543–549, 2013
91. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al: Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 22:4979–4990, 2004
92. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309:2371–2381, 2013
93. Landier W, Armenian SH, Lee J, et al: Yield of screening for long-term complications using the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 30:4401–4408, 2012
94. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al: Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 20:4517–4522, 2002
95. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al: Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 22:820–828, 2004
96. Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, et al: Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 26:3025–3030, 2008

97. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al: Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 24:3858–3864, 2006
98. Waber DP, Turek J, Catania L, et al: Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95–01. *J Clin Oncol* 25:4914–4921, 2007
99. Conklin HM, Reddick WE, Ashford J, et al: Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4465–4472, 2010
100. Mulhern RK, Khan RB, Kaplan S, et al: Short-term efficacy of methylphenidate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 22:4795–4803, 2004
101. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al: International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 100:1471–1482, 2009
102. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27:289–297, 2009
103. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al: Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29:1400–1407, 2011
104. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937–951, 2009
105. Sandlund JT: Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:297–303, 2007
106. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al: Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312–7321, 2005
107. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al: Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 21:78–84, 2003
108. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:215–220, 2001
109. Brown P, Small D: FLT3 inhibitors: A paradigm for the development of targeted therapeutics for paediatric cancer. *Eur J Cancer* 40:707–721; discussion 722–724, 2004
110. DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J: Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: A review of preclinical and clinical data. *Cancer* 116:749–757, 2010
111. Thiele CJ, Li Z, McKee AE: On Trk – the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* 15:5962–5967, 2009
112. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363:1324–1334, 2010
113. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al: Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* [epub ahead of print on December 3, 2013]
114. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, et al: Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 19:4239–4248, 2013
115. Mosse' YP, Lim MS, Voss SD, et al: Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 14:472–480, 2013
116. National Cancer Institute: A snapshot of pediatric cancers. <http://www.cancer.gov/researchandfunding/napsots/pediatric>
117. French D, Hamilton LH, Mattano LA Jr, et al: A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:4496–4499, 2008
118. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 117:2340–2347, 2011
119. Relling MV, Yanishevski Y, Nemecek J, et al: Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 12:346–352, 1998
120. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al: Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 22:3558–3562, 2004
121. Wang X, Liu W, Sun CL, et al: Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 32:647–653, 2014

## ОТ РЕДАКЦИИ



Мы начинаем новый проект «Избранные лекции», где будем публиковать лекции как лидеров детской гематологии-онкологии в целом, так и специалистов в ее отдельных разделах и в смежных областях знаний.

Лекция, в отличие от статьи, передает не только информацию, но и эмоциональную окраску, характер выступления. Лекции всегда носят очень личный характер, отражают точку зрения автора на проблему в конкретное время и в конкретной ситуации.

## Роль гематологии-онкологии и иммунологии в развитии педиатрии\*

**А.Г. Румянцев**

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

*Контакты: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru*

**The role of hematology, oncology, and immunology in the development of pediatrics**

**A.G. Rumyantsev**

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

В сегодняшней лекции я хотел бы поделиться некоторыми новациями в области детской гематологии-онкологии, потому что наша специальность является бурно развивающейся частью педиатрии. Педиатры, особенно в последние 20 лет, стали во всем мире проявлять «агрессию», или, также, активность, и оказывать влияние на «взрослую» медицину и, следовательно, на врачей других специальностей. Это связано с тем, что «взрослая» медицина изучает человека старше 21 года, потому что, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), развитие ребенка заканчивается как раз в возрасте между 18–25-ю годами. По рекомендациям ВОЗ, детьми считаются подростки в возрасте до 20 лет 11 месяцев 29 дней. Исполнился 21 год — ты уже взрослый.

Это очень важно потому, что основная популяция врачей предметом своей деятельности избрала взрослых. У «взрослых» врачей по сравнению с педиатрами клиническая ситуация иная — часть пациентов, которые страдают нарушениями клеточного гомеостаза, врожденными пороками развития, различными видами аномалий обмена веществ, иммунодефицитными со-

стояниями и прочими генетическими заболеваниями, не доживает до взрослого возраста, и взрослые не знакомы с этими патологиями и с клиническими «масками», которые приобретают те или иные расстройства у детей в процессе эволюции заболевания. Кроме того, главное отличие детей заключается в процессе их развития, и дифференциальный диагноз между клиническими маркерами развития, функциональными расстройствами и начальными проявлениями болезни крайне труден. Это стало абсолютно ясно при исследованиях в области биологии развития, в которых было показано, что ведущим в развитии ребенка является не психомоторное, как раньше нас учили в вузе, а моторно-психическое развитие. Главной движущей силой развития ребенка является моторика, и все, кто работает в области педиатрии, знают, что мы мыслим с помощью мышечных сокращений. Вот представьте себе крысу, которая бежит в трубе, где есть развилка, — и она не наталкивается на препятствие, а выбирает один из путей. Как это происходит? Оказывается, в мозжечке млекопитающих, в том числе и человека, в котором содержится больше нервных окончаний, чем во всем

\* Лекция академика РАН, д.м.н., проф. А.Г. Румянцева во Владикавказе 29 сентября 2014 г.

головном мозге, спрятан GPS, и именно он заведует координацией в области движения. Поэтому если представить взрослого человека, который одной рукой может гладить одну часть, скажем, тела собаки, другой рукой — ласкать другую часть тела ребенка, одной ногой — выбивать музыкальную дробь и другой ногой — принимать горячую ножную ванну, а сам думать о чем-то пятом, то встает вопрос, каким образом происходит это обучение координированным движениям. Это связано с тем, что сегодня мы движемся благодаря своим приобретенным рефлексам, которые начинают формироваться с того момента, когда ребенок поднял голову и начал ползти. Потом он сядет, встанет, начнет ходить...

Для взрослых врачей эта ситуация непонятна, они не знают о том, что принятие решений в жизни тесно связано с ориентацией тела в пространстве. И ориентация тела в пространстве формируется к 7 годам жизни ребенка. У некоторых чуть раньше, у некоторых чуть позже. Но если у ребенка не закрепились эти онтогенетические рефлексы, не отработан внутренний GPS, то он будет принимать в дальнейшей, взрослой жизни неправильные решения. Он обязательно, переползая с балкона на балкон к любимой женщине, сорвется. Обязательно оступится, не попав на ступеньку вагона поезда, обязательно провалится в болото, не рассчитав свои возможности, перепрыгивая с кочки на кочку, и тому подобное. Он не ориентирован, у него нет дистантного зрения и зрительно-моторных функций для того, чтобы сориентироваться, дотянется он до этого балкона или не дотянется, т.е. у него нет критической оценки позиций, которые закладываются в детстве. Интересно, что именно эти исследования были удостоены в 2014 г. Нобелевской премии в области биологии и медицины.

С 2000 г. появились и получили развитие абсолютно новые знания в области клеточного гомеостаза и его развития. Раньше бытовало мнение, что человек внутриутробно получает всевозможные клетки, они рассеиваются и потом уже *in situ*, т.е. «на местах», в органах и тканях, пролиферируют, дифференцируются и восстанавливают органы и ткани, поэтому человек живет так долго. Оказалось, что это не так. Было показано, что стволовые клетки, которые образуются у человека, не расселяются в течение эмбриональной жизни, они централизованно поставляются с территории костного мозга (я все ближе подхожу к предмету нашей лекции), используют кровотоки как «Бродвей», по которому они бегут и распределяются по органам и тканям (homing-эффект), и обладают возможностью централизованно восстанавливать самые разнообразные органы и системы. Математики подсчитали, что в течение жизни человека он «нарабатывает» 7,5 т клеток крови. Вдумайтесь в эту цифру, зачем такое количество клеток, почему такое количество клеток образуется, куда они деваются?

Совершенно ясно, что, если эти клетки образуются, они должны прожить жизнь, выполнить те или иные функции и умереть при исполнении или без выполнения этих функций. В конечном итоге клеточный цикл должен закончиться смертью. Это очень важно для всех клеток организма, т.е. клетка родилась-выросла-отработала-умерла. Оказалось, что весь этот кругооборот подчиняется специальным условиям, так называемому клеточному гомеостазу, которого раньше мы себе и не представляли, потому что казалось, что мы, гематологи, работаем с клетками крови. Оказалось, что кровоток крови не существует, оказалось, что все это клетки иммунокомпетентной системы, которые выполняют свои специализированные функции в тканях, потому что в турбулентном токе крови невозможно кооперироваться и функционировать. Раньше мы думали, что клетки могут в кровотоке между собой «общаться», а сейчас абсолютно ясно, что это невозможно. Представьте себе, 70–80 раз в минуту кровь «прокачивается» через организм человека, а в минуты спортивных достижений и до 200 раз. Может ли в таком турбулентном потоке происходить коммуникация между клетками? Нет! Значит, все клетки работают в тканях. И стало понятно, что многие из этих клеток имеют свои специализированные функции.

Эти знания показали, что теперь, читая анализ крови, мы можем о многом рассказать в клиническом аспекте. Кровь является той средой, в которой находятся самые разнообразные клетки, выполняющие специализированные функции в тканях. Мы можем фиксировать их снижение или повышение в определенные сроки, а изменение их качества может сказать нам о многих расстройствах. Сегодня гематология де-факто слилась с иммунологией. Однако иммунологи в нашей стране — это чаще всего аллергологи, которые занимаются конкретными реакциями иммунной системы, т.е. тем, что называется «конечными этапами иммунного ответа». Они и не представляли, что стволовые клетки иммунной и кроветворной системы едины. Они не представляли, что клеток крови не существует, что все клетки крови выполняют определенные иммунные функции.

Например, нейтрофильные лейкоциты, которых очень много в организме человека. Они вырабатываются в гигантских количествах, их число в крови составляет миллиарды. Это клетки, которые на бытовом сленге гематологов называют клетками-«дворниками». Они выполняют свое главное предназначение — убирают с территории тканей, кожи и слизистых умершие и другие «лишние» клетки — это одна функция. И вторая функция — эти клетки являются главным барьером, который защищает человека от так называемой микробиоты, ведь мы сожительствуем с массой микроорганизмов — на коже, слизистых оболочках, в кишечнике находится около 3,5 кг бактерий, грибов, вирусов,

простейших, которые сожительствуют с нами в симбиотическом положении. Это очень важная особенность, это генетически детерминированная ситуация, при которой мы все отличаемся своей собственной микрофлорой. Даже когда мы вступаем в близкие отношения, в брак, например, то один из брачующихся в течение года «хиреет», а второй «разбухает» — говорят, от любви. Не от любви, а от обмена микробиотой. Это очень серьезный вопрос. Так вот, оказывается, ткани организма от микрофлоры защищают те же клетки — нейтрофилы. Они находятся на коже, на слизистых оболочках. Мы даже пахнем похожим запахом, если не моемся долго, потому что это продукт гидролиза нейтрофильных лейкоцитов, которые выходят за пределы ткани на поверхность кожи и слизистых и «пожирают» микроорганизмы, контаминирующие поверхность нашего тела.

Раньше наблюдались недооценка этих клеток и непонимание их высокой роли в гомеостазе человека. Часто говорят, если в городе грязно — это не потому что сорят, а потому что не убирают. И здесь такая же ситуация. Например, если количество нейтрофилов в анализе крови большое, то мы всегда говорим, что это прекрасно — потому что «дворников» много, они перемещаются, работают, выполняют свою функцию. Но если их мало, возникает дефект защиты, диагностируемый как нейтропения, который может приводить к тяжелым инфекциям, граничащим с сепсисом. Однако сепсис у пациентов с нейтропенией (снижение числа нейтрофилов  $< 500$  в  $1 \text{ мл}^3$ ) — это сепсис, вызванный теми же микроорганизмами, с которыми эти больные и живут.

В нашей стране наблюдается устойчивое увлечение самыми разнообразными пробиотиками, а это вредно. Описаны случаи, когда после приема пробиотиков у людей с нарушениями функции нейтрофилов развивался сепсис, вызванный лактобактериями. В данном случае неважно, какая бактерия, — любая из них может вызвать сепсис. Я хочу сказать о том, что сегодня стало абсолютно понятно: изменить приобретенную в период развития ребенка микрофлору просто невозможно. Если кто-то рассказывает, что можно принимать лактобактерии и улучшить состояние, — это абсолютно неадекватно, потому что мы не можем изменить генетический код хозяина, потому что мы поймали первые наши микроорганизмы, когда с открытым ртом проходили родовые пути матери во время родов и слизывали нижней губой уникальную микрофлору мамы, знакомую с момента зачатия. С этого момента началась колонизация теми микроорганизмами, которыми нас снабдили мама, папа, кошка, собака, таракан (который живет в квартире), и это остается на всю оставшуюся жизнь.

Вторая группа клеток, которая тоже очень интересна, теперь уже с точки зрения понимания иммунных и неиммунных функций, — это эозинофилы. Раньше

у нас было представление, что эозинофилы являются участниками самых разнообразных иммунных реакций и маркером атопии, которая возникает у детей. Оказывается, это не так. Эозинофилы — это специализированные клетки по борьбе с простейшими, глистами, личинками и некоторыми видами грибов. Повышение их уровня в 90 % случаев указывает на то, что ребенок или взрослый человек заражен паразитами. Сегодня известно, что в крови эозинофилов очень мало, а их количество в тканях в сотни раз больше, потому что кровь является просто транспортной системой, по которой эти клетки бегут, а «работать» они будут в тканях. Местами их основной тканевой локализации являются кожа, слизистые, кишечник и легкие, и это не случайно. Именно эти органы имеют контакт с внешней средой. И поэтому пульмонологи/аллергологи, обнаруживая продукты распада эозинофилов, определили роль этих клеток как участников атопии, но это не так. Они — свидетели процесса, так как их индукторами являются медиаторы, выбрасываемые тучными клетками в ответ на контакт со специфическими иммуноглобулинами E (IgE). Например, при бронхиальной астме развивается ситуация с их гибелью. Раньше предполагали, что эозинофилы — родственники нейтрофильных лейкоцитов, а оказалось, что они не только не родственники, но даже и не «однофамильцы» — т.е. у них своя стволовая клетка-предшественник. Эозинофил — это высокоспециализированная клетка, киллер, убийца паразитов, который участвует в очень многих реакциях, до конца еще не изученных.

Базофильные лейкоциты — клетки, которых мы почти никогда не увидим в анализе крови. Но если мы и видим их, мы должны представлять себе, что это циркулирующие предшественники тучных клеток, — у них один и тот же генетический код. Тучные клетки имеют связывающий IgE рецептор  $F_{\epsilon}R1$ , контакт с которым вызывает дегрануляцию гранул, содержащих вазоактивные амины (гистамин, серотонин), нейтральные протеазы (триптазу, химазу и карбоксипептидазу), протеогликаны (гепарин), провоспалительные липидные медиаторы, такие как простагландины и лейкотриены. Эти клетки интенсивно изучаются биологами и физиологами. Последние данные об этих клетках нас интригуют. Во-первых, оказалось, что не только IgE, а огромный список стимуляторов, включающий физические агенты, продукты различных патогенов, эндогенные пептиды и компоненты ядов, ряд хемокинов, цитокинов и даже продукты активации комплемента, способны активировать тучные клетки. Во-вторых, они экспрессируют высокие уровни рецептора тирозинкиназы Kit (CD117). Лигандом для тирозинкиназы Kit является фактор стволовых клеток, и возможно, именно он играет основную роль в развитии, миграции и функционировании тучных клеток. В-третьих, найдены различия в фенотипе тучных клеток из разных тканей,

что свидетельствует об их пластичности и зависимости от микросреды.

Следующий тип клеток – тканевые макрофаги, которые являются очень важными клетками и в крови представлены моноцитами. Описаны макрофаги 12 типов, но не исключено, что их значительно больше. В каждом органе и ткани находится собственный «именной» макрофаг. Например, макрофаг костного мозга, макрофаг лимфатического узла, макрофаг селезенки. Макрофаг нейроглии головного мозга – основной продуцент белков, которые обеспечивают миелинизацию нервов и другие подобные процессы. В печени – собственные макрофаги, так называемые купферовские клетки. Это все высокоспециализированные клетки, они выполняют целый ряд специализированных функций, о которых мы до конца еще не знаем. Но оказалось, что макрофаги, как и моноциты, являются клетками-«интеллигентами», они близкие родственники «дворников» – нейтрофильных лейкоцитов. При отсутствии нейтрофильных лейкоцитов макрофаг, поднатужившись, тоже способен выполнять функцию «дворника», т.е. обеспечивать уборку и защиту. Но на самом деле это долго живущая клетка, у которой есть сверхзадача, а именно – организовывать иммунный ответ. Это клетки, которые обладают специальной системой рецепторов на своей поверхности и способны инициировать иммунный ответ при контакте с любым антигеном – будь то бактерии, вирусы либо другие агенты, в том числе химические. Таким образом, это инициатор иммунного ответа и очень важная клетка, которая является исключительно тканевой. В норме почти нельзя увидеть изменения моноцитов в крови, кроме нескольких редких заболеваний, к которым относятся нейтропении (снижение количества нейтрофилов, сопровождающееся моноцитозом) и очень редко некоторые хронические инфекции (часто встречается при туберкулезе). Почему? Оказывается, многие микроорганизмы, включая палочку Коха, живут внутри макрофага, и, когда мы начинаем бороться с туберкулезом, мы задаемся вопросом, где находится туберкулезная палочка, а оказывается, она практически «инвазирует» макрофаг. В данном контексте туберкулезная гранулема есть продукт неправильно работающих макрофагов. Среди распространенных заболеваний – инфекции макрофагов, например вызванные группой *Enterobacteriaceae*.

К болезням макрофагов можно отнести такие заболевания, как гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфогранулематоз, саркоидоз, т.е. заболевания, сопровождаемые развитием гранулем.

Лимфоциты тоже являются клетками крови. Оказалось, что количество лимфоцитов в крови колеблется в большом диапазоне, от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , но их функции плохо определяются в общем анализе крови, для них существует специальный иммунный

контроль, который способен разделить эти клетки на субпопуляции, каждая из которых выполняет определенные функции. Важно, что до 10 % лимфоцитов, циркулирующих в крови, представлены стволовыми клетками. Эти клетки малоспецифичны, некоторые детерминированы в своем развитии, они двигаются в определенные органы и ткани для их репарации. Этот факт нашел свое подтверждение в концепции неангиогенеза. Например, представьте себе, что произошло зачатие. Яйцеклетка, в которую проник сперматозоид, начала делиться в правильном варианте: 2–4–8–16–32 и т.д. Как начинает питаться клубок делящихся клеток? Нужно кровоснабжение, нужен сосуд, нужны какие-то клетки, которые будут обеспечивать тканевое дыхание. И такая клетка – гемангиобласт, дающий начало эндотелию сосудов, эритроидным и макрофагальным предшественникам, – появляется первой, до сих пор неизвестно, откуда. Обсуждается вопрос, что эта клетка появляется из хориона, который является продуктом ребенка в теле матери, и из этой клеточки-родоначальницы образуется 2 вида клеток: одни – клетки эндотелия, которые начинают организовывать сосуд, а вторые – так называемые примитивные эритробласты, которые переносят кислород к тканям. Без неангиогенеза не происходит развития человека. И очень важно, что обе эти клетки имеют общего предшественника и относятся к той системе, которой мы занимаемся, а именно к клеткам крови и иммунной системы.

Недавно открылись еще более интересные вещи. Мама с ребенком во время беременности обмениваются клетками. Это было известно. Описаны случаи, когда мама болела лимфогранулематозом, а у ребенка (после родов) и в плаценте были обнаружены злокачественные клетки, т.е. предполагалось, что опухоль матери могла «метастазировать» в ребенка. Это было давно, примерно 40 лет назад. Однако недавно (всего 15 лет назад) появились методы определения нуклеиновых кислот ребенка в крови матери. Один из китайских ученых, работающих в Гонконге, доктор Дэнис Лоу, первым опубликовал такую работу, в которой он устанавливал пол ребенка с помощью генетического кода. У мамы забиралась кровь, и оказалось, что в ней циркулируют нуклеиновые молекулы плода – клетки плода тоже разрушаются. А куда исчезает этот материал? Он «сбрасывается» в кровоток матери, в котором можно выделить ДНК и РНК ребенка и узнать его половую принадлежность. С этого момента началось очень серьезное движение, и 2 года назад доктор Лоу опубликовал в “Nature” гениальную работу о том, что получены нуклеиновые кислоты плода и проведено полное геномное секвенирование ДНК плода из крови матери. О чем это говорит? О том, что сегодня – эра пренатальной диагностики, когда мы можем диагностировать любой генетический дефект плода во время беременности. Причем это происходит настолько рано, что еще

можно сделать аборт, если мама откажется рожать ребенка, который болен генетическим заболеванием. Сегодня уже разработаны тесты для болезни Дауна и 14 других наиболее тяжелых генетических заболеваний. Любая женщина, которая узнала, что она беременна, может смело идти сдавать кровь и получить достоверный результат о геноме своего ребенка.

Это с практической точки зрения. А теперь представьте себе часть теоретическую... Каждая женщина является носителем клеток ребенка, и клетки ребенка проникают в кровотоки женщины. И фактически беременная женщина является химерой, она одновременно носит свои клетки и клетки плода и только благодаря этому вынашивает плод. Если бы она не была такой химерой, она должна была бы «чужеродный» плод отторгнуть — раньше мы себе не представляли, что и в этом взаимоотношения матери и плода обусловлены клеточными механизмами. Оказывается, что во II триместре беременности у женщин количество клеток плода составляет до 1,5 тыс. в 1 мл<sup>3</sup>. Было показано, что если имеется нарушение этого химеризма, то возникает целый ряд расстройств, которые приводят к патологическому течению беременности. Это очень серьезно. Сегодня стал изучаться вопрос: а сколько же «хранятся» эти клетки в организме матери? Оказывается, всю оставшуюся жизнь. Уже описаны случаи, когда женщина родила ребенка 40–45 лет назад и до сих пор является носителем его клеток. Самым интересным является то, что она носит клетки всех беременностей, которые она имела, независимо от того, был аборт или нет. Именно поэтому женщины страдают аутоиммунными заболеваниями значительно чаще, чем мужчины. Раньше это связывали с гормональным профилем, а сегодня — с тем, что практически все женщины имеют эквивалент болезни «трансплантат против хозяина» или «хозяин против трансплантата», который выражается в целом ряде аутоиммунных и других расстройств, характерных для детей.

Ребенок тоже оказывается носителем материнских клеток, и материнские клетки у ребенка сохраняются также в течение всей жизни. Фактически, сегодня мы имеем информацию о том, что существует 2 типа наследования. Один — типичное генетическое наследование (папа-мама), а второй — это гены матери, которые работают на уровне эпигеномики, т. е. есть генетический материал, который находится вне ядра, и он сказывается на детях, потому что дети наследуют материнский обмен веществ и многие материнские черты. Более того, стало понятно, что все мы имеем исключительно материнское или женское наследование. С 2000 г. в мире описано уже 7 Ев, и обсуждается этот вопрос очень серьезно, потому что роль женщины в передаче эпигенетической информации ребенку влечет за собой новые знания и объяснения феноменологии развития и ребенка, и человечества в целом.

А теперь представьте, что вся гематология (так же как и биология развития) благодаря этим исследованиям перевернулась с ног на голову. Организм человека компенсирует генетический дефект с помощью самых разнообразных компенсаторных реакций, которые мы видим как клинику заболеваний. Мы не видим дефект, который должны установить. И когда мы генетически устанавливаем дефект и исправляем его, оказывается, вся эта клиника уходит. Таким образом, многие наши клинические представления о логике лечения пациентов ложны, лечат не пациента, не выявленный дефект, а симптоматически обслуживают компенсаторные реакции, возникшие в результате того или иного дефекта. Приведу пример. Есть такое заболевание, которое называется «хронический миелолейкоз», — абсолютно смертельное. Оно классическое, потому что при этом заболевании американцами много лет назад была обнаружена филадельфийская хромосома. И всем это известно. Хронический миелолейкоз интересен тем, что течет он в 2 фазы. Первая фаза характерна для всех видов рака — это нарушение пролиферации, т. е. механизма деления клеток, — этих клеток становится очень много, они беспорядочно делятся, но доживают до смерти и погибают. Однако их настолько много, что они заполняют многие органы и системы, а также кровотоки. У таких пациентов в анализе крови можно обнаружить 200 и даже 300 тыс. нейтрофильных лейкоцитов, причем они выполняют свои функции. В свое время врачи забирали кровь у этих пациентов, чтобы с помощью их нейтрофилов лечить больных с сепсисом и другими расстройствами, нейтрофильной недостаточностью. А 2-я фаза протекает с нарушениями дифференцировки, т. е. на каком-то этапе нарушается дифференцировка клеток, и эти клетки накапливаются в большом количестве, не погибая, они становятся по существу вечными, у них нарушен апоптоз (запрограммированная клеточная смерть). Это уже напоминает по типу течения острый лейкоз, и такие пациенты в 100 % случаев погибают. Раньше больной хроническим миелолейкозом жил от 3 до 5 лет, через 5 лет он обязательно погибал, никакого лечения не было. И вот с помощью генетических исследований у этой популяции пациентов был обнаружен дефект, связанный с генетической аномалией, которая называется «филадельфийская хромосома» (это дефект определенных белков — Bcr-Abl), и оказалось, что существует ключ к этому нарушению, который может разрушить эту белковую «связочку». И такой препарат стал использоваться, сначала в эксперименте, а потом в клинике. Он носит название Гливек, многие гематологи уже знают о нем. Гливек произвел революцию в области онкологии, сегодня эти пациенты не ложатся в стационар, они лечатся на дому, живут и выздоравливают. Препарат блокирует появление соединения белков, которое вызывает нарушение пролиферации и дифференци-

ровки. То есть не надо было заниматься цитаферезом, убирать клетки, лечить цитостатиками и т. д. Оказывается, существует лекарство, которое потом дало толчок к названию всей группы лекарств — препаратов таргетной, или точечной, терапии. И сейчас таргетная терапия является основным принципом так называемого персонифицированного лечения. Для любого рака можно найти причину, установить ее и вылечить пациента. Причем это излечение необычное — генетический дефект никуда не исчезает. Просто заболевание из смертельного переводят в прогредиентное, хроническое, которое отвечает на препарат. Так же, как лечится, например, сахарный диабет с использованием инсулина.

Сегодня любой детский или взрослый гематолог вынужден следить за развитием иммунологии, а «точкой роста» иммунологии является педиатрия. Потому что каждый день в мире описывается тот или иной случай иммунного дефекта у пациентов. Сегодня классификатор иммунных заболеваний человека, так называемых иммунодефицитов, насчитывает 2,5 тыс. недугов. И мы никогда даже не подозревали, что какой-нибудь мелкий дефект рецептора, сигнального пути, нарушения клеточной коммуникации может вызвать целый ряд расстройств или заболеваний, которые мы лечим, что называется, не понимая того, что мы лечим, — т. е. применяем симптоматические средства.

В детской практике болезни иммунной и кровяной системы представлены лейкозами, лимфомами, лимфогранулематозом и гистиоцитозами. Это очень большая группа пациентов. Оказалось, что в детской практике каждый 2-й ребенок, заболевший раком, страдает как раз болезнями этой системы. Именно поэтому детская гематология с онкологией около 40 лет назад в развитых странах слились в одну специальность — детская гематология-онкология. Эта специальность, прежде всего, была реализована в педиатрии, потому что бессмысленно готовить раздельно детских онкологов и детских гематологов, когда можно подготовить одного специалиста. В нашей же стране, когда говорят «онколог», подразумевается хирург. А в мире произошло серьезное изменение — сегодня, когда говорят «онколог», имеют в виду терапевта-онколога, или клинического онколога, или химиотерапевта, или гематолога-онколога, который имеет общую терапевтическую подготовку. Американцы перешли на эту специальность в педиатрии более 40 лет назад. Европейское сообщество с 2004 г. медленно готовит таких врачей, потому что это специалисты особого класса. И вот почему.

Существует примерно 150 молекул лекарств, которыми мы лечим онкологических и гематологических пациентов. Это сложные препараты, многие программы лечения комбинированные, нужно знать все о комбинациях этих препаратов. Кроме того, необходима комплексная сопроводительная терапия, которая способствует выживанию до 1/5 онкологических больных.

А это не менее 200 препаратов, трансфузии клеток крови, специализированная реанимация. Это тоже вначале делали педиатры. Оказалось, что лечение солидных новообразований также ограничивается гематологическими позициями. Поэтому и специальность общая. Мы 10 лет бьемся за то, чтобы пойти по пути европейского сообщества, но пока этого не получается. Мы надеемся, что при нашей жизни сможем отобрать у хирургов то, чем они не должны заниматься, — а именно лекарственную терапию онкологических больных. Они должны заниматься хирургией. Кто такой детский онколог-хирург? Обычно — это хороший абдоминальный хирург. А кто оперирует опухоли головного мозга? Опухоли глаз? Опухоли шеи? Опухоли ЛОР-органов? Опухоли костей? И кто оперирует опухоли гениталий? Может ли такой хирург все оперировать? Не может. Поэтому в мире существует дифференцированная специализация в области хирургии. А врач гематолог-онколог терапевтического профиля, получивший подготовку в области педиатрии или терапии, а потом — специализацию в области гематологии и онкологии, занимается ведением пациентов. Сейчас существуют специальные программы и протоколы лечения, благодаря которым удалось достичь уникальных успехов в области терапии. Сегодня выздоравливают до 90 % пациентов с острым лимфобластным лейкозом, хотя 20 лет назад практически все погибали.

FDA, крупнейшая организация, которая работает регулятором на рынке лекарств, испытывает сейчас 2,5 тыс. различных молекул. Скажите, пожалуйста, нужен ли врачу-гематологу клинический фармаколог? Не нужен. Как врач-фармаколог сможет без подготовки в гематологии и онкологии давать консультации по лечению? Лечение настолько сложное, настолько серьезное, потому что мы не зовем инфекционистов для консультации, потому что наши инфекции протекают у скомпрометированных больных, это инфекции внутренние, связанные с восстановлением микрофлоры, а также теми вирусами, которые активируются во время периодов иммунодефицита. Ни один инфекционист, который работает в условиях эпидемических инфекций, этого не знает, и более того — не понимает. Подходы к лечению абсолютно неадекватные. Это же касается интенсивной терапии, различных видов так называемых побочных проявлений химиотерапии и т. д. Это все предмет специальности, которая появляется сегодня.

Обмен знаниями очень важен. Больше всего Нобелевских премий в области гематологии-онкологии даны не за хирургию и не за терапию, а за иммунологию, т. е. за клеточную регуляцию.

Сегодня все происходит очень динамично — раз в 2,5 года полностью обновляется поток знаний. Мы получаем новые сведения, которые помогают нам не вмешиваться фельдшерскими подходами в организмы людей, не лечить видимые расстройства симптомати-



чески, а искать тонкую причину этих заболеваний. И эти причины лежат в области молекулярной генетики и молекулярной биологии. И диагностические системы, с помощью которых мы можем диагностировать те

или иные дефекты, нас научат правильному поведению с пациентами — наступает период, когда надо посмотреть на все другими глазами, отказаться от старых догм и перейти к новым условиям существования.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Чернов В.М. Детская гематология в России: достижения и перспективы развития. Педиатрия 2009;(4):9–14. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V., Chernov V.M. Pediatric hematology in Russia: achievements and prospects of development. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;(4):9–14. (In Russ.)].
2. Жуков Н.В., Румянцев А.Г. Развитие онкологии. От отчаяния к надежде. Онкогематология 2013;(3):6–15. [Zhukov N.V., Rumyantsev A.G. Development of oncology. From despair to hope. *Onkogematologiya = Oncogematology* 2013;(3):6–15. (In Russ.)].
3. Румянцев А.Г., Тимакова М.В. Состояние педиатрии в изменяющемся мире и перспектива развития специальности. Вопросы практической педиатрии 2013;(4):60–7. [Rumyantsev A.G., Timakova M.V. Status of pediatrics in the changing world and perspective of development of the specialization. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems in Practical Pediatrics* 2013;(4):60–7. (In Russ.)].
4. Румянцев С.А., Румянцев А.Г. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода. Педиатрия 2012;(3):43–52. [Rumyantsev S.A., Rumyantsev A.G. Umbilical cord blood as a source of information about the status of the fetus. *Pediatriya = Pediatrics* 2012;(3):43–52. (In Russ.)].
5. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение. Педиатрия 2011;(4):6–11. [Rumyantsev A.G., Mareyeva Yu.M. Maternal microchimerism and its clinical significance. *Pediatriya = Pediatrics* 2011;(4):6–11. (In Russ.)].
6. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М. Клиническое значение материнского микрохимеризма у детей. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2011;(2):10–4. [Rumyantsev A.G., Kurtser M.A., Mareyeva Yu.M. Clinical significance of maternal microchimerism in children. *Kletochnaya transplantatsiya i tkanevaya inzheneriya = Cell Transplantation and Tissue Engineering* 2011;(2):10–4. (In Russ.)].
7. Кузьмичев С.А., Мисюрин А.В., Румянцев А.Г. Перспектива использования явления фетального микрохимеризма для разработки методов неинвазивной пренатальной диагностики генетических заболеваний. Вопросы практической педиатрии 2012;(1):40–6. [Кузьмичев С.А., Мисюрин А.В., Румянцев А.Г. Перспектива использования явления фетального микрохимеризма для разработки методов неинвазивной пренатальной диагностики генетических заболеваний. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Problems in Practical Pediatrics* 2012;(1):40–6. (In Russ.)].
8. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2012;(2):103–10. [Rumyantsev A.G., Kurtser M.A., Mareyeva Yu.M. Clinical significance of fetal microchimerism in mother. *Kletochnaya transplantatsiya i tkanevaya inzheneriya = Cell Transplantation and Tissue Engineering* 2012;(2):103–10. (In Russ.)].

## Первый опыт применения модульных онкологических эндопротезов в лечении сарком костей в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Н.А. Большаков<sup>1</sup>, М.Ю. Щупак<sup>2</sup>, С.Р. Талыпов<sup>1</sup>, М.Н. Сухов<sup>1</sup>, В.Е. Рачков<sup>1</sup>, М.В. Тихонова<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГМУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 143423, Россия, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27

**Контакты:** Николай Анатольевич Большаков [bolshakovn@yandex.ru](mailto:bolshakovn@yandex.ru)

В настоящее время эндопротезирование костей и суставов с использованием модульных онкологических эндопротезов является наиболее распространенным методом органосохраняющего лечения. С момента открытия ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в отделении хирургии детей и подростков было проведено 20 эндопротезирований. Для оценки функционального результата после оперативного лечения использовалась международная шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score). Наихудший результат по шкале составил 50 %, наилучший — 93 %; средний показатель — 76 %. Возможность интраоперационного варьирования объема замещения пострезекционного дефекта является хорошей особенностью модульных эндопротезов, подстраховывающей оперирующего хирурга от возможных ошибок предоперационного планирования и неприятных находок во время операции. Это облегчает проведение эндопротезирования в условиях медицинского центра с малым клиническим опытом в данной области, особенно при выполнении операций пациентам детского возраста. Эндопротезирование обеспечивает хорошие онкологические и функциональные результаты, а также способствует наиболее адекватной социальной адаптации ребенка.

**Ключевые слова:** саркома костей, опухоли костей у детей, органосохраняющие операции, эндопротезирование, «растущий» онкологический эндопротез, модульный онкологический эндопротез, шкала MSTS

First experience of application of modular endoprosthesis for treatment of bone sarcomas in the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitriy Rogachev

N.A. Bol'shakov<sup>1</sup>, M. Yu. Shchupack<sup>2</sup>, S.R. Talypov<sup>1</sup>, M.N. Sukhov<sup>1</sup>, V.E. Rachkov<sup>1</sup>, M.V. Tikhonova<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Municipal Oncology Hospital № 62, Department of Health Care of Moscow; 27, Istra settlement, Stepanovskoye p/o, Krasnogorsk district, Moscow region, Russia, 143423

At present, endoprosthesis of bones and joints with the use of modular oncology prosthesis is the most common method of organ-preserving treatment. Since the moment of opening of the FCRC of PHOI named after Dmitriy Rogachev, over 20 surgical operations for endoprosthesis replacement have been performed in the department of surgery of children and adolescents. MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) international scale was used for assessment of the functional result after the surgical therapy. The worst result in accordance with the scale comprised 50 %, the best result comprised 93 %. The average index was 76 %. The possibility of the intra-operational varying of the replacement volume of the postresection defect is a good feature of modular endoprosthesis that saves the surgeon from possible errors of the pre-operational planning and unpleasant findings in the course of the operation. This simplified performance of endoprosthesis replacement in conditions of a small medical center with little clinical experience in this field, particularly in the course of performance of operations for children. Endoprosthesis secures good oncological and functional results as well as favors the most adequate social adaptation of a child.

**Key words:** bone sarcoma, bone tumors of children, organ-preserving surgery, endoprosthesis replacement, “growing” oncology endoprosthesis, modular oncology endoprosthesis, MSTS scale

### Введение

Как правило, опухоли костной системы возникают у лиц детского и юношеского возраста [1–3]. Около 80 % случаев приходится на возраст 10–25 лет [2–4]. Наиболее часто поражаемая опухолями область скелета — это кости, образующие коленный сустав: дистальный метафиз бедренной кости и проксимальный метафиз большеберцовой кости [1, 3, 5]. По данным различных авторов, наиболее часто встречающаяся

опухоль кости — это остеосаркома. Удельный вес данной опухоли среди всех первичных злокачественных новообразований скелета составляет от 30 до 80 % [1, 3, 6].

На сегодняшний день во всем мире около 90–95 % пациентов с саркомами конечностей, проходивших лечение в специализированных центрах, успешно проводятся органосохраняющие операции [7]. В России органосохраняющие операции выполняются примерно у 90 % детей с саркомами костей и мягких тканей [1].

В современной онкоортопедии эндопротезирование является одним из основных методов органосохраняющего лечения опухолей костей.

Показаниями к эндопротезированию являются злокачественные опухоли и некоторые доброкачественные опухоли крупных размеров, расположенные в конечностях, чаще в метаэпифизарных зонах, а также в костях таза в области тазобедренного сустава. Основными противопоказаниями к эндопротезированию являются вовлечение магистрального сосудисто-нервного пучка с невозможностью протезирования сосуда, а также массивное вовлечение окружающих мягких тканей в опухолевый процесс. Неадекватно проведенная биопсия тоже может стать противопоказанием, особенно в случае инфицирования постбиопсийной раны [7].

Медицинские технологии не стоят на месте, постоянно совершенствуются методы диагностики и предоперационного планирования, конструкции эндопротезов и методики их установки, внедряются навигационные системы. Вместо эндопротезов со стандартными заводскими размерами все чаще используются модульные эндопротезы, позволяющие интраоперационно менять запланированный объем замещаемого дефекта, более точно подбирать длину эндопротеза, используя примерочные компоненты. Все шире внедряются «растущие» эндопротезы: инвазивные, для удлинения которых необходима повторная операция, а также все чаще применяемые неинвазивные, позволяющие проводить удлинение без повторного оперативного вмешательства.

Для получения оптимальных функциональных результатов после проведения хирургического лечения следует большое внимание уделять реабилитации пациента. Помимо функционального компонента весьма важным в комплексной программе реабилитации онкоортопедических больных является психологический [8].

### Материалы и методы

В период с июня 2012 по сентябрь 2014 г. в отделении хирургии детей и подростков ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было проведено 20 эндопротезирований суставов (табл. 1). Из них: 1 эндопротезирование проксимального отдела плечевой кости и плечевого сустава; 1 тотальное эндопротезирование плечевой кости; 12 эндопротезирований дистального отдела бедренной кости и коленного сустава, в том числе 4 с использованием «растущего» неинвазивного эндопротеза; 5 эндопротезирований проксимального отдела большеберцовой кости и коленного сустава, из них 3 — «растущим» неинвазивным эндопротезом; 1 эндопротезирование дистального отдела большеберцовой кости и голеностопного сустава индивидуальным модульным эндопротезом. Нами использовались эндопротезы MUTARS и MUTARS Xpand Implantcast.

Таблица 1. Распределение в зависимости от типа эндопротеза и зоны операции

Зона операции	Тип эндопротеза		
	стандартный модульный	«растущий»	всего
Проксимальный отдел плечевой кости	1	—	1
Тотальное плечо	1	—	1
Дистальный отдел бедренной кости	7	5	12
Проксимальный отдел большеберцовой кости	3	2	5
Дистальный отдел большеберцовой кости	1	—	1
<i>Всего</i>	<i>13</i>	<i>7</i>	<i>20</i>

С диагнозом «остеосаркома» оперировалось 17 пациентов, с саркомой Юинга — 2, с эмбриональной рабдомиосаркомой — 1. Соотношение по полу: 13 мальчиков и 7 девочек. Средний возраст пациентов составил 13 лет (7–16 лет).

Для оценки функционального результата после оперативного лечения использовалась международная шкала MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score). Данная шкала учитывает следующие параметры: болевой синдром, функцию конечности, эмоциональную оценку пациентом; ловкость кисти и способность поднимать предметы для верхней конечности (табл. 2); необходимость использования ортеза и/или дополнительных средств опоры, длину прогулки и походку для нижней конечности (табл. 3). Оценка проводилась не ранее чем через 3 мес с момента операции.

### Результаты

При проведении эндопротезирования по поводу сарком дистального отдела бедренной кости у 12 пациентов самый большой объем замещения составил 315 мм, самый маленький — 160 мм. Нам бы хотелось более подробно описать наиболее показательные клинические случаи.

**Пациент 3., 16 лет и 2 месяца, с диагнозом остеосаркома дистального отдела левой бедренной кости с патологическим переломом (рис. 1).** Поступил в иммобилизирующей пластиковой повязке от кончиков пальцев до гребня подвздошной кости. Получал химиотерапевтическое лечение по протоколу EURAMOS/KOSS1, на фоне которого произошла консолидация перелома. В плановом порядке пациенту проведено оперативное лечение. После удаления опухолевого очага и начала эндопротезирования — выполнения опилов большеберцовой кости для подготовки площадки под большеберцовое плато эндопротеза — обнаружен выраженный остеопороз проксимального

Таблица 2. Оценка функции верхней конечности

Баллы	Боль	Функция	Эмоциональная оценка	Объем движений в плечевом суставе	Объем движений в кисти	Способность поднимать и переносить предметы
5	Нет	Не снижена	Очень доволен	Не ограничен	Не ограничен	Не ограничена
4	Периодические слабые боли	Слабо снижена	Доволен	Незначительно ограничен	Незначительно ограничен	Незначительно ограничена
3	Болевой синдром, не влияющий на качество жизни	Умеренно снижена	Скорее доволен	Невозможность поднять выше плеча	Потеря мелких движений	Умеренно ограничена
2	Периодический болевой синдром	Значительно снижена	Удовлетворен	Средний показатель между 3 и 2	Средний показатель между 3 и 2	Средний показатель между 3 и 2
1	Умеренно выраженный болевой синдром	Частичная потеря функции всей конечности	Скорее недоволен	Невозможность поднять выше талии	Невозможно крепко сжать пальцы	Возможно чуть-чуть помогать больной рукой
0	Выраженный болевой синдром	Полное отсутствие функции	Недоволен	Полное отсутствие	Невозможно даже сжать пальцы, схватить предмет	Невозможно даже помогать больной рукой

Таблица 3. Оценка функции нижней конечности

Баллы	Боль	Функция	Эмоциональная оценка	Использование средств реабилитации	Прогулка	Походка
5	Нет	Не снижена	Очень доволен	Нет	Не ограничена	Не изменена
4	Периодические слабые боли	Слабо снижена	Доволен	Периодическое ношение ортеза	Незначительно ограничена	Незначительно изменена
3	Болевой синдром, не влияющий на качество жизни	Умеренно снижена	Скорее доволен	Постоянное ношение ортеза	Ограничена	Незначительный косметический дефект
2	Периодический болевой синдром	Значительно снижена	Удовлетворен	Периодическое использование трости	Средний показатель между 3 и 2	Средний показатель между 3 и 2
1	Умеренно выраженный болевой синдром	Частичная потеря функции всей конечности	Скорее недоволен	Использование одного подлокотника или трости	Только в пределах помещения	Значительный косметический дефект
0	Выраженный болевой синдром	Полное отсутствие функции	Недоволен	Использование двух подлокотников или ходунков	Невозможно	Серьезная хромота

отдела большеберцовой кости. Данная ситуация не позволяла установить стандартный большеберцовый компонент, даже с использованием спейсеров. Интраоперационно принято решение о резекции проксимального отдела большеберцовой кости с его эндопротезированием. Это было возможным благодаря использованию протеза с модульной системой, позволяющей изменять объем замещения во время операции. Использовались ножки с цементной фиксацией. Общий объем замещения составил 315 мм (рис. 2).

В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация в шарнирном ортезе. Реабилитация начата с пер-

вых суток после операции: пациент передвигался при помощи ходунков в течение первых 4 нед, затем при помощи костылей еще 4 нед, с 3-й недели начато использование аппаратов для пассивной разработки движений в коленном и тазобедренных суставах. Спустя 3 мес результат по шкале MSTTS составил 70 %.

Также выполнено 5 эндопротезирований проксимального отдела большеберцовой кости, из них 3 с использованием «растущего» неинвазивного эндопротеза.

**Пациентка К., 11 лет, с диагнозом остеосаркома проксимального отдела левой большеберцовой кости (рис. 3).** Получала химиотерапевтическое лечение по протоколу



Рис. 1. Рентгенография и магнитно-резонансная томография патологического очага левой бедренной кости пациента 3.



Рис. 2. Послеоперационная рентгенография пациента 3.

*EURAMOS/KOSS1. В плановом порядке больной проведено оперативное лечение. Выполнено удаление опухоли с эндопротезированием коленного сустава и проксимального отдела большеберцовой кости «растущим» неинвазивным протезом, ротация медиальной головки икроножной мышцы. Объем замещения составил 170 мм. Использовались ножки с бесцементной фиксацией (рис. 4). В послеоперационном периоде применялась иммобилизация коленного сустава в шарнирном ортезе в течение 8 нед, пациентка передвигалась при помощи костылей в течение 6 нед.*

*С первых дней начата реабилитация, с 3-й недели – использование аппарата для пассивной разработки движений в коленном суставе. На 10-е сутки с момента операции продолжено проведение химиотерапии. Спустя 5 мес после операции пациентка ходит без дополнительной опоры, не использует шарнирный ортез, угол сгибания коленного сустава при помощи аппарата для пассивной разработки более 60°, однако самостоятельно пациентка может согнуть ногу не более 30°. Через 5 мес результат по шкале MSTS составил 67 %, через 12 мес – 83,3 %.*

По поводу остеосаркомы дистального отдела большеберцовой кости выполнено 1 эндопротезирование с использованием индивидуального модульного эндопротеза. Объем замещения составил 135 мм. По поводу остеосаркомы проксимального отдела плечевой кости выполнено 1 эндопротезирование с использованием стандартного модульного эндопротеза. Объем замещения составил 140 мм. По поводу саркомы Юинга диафиза плечевой кости выполнено тотальное эндопротезирование плечевой кости с использованием стандартного модульного эндопротеза. Объем замещения составил 290 мм. При операциях по эндопротезированию плечевого сустава и проксимального отдела большеберцовой кости «не растущим» эндопротезом для его укрытия дополнительно использовался специальный синтети-

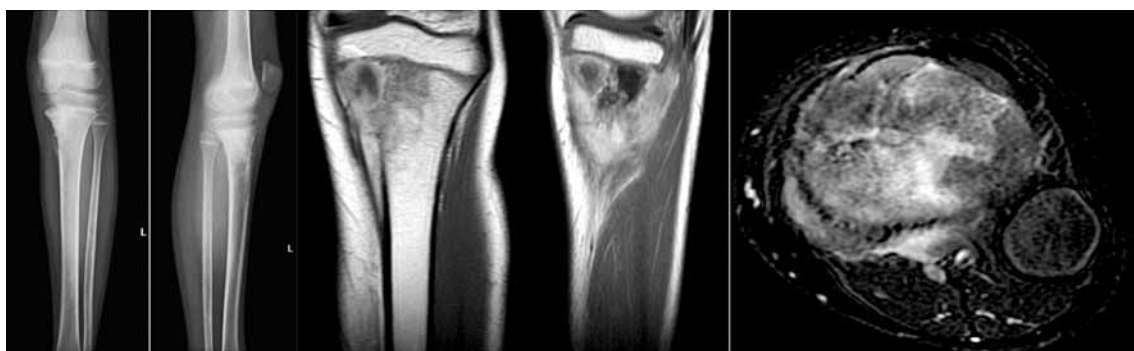


Рис. 3. Предоперационная рентгенография и магнитно-резонансная томография пациентки К.



Рис. 4. Послеоперационная рентгенография пациентки К.

ческий материал Trevira. Этот материал фиксируется к анатомической шейке протеза плечевой кости и по краю суставной поверхности лопатки, имитируя капсулу сустава и обеспечивая фиксацию головки эндопротеза, а при эндопротезировании проксимального отдела большеберцовой кости укрывает протез и используется для прикрепления собственной связки надколенника и других мягких тканей [6].

Несмотря на то, что во всех случаях по результатам гистологического исследования края резекции проходили в пределах здоровых тканей, у 2 пациентов впоследствии диагностирована прогрессия заболевания с множественными метастазами в легкие. У 1 пациента выявлен локальный рецидив, по поводу которого выполнена ротационная пластика. У 1 пациентки спустя 11 мес диагностированы метастазы в легкое, по поводу чего проведено оперативное лечение.

Все пациенты начинали курс реабилитации с первых дней после эндопротезирования. Реабилитация включала в себя как работу с методистом лечебной физической культуры, так и с психологом. В раннем послеоперационном периоде проводилась изометрическая гимнастика, выполнялись активные и пассивные движения в суставах, смежных с оперированным. Активизация пациента с началом ходьбы при помощи костылей или ходунков, дозированной нагрузкой на оперированную конечность, обучением ходьбе. С 1–4-й послеоперационной недели, в зависимости от объема операции, начиналась разработка оперированного сустава при помощи аппаратов пассивного действия, на которых возможна установка индивидуальной программы интенсивности и амплитуды движений.

Как было сказано выше, оценка функционального результата проводилась спустя 3 мес после операции при помощи шкалы MSTS. У 1 пациента отследить результат не удалось, так как он продолжил получать химиотерапевтическое лечение по месту жительства и на динамические осмотры не являлся, еще 3 пациента не опрошены в связи с малым сроком после операции на момент написания статьи. Наихудший результат по шкале MSTS составил 50 %, наилучший – 93 %, средний показатель – 76 % (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов (n = 20) и результаты терапии

Показатель	Данные
Соотношение по полу (мальчики:девочки)	1,8:1
Возраст на момент постановки диагноза, годы	Медиана – 13 (разброс – 7–16)
Диагноз	Остеосаркома – 17 (85 %) Саркома Юинга – 2 (10 %) Рабдомиосаркома – 1 (5 %)
Функциональный результат по шкале MSTS через 3 мес после операции, %	n = 17 Медиана – 70 (разброс – 50–93)
Функциональный результат по шкале MSTS через 6 мес после операции, %	n = 10 Медиана – 76 (разброс – 50–93)
Событие	Без событий – 16 (80 %) Прогрессия – 2 (10 %) Локальный рецидив – 1 (5 %) Метастатический рецидив – 1 (5 %)
Длительность наблюдения, мес	Медиана – 15 (разброс – 5–33)
Статус на настоящий момент	Живы без опухолевого процесса – 17 (85 %) Смерть от прогрессии заболевания – 2 (10 %) Потеряны из-под наблюдения – 1 (5 %)

### Обсуждение

Хирургическое лечение опухолей требует проведения широкой резекции патологического очага. Как уже было сказано выше, большинство костных опухолей возникает у пациентов, у которых рост скелета еще не завершен. А их местоположение в костях обычно требует удаления вовлеченных в опухолевый процесс зон роста. В результате после операций у пациентов с незавершенным ростом последующий рост в контралатеральной конечности приводит к нарушению соотношения длин конечностей. Если на верхних конечностях это малозаметно и чаще носит лишь косметический дефект, то на нижних конечностях данные изменения могут вызвать серьезные нарушения как при ходьбе, так и при дальнейшем развитии скелета. Это ставит перед оперирующим хирургом, которому придется выбирать тип устанавливаемого эндопротеза, нелегкую задачу, требует от него тщательного предоперационного планирования.

Вопрос о постановке «растущего» или стандартного модульного эндопротеза довольно сложный. Граница возраста, рекомендуемая большинством авторов, приблизительно одинаковая. По данным M.D. Neel et al., рост скелета останавливается у мальчиков в 16 лет, у девочек – в 14 лет. Наибольший рост осуществляют проксимальная ростковая зона плечевой кости и дис-

тальная бедренной кости, что также играет роль при выборе вида эндопротеза. Например, дистальная ростковая зона бедренной кости производит до 1,6 см в год [4, 5]. L. Jeys et al. считают, что «растущие» эндопротезы следует устанавливать, если ожидаемая разница в длине нижних конечностей более 3 см, верхних конечностей — более 5 см. Если ожидаемая разница в длине конечностей менее 3 см, то возможна установка стандартного эндопротеза на 1,5 см длиннее необходимой величины. Девочкам старше 11 лет и мальчикам старше 13 лет данные протезы требуются редко [8]. Эти же авторы, а также K. Veebe et al. рекомендуют проводить оценку костного возраста по рентгенографии кистей с последующим сопоставлением с кривой роста Тапмана или Притчета [9], использование множительного метода (Multiplier Method) [10].

В нашей клинике мы выполняли эндопротезирование с использованием стандартных модульных эндопротезов у девочек с 14 лет и у мальчиков с 15 лет. При решении данного вопроса тщательно собирался семейный анамнез пациента, оценивались ростовые показатели родителей, братьев и сестер, что позволяло приблизительно оценить потенциал роста, выполнялись снимки для оценки костного возраста, также мы опирались на показатели множительного метода (Multiplier Method) и кривые роста Тапмана и Притчета.

Использование модульных онкологических эндопротезов позволяло интраоперационно варьировать объем замещаемого дефекта как в сторону увеличения, так и уменьшения. Данная техническая особенность часто сокращает время операции. В 1 случае (при выявлении выраженного остеопороза) это уберегло пациента от проведения повторного вмешательства. Также выполнялись операции с использованием «растущих» неинвазивных эндопротезов. Для последующего удлинения эндопротеза этим пациентам не понадобится повторная операция. Использование данных методик уберегает больного от ревизионных операций, а значит, и от возможных инфекционных осложнений. Особенно это важно для пациентов детского и подросткового возраста, у которых часто имеются нарушения гемостаза и снижен иммунный статус. Все это уменьшает затраты на лечение.

Тщательное ведение пациента в послеоперационном периоде, а также начало реабилитации с первых

суток позволили достичь хороших и отличных результатов по шкале MSTs. Для иммобилизации оперированного сустава использовался шарнирный ортез, позволяющий выполнять дозированный объем движений. Вертикализация пациента проводилась по возможности в первые или вторые сутки после операции. С больными ежедневно работали врачи-реабилитологи, которые обучали ходьбе при помощи дополнительной опоры. Также использовались тренажеры для пассивной и активной разработки движений в оперированном суставе — механотерапия. Средний результат по шкале MSTs составил 76 %.

### Заключение

Эндопротезирование костей и суставов после удаления злокачественных опухолей конечностей является современным и эффективным видом органосохраняющих операций как у взрослых, так и у пациентов подросткового и детского возраста. Возможность варьирования объема замещения пострезекционного дефекта интраоперационно является хорошей особенностью модульных эндопротезов, подстраховывающей оперирующего хирурга от возможных ошибок предоперационного планирования и неприятных находок во время операции. Это облегчает проведение эндопротезирования в условиях медицинского центра с малым клиническим опытом в данной области, особенно при проведении операций пациентам детского возраста.

Органосохраняющие операции у детей с онкологическими заболеваниями конечностей, разновидностью которых является эндопротезирование, — предпочтительный метод лечения. С учетом современных технологий они обеспечивают хорошие онкологические и функциональные результаты, а также способствуют наиболее адекватной социальной адаптации ребенка.

Мы хотели бы поблагодарить наших коллег: 3-е хирургическое отделение МГОб № 62 (зав. отделением М.Ю. Щупак), зав. отделением онкоортопедии клиники Шарите (г. Берлин) И. Мельхера, руководителя ортопедической группы Медицинского радиологического научного центра (г. Обнинск) А.А. Курильчика за неоценимую помощь, которую они оказали и оказывают нам на этапе становления методики в нашем клиническом центре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Махсон А.Н. и др. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информативное агентство», 2008. С. 649. [Aliyev M.D., Teplyakov V.V., Makhson A.N. et al. Manual in oncology.

V.I. Chissov, S.L. Dariyalova (eds.). Moscow: Medical Information Agency, 2008. P. 649. (In Russ.).]

2. Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области колен-

ного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;(1):15. [Balberkin A.V., Shavyrin D.A. Clinic, diagnostics, and surgical treatment of bone tumors around the knee joint. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi =

Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin 2013;(1):15. (In Russ.)].

3. Махсон Н.Е., Махсон А.Н. Адекватная хирургия при опухолях плечевого пояса и тазового пояса. Монография. М.: РПО «Гелла-принт», 1998. [Makhson N. E., Makhson A. N. Adequate surgery with tumors of the shoulder girdle and the pelvic girdle. Monography. Moscow: Gella-Print RPO, 1998. (In Russ.)].
4. Neel M. D., Letson G. D. Modular endoprostheses for children with malignant bone tumors. *Cancer Control* 2001;8(4):344–8.
5. Wu X., Cai Z. D., Chen Z. R. et al. A preliminary evaluation of limb salvage surgery

for osteosarcoma around knee joint. *PLoS One* 2012;7(3):e33492.

6. Gosheger G., Hillman A., Lindner N. et al. Soft tissue reconstruction of megaprosthesis using a trevira tube. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):264–71.
7. Malawer M. M., Sugarbaker P. H. *Musculoskeletal cancer surgery*. Kluwer Academic Publishers, 2001. Ch. 1, 25.
8. Курильчик А.А., Иванов В.Е., Стародубцев А.Л. и др. Реабилитация онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;(3):10. [Kurilchik A. A., Ivanov V. E.,

- Starodubtsev A. L. et al. Rehabilitation of cancer patients after endoprosthesis replacement of large joints. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin 2012;(3):10. (In Russ.)].
9. Beebe K., Benevenia J., Kaushal N. et al. Evaluation of a noninvasive expandable prosthesis in musculoskeletal oncology patients for the upper and lower limb. *Orthopedics* 2010;33(6):396.
10. Malawer M. M., Wittig J. C., Bickels J. *Operative techniques in orthopaedic surgical oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. P. 46.



## Аутоиммунные заболевания у детей: чему может научить опыт детских гематологов-онкологов?

К.И. Киргизов<sup>1,2</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>, Э.Ю. Волкова<sup>1</sup>, С.В. Пилия<sup>1</sup>, О.Л. Благодарова<sup>1</sup>,  
Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, В.В. Константинова<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>1</sup>, Р.Ц. Бембеева<sup>3</sup>, А.А. Бологов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 117;

<sup>2</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Кирилл Игоревич Киргизов podgo@yandex.ru

**Введение.** Сегодня проблема терапии аутоиммунных заболеваний (АЗ) приобретает высокую актуальность. Стратегией достижения успеха является взаимодействие врачей различных специальностей. Один из передовых подходов к лечению данной группы заболеваний – объединение усилий с врачами гематологами-онкологами.

Вариантом подобного взаимодействия является пример успешного лечения детей с рефрактерными формами рассеянного склероза (РС) с применением клеточной терапии или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В статье представлен краткий обзор по терапии АЗ с фокусом на ведение пациентов с РС.

**Материалы и методы.** В анализ были включены 13 пациентов с РС. Распределение по полу: 9 девочек (69,2 %) и 4 мальчика (30,8 %). Медиана возраста – 16,7 ± 1,7 года. Медиана длительности заболевания до проведения лечения – 15,5 ± 4,1 года. Возраст дебюта заболевания – 4–14 лет (12,3 ± 1,7 года). Средняя оценка по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) – 6,16 ± 0,2 балла. У всех пациентов было зафиксировано тяжелое рефрактерное течение заболевания. До момента начала терапии представленными в статье методами больные получали лечение глюкокортикостероидами, интерферонами, плазмаферезом и митоксантроном с негативными результатами. Все пациенты в группе ауто-ТГСК начинали терапию с признаками аутоиммунного воспаления. В контексте протокола по клеточной терапии выполнялись трансфузии ex vivo культивированных Т-регуляторных клеток. В случае проведения ауто-ТГСК применялась схема кондиционирования с использованием комбинации циклофосфида (200 мг/кг) и препарата атгам (160 мг/кг).

**Результаты.** У пациентов, получавших терапию аутологичными Т-регуляторными клетками, сохранялась ремиссия без эпизодов обострений. У всех детей после ауто-ТГСК было зафиксировано быстрое улучшение в раннем посттрансплантационном периоде. Максимальное улучшение оценки по шкале EDSS составило 5,5 балла. В статье представлен опыт длительного наблюдения пациентов данной группы (максимальный период наблюдения 60 мес). В результате терапии не было зафиксировано серьезных побочных реакций. Только у 2 пациентов на поздних сроках случилось повторное обострение заболевания.

**Выводы.** Таким образом, представленные методы терапии показали свою эффективность в контексте рефрактерных форм РС и могут быть транслированы на другие виды АЗ.

**Ключевые слова:** дети, аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз, системный склероз, иммуносупрессия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, терапия рефрактерных форм, побочные действия, эффективность иммуносупрессивной терапии

### Autoimmune diseases of children: what can be learned from the experience of pediatric hematologist and oncologists?

К.И. Kirgizov<sup>1,2</sup>, E. V. Skorobogatova<sup>1</sup>, E. Yu. Volkova<sup>1</sup>, S. V. Piliya<sup>1</sup>, O. L. Blagodarova<sup>1</sup>, E. A. Pristanskova<sup>1</sup>, V. V. Konstantinova<sup>1</sup>,  
N. V. Sidorova<sup>1</sup>, R. Ts. Bembeyeva<sup>3</sup>, A. A. Bologov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow; 117, Leninskiy ave., Moscow, Russia, 117997;

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

<sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997

**Introduction.** Today, the problem of therapy of autoimmune diseases has acquired high relevance. The strategy of achievement of success is interaction of doctors of various specializations. One of the advanced approaches to treatment of this group of diseases is joining of efforts with hematologists and oncologists.

A variant of such interaction is an example of successful treatment of children with refractory forms of multiple sclerosis or cell therapy with the use of autologous transplantation of hematopoietic stem cells. The article represents a brief review of therapy of autoimmune diseases with the focus on observation of patients with multiple sclerosis.

**Materials and methods.** 13 patients with multiple sclerosis were included into the analysis. Distribution of sexes: 9 girls (69.2 %) and 4 boys (30.8 %). Age median: 16.7 ± 1.7 years. The median of duration of the disease prior to treatment is 15.5 ± 4.1 years. The age of onset of the disease is 4 to 14 years (12.3 ± 1.7 years). The average point in accordance with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) is 6.16 ± 0.2

points. A severe refractory course of disease was registered with all patients. Until the moment of commencement of the therapy with the methods represented in the article, the patients received treatment with corticosteroids, interferon, plasmapheresis, and mitoxantrone with negative results. All patients in the group of autologous transplantation commenced the therapy with the signs of autoimmune inflammation. Transfusions of ex vivo cultivated T-regulatory cells were applied in the context of protocol regarding the cell therapy. The conditioning scheme with the use of the combination of cyclophosphamide (200 mg/kg) and atgam drug (160 mg/kg) was used in the case of performance of autologous transplantation.

**Results.** Remission without aggravation episodes was maintained with the patients that received therapy with autologous T-regulatory cells. Rapid improvement in the early post-transplantation period was registered with all children after auto-TGSC. The maximum improvement under the EDSS scale comprised 5.5 points. The article represented the experience of long-term observation of patients of this group (the maximum observation period is 60 months). No serious side effects were registered as a result of the therapy. Only 2 patients at late terms demonstrated repeated aggravation of the disease.

**Conclusions.** Thus, the presented methods of therapy demonstrated their efficiency in the context of refractory forms of multiple sclerosis and can be translated to other types of autoimmune diseases.

**Key words:** children, autoimmune diseases, multiple sclerosis, systemic sclerosis, immunosuppression, autologous hematopoietic stem cell transplantation, therapy of refractory forms, side effects, efficacy of immunosuppressive therapy

### Введение

Аутоиммунные заболевания (АЗ) — группа разнообразных по клиническим проявлениям патологий, развивающихся вследствие патологической выработки аутоиммунных комплексов и/или увеличения числа аутоагрессивных эффекторных клеток против здоровых клеток организма, приводящих к повреждению и разрушению данных клеток и развитию аутоиммунного воспалительного процесса. Сегодня АЗ страдают около 5–7 % населения Земли.

### Исторические аспекты

В начале XX столетия Пауль Эрлих впервые обнаружил, что организм способен развивать иммунные реакции не только против чужеродных патогенов, но и против собственных тканей и клеток. Эту способность к аутоиммунным реакциям он обозначил термином «ужасный аутоксикоз» (*horror autotoxicus*).

### 1960-е годы

Благодаря развитию лабораторной диагностики в это время впервые были описаны аутоантитела при синдроме Шегрена (U. Vertram, P. Halberg, 1965), а на животных моделях показано формирование аутоантител против эритроцитов при ряде анемий (A. Sundermann, U. Mey, 1965). На основании клинических наблюдений выдвинута теория вирус-ассоциированного развития АЗ.

### 1970-е годы

В 1975 г. впервые была обнаружена связь гемолитического стрептококка и АЗ (P.A. Bastenie, 1975). Продолжались работы и по изучению специфических «маркеров» аутовоспаления — например, было обнаружено повышение концентрации микроглобулина-2 в слюне при аутовоспалении у пациентов с синдромом Шегрена (Michalski, 1975). Во второй половине 70-х годов XX века также произошло важное событие — было сформулиро-



### Пауль Эрлих (1854–1915)



П. Эрлих является одним из ведущих ученых конца XIX — начала XX века. В 1908 г. совместно с И.И. Мечниковым он стал лауреатом Нобелевской премии за работы в области иммунологии. П. Эрлих работал в различных областях медицинской биологии, биохимии, физиологии и др.

Он стал одним из авторов работ по изучению кроветворения, функций костного мозга и гематоэнцефалического барьера. П. Эрлих впервые высказал идею о том, что клетки, ответственные за иммунные реакции, имеют на поверхности антигенраспознающие структуры — рецепторы. В области интересов П. Эрлиха были также лейкемии и злокачественные новообразования.

Мировую славу П. Эрлиху принес разработанный им «препарат 606» (сальварсан), который оказался высокоэффективным при лечении сифилиса.

вано понятие «иммунная толерантность». Начато широкое применение иммуносупрессивных препаратов.

### 1980–1990-е годы

В середине 1980-х годов произошел прорыв, связанный с обнаружением различных аутоантигенов, играющих роль в развитии АЗ, что впоследствии позволило применять для ряда случаев таргетное воздействие (D.O. Willenborg, 1996). В эти годы стал широко применяться большой спектр иммуносупрессивных

препаратов. В начале 1990-х годов были выполнены первые аутологичные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при АЗ.

#### 2000–2010-е годы

Происходит широкое внедрение моноклональных антител и ауто-ТГСК, появляются работы, показывающие эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при ряде заболеваний. Был определен список большинства специфических антигенов (табл. 1) и выявляемых факторов (табл. 2) при АЗ [1].

#### Подходы к классификации и диагностике

В настоящее время существует множество подходов к классификации АЗ. В данном обзоре будет рассмотрена классификация на основании того, что поражается данным заболеванием: органоспецифические и системные АЗ [1].

При органоспецифических АЗ аутоантитела и аутореактивные лимфоциты направлены против одного органа и только в нем индуцируют иммунопатологические реакции. При системных АЗ вырабатываемые аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты реагируют с широким спектром антигенов, представленных на разных клетках и тканях. В основе развития аутоиммунных процессов лежат дефекты в процессах иммунорегуляции и гиперреактивность организма. Нередко у одного и того же больного развивается несколько форм АЗ. При этом системные АЗ чаще возникают в зрелом возрасте. В целом данные заболевания чаще развиваются у женщин, чем у мужчин.

#### Органоспецифические АЗ:

- аутоиммунный тиреоидит;
- болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб);
- атрофический гастрит;

Таблица 1. Основные антигены и АЗ, вызываемые ими

Антиген	Заболевание
Белки мембран эритроцитов	Аутоиммунная гемолитическая анемия
Белки тромбоцитов	Идиопатическая тромбоцитопения
Коллаген базальной мембраны клубочков почки	Синдром Гудпасчера
Тиреотропный рецептор	Болезнь Грейвса
Тиреоглобулин, микросомы	Болезнь Хашимото
Альфа-глиадин	Целиакия
Бета-клетки поджелудочной железы, декарбоксилаза глутаминовой кислоты, инсулиновый рецептор, тирозинфосфатаза 1А-2	Инсулинозависимый сахарный диабет
Ацетилхолиновые рецепторы	Тяжелая миастения
Основной белок миелина	Рассеянный склероз (РС)
Париетальные клетки желудка, внутренний фактор	Пернициозная анемия
ДНК-топоизомераза, РНК-полимераза	Прогрессирующий системный склероз
Fc-фрагмент IgG, коллаген	Ревматоидный артрит
Тирозиназа	Витилиго
Двухспиральная ДНК, кардиолипид, факторы свертывания крови, Sm, RD, RNP	Системная красная волчанка
Глиадин, ретикулин	Герпетиформный дерматит
Антиген базальной мембраны кожи	Буллезный пемфигоид
Антиген передней камеры глаза	Увеит
Антиген сосудистой оболочки глаза	Симпатическая офтальмия
Митохондрии	Первичный билиарный цирроз
Smooth muscle, ядерный антиген гепатоцита	Хронический активный гепатит
Ядерные антигены: SS-A, SS-B	Синдром Шегрена
Ядерный антиген Go-1, антиген скелетных мышц	Дерматополимиозит
Ядерный антиген Scl-70	Склеродермия
Ядерный антиген RNP	Смешанные заболевания соединительной ткани
Антиген толстой кишки	Неспецифический язвенный колит
Антиген кишечника ( <i>Escherichia coli</i> )	Болезнь Крона

Таблица 2. Характеристика факторов, способствующих развитию АЗ, и методы их диагностики

Заблевание	Выявляемый фактор	Методы обнаружения
Болезнь Хашимото	Аутоантитела к тиреоглобулину и микросомальному антигену	Иммуноферментный анализ
Мужское бесплодие	Аутоантитела к спермиям	Реакция агглютинации, иммобилизации спермиев
Вульгарная пузырчатка	Антитела к десмосомам шиповидных клеток эпидермиса	Иммуноферментный анализ препаратов кожи
Пемфигоид	Аутоантитела к базальной мембране эпидермиса	Иммуноферментный анализ препаратов кожи
Факогенный увеит	Аутоантитела к антигенам хрусталика	Иммуноферментный анализ
Симпатическая офтальмия	Сенсибилизированные лимфоциты	Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа на увеальный экстракт, тест ингибиции миграции лейкоцитов в присутствии специфического антигена
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Аутоантитела к эритроцитам	Реакция Кумбса с применением антиглобулинового реагента, агглютинация при 4 °С, гемолитические тесты с эритроцитами
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Аутоантитела к тромбоцитам	Сокращение времени жизни тромбоцитов <i>in vitro</i> , реакция агглютинации, лизиса тромбоцитов
Первичный билиарный цирроз печени	Аутоантитела к митохондриям	Иммуноферментный анализ
Ревматоидный артрит	Аутоантитела к Ig	Антиглобулиновый тест, агглютинация частиц латекса, соединенных с Ig
Системная красная волчанка	Аутоантитела к нуклеопротеину, нативной и денатурированной ДНК, рибосомной РНК	Иммуноферментный анализ
Тяжелая миастения	Аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам	Иммуноферментный анализ
Рассеянный множественный склероз	Аутоантитела к основному белку миелина	Иммуноферментный анализ

- болезнь Аддисона;
- иммунное бесплодие;
- инсулинозависимый сахарный диабет;
- факогенный увеит;
- интерстициальный неврит;
- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- синдром Гудпасчера;
- идиопатическая тромбоцитопения;
- миастения гравис;
- пернициозная анемия;
- постстрептококковый гломерулонефрит;
- аутоиммунная тромбоцитопения;
- аутоиммунная нейтропения;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона.

#### Системные АЗ:

- анкилозирующий спондилит;
- РС;
- ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка;
- склеродермия;
- синдром Шегрена;

- дерматополимиозит;
- болезни соединительной ткани.

В настоящее время для диагностики АЗ применяют так называемые абсолютные и косвенные показатели [1, 2]. К абсолютным относятся: наличие в сыворотке специфических аутоантител; наличие в крови сенсибилизированных Т-лимфоцитов; повышенное содержание в сыворотке иммунных комплексов или наличие их в тканях; лимфоцитарная инфильтрация ткани. К косвенным показателям АЗ относятся: нарушения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоидных клеток (повышенное содержание CD4<sup>+</sup>-клеток, В-лимфоцитов); повышение уровня гамма-глобулинов и/или IgG; снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента; наличие в сыворотке аутоантител разной специфичности [1, 3, 4].

#### Терапевтические опции

В настоящее время для терапии АЗ применяется широкий спектр иммуносупрессивных препаратов, аппаратных методов гемокоррекции и клеточной терапии [1, 4]: глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), плазмаферез, имму-

номодуляторы, цитостатики, биологически активные агенты (блокаторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , блокаторы дифференцировки Т-лимфоцитов), таргетные препараты, клеточная регуляторная терапия, ауто- и алло-ТГСК. Важно отметить, что все препараты четко распределены по линиям терапии. При этом необходимо строго соблюдать очередность применения препаратов с быстрым «переключением» на следующую линию терапии при неэффективности предыдущей.

#### Терапия 1-й линии

ГКС, ВВИГ, иммуномодуляторы (глатирамера ацетат, интерферон- $\beta$ ).

#### Терапия 2-й линии

Цитостатики (митоксантрон, азатиоприн).  
Иммунодепрессанты (микофенолата мофетил).  
Таргетные препараты (ритуксимаб).  
Блокаторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

#### Терапия 3-й линии

Клинические исследования агентов: кладрибин, алемтузумаб, лаквинимод, окрелизумаб, даклизумаб.

Клеточная регуляторная терапия.

Высокодозная химиотерапия с последующей реинфузией аутологичных стволовых клеток.

Алло-ТГСК.

В контексте данной статьи важно отметить роль клеточной регуляторной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

#### Клеточная регуляторная терапия

Стоит отметить, что в последние годы активно изучается возможность использования различных вариантов клеточной терапии при АЗ. Одним из первых клеточных субстратов для терапии АЗ стали мезенхимальные стволовые клетки (МСК). В исследованиях было показано, что терапия МСК позволяет добиться замедления Т-клеточного ответа на стимуляцию ауто- и аллоантигенами, митогенами и микроорганизмами *in vitro*, уменьшения экспрессии CD4<sup>+</sup> активационных маркеров, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD69 и снижения Т-клеточной активации *in vivo*. МСК способствуют увеличению содержания Т-регуляторов, снижению пролиферации В-лимфоцитов и подавлению продукции интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 4 и 10.

Так, в одном из исследований пациентам с РС ( $n = 15$ ) и боковым амиотрофическим склерозом ( $n = 19$ ) интратекально вводились МСК, меченные супероксидом железа (в среднем  $63,2 \pm 2,5$  млн). При этом внутривенная инфузия МСК проводилась у 12 пациентов. Через 24 ч по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечалась миграция МСК в менингеальные оболочки, субарахноидальные пространства, затылочные рога боковых желудочков, паренхиму спинного

мозга [5]. Однако в рамках данного исследования не была показана значимая эффективность метода, а сама процедура не соответствовала современным стандартам безопасности пациентов.

В настоящее время ключевую роль в поддержании толерантности иммунной системы, в особенности в контексте АЗ, исследователи отдают Т-регуляторным лимфоцитам CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> (Т-регуляторам) [6–8]. Т-регуляторы в норме составляют 3–5 % общего числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови и лимфоидных тканях. Созревание Т-регуляторов происходит в тимусе, после чего они «расселяются» в кровь и органы лимфоидной системы [9, 10]. Т-регуляторы принимают участие в поддержании иммунологической толерантности за счет подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибции активности естественных киллеров, макрофагов и В-клеток [7, 8].

В ряде исследований было показано, что именно снижение числа Т-регуляторов и дефект их функции могут обуславливать развитие различных АЗ – системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, псориаза и ревматоидного артрита [6, 11]. Было показано, что Т-регуляторы играют роль в развитии аутоиммунной агрессии, приводящей к дальнейшему прогрессированию АЗ. При этом ряд современных исследований демонстрируют количественное снижение уровня Т-регуляторов в периферической крови пациентов с РС как в период обострения, так и вне его [7, 8]. С другой стороны, было показано, что вне обострения при эффективном применении терапии их уровень значимо повышается [10]. Важным аспектом иммунопатологического процесса при АЗ является и нарушение супрессорной активности Т-регуляторов, а в литературе установлено достоверное снижение их функциональной активности у пациентов с АЗ [9]. Таким образом, Т-регуляторы могут являться одним из факторов оценки эффективности проводимого лечения АЗ.

В настоящее время имеется убедительный опыт, свидетельствующий о возможности увеличения числа Т-регуляторов, выделенных из крови пациентов, с помощью культивирования *ex vivo*. Важно отметить, что данные клетки являются стабильным долгоживущим субстратом с хорошими супрессорными свойствами. При этом введение подобных клеток позволяет добиться значимого роста их числа в периферической крови с целью коррекции АЗ. Существуют публикации, посвященные эффективности аутологичных культивированных *ex vivo* Т-регуляторов при различных АЗ и после ТГСК. При этом была получена корреляция улучшения клинических показателей пациентов с повышением количества Т-регуляторов в периферической крови, побочных эффектов отмечено не было [7, 10, 12].

Помимо этого, имеются работы, показывающие эффективность и безопасность введения Т-регулято-

ров пациентам с АЗ, однако эти работы представляют опыт терапии во взрослой популяции [6–10, 12].

### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

Ауто-ТГСК в настоящее время является одним из рутинных методов, применяемых в детской гематологии-онкологии, иммунологии и других областях медицины [13]. Данный метод широко используется и при терапии АЗ. Так, первая ауто-ТГСК при АЗ была проведена в 1993 г. для лечения пациента со склеродермией [14]. Эти работы связаны с именем профессора А. Мармона (рис. 1). Важно отметить, что в контексте АЗ применяется как ауто-, так и алло-ТГСК. При ауто-ТГСК целью является «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением иммунологической толерантности, а при алло-ТГСК – «замена» иммунной системы с формированием эффекта «трансплантат против аутоиммунитета» [14].

### **Рассеянный склероз как модель аутоиммунных заболеваний**

РС является наиболее распространенным хроническим воспалительным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы и основной причиной инвалидизации лиц молодого возраста [15–19]. В настоящее время в мире насчитывается около 3 млн больных РС, распространенность его в целом составляет 1:1000 населения. Исходя из данного показателя, в России может быть около 150 000 больных РС [2, 3, 9, 16].

Типичным возрастом клинического проявления РС считается 20–40 лет, но в 2–7 % всех случаев дебют РС приходится на детский возраст [17, 20, 21].

Актуальность изучения РС у детей продиктована наметившейся в последние годы тенденцией к росту заболеваемости, обусловленной истинным увеличением числа заболевших, улучшением качества диагнос-

тики и появлением новых методов и средств патогенетической терапии.

РС рассматривают как иммунологически опосредованное заболевание, при котором аутоиммунный ответ индуцируется одним или несколькими экзогенными агентами у генетически предрасположенного индивидуума [17, 22, 23].

По современным представлениям, развитие АЗ связано с нарушением супрессорных механизмов, которые контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам [3, 7, 24, 25]. При этом значимая роль в патогенезе РС отводится регуляторным Т-лимфоцитам CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> (Т-регуляторам), которые участвуют в поддержании иммунологической толерантности за счет подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибиции активности естественных киллеров, макрофагов и В-клеток [7–10]. Исходя из этого, изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови может служить надежным способом мониторинга активности воспаления и эффективности проводимого лечения [9, 26].

В терапии РС ключевую роль играет своевременное назначение адекватной терапии [2, 15, 27, 28]. Несвоевременное неадекватное лечение при РС приводит к значительной инвалидизации пациентов и иногда представляет угрозу жизни ребенка. В настоящее время для традиционной длительной терапии РС у взрослых зарегистрирован ряд препаратов, изменяющих течение РС. Опубликованные данные международных ретроспективных исследований говорят о безопасности и хорошей переносимости таких препаратов у детей и подростков с РС [2, 19, 20, 27, 29, 30]. Но в детском возрасте встречаются формы РС, которые имеют злокачественное течение и не отвечают на проводимую иммуномодулирующую терапию [14, 26, 31, 32], а ряд пациентов детского возраста по определенным причинам не могут получать традиционные иммуномодулирующие препараты. В этих условиях одним из перспективных направлений в терапии РС у детей может оказаться применение клеточных технологий и иммуносупрессивных препаратов в высоких дозах для достижения длительной ремиссии, эффективность которых была показана во взрослой популяции.

В настоящее время в доступной мировой литературе не выявлено работ, посвященных проведению клеточной и высокодозной иммуносупрессивной терапии для группы пациентов с РС в возрасте до 18 лет, несмотря на достаточное число публикаций, основанных на популяции взрослых пациентов, в которых описаны лишь единичные случаи рефрактерного течения РС у пациентов моложе 18 лет. Так, с 1999 г. в России проводится исследование эффективности ауто-ТГСК при РС, которое включает 6 центров, где осуществлено 180 трансплантаций. Однако ни один из этих центров не занимается лечением пациентов в возрасте до 18 лет [33].

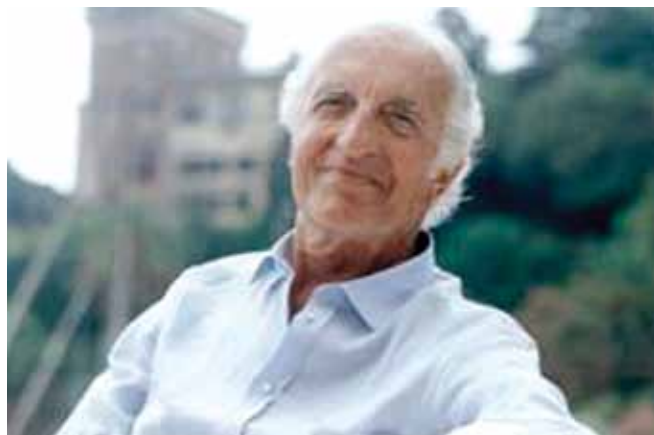


Рис. 1. Профессор А. Мармон (1918–2014). Под его руководством была выполнена первая ауто-ТГСК для пациентов с АЗ

Между тем в мире накоплен определенный опыт проведения клеточной терапии культивированными *ex vivo* Т-регуляторами [8, 10, 11], а также высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК при рефрактерных к традиционным методам лечения формах РС. Данные терапевтические методы показали свою эффективность и безопасность при лечении РС у взрослых и могут быть рассмотрены в контексте применения у детей и подростков [13, 14, 21].

Таким образом, своевременное назначение адекватной терапии позволяет добиться хорошего эффекта. Однако в случае развития рефрактерности к проводимому лечению требуется применение препаратов 2-й и 3-й линии терапии. Далее будет представлен собственный опыт лечения пациентов детского возраста с рефрактерными формами РС.

До начала применения метода ауто-ТГСК для терапии детей с рефрактерными формами РС был проведен анализ эффективности лечения 4 пациентов с вторично-прогрессирующим РС митоксантроном в РДКБ. Митоксантрон назначался в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 мес в течение 2 лет. Результат проведенной терапии отражен на рис. 2.

У пациента № 1 после 8 мес ремиссии отмечено клинико-радиологическое обострение. Побочным действием препарата явился агранулоцитоз. У пациента № 2 возросло количество контраст-позитивных очагов на МРТ. У пациента № 3 на фоне лечения митоксантроном было зафиксировано клинико-радиологическое обострение. И только пациент № 4 не имел рецидивов заболевания на протяжении всего курса терапии (2 года), но после окончания лечения вновь наступило обострение.

Особенностью режима назначения митоксантрона является необходимость длительного курса без возможности проведения пульс-терапии в связи с крайне

высоким риском кардиотоксичности данного препарата. Таким образом, митоксантрон у детей имеет ограниченные показания к применению и не может рассматриваться как средство для быстрой стабилизации состояния. Кроме того, протокол терапии с применением митоксантрона рассчитан на длительное введение средних доз химиотерапии, при этом положительный эффект в детской популяции возможен при проведении пульс-терапии высокими дозами иммуноаблаторов.

Учитывая полученные данные, был разработан протокол клеточной и высокодозной терапии с последующей ауто-ТГСК для детей с РС.

### Исследование эффективности клеточной терапии и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с рефрактерными формами рассеянного склероза

#### Пациенты и методы

В исследование было включено 13 пациентов с РС в возрасте 10–17 лет, из них 9 пациентам была проведена ауто-ТГСК, 6 – клеточная терапия (2 пациентам клеточная терапия выполнялась после ауто-ТГСК). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $14,78 \pm 3,1$  года. Длительность заболевания до включения больных в исследование в группе ауто-ТГСК составила  $28,8 \pm 13,38$  мес, в группе клеточной терапии –  $14,1 \pm 10,96$  мес. Из 13 пациентов с РС было 9 девочек (69,2 %) и 4 мальчика (30,8 %). Соотношение по полу в общей группе представлено как 2,5:1.

Все пациенты, получившие ауто-ТГСК, имели вторично-прогрессирующее течение РС с обострениями. Из 6 пациентов, которым была выполнена клеточная терапия, 4 (67 %) имели ремитирующий вариант РС, а 2 (33 %) – вторично-прогрессирующий РС.

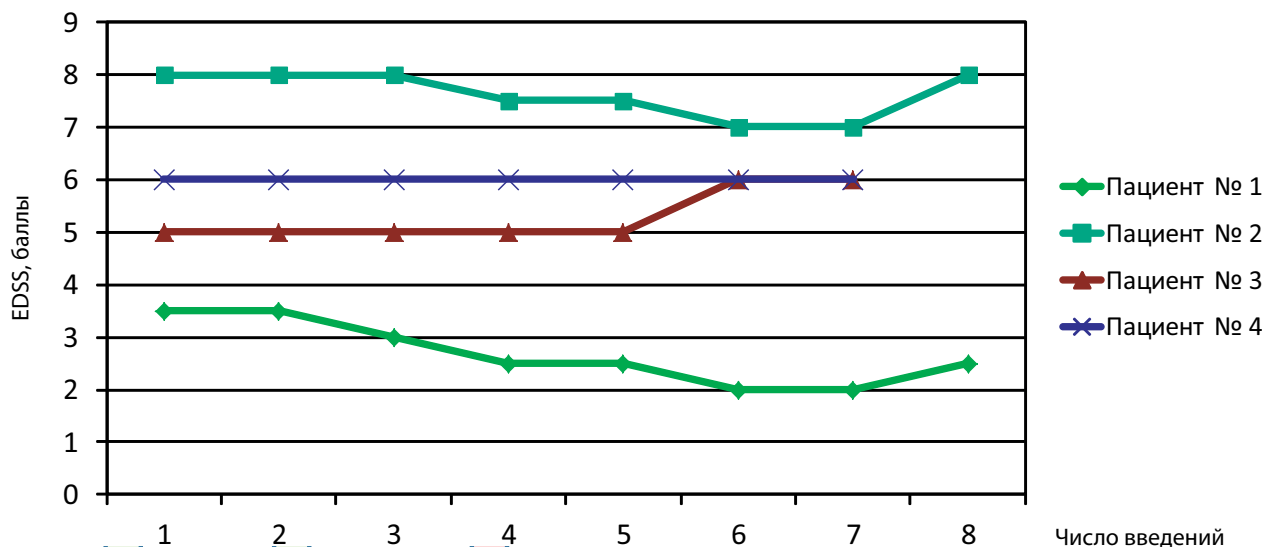


Рис. 2. Динамика оценки по шкале EDSS при терапии митоксантроном

Культивирование Т-регуляторов проводилось на базе Отдела клеточных технологий и регенеративной медицины ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (руководитель отдела — д.м.н., проф. С.Н. Быковская). Выделение регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> из периферической крови больных РС осуществлялось инкубацией CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток с мечеными фикоэритрином античеловеческими антителами к FoxP3, клон РСН101 (eBioscience, США).

Данный метод включал забор 40 мл периферической крови у пациента, выделение субпопуляций регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток донора, окраску эффекторных Т-лимфоцитов витальным красителем карбокси-флуоресцеин-сукцинимидиловым эфиром (carboxy-fluorescein succinimidyl ester — CFSE) и пролиферацию в смешанной культуре, которая оценивается по редукции внутриклеточного красителя CFSE методом проточной цитометрии.

Для культивирования Т-регуляторов применяли среду RPMI-1640, содержащую феноловый красный, L-глутамин и 25 мМ HEPES (Gibco, Великобритания), с добавлением 5–10 % аутологичной сыворотки и 1 % раствора пенициллин-стрептомицина (Gibco, Великобритания). В культуральную среду добавляли интерлейкин-2 (R&D Systems, Великобритания), мышинные моноклональные антитела к человеческому рецептору CD3 (МедБиоСпектр, Россия) и мышинные моноклональные антитела к человеческому рецептору CD28 (BD Pharmingen, США). Клетки культивировали во флаконах 25 см<sup>2</sup> или 75 см<sup>2</sup> в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>. Свежую среду и ростовые факторы добавляли каждые 3–4 дня. Время культивирования составляло 5–8 дней. Далее оценивали фенотипические характеристики (экспрессия маркеров) и экспансию (увеличение количества) Т-регуляторов после культивирования с помощью проточной цитометрии и изучали супрессорную активность нативных и индуцированных *ex vivo* Т-регуляторов.

На 7–12-й день культивирования клетки концентрировали, подсчитывали количество живых клеток в гемоцитометре и отмывали центрифугированием в конических стерильных пробирках (50 мл) в фосфатном солевом буферном растворе без Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> в течение 10 мин при 300g. Осадок разводили в 2–3 мл стерильного физиологического раствора или 6 % раствора декстрана и сразу набирали в стерильный одноразовый шприц, помещали его в стерильную упаковку и в специальный контейнер для переноса клеток, который незамедлительно транспортировался в РДКБ. После доставки в отделение психоневрологии №1 РДКБ клетки немедленно вводили пациенту подкожно в область передней брюшной стенки.

С целью проведения ауто-ТГСК выполнялась мобилизация стволовых клеток периферической крови

с помощью введения циклофосфида (ЦФ) в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенной инфузией за 1 ч на фоне гипергидратации (3000 мл/м<sup>2</sup>) с обязательным введением препарата уромитексан в дозе 180 % от дозы ЦФ (80 % струйно перед введением ЦФ 100 % суточной инфузией начиная с 0-го часа). На +7-й день от начала инфузии ЦФ производилась стимуляция гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Забор стволовых клеток периферической крови выполнялся методом аппаратного афереза на аппарате Cobe Spectra до момента выделения как минимум 2 × 10<sup>6</sup> CD34-позитивных клеток на 1 кг массы тела пациента. Продукт афереза подвергался криоконсервации до момента применения на 0-й день. Интервал между инфузией ЦФ в контексте забора стволовых клеток и кондиционирования составлял не менее 3 нед.

Кондиционирование включало в себя введение ЦФ в дозе 200 мг/кг (разделенной на 4 эквивалентные дозы на –5, –4, –3, –2-й дни), атгама в дозе 160 мг/кг (разделенной на 4 эквивалентные дозы на –2, –1, +1, +2-й дни). Реинфузия стволовых клеток периферической крови проводилась на 0-й день. Для быстрого выхода из состояния аплазии кроветворения производилась плановая стимуляция гемопоэза Г-КСФ — 5 мкг/кг, начиная с +5-го дня. Разработанная схема кондиционирования с введением атгама на +1-й и +2-й дни благоприятно влияла на последующее течение заболевания в связи с Т-деплецией *in vivo* уже трансплантированных клеток, снижая до минимума риск воздействия активированных Т-лимфоцитов на пациента.

Терапия проводилась в соответствии с протоколами: «Применение Т-регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> для лечения детей с рассеянным склерозом» и «Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с рефрактерными формами рассеянного склероза», утвержденными на заседании Ученого Совета ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 20 января 2011 г. (одобренны локальным этическим комитетом ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 10 декабря 2010 г.).

#### Терапия Т-регуляторными клетками

Терапию Т-регуляторами получили 6 детей с РС. Средний возраст пациентов на момент начала терапии составил 13 ± 1,3 года. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла 1,4 ± 0,2 года. Всем пациентам проводилось лечение высокими дозами кортикостероидов в период обострения, 4 из 6 в анамнезе получали терапию препаратами интерферона-β<sub>1b</sub>. Средний показатель по шкале EDSS на момент начала терапии по протоколу — 3,13 ± 1,03 балла. Все пациенты (n = 6), включенные в протокол, имели изменения по данным МРТ головного и спинного мозга.

Для определения эффективности проведенной терапии оценивали нейрорадиологическую картину и суб-



популяционный состав лимфоцитов периферической крови пациентов. Одним из наиболее важных показателей аутоиммунной агрессии является иммунорегуляторный индекс (ИРИ). В группе пациентов, включенных в исследование, было установлено статистически значимое увеличение показателя ИРИ  $CD4^+/CD8^+$  ( $p = 0,01$ ) после проведения терапии аутологичными культивированными *ex vivo* Т-регуляторами.

При динамическом наблюдении данной группы пациентов до и после клеточной терапии выявлено достоверное снижение количества  $CD8^+$ -клеток ( $p = 0,006$ ) по сравнению с количеством данных клеток до введения Т-регуляторов, что обуславливает изменение ИРИ у данных пациентов. Кроме того, отмечалось достоверное снижение количества В-лимфоцитов ( $p = 0,01$ ) (табл. 3).

Однако наибольшее значение придавалось изучению популяции Т-регуляторов, которые оказывали влияние на популяцию лимфоцитов. В данном исследовании оценивалось изменение популяции Т-регуляторов у пациентов в обострении, вне обострения и в контексте проведенной терапии Т-регуляторами. Было выявлено, что содержание Т-регуляторов в периферической крови детей с РС повышалось при выходе из обострения с  $1,1 \pm 0,55$  до  $2,1 \pm 1,25$  % ( $p = 0,002$ ). Уровень вне обострения был ниже показателей здоровых лиц по данным литературы [9]. Было показано, что при переходе из стадии обострения в ремиссию происходит увеличение числа Т-регуляторов.

Учитывая полученные данные, было принято решение о необходимости экспансии числа Т-регуляторов для эффективной иммунотерапии РС. В настоящее время установлена возможность выделения и индукции *ex vivo* больших количеств Т-регуляторов. При этом клетки являются высокостабильным субстратом, долго живут и обладают высокими супрессорными свойствами, неспецифичны и неиммуногенны. Лаборатория

отдела клеточных технологий и регенеративной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель отдела — д. м. н., проф. С.Н. Быковская) проводила экспансию Т-регуляторов *ex vivo*, по фенотипическим и функциональным характеристикам полностью идентичным нативным, их количество после экспансии возрастает в десятки раз [7, 8].

В рамках исследования было проведено культивирование с последующим введением аутологичных Т-регуляторов 6 пациентам. У 5 из 6 пациентов через 2 нед после введения выявлено значимое увеличение содержания данных клеток в среднем с  $2,1 \pm 1,25$  до  $3,8 \pm 1,4$  % ( $p = 0,003$ ) (см. табл. 3). При этом одному из пациентов потребовалось 2 введения. Анализ показал, что уровни  $CD8^+$ -клеток и Т-регуляторов имели разнонаправленное движение у всех пациентов.

Анализ клеточности вводимого субстрата показал, что в среднем пациентам трансплантировалась фракция аутологичных культивированных *ex vivo* клеток  $(6,44 \pm 1,3) \times 10^7$  ( $4,5 \times 10^7 - 8,0 \times 10^7$ ). Метод введения у всех пациентов соответствовал протоколу — клетки вводились подкожно в область живота, реакция на введение зафиксировано не было ни у одного пациента.

Нами был проведен анализ инвалидизации по шкале EDSS (табл. 4) в контексте терапии Т-регуляторами для 6 пациентов с РС. Средняя оценка по шкале EDSS на момент введения Т-регуляторов составила  $2,58 \pm 1,31$  балла, а на +60-й день от достижения целевого показателя Т-регуляторов в периферической крови —  $2,0 \pm 0,86$  балла ( $p = 0,04$ ), что демонстрировало достоверную положительную динамику. Обострений в течение 7 мес после введения клеток зафиксировано не было.

Длительность эффективного периода действия клеток составляла в среднем  $7,2 \pm 1,45$  мес, что выражалось в стабильно высоком количестве Т-регуляторов при исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. При снижении их

Таблица 3. Иммунофенотипирование крови детей с РС ( $n = 6$ ) до и после терапии аутологичными культивированными *ex vivo* Т-регуляторами

Показатель (%)	Фаза исследования		
	до введения Т-регуляторов	после введения Т-регуляторов	значимость различий ( $p$ )
$CD3^+$	$71,43 \pm 9,55$ [62,30; 84,60]	$68,34 \pm 7,47$ [56,30; 79,50]	0,57
$CD8^+$	$28,46 \pm 5,33$ [21,30; 39,40]	$21,35 \pm 4,96$ [15,40; 32,40]	0,006
$CD4^+$	$41,13 \pm 5,32$ [32,40; 58,30]	$42,34 \pm 7,87$ [28,30; 59,60]	0,36
$CD4^+/CD8^+$ (ИРИ)	$1,45 \pm 0,56$ [1,10; 2,50]	$1,93 \pm 0,42$ [1,60; 2,90]	0,01
$CD19^+$	$13,64 \pm 4,19$ [5,50; 19,30]	$9,76 \pm 4,55$ [4,50; 16,10]	0,01
$CD16^+CD56^+$	$20,1 \pm 6,54$ [7,56; 37,40]	$18,54 \pm 9,65$ [6,30; 35,50]	0,54
$CD4^+CD25^+FoxP3^+$	$2,1 \pm 1,25$ [1,80; 2,70]	$3,8 \pm 1,4$ [3,30; 4,60]	0,003

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов до и после терапии культивированными Т-регуляторами ( $n = 6$ )

Пациент	Возраст на момент включения в исследование (годы)	EDSS на момент введения Т-регуляторов (баллы)	EDSS после терапии (баллы)	Количество введений Т-регуляторов для достижения целевого уровня
Пациент № 1	17	2,0	1,0	1
Пациент № 2	16	2,0	1,5	1
Пациент № 3	9	3,5	3,0	1
Пациент № 4	14	1,0	1,0	2
Пациент № 5	17	4,0	3,5	1
Пациент № 6	16	3,0	2,0	1

количества или минимальной неврологической симптоматики решался вопрос о повторном введении аутологичных культивированных *ex vivo* Т-регуляторов.

#### Применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ключевыми показателями эффективности ауто-ТГСК были определены стабилизация неврологической картины, отсутствие отрицательной динамики по данным МРТ, нормализация показателей субпуллярного состава лимфоцитов периферической крови и отсутствие выраженных осложнений.

Средний возраст пациентов, включенных в протокол, на момент ауто-ТГСК составил  $16 \pm 1,7$  года, длительность заболевания на момент включения в исследование —  $3,3 \pm 0,7$  года, что достоверно ( $p = 0,009$ ) больше, чем для пациентов, получивших клеточную терапию. Важно отметить, что всем пациентам проводилось лечение высокими дозами кортикостероидов и ВВИГ в периоды обострения, длительная терапия проводилась препаратами интерферон- $\beta_{1b}$  без выраженного эффекта. При стероид-рефрактерном течении заболевания дополнительно применялся плазмаферез ( $n = 3$ ), 2 пациентам выполнялась терапия митоксантроном с недостаточным положительным эффектом.

Для подтверждения тяжелого рефрактерного течения заболевания проводился анализ по следующим параметрам: оценка по шкале инвалидизации, длительность заболевания и длительность неуспешной терапии. Первым этапом был выполнен подсчет среднего показателя по шкале EDSS, который составил  $6,16 \pm 0,2$  (3,0–9,0) балла. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила  $28,8 \pm 13,38$  мес.

С целью оценки эффективности лечения была оценена своевременность начала высокодозной терапии. Для этого пациентов с ауто-ТГСК разделены на 2 группы согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АЗ ЕВМТ [34]: группа 1 (своевременное начало высокодозной терапии) — больные, которым высокодозная терапия была инициирована в первые 6–12 мес

после определения рефрактерности течения заболевания; группа 2 (несвоевременное начало высокодозной терапии) — пациенты, которым высокодозная терапия была инициирована после 12 мес от определения рефрактерности течения заболевания.

Таким образом, в группу 1 вошли 4 пациента (пациенты № 2, 4, 6, 7), а в группу 2 — 5 пациентов. Был проведен анализ длительности иммуносупрессивной терапии от момента фиксации рефрактерности до момента начала кондиционирования. Для группы 1 этот интервал составил в среднем  $3,0 \pm 0,3$  мес, а для группы 2 —  $12,0 \pm 2,3$  мес; различие между группами статистически достоверно ( $p = 0,0007$ ).

Выполнен анализ различия результатов проведенной терапии в группах 1 и 2. При проведении терапии по протоколу у пациентов группы 1 отмечалось быстрое улучшение неврологического статуса уже в раннем посттрансплантационном периоде, что обусловлено, вероятно, действием ЦФ и атгама. Так, улучшение оценки по шкале EDSS в первые 60 дней в среднем составило  $2,5 \pm 0,21$  балла, при этом в последующий период — лишь  $0,2 \pm 0,02$  балла. Это подтверждает теорию о том, что значимый эффект ауто-ТГСК достигается благодаря действию иммуносупрессивных агентов, используемых при кондиционировании [35].

Максимальное улучшение оценки по шкале EDSS в исследуемой группе пациентов составило 5,5 балла, среднее значение —  $2,7 \pm 0,3$  балла. У пациентов № 4 и 6 (группа 1) отмечалось снижение EDSS до 1 балла с минимальными признаками проявлений РС. Динамика оценки по шкале EDSS в зависимости от времени наблюдения показана на рис. 3. Все пациенты наблюдаются в нашей больнице и других клиниках (для больных старше 18 лет). Период наблюдения на момент статистической обработки данных составил  $21,1 \pm 0,9$  мес (6–42 мес).

При исследовании было достоверно установлено, что у пациентов, терапия которых была начата вскоре после подтверждения диагноза, исход ТГСК был значимо лучше. Так, улучшение по шкале EDSS в группе 2 составило  $1,7 \pm 0,41$  балла, а в группе 1 —  $3,125 \pm 0,72$  бал-

Оценка по шкале EDSS (J. Jurtzke, 1983)

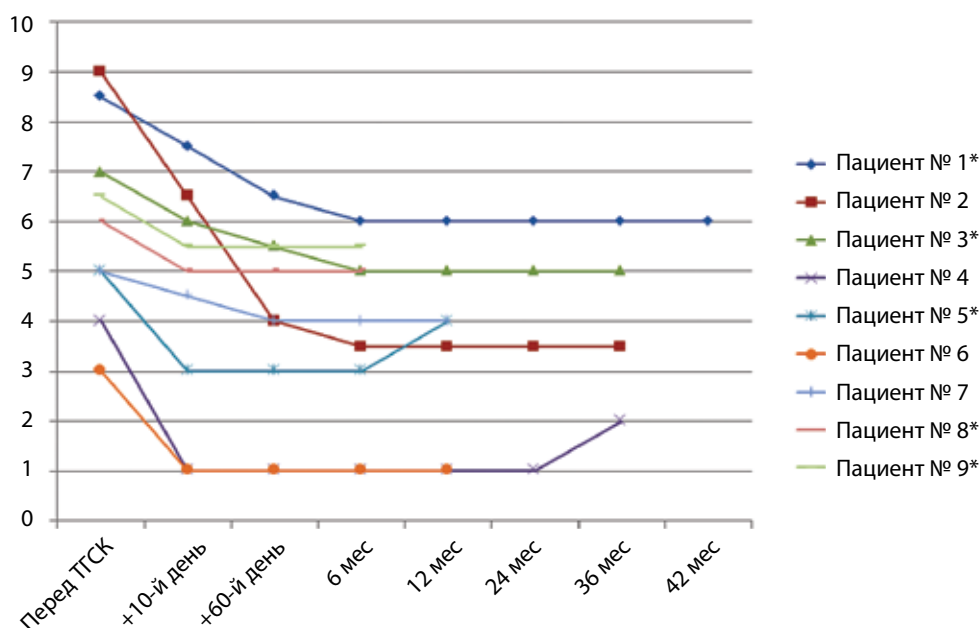


Рис. 3. Клиническая оценка динамики состояния пациентов по шкале EDSS в зависимости от времени наблюдения после ауто-ТГСК. Знаком \* отмечены пациенты группы 2

ла, при этом различия были статистически достоверны ( $p = 0,01$ ). Особо стоит отметить, что у пациентов № 6 и 7 начальная степень инвалидизации не была высокой, что обусловило сравнительно небольшое улучшение оценки по EDSS (табл. 5).

Таблица 5. Зависимость улучшения оценки по шкале EDSS и своевременности начала высокодозной иммуносупрессивной терапии

Группа 1		Группа 2	
пациент	улучшение по шкале EDSS (баллы)	пациент	улучшение по шкале EDSS (баллы)
№ 2	5,5	№ 1	2,5
№ 4	3	№ 3	2
№ 6	2	№ 5	2
№ 7	2	№ 8	1
		№ 9	1

При анализе гематологической и общесоматической составляющих протокола было показано, что у пациентов после ауто-ТГСК достаточно быстро фиксировалось приживление лейкоцитарного ростка (количество лейкоцитов выше 1,0 тыс/мкл), что отражено в табл. 6. В среднем приживление происходило через  $11,2 \pm 0,7$  дня, что сокращало период аплазии кроветворения и уменьшало риск возможных осложнений.

При этом осложнения проводимой терапии фиксировались в 66,7 % случаев (6 пациентов из 9), однако

они не носили жизнеугрожающий характер и были представлены фебрильной нейтропенией ( $n = 4$ ) и сывороточной болезнью ( $n = 2$ ). Данные осложнения были купированы усилением антибактериальной терапии и кратким курсом метилпреднизолона соответственно. Отдаленных осложнений проведенной терапии (иммунная тромбоцитопения и другие) зафиксировано не было.

Среднее число введенных в день 0 CD34-позитивных клеток составило  $(4,27 \pm 1,12) \times 10^6/\text{кг}$  ( $3,0 \times 10^6/\text{кг} - 5,0 \times 10^6/\text{кг}$ ), что соответствовало требованиям протокола.

В настоящий момент 7 (77,7 %) из 9 пациентов находятся в ремиссии. При этом повторные обострения (рецидивы) развивались в 2 случаях (у пациентов № 4 и 5). Данные больные относились к различным группам своевременности терапии, развитие обострения после ауто-ТГСК не было связано с клеточностью трансплантата либо другой погрешностью в осуществлении метода. Так, у пациента № 4 повторное обострение случилось лишь через 3 года после ауто-ТГСК на фоне стресса. До этого момента отмечались стабильные клиничко-рентгенологические показатели и данные субпопуляционного состава лимфоцитов крови, пациент не требовал поддерживающей терапии. У пациента № 5 повторное обострение случилось на фоне неудовлетворительных показателей иммунофенотипирования – значимое снижение ИРИ, нарастание количества CD8<sup>+</sup>-клеток.

Одним из наиболее важных аспектов в оценке эффективности проведенной терапии и прогноза по ос-

Таблица 6. Клиническая характеристика пациентов до и после ауто-ТГСК на ранних сроках ( $n = 9$ )

Пациент	Возраст на момент включения в исследование, годы	EDSS на момент включения в исследование	EDSS через 6 мес после ауто-ТГСК	Осложнения	День восстановления лейкопоза (> 1 тыс. лейкоцитов/мкл)
1	17	8,5	6,0	Фебрильная нейтропения	+11
2	17	9,0	3,5	—	+12
3	17	7,0	5,0	Фебрильная нейтропения	+10
4	16	4,0	1,0	—	+12
5	17	5,0	3,0	Фебрильная нейтропения	+10
6	16	3,0	1,0	Сывороточная болезнь	+11
7	15	5,0	3,0	—	+10
8	15	6,0	5,0	Сывороточная болезнь	+13
9	17	6,5	5,5	Фебрильная нейтропения	+12

новному заболеванию явилось изучение изменения показателей иммунофенотипирования до и после проведенной ауто-ТГСК.

Для подтверждения иммунологической эффективности лечения проводился анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Так, было установлено, что статистически значимое увеличение ИРИ CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $p = 0,009$ ) после проведения ауто-ТГСК соответствовало снижению аутоиммунной агрессии. При динамическом наблюдении данной группы пациентов ( $n = 9$ ) до и после ауто-ТГСК выявлено достоверное снижение количества CD8<sup>+</sup>-клеток ( $p = 0,004$ ) по сравнению с их количеством до трансплантации, что обуславливает изменение ИРИ у данных пациентов (табл. 7). Кроме того, в исследовании анализировалось содержание Т-регуляторов в периферической крови. До трансплантации Т-регуляторы составляли  $1,38 \pm 0,86\%$ , а после иммунореконституции — уже  $3,56 \pm 1,53\%$ , что указывает на достоверно значимое возрастание данной клеточной популяции ( $p = 0,0001$ ) (см. табл. 7).

Примером эффективности терапии служит демонстрация снимков МРТ пациента до и после ауто-ТГСК (рис. 4).

#### Обсуждение

При анализе статуса пациентов, получивших клеточную терапию, выявлено снижение количества эффекторных клеток, оказывающих деструктивное влияние на миелин, и благоприятное изменение ИРИ, характеризующееся его нормализацией. Подобные изменения наблюдались у пациентов и при анализе статуса в рамках обострения и вне его. Кроме того, было показано, что в ремиссии происходит увеличение числа Т-регуляторов, что было продемонстрировано и на взрослой популяции [6–8]. Увеличение количества Т-регуляторов в крови детей с РС на фоне клеточной терапии может быть связано с тем, что в дополнение к натуральным Т-регуляторам, образующимся в тимусе, прибавляются индуцированные на периферии Т-регуляторы. Эти клетки образуются из CD4<sup>+</sup> Т-клеток, пре-

Таблица 7. Иммунофенотипирование детей с РС до и после ауто-ТГСК

Показатель (%)	До ауто-ТГСК ( $n = 9$ )	После ауто-ТГСК ( $n = 9$ )	Значимость различий ( $p$ )
CD3 <sup>+</sup>	$73,32 \pm 8,32$ [64,80; 86,60]	$69,76 \pm 8,47$ [55,10; 77,40]	0,09
CD8 <sup>+</sup>	$30,87 \pm 6,28$ [23,70; 39,10]	$20,27 \pm 5,19$ [16,80; 31,70]	0,004
CD4 <sup>+</sup>	$35,47 \pm 4,65$ [33,20; 42,50]	$39,89 \pm 6,45$ [35,20; 45,50]	0,11
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (ИРИ)	$1,36 \pm 0,84$ [0,9; 2,40]	$2,2 \pm 0,53$ [1,90; 2,80]	0,009
CD19 <sup>+</sup>	$11,59 \pm 3,44$ [7,20; 19,70]	$10,23 \pm 3,27$ [5,90; 18,40]	0,46
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	$19,48 \pm 5,38$ [8,80; 27,90]	$20,69 \pm 8,95$ [10,28; 32,40]	0,32
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup>	$1,38 \pm 0,86$ [1,0; 1,80]	$3,56 \pm 1,53$ [2,90; 4,70]	0,0001

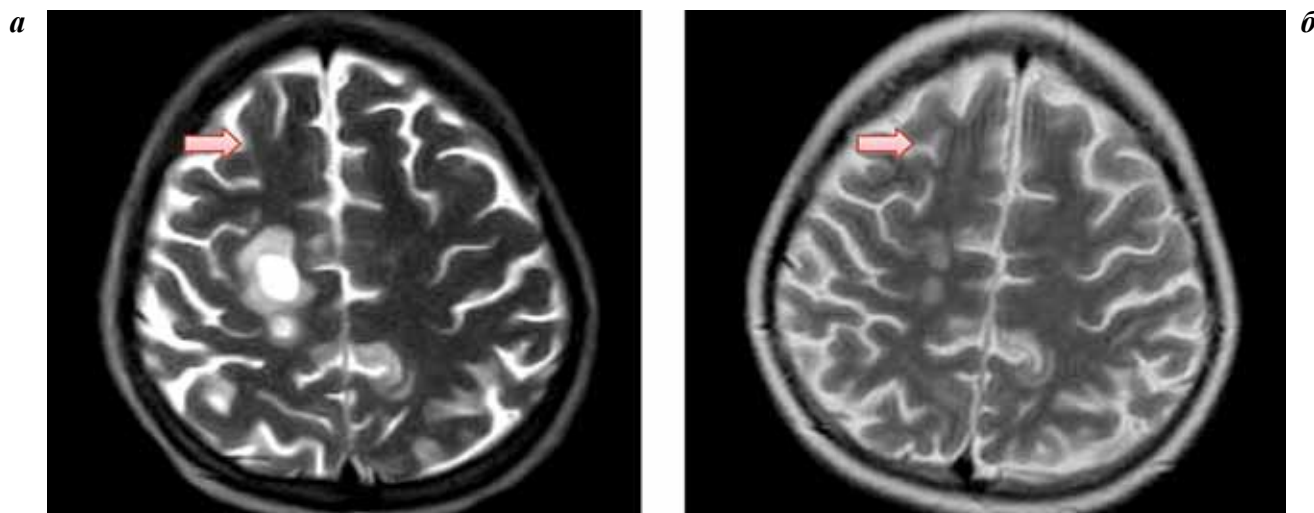


Рис. 4. Клинический пример. Изображения МРТ головного мозга ребенка 17 лет. Визуализируются множественные очаги демиелинизации, определяющиеся в T2-режиме до ауто-ТГСК (а) и их крайне выраженное сокращение на +45-й день (б)

мированных антигеном. Необходимым условием для появления индуцированных Т-регуляторов является присутствие трансформирующего фактора роста  $\beta$ . При этом индуцированные Т-регуляторы обладают такими же фенотипом и функциями, как и натуральные.

Благодаря возможности выделения и индукции *ex vivo* больших количеств долгоживущих неспецифичных неиммуногенных Т-регуляторов с высокой супрессорной активностью и позитивному опыту введения аутологичных Т-регуляторов взрослым с РС, данный метод успешно использован в качестве коррекции иммунных нарушений и у детей, страдающих РС. Безопасность и эффективность метода были показаны в данном исследовании — получено достоверное увеличение количества Т-регуляторов в крови детей с РС, что свидетельствует о миграции данных клеток в кровь, осложнений терапии выявлено не было. При этом важным клиническим аспектом является корреляция количества Т-регуляторов и компенсации неврологического дефицита по шкале EDSS. В работе была продемонстрирована зависимость увеличения уровня Т-регуляторных клеток и улучшения оценки по шкале EDSS.

В настоящее время остается нерешенным вопрос терапии рефрактерных форм данного заболевания, требующих новых подходов. Особенно важно, что ранее у детей не проводился анализ случаев рефрактерного течения РС и не были представлены способы курации данного состояния. Анализ полученных результатов является одним из первых шагов по систематизации подходов к данной проблеме и призван создать алгоритмы ведения рефрактерных форм РС у детей.

При абсолютно рефрактерном к 1-й и 2-й линиям терапии течения РС высокодозная терапия с использованием ЦФ и аттама с последующей ауто-ТГСК являлась эффективным методом купирования ауто-

иммунной воспалительной реакции. Данный метод терапии позволил добиться уменьшения поражения по шкале EDSS и положительных изменений при нейровизуализации.

В ряде случаев данная терапия являлась жизнеспасающей в связи с тем, что ЦФ способствует быстрому и эффективному купированию аутоиммунного воспаления. Зачастую эффект был виден на ранних сроках после начала терапии (мобилизация стволовых клеток и кондиционирование). Кроме того, в большинстве случаев данный метод являлся единственным эффективным.

Особо стоит отметить, что применение гемопоэтических стволовых клеток обусловлено необходимостью поддержки гемопоэза и скорейшего выхода из состояния аплазии кроветворения. Данное исследование показало, что лейкоцитарное приживление фиксируется на ранних сроках после ауто-ТГСК, что способствует значимому уменьшению числа возможных осложнений. Основной эффект при рефрактерном РС обусловлен действием иммуносупрессивных препаратов.

Одним из серьезных факторов успеха являлся длительный наблюдательный период с контролем заболевания по всем основным параметрам (клиническая картина, МРТ, данные лабораторных исследований), что строго закреплено протоколом. Данное взаимодействие основано на работе мультидисциплинарной команды, которая состоит из врачей-гематологов, неврологов, врачей лабораторной и лучевой диагностики.

Полученные при проведении ауто-ТГСК клинические данные подтверждались анализом результатов иммунофенотипирования пациентов, которое показало увеличение ИРИ после проведения трансплантации и нарастание количества Т-регуляторов. Обращает на себя внимание значимое снижение уровня Т-регуляторов на фоне рефрактерного аутоиммунного воспали-

тельного процесса. Причиной данного обстоятельства может быть повышенная продукция провоспалительных цитокинов активированными  $CD4^+$  Т-клетками, которые угнетают образование Т-регуляторов на периферии и повреждают уже существующие клетки. Помимо этого, может наблюдаться цитотоксическое действие  $CD8^+$  Т-клеток. В исследовательской работе выявлена корреляция балльной оценки по шкале EDSS и результатов иммунофенотипирования, что подтверждает теорию о «перезагрузке» иммунной системы после ауто-ТГСК.

Важнейшим фактором успеха является своевременность начала терапии, что подтверждается различной скоростью восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов групп своевременного и позднего начала эффективной терапии.

#### Выводы по собственным данным

1. Введение культивированных *ex vivo* аутологичных Т-регуляторных клеток детям с РС позволило снизить инвалидизацию. Клиническая эффективность подтверждалась показателями субпопуляционного состава лимфоцитов крови – нормализация ИРИ, возрастание количества Т-регуляторов.

2. Высокодозная иммуноаблативная терапия (ЦФ и атгам) с последующей ауто-ТГСК является эффективным методом терапии рефрактерных форм РС у детей. Данный метод позволяет добиться стабилизации состояния и длительной ремиссии (6–42 мес) у 77,7 % больных. Нормализация иммунного статуса пациентов после ауто-ТГСК свидетельствует о явлении «перезагрузки» иммунной системы.

3. Определяющим фактором эффективности ауто-ТГСК у детей с РС является своевременность ее проведения, что заметно улучшает прогноз.

4. У пациентов с РС при обострении и после проведения ауто-ТГСК в периферической крови снижается количество Т-регуляторов. После обострения и при иммунореаконституции после ауто-ТГСК данный по-

казатель увеличивается. Это указывает на то, что Т-регуляторы могут рассматриваться как маркер эффективности проводимой терапии.

5. Детям с рефрактерным течением РС показано раннее проведение высокодозной терапии ЦФ и атгамом с последующей ауто-ТГСК.

6. Для контроля эффективности терапии РС рекомендуется изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов как до, так и после терапии. При тенденции к снижению ИРИ и нарастанию количества цитотоксических Т-лимфоцитов необходимо принимать решение об эскалации проводимой терапии.

7. Лечение культивированными *ex vivo* Т-регуляторами рекомендуется в качестве превентивной терапии для пациентов с ремитирующим вариантом РС при возможности строгого соблюдения условий протокола и может применяться как альтернатива препаратам интерферона.

#### Системный склероз – вариант системного аутоиммунного заболевания

Системный склероз – заболевание, характеризующееся системным поражением кожи и висцеральных органов (сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, почки (рис. 5)) [36]. Без адекватной терапии 5-летняя выживаемость составляет не более 50 % [37]. В контексте лечения данного заболевания также активно применяются подходы, принятые в гематологии-онкологии. В лечении обострений применяются ГКС. Однако для длительного эффективного лечения необходимо применение цитостатиков. Возможным препаратом может быть ЦФ (оральный прием). Проведение ауто-ТГСК (ЦФ + атгам) при рефрактерных формах продлевает период ремиссии на более чем 2 года, о чем свидетельствует исследование EBMT ASTIS [38]. У детей системный склероз течет менее злокачественно, особенно на фоне применения ЦФ и ауто-ТГСК [39].

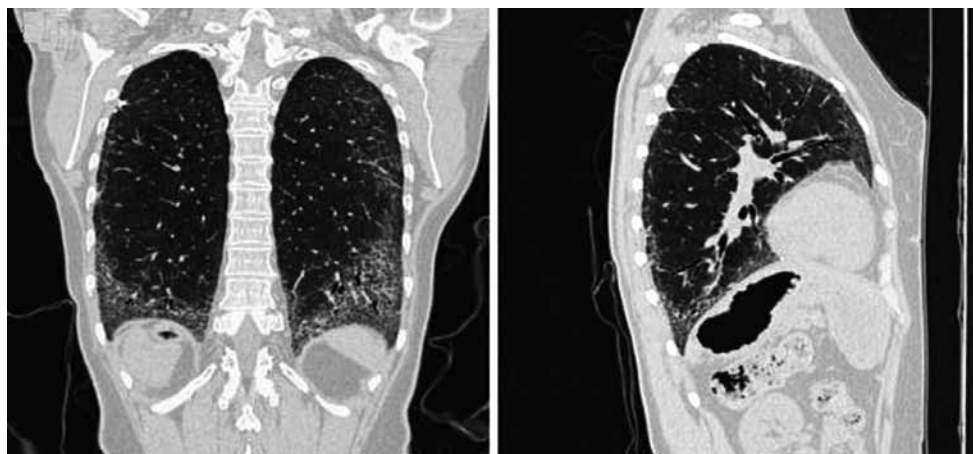


Рис. 5. Поражение легких при системном склерозе

### Заключение

АЗ требуют эффективного лечения для нивелирования аутоиммунной воспалительной реакции (терапия ГКС может рассматриваться как возможная опция курации пациентов с АЗ). Своевременно проведенная иммуносупрессивная терапия значительно улучшает исход заболевания. При применении иммуноаблатив-

ной терапии происходит «перезагрузка» иммунной системы, что потенциально защищает от последующих рецидивов основного заболевания.

Стратегия достижения успешного исхода: длительное наблюдение, взаимодействие между врачами различных специальностей; хороший контакт между детской и взрослой системами здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джесси Р. Аутоиммунные заболевания. М.: Книга по требованию, 2012. 104 с. [Jessey R. Autoimmune diseases. Moscow: Kniga po Trebovaniyu = Book upon Request, 2012. 104 p. (In Russ.).]
2. Бембеева Р.Ц. Рассеянный склероз у детей. Лечащий врач 2007;(7):6–51. [Bembeyeva R.C. Multiple sclerosis of children. Lechashchiy Vrach = Attending Physician 2007;(7):6–51. (In Russ.).]
3. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Реал Тайм, 2011. [Boyko A.N., Favorova O.O., Kulakova O.G., Gusev E.I. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis. E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko (eds.). Moscow: Real Time, 2011. (In Russ.).]
4. Selmi C. Hot topics in autoimmune diseases: perspectives from the 2013 Asian Congress of Autoimmunity. Autoimmun Rev 2014;13(8):781–7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.006.
5. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J. et al. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. Iran J Immunol 2007;4(1):50–7.
6. Елисеева Д.Д., Быковская С.Н., Завалишин И.А. Регуляторные Т-клетки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> при рассеянном склерозе. Нейроиммунология 2009;7(1):35–6. [Yeliseyeva D.D., Bykovskaya S.N., Zavalishin I.A. Regular T-cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> with multiple sclerosis. Neyroimmunologiya = Neuroimmunology 2009;7(1):35–6. (In Russ.).]
7. Елисеева Д.Д., Быковская С.Н., Завалишин И.А. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе рассеянного склероза. Медицина критических состояний 2010;(5):18–23. [Yeliseyeva D.D., Bykovskaya S.N., Zavalishin I.A. The role of regular T-cells in pathogenesis of multiple sclerosis. Meditsina kriticheskikh sostoyaniy = Medicine of Critical States 2010;(5):18–23. (In Russ.).]
8. Zhang L., Bertucci A.M., Ramsey-Goldman R. et al. Regulatory T cell (Treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation, and TGF-beta-producing CD8<sup>+</sup> Treg cells are associated with immunological remission of lupus. J Immunol 2009;183(10):6346–58.
9. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И. и др. Вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(6):88–95. [Zavalishin I.A., Peresedova A.V., Stoyda N.I. et al. Issues of diagnostics and treatment of multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatrics 2011;111(6):88–95. (In Russ.).]
10. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н. и др. Регуляторные Т-клетки CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> у больных ремитирующим рассеянным склерозом. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2011;5(2):9–13. [Yeliseyeva D.D., Zavalishin I.A., Bykovskaya S.N. et al. Regular T-cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> of patients with remittance of multiple sclerosis. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2011;5(2):9–13. (In Russ.).]
11. Воробьев А.А., Быковская С.Н., Пашков Е.П. Роль клеток-регуляторов CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> в развитии хронических инфекционных заболеваний. Вестник РАМН 2006;(9–10):24–9. [Vorobyov A.A., Bykovskaya S.N., Pashkov E.P. Role of regulatory cells CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> in development of chronic infectious diseases. RAMS Herald 2006;(9–10):24–9. (In Russ.).]
12. Schneider-Hohendorf T., Stenner M.P., Weidenfeller C. et al. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. Eur J Immunol 2010;40(12):3581–590.
13. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. и др. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Педиатрия 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E. et al. Results of the 20-year experience of transplantation of hematopoietic stem cells of children. Pediatriya = Pediatrics 2011;90(4):12–6. (In Russ.).]
14. Burt R.K., Oyama Y., Traynor A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring? Bone Marrow Transplant 2003;32 Suppl 1: S65–7.
15. Бембеева Р.Ц. Ранняя диагностика и лечение рассеянного склероза в детской практике. Детская больница 2010;(4):62–8. [Bembeyeva R.C. Early Diagnostics and treatment of multiple sclerosis in pediatric practice. Detskaya Bolnitsa = Children's Hospital 2010;(4):62–8. (In Russ.).]
16. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с. [Schmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: manual for physicians. 2<sup>nd</sup> edn. Moscow: MEDpress-Inform, 2010. 272 p. (In Russ.).]
17. Confraveux C., Aimard G., Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 1980;103(2):281–300.
18. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006;354(9):942–55.
19. Tardieu M., Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. Int MS J 2004;11(2):36–42.
20. Gadot N. Multiple sclerosis in children. Brain Dev 2003;25(4):229–32.
21. Milanetti F., Abinun M., Voltarelli J.C., Burt R.K. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for childhood autoimmune disease. Pediatr Clin North Am 2010;57(1):239–71.
22. Davidson A., Diamond B. Autoimmune disease. N Engl J Med 2001;345(5):340–50.
23. Riikonen R., von Willebrandt E. Lymphocytes subclasses and function in patients with optic neuritis in childhood with special reference to multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1988;78(1):58–64.
24. Balint B., Haas J., Schwarz A. et al. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: old cells in young patients. Neurology 2013;81(9):784–92.
25. Bettini M., Vignali D.A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in

- autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2009;21(6):608–12.
26. Makhani N., Gorman M.P., Branson H.M. et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(24):2076–82.
27. Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Опыт длительного эффективного лечения препаратом ребиф-22 рассеянного склероза у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова* 2006;3 (Спец. выпуск «Рассеянный склероз»): 116–21. [Vykova O.V., Studenikin V.M., Kuzenkova L.M. et al. Experience of long-term effective treatment of multiple sclerosis of children and adolescents with the Rebif-22 drug. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2006;3(Spec Issue “Multiple Sclerosis”):116–21. (In Russ.)].
28. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402–15.
29. Banwell B., Reder A.T., Krupp L. et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(4):472–6.
30. Guilhoto L.M., Osório C.A., Machado L.R. et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain Dev* 1995;17(1):9–12.
31. Banwell B., Krupp L., Kennedy J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 2007;6(9):773–81.
32. Harding K., Liang K., Cossburn M. et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):141–7.
33. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.И. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал* 2008;(2):34–8. [Shevchenko Yu.L., Novik A.A., Kuznetsov A.I. et al. Autologous Transplantation of Hematopoietic Stem Cells with Multiple Sclerosis: Results of Research of the Russian Cooperative Group of Cell Therapy. *Nevrologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal* 2008;(2):34–8. (In Russ.)].
34. Marjanovic Z., Snowden J., Badoglio M. et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases: an extended analysis of the EBMT database 1996–2011. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:224–5.
35. Burt R.K., Loh Y., Cohen B. et al. Autologous non-myceloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):244–53.
36. Diab S., Dostrovsky N., Hudson M. et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014; 41(11):2179–85. doi: 10.3899/jrheum.140236.
37. Giuggioli D., Manfredi A., Colaci M. et al. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12(11): 1058–63. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.013.
38. van Laar J.M., Farge D., Tyndall A. Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1515.
39. Foeldvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(4):905–20. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.003.



## Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейробластомой (описание клинического случая)

О.Б. Малевич<sup>1,2</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>, С.П. Хомякова<sup>1</sup>,  
Г.М. Муфтахова<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

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

Несмотря на то, что дебу́т нейробластомы (НБ) в большинстве случаев приходится на возраст 18 месяцев жизни, данная солидная опухоль — одно из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований (ЗНО) в неонатальном периоде. Среди клинических проявлений врожденной НБ эпидуральная компрессия (ЭК), как признак распространения опухолевого процесса в канал спинного мозга, встречается крайне редко. Именно редкость данного наблюдения осложняет дифференциальную диагностику состояний, проявляющихся наличием неврологических нарушений, таких как парезы (параличи) в неонатальном периоде. Сходную неврологическую картину могут показывать наиболее часто встречаемые в данной возрастной группе патологии нервной системы, такие как пороки развития, перинатальное поражение, ишемически-геморрагические изменения в спинальных артериях, некоторые генетически обусловленные заболевания нервно-мышечного аппарата. В большинстве случаев самым основным фактором, оказывающим неблагоприятные воздействия на восстановление моторных функций ребенка, являлась продолжительность ЭК до момента начала лечения. Вместе с тем онкологический прогноз у детей с врожденной НБ и ЭК благоприятный: 5-летняя выживаемость составляет до 86,2%. Основной задачей данной публикации является освещение редкого клинического случая; проблемы дифференциальной диагностики неврологического статуса с пороками развития и перинатальными повреждениями нервной системы; а также проблем, связанных с ведением данной группы больных. Именно правильная и своевременная диагностика ЭК сокращает интервал от момента постановки диагноза до начала терапии. Заподозрить наличие ЗНО у плода, как и развитие неврологических нарушений, возможно с помощью скрининговых методов диагностики — ультразвукового исследования. Начиная с III триместра беременности возможна визуализация паравerteбрально расположенных гиперэхогенных масс, проникающих в канал спинного мозга. Снижение двигательной активности в конечностях при этом является признаком начавшейся ЭК.

В терапию ЭК, обусловленной НБ, включают полихимиотерапию, нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия и ламинэктомия) и лучевую терапию. Выбор метода терапевтического подхода остается индивидуальным для каждого онкологического стационара ввиду некоторых факторов. Хирургическое вмешательство, как наиболее предпочтительный метод лечения, направленный на быстрое снятие симптомов компрессии спинного мозга, сопряжено с риском развития постоперативных деформаций позвоночного столба, отставания в росте, длительного постельного режима и, возможно, последующей реконструктивной операции на позвоночном столбе. Тем не менее именно хирургическое вмешательство необходимо в случае быстро нарастающего неврологического дефицита, возврата неврологической симптоматики или отсутствия сокращения опухоли на фоне проведения химиотерапии.

Химиотерапевтическое лечение в большинстве случаев проводится согласно протоколу NB-2004, однако ежедневный мониторинг неврологического статуса необходим для коррекции терапии и, при необходимости, решения вопроса об оперативном вмешательстве.

Лучевая терапия крайне редко используется в лечении НБ, вызывающей ЭК, вследствие высокого риска развития вторичных ЗНО. Вне зависимости от выбора терапевтического подхода к лечению ЭК, вызванной НБ, перманентный моторный дефицит присутствовал в 50% случаев, также отмечалось нарушение функций тазовых органов. Для достижения благоприятного исхода в плане улучшения неврологического статуса внимание должно быть направлено прежде всего на своевременную диагностику и принятие решения о выборе терапии в целях сокращения длительности ЭК, которая, в свою очередь, оказывает основное влияние на моторный дефицит.

В данной статье представлен клинический случай развития врожденной НБ у ребенка первых дней жизни, сопровождающийся клиникой ЭК спинного мозга. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики патологических состояний периода новорожденности, проявляющихся неврологической симптоматикой, одной из причин которых может являться НБ. Отдельно рассмотрены вопросы, касающиеся клиники, диагностики, лечения и ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** дети, врожденная нейробластома, эпидуральная компрессия, моторный дефицит, хирургическое лечение, полихимиотерапия, дифференциальная диагностика, лечение, пороки развития

**Epidural compression caused with congenital neuroblastoma (clinical case report)**

**O. B. Malevich<sup>1,2</sup>, T. V. Shamanskaya<sup>1</sup>, D. Yu. Kachanov<sup>1</sup>, S. P. Homyakova<sup>1</sup>, G. M. Muftakhova<sup>1</sup>, G. V. Tereshchenko<sup>1</sup>, S. R. Varfolomeeva<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997

*Despite the onset of neuroblastoma (NB) in most cases takes place at the age of 18 months, this solid tumor is one of the most common malignant neoplasms in the neonatal period. Epidural compression (EC) as a sign of distribution of the tumor process into the spinal channel is a very rare phenomenon among clinical manifestations of the congenital NB. Exactly rarity of this observed condition hardens differential diagnostics of the states manifested with availability of neurological disorders such as cuts (paralyses) during the neonatal period. A similar neurological situation can show the pathology of the nervous system most frequent in this age group, such as malformations, perinatal damage, ischemic and hemorrhagic changes in the spinal arteries, certain genetically determined diseases of the neuromuscular apparatus. In most cases, the main factor that unfavorably affects recovery of movement functions of a child is the EC duration until the moment of commencement of treatment. At the same time, children have favorable oncologic forecast with the congenital NB and EC: The 5-year survival rate comprises up to 86.2 %. The main objective of this publication is to highlight a rare clinical case; problems of differential diagnostics of neurological status with malformations and perinatal lesions of the nervous system; as well as the problems associated with the conduct of this group of patients. Exactly correctly and timely EC diagnostics shortens the interval from the moment of setting the diagnosis to the commencement of the operation. Suspect availability of malignant neoplasms of the fetus, as well as the development of neurological disorders, possibly with the help of screening methods for diagnosis — ultrasonic examination. Starting from the III trimester of pregnancy, it is possible to visualize paravertebral hyperechoic masses penetrating into the spinal canal. Decreasing of movement activities in extremities in the course of this process is the sign of EC.*

*EC therapy caused with NB include poliochemotherapy, surgical intervention (laminotomy and laminectomy), and radiation therapy. The selection of therapeutic approach remains individual for each oncologic in-patient department due to certain factors. Surgical intervention as the preferred method of treatment aimed at rapid withdrawal of symptoms of spinal cord compression is associated with the risk of postoperative deformities of the spine, retarded growth, prolonged bed rest period, and, possibly, subsequent reconstructive surgery on the spinal column. Nevertheless, surgical intervention is required in the case of rapidly growing neurological deficiency, return of neurological symptoms or absence of tumor shrinkage on the background of chemotherapy.*

*In most cases, chemotherapy is performed in accordance with NB-2004 protocol, however, daily monitoring of the neurological status is required for therapy correction and, if necessary, settlement of the issue of operative intervention.*

*Radiation therapy is very rarely used for treatment of the NB that caused EC due to high risk of development of secondary malignant neoplasms. Irrespectively of selection of the therapeutic approach to treatment of the EC caused with NB, permanent motor deficiency was observed in 50 % of cases. Disorders of functions of pelvic organs were also observed. In order to achieve a favorable outcome in terms of improved neurological status, the attention should be primarily focused on timely diagnosis and the choice of therapy in order to reduce the duration of the EC, which, in turn, has a major influence on the motor deficiency.*

*This article represents a clinical case of development of congenital NB of a child during their first days of life accompanied with the clinic of the spine EC. The issues of differential diagnostics of pathological states of the early infancy period revealed with neurological symptoms were reviewed. On the reasons of arising of such issues may be NB. The issues of the clinic, diagnostics, treatment, and observation of such patients were reviewed separately.*

**Key words:** children, congenital neuroblastoma, epidural compression, motor deficit, surgical treatment, poliochemotherapy, differential diagnostics, treatment, malformations

### Введение

Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы. НБ является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На ее долю приходится 8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей 0–14 лет [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет, при этом пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни [1]. НБ является самым частым видом ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 35 % всех случаев заболевания [2].

Следует отметить, что НБ характеризуется многообразием клинических проявлений и симптомов и по праву носит название «болезни маски» [3]. Неврологические маски относятся к частым проявлениям заболевания и могут включать в себя синдром Берна-

ра–Горнера, опсклонус-миоклонус синдром, острую потерю зрения и эпидуральную компрессию (ЭК) [3].

Формирование опухоли из клеток-предшественников симпатической нервной системы предопределяет, с одной стороны, типичное расположение первичной опухоли, включающее забрюшинное пространство, надпочечники, заднее средостение и, реже, область шеи и таза; с другой — характерную паравертебральную локализацию опухоли [4]. Последняя, в свою очередь, обуславливает возможность распространения опухоли через межпозвоночные отверстия в спинномозговой канал и, как следствие, развитие ЭК у части пациентов. Частота ЭК у пациентов с НБ в разных исследованиях варьирует от 4,7 до 5,2 % [5, 6]. ЭК может являться инициальным клиническим симптомом НБ в разных возрастных группах, при этом развитие ЭК как осложнения врожденной НБ встречается достаточно редко [7]. В мировой литературе описано не более 100 подобных случаев [8].

Целью настоящей публикации является описание клинического случая врожденной НБ, осложнившейся ЭК.

#### Клинический случай

**Девочка К.**, родилась от 5-й беременности, вторых родов (1-я беременность — девочка, здорова; 2–4-я беременности — медицинские аборт), протекавшей с угрозой прерывания во второй половине. Роды на 38-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3230 г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. С 4-го дня жизни отмечалось ухудшение со стороны неврологического статуса в виде отсутствия движений и развития атонии и арефлексии в ногах. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости было выявлено объемное образование брюшной полости между позвоночным столбом и левой почкой, размерами 38 × 36 × 34 см. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлялось экстрамедулярное объемное образование на уровне Th10–L4 с левосторонним паравертебральным компонентом и стенозированием позвоночного канала. В условиях регионарного стационара выполнена толстоигольная биопсия образования (10-е сутки жизни), по результатам которой был поставлен предварительный гистологический диагноз — НБ. Специфического лечения ребенок не получал. Для уточнения диагноза и определения тактики терапии ребенок на 14-е сутки жизни поступил в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении в отделение состояние ребенка оценивалось как тяжелое ввиду наличия симптоматики со стороны нервной системы. В неврологическом статусе обращало на себя внимание полное отсутствие произвольных движений в нижних конечностях, тонус в мышцах ног был снижен до атонии. Сухожильные и периостальные рефлексы не вызывались с ног. Также отмечались атония кишечного сфинктера, подтекание мочи. Ввиду возраста ребенка адекватно оценить нарушение чувствительности не представлялось возможным. Со стороны черепной иннервации патологической симптоматики выявлено не было. Неврологом был установлен диагноз: нижний периферический паралич, нарушение функций тазовых органов по периферическому типу.

Учитывая возраст ребенка, локализацию образования, данные проведенных в регионарном центре исследований, в первую очередь проводилось обследование, направленное на подтверждение диагноза нейрогенной опухоли.

Обследование включало в себя определение уровня онкомаркеров (нейронспецифическая енолаза — 40 нг/мл (в 2,5 раза выше нормы); ферритин — 333 мкг/л (в пределах нормальных значений); лактатдегидрогеназа — 487 ЕД/л (незначительно выше возрастной нормы)).

Компьютерная томография органов брюшной полости (исследование выполнено в 1-е сутки поступления) выявила объемное образование забрюшинного пространства с экстрамедулярным проникновением в канал спин-

ного мозга от уровня Th9–L3, вертикальный размер которого составляет 93 мм, а также распространение объемного образования в забрюшинное пространство на уровне Th11 по обе стороны от позвоночного столба. Образование имело неоднородную структуру с неровными нечеткими контурами за счет наличия множественных достаточно крупных кальцинатов, неравномерно накапливало контрастный препарат (рис. 1).

МРТ спинного мозга выявила наличие объемного образования на уровне Th10–L5 с практически полным перекрытием позвоночного канала с Th12 и до L4 позвонков, отсутствием четкой визуализации структуры спинного мозга. Отмечалось распространение опухоли на паравертебральные мягкие ткани с инфильтрацией поясничных мышц и мышц-разгибателей спины слева (рис. 2).

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) показала патологическое накопление радиофармпрепарата в проекции опухоли. Пункции костного мозга из 4 точек не выявили поражения костного мозга.

Результаты пересмотра гистологических препаратов опухоли подтвердили диагноз НБ с уточнением гистологического варианта (низкодифференцированный подтип). Цитогенетическое исследование, проведенное на ткани опухоли методом FISH, показало отсутствие амплификации гена MYCN, делеций 1p и 11q.

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: НБ забрюшинного пространства, III стадия. Группа наблюдения по протоколу NB-2004.

Учитывая длительность ЭК (более 96 ч) и грубые нарушения структуры спинного мозга на уровне расположения опухоли, было принято решение воздержаться от проведения хирургического лечения, и выбор был сделан



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости (аксиальный срез). Стрелкой указано объемное образование забрюшинного пространства, проникающее в позвоночный канал с почти полным его перекрытием (до начала терапии)

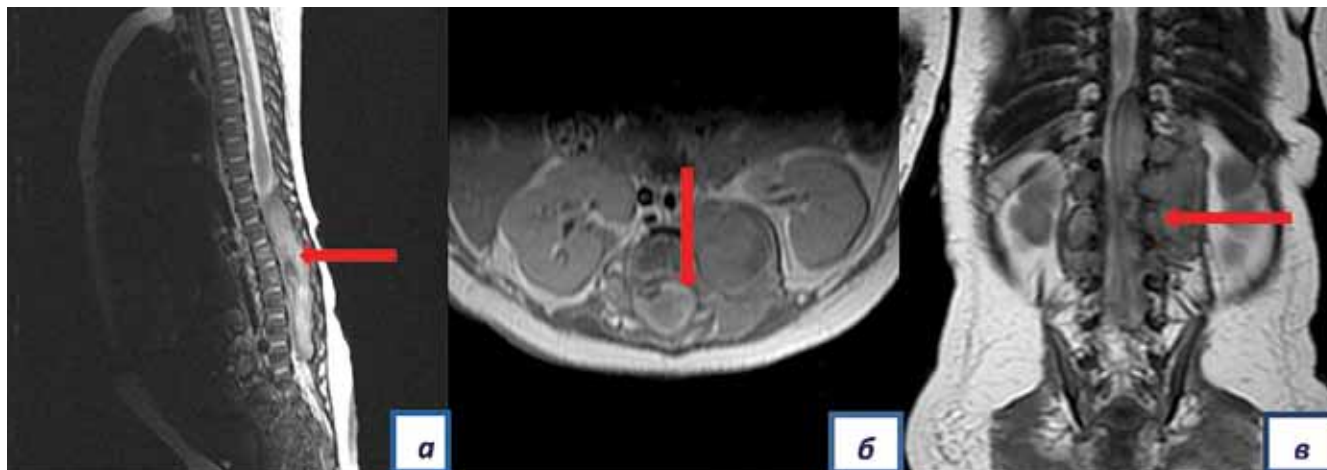


Рис. 2. МРТ позвоночника (до лечения): а — сагиттальный; б — аксиальный; в — фронтальный срез. Стрелкой указано объемное образование, проникающее в позвоночный канал; спинной мозг на уровне компрессии практически не прослеживается

в пользу начала химиотерапии по протоколу NB-2004 для группы наблюдения при наличии жизнеугрожающих симптомов с включением блоков N4 (доксорубин, винкристин, циклофосфан). Терапия была начата в экстренном порядке на 2-е сутки поступления в стационар. С целью декомпрессии спинного мозга проводилась противоотечная терапия дексаметазоном.

МРТ выполнялась в рамках рекомендаций протокола после каждого курса терапии и демонстрировала постепенное сокращение размеров опухоли, включая интраспинальный компонент. При проведении контрольного обследования (после 3 блоков химиотерапии по схеме N4) по данным МРТ отмечено уменьшение объема опухоли: интраспинальный компонент опухоли сократился более чем на 35 %, паравертебральный компонент — на 31 %, инвазия поясничной мышцы слева и мышц разгибателей спины — на 84 %.

При оценке неврологического статуса после завершения лечения положительной динамики в виде нарастания двигательной активности в ногах не отмечалось. Мышечная сила в ногах снижена до пlegии, отмечалась атония и отсутствие сухожильных рефлексов. Вместе с тем психомоциональное развитие ребенка не страдало; девочка адекватно реагировала на осмотр, интересовалась игрушками, захватывала их в руки. Отметилось улучшение со стороны контроля функций тазовых органов: появилось регулярное мочеиспускание по мере заполнения мочевого пузыря, исчез симптом каломазания и появился анальный рефлекс.

Принимая во внимание достижение частичного ответа, значительную редукцию объема опухоли, решено воздержаться от проведения хирургического вмешательства, направленного на удаление остаточной опухоли. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

Опухоль перестала накапливать радиофармпрепарат при проведении сцинтиграфии с МЙБГ на 5-м месяце наблюдения.

Последнее обследование проводилось спустя год от постановки диагноза и начала лечения. По данным последнего проведенного МРТ-исследования спинного мозга, не отмечено отрицательной динамики в виде прогрессии опухоли (рис. 3). В неврологическом статусе по-прежнему отмечался нижний вялый парализ. В настоящее время период наблюдения составил 16 мес.

#### Обсуждение

Периферический (вялый) паралич нижних конечностей в сочетании с нарушением функций тазовых органов является симптоматикой поражения спинного мозга на уровне поясничного утолщения. Среди этиологических факторов повреждения спинного мозга в перинатальном периоде наибольший процент составляют пороки развития нервной трубки, такие как спинномозговые грыжи (*spina bifida*), встречающиеся в 60 случаях на 100 000 новорожденных. В 80–90 % наблюдений они расположены в пояснично-крестцовой области [9]. Реже этиологические факторы представлены родовой травмой спинного мозга, однако и в этих случаях крайне редко развивается повреждение артерии поясничного утолщения спинного мозга (артерии Адамкевича), способное вызвать симптоматику вялого паралича [10]. В более редких случаях следует проводить дифференциальную диагностику с болезнью Верднига–Гофмана, врожденной миопатией, атонической формой детского церебрального паралича. При этих заболеваниях мышечная гипотония также выражена с рождения [11]. Следует выделить опухоли, проникающие в позвоночный канал через межпозвоночное отверстие и вызывающие ЭК. Опухоли, развивающиеся паравертебрально, составляют 4,8 % всех случаев ЗНО детского возраста, среди которых преобладают НБ (46,4 %) и саркомы мягких тканей (37,5 %) [12].

Врожденная НБ в большинстве случаев развивается из ткани надпочечника; также встречается развитие

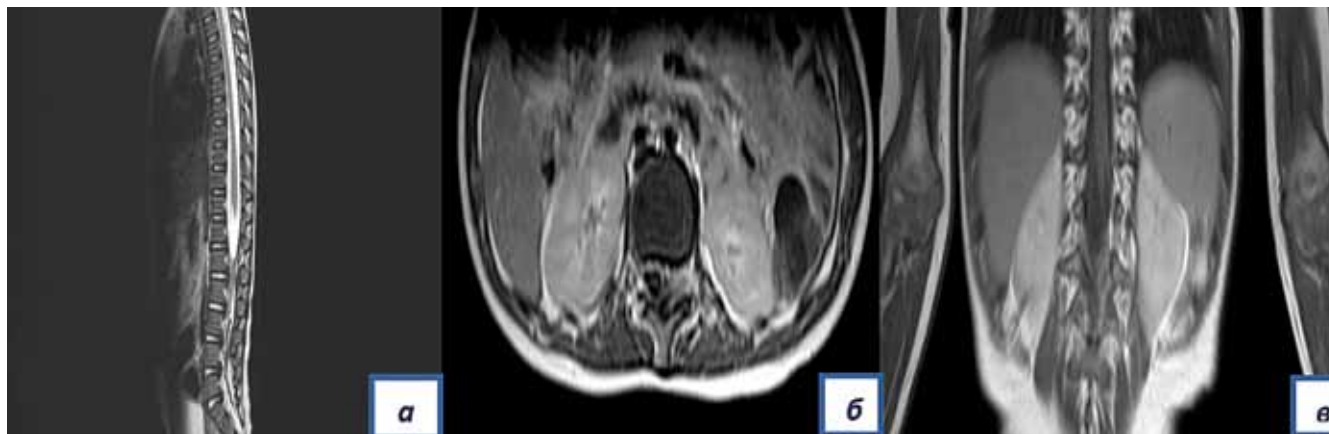


Рис. 3. МРТ позвоночника (через 12 мес после окончания терапии): а – сагиттальный; б – аксиальный; в – фронтальный срез. Остаточная опухоль в позвоночном канале на уровне L1–L3, объемных образований в паравертебральных мягких тканях не выявлено

НБ из ганглиев симпатического ствола с распространением через межпозвоночное отверстие в канал спинного мозга. НБ нередко дебютирует с неврологической симптоматики, которая может быть как вызванной непосредственным воздействием опухоли на структуры нервной системы, так и иммуноопосредованной. Повреждение опухолью вегетативных нервных сплетений в области головы и шеи обуславливает развитие синдрома Бернара–Горнера, который проявляется птозом, миозом и энофтальмом и наблюдается в 10 % случаев неонатальной НБ. Острая потеря зрения является проявлением отдаленных метастазов при IV стадии НБ; при этом наблюдаются поражение ретроорбитального пространства, периорбитальные экхимозы и проптоз. Более редко, особенно у детей первого года жизни, встречается иммуноопосредованное повреждение нервной системы – опоклонус-миоклонус синдром [13].

Частота встречаемости ЭК при НБ составляет 5,2 % для всех возрастных групп, при этом на первом году жизни данное осложнение описано у 2 % больных и на первом месяце жизни всего у 0,5 % [6].

**Клиника.** Клиническая картина ЭК включает в себя такие признаки, как повреждение корешков спинного мозга и, следовательно, корешковую боль; признаки сегментарного поражения и признаки поражения длинных путей спинного мозга [14]. Определить точный уровень поражения спинного мозга у новорожденных сложно из-за трудности выявления границы чувствительных нарушений и сложности дифференциальной диагностики центральных и периферических параличей у детей до 2 лет [11]. В отличие от взрослых, у новорожденных реже развивается картина половинного поражения спинного мозга (синдром Броун-Секара) вследствие более малого диаметра позвоночного канала [14]. В зависимости от уровня поражения спинного мозга при ЭК отмечается гипер- или гипотонус в мышцах ног. Повреждение длинных путей спинного мозга проявляется снижением или отсутствием мышечной

силы в конечностях [15]. В отличие от пороков развития нервной трубки, для ЭК характерна корешковая боль, которая может проявляться у новорожденных в виде выраженного беспокойства при осмотре и пальпации мышц спины. Более объективно оценить нарушение функций тазовых органов можно с помощью наличия симптома недержания кала, как признака слабости анального сфинктера, проявляющегося постоянным каломазанием (таблица).

**Пренатальная диагностика.** Заподозрить наличие опухоли и ЭК у плода позволяет рутинное УЗИ; начиная с III триместра беременности может визуализироваться отсутствие двигательной активности в ногах, а также наличие гиперэхогенных масс, проникающих в канал спинного мозга. Проникновение НБ в канал спинного мозга через межпозвоночное отверстие имеет характерную картину при нейровизуализации – симптом «гантели» (dumbbell) [13, 18].

При наличии опухоли забрюшинного пространства у плода следует проводить повторный мониторинг, УЗИ каждые 15 дней для раннего выявления отдаленных метастазов и дальнейшего проникновения опухоли в позвоночный канал. Описаны случаи внутриутробной прогрессии НБ на 10 см за 10 дней с появлением симптоматики ЭК у плода, вследствие чего проводилось оперативное родоразрешение на 35-й неделе гестации [18].

**Постнатальная диагностика.** В случаях подозрения на НБ и паравертебральное расположение опухоли рекомендовано проводить МРТ для исключения распространения опухоли в позвоночный канал [18].

При наличии неврологической симптоматики, такой как синдром Бернара–Горнера и ЭК, с целью подтверждения диагноза НБ и проведения дифференциальной диагностики с другим ЗНО следует выполнить дополнительные обследования: определение уровня метаболитов катехоламинов мочи; рентгенографию органов грудной клетки; МРТ головы, шеи, груди и брюшной

Дифференциальная диагностика периферического (вялого) паралича нижних конечностей

Признак	ЭК [16]	Пороки развития ( <i>spina bifida</i> ) [9]	Ишемически-геморрагические изменения в системе артерии Адамкевича [10, 17]
Тонус мышц	Гипотония	Гипотония, более выраженная в дистальной группе мышц	Выраженная гипотония, гипотрофия мышц
Мышечная сила	Снижена	Снижена	Снижена
Сухожильные рефлексы	Снижены или не вызываются	Не вызываются	Повышены коленный и ахиллов
Болевая чувствительность	Характерна радикулярная боль	Болевая чувствительность снижена	Болевая чувствительность снижена
Глубокая чувствительность	Отсутствует	Отсутствует	Не нарушена
Нарушение функций тазовых органов	Слабость анального сфинктера	Недержание мочи	Задержка мочи
Дефекты кожи и позвонков	Нет	Оволосение кожи в месте дефекта, дефекты дужек позвонков, дефект кожи	Нет

полости и скintiграфию с МЙБГ, пункцию костного мозга из 4 точек [13].

**Лечение и наблюдение.** Лечение ЭК, обусловленной НБ, включает в себя полихимиотерапию (ПХТ), хирургическое вмешательство (ламинэктомия и ламинотомия) с возможным последующим проведением ПХТ и лучевую терапию.

Вопрос о выборе первичной терапевтической тактики остается открытым вследствие многих факторов; редкость данного клинического наблюдения и соответственно низкий накопленный опыт, объективная оценка тяжести моторного дефицита у новорожденных детей, наличие определенных осложнений применительно к каждому терапевтическому вмешательству. Во многих онкологических центрах, несмотря на рекомендации протокола Европейской группы по лечению НБ (SIOPEN), подход к лечению индивидуален для каждого случая [5, 6, 18, 19]. Как правило, первичное хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с выраженным неврологическим дефицитом, развившимся в течение 72–96 ч [20, 21].

Выбор ПХТ в качестве первичной терапии, как приоритетный над оперативным вмешательством, основывался на высоком риске развития постоперативных деформаций позвоночного столба, таких как выраженный лордоз, сколиоз или кифоз. Также отмечено отставание в развитии позвоночного столба после нейрохирургического вмешательства. Тем не менее роль нейрохирургического лечения остается немаловажной. Хирургическое вмешательство является первоочередным пособием у детей с быстро нарастающим моторным дефицитом; оно необходимо при ухудшении неврологической симптоматики во время проведения ПХТ,

а также для дифференциальной диагностики опухоли в случаях плохого ответа на ПХТ [5].

Лучевая терапия также может использоваться для лечения ЭК, вызванной НБ [5, 18]. Однако у детей раннего возраста применение лучевой терапии ограничено возможными отдаленными эффектами, включающими в том числе и развитие вторичных ЗНО.

В ретроспективном исследовании, проведенном В. De Bernardi et al. в период 2000–2011 гг., в качестве терапевтического подхода использовались нейрохирургическое вмешательство с целью декомпрессии спинного мозга (ламинэктомия и ламинотомия) и ПХТ приблизительно в равных соотношениях. Результаты данного исследования показали, что исход в плане улучшения неврологического статуса в большинстве случаев не зависел от метода терапевтического вмешательства. Было также показано, что тяжесть неврологического статуса после проведенного лечения зависела в большей степени от тяжести моторного дефицита до начала лечения и длительности компрессионного воздействия опухоли на спинной мозг до начала лечения. Именно на последнее обстоятельство должно быть направлено внимание педиатров, неврологов и онкологов [19].

**Исход.** Несмотря на неблагоприятный исход со стороны моторных функций, в подавляющем проценте случаев врожденной НБ онкологический прогноз был более благоприятный по сравнению со случаями НБ без ЭК. Так, по данным Немецкой группы по изучению НБ, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с ЭК составила 86,2 % против 72,7 % в группе пациентов без ЭК [5]. По данным В. De Bernardi et al., неврологический дефицит, оцениваемый авторами как тя-

желый, выявлялся у 17 (50 %) из 34 пациентов с НБ и ЭК, диагностированной на первом году жизни [19]. Данные нарушения включали снижение двигательной активности в ногах, вплоть до полного отсутствия, и нарушения функций тазовых органов [19].

### Заключение

Таким образом, в настоящей статье представлено редкое наблюдение развития ЭК у новорожденного с врожденной НБ. Поздняя диагностика и несвоевременное принятие решения о терапии, направленной

на декомпрессию спинного мозга, привели к развитию перманентного неврологического дефицита. Данный случай подчеркивает необходимость включения ЗНО в дифференциально-диагностический алгоритм у новорожденных с наличием неврологической симптоматики в виде ЭК. ЭК, обусловленная ЗНО, является жизнеугрожающим состоянием в детской онкологии, и пациенты с подобной клинической картиной требуют незамедлительного направления в специализированные центры, способные в полном объеме оказать помощь ребенку на основе мультидисциплинарного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: L.A.G. Ries, M.A. Smith, J.G. Gurney et al. (eds.). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. et al. Infant cancer in the U. S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(5):428–32.
- Malogolowkin M.H., Quinn J.J., Steuber C.P., Siegel S.E. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In book Principles and practice of pediatric oncology, 5<sup>th</sup> edition. P.A. Pizzo, D.G. Poplack (eds.). Lippincott Williams and Wilkins, 2006. Pp. 146–60.
- Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Book Neuroblastoma. N.-K. Cheung, S. Cohn (eds.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. P. 63–86.
- Simon T., Niemann C.A., Hero B. et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(4):347–52.
- De Bernardi B., Pianca C., Pistamiglio P. et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001;19(1):183–90.
- Asabe B.K., Handa N., Tamai Y. et al. A case of congenital intraspinal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1997;9(3):1371–6.
- Delahaye S., Doz F., Sonigo P. et al. Prenatal diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):92–5.
- Петрухин А.С. Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 28–34. [Petrukhin A.S. Pediatric neurology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 28–34. (In Russ.)].
- Ратнер А.Ю. Спинальные инсульты в детском возрасте. В кн.: Неврология новорожденных. Острый период и поздние осложнения. М.: Бином, 2005. С. 206. [Ratner A.Yu. Spinal strokes in childhood. In: Neurology of infants. Acute period and late complications. Moscow: Binom, 2005. P. 206. (In Russ.)].
- Бадалян Л.О. Травмы спинного мозга. В кн.: Детская неврология. М.: Медицина, 1984. С. 68. [Badalyan L.O. Spine injuries. In: Pediatric neurology. Moscow: Medicine, 1984. P. 68. (In Russ.)].
- Нойoux C., Forget P., Piette C. et al. Paravertebral Burkitt's lymphoma in a child. An unusual presentation. *Case Rep Med* 2012;2012:891714.
- Fisher J.P., Tweddle D.A. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):207–15.
- Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. Т. 2. Пер. с англ. под ред. акад. РАМН, д.м.н. А.А. Скоромца. М.: Бином, 2013. С. 601–2. [Aicardi J. Nervous system diseases of children. Vol. 2. Translation from English under the rev. of acad. of the RAMS, MD A.A. Skoromets. Moscow: Binom, 2013. Pp. 601–2. (In Russ.)].
- Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. М.: Медпресс-информ, 2009. С. 78. [Triumfov V.A. Topical Diagnostics of the nervous system diseases. Moscow: Medpress-Infom, 2009. P. 78. (In Russ.)].
- Петрухин А.С. Опухоли спинного мозга. В кн.: Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 391. [Petrukhin A.S. Spine tumors. In: Pediatric neurology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. P. 391. (In Russ.)].
- Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 684. [Golubev V.L., Wein A.M. Neurological syndromes. Moscow: Medpress-Infom, 2002. P. 684. (In Russ.)].
- Angelini P., Plantaz D., De Bernardi B. et al. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(3):473–80.
- De Bernardi B., Qaglietta L., Haupt R. et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infants. The AIEOP Experiences. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1369–75.
- Plantaz D., Rubie H., Michon J. et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients – results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996;78(2):311–9.
- Pollono D., Tomarchia S., Drut R. et al. Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(6):457–66.

## ОТ РЕДАКЦИИ



### Уважаемые коллеги!

На страницах нашего журнала мы начинаем публиковать серию статей, посвященных диспансерному наблюдению за пациентами с солидными злокачественными новообразованиями.

Следует отметить, что в настоящее время к проблеме диспансерного наблюдения приковано большое внимание медицинской общественности. С одной стороны, это обусловлено улучшением результатов терапии и увеличением числа пациентов, требующих длительного мониторинга, и, следовательно, необходимостью разработки четких рекомендаций по их ведению. С другой – пониманием того, что многие методы, являющиеся рутинными в программах диспансерного наблюдения, такие как компьютерная томография, могут при частом применении представлять потенциальную угрозу для пациента. В связи с этим на современном этапе развития медицины критически важным представляется накопление информации о биологических свойствах опухоли, сроках и локализации развития рецидивов и о чувствительности и специфичности различных методик, используемых для мониторинга рецидива, с целью разработки рекомендаций по диспансерному наблюдению, основанных на принципах доказательной медицины.

В данной статье коллектив авторов двух федеральных научных центров представил основные аспекты диспансерного наблюдения за пациентами с гепатобластомой. В основе данных рекомендаций лежат как рекомендации международной группы по изучению опухолей печени (Childhood Liver Tumors Strategy Group – SIOPEL), так и собственный опыт. Особенностью данных рекомендаций является ограниченное использование анатомической визуализации, в частности компьютерной томографии, и, как следствие, значительное снижение лучевой нагрузки на пациентов, находящихся на этапах диспансерного наблюдения.

Следует отметить, что подход, основанный на отказе от программ мониторинга с частым использованием анатомической визуализации, является достаточно новым для нашей страны. Авторы не претендуют на разработку национальных рекомендаций, которые будут внедрены в практику здравоохранения во всех субъектах РФ, но хотят представить свое видение проблемы через призму международного опыта, накопленного на протяжении нескольких десятилетий.

Так как в разных регионах РФ уровень подготовки специалистов и качество выполняемых визуализационных методов исследования могут различаться, мы выносим представленные подходы к наблюдению на обсуждение широкой аудитории.

Редакционная коллегия журнала приглашает всех специалистов, вовлеченных в программы мониторинга за детьми, перенесшими злокачественные новообразования, к открытой дискуссии на страницах нашего журнала. Нам будет важно услышать Ваше мнение о возможности минимизации использования компьютерной и магнитно-резонансной томографии в качестве рутинного метода мониторинга при гепатобластоме. Вы можете направлять в адрес редакции журнала как Ваши комментарии, так и обобщения собственного опыта мониторинга за пациентами с рассматриваемой патологией.



## Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой

Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, А.В. Филин<sup>2</sup>, Р.А. Моисеенко<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>,  
Е.В. Феоктистова<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва; 119991, Россия, ГСП-1, Москва, Абрикосовский пер., 2

Контакты: Денис Юрьевич Качанов [clinoncology@gmail.com](mailto:clinoncology@gmail.com)

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени составляют 1,3 % в структуре заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет. Наиболее часто встречающимся ЗНО печени у детей является гепатобластома. Показатель заболеваемости гепатобластомой составляет 0,1 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет. Основу стратегии терапии пациентов с гепатобластомой составляет риск-адаптированный подход, включающий оценку таких факторов, как стадия заболевания по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease – распространение опухоли перед лечением) и уровень альфа-фетопротейна (АФП). В своей практике мы используем протоколы Международной группы по изучению опухолей печени у детей (Childhood Liver Tumors Strategy Group – SIOPEL). В соответствии с рекомендациями группы SIOPEL пациенты с гепатобластомой стратифицируются в группу низкого риска и группу высокого риска. Больные группы низкого риска получают терапию с использованием цисплатина (суммарно 6 введений). Пациенты с гепатобластомой группы высокого риска получают терапию с использованием цисплатина, карбоплатина и доксорубицина. Необходимо отметить, что гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Повышение уровня АФП при гепатобластоме в дебюте заболевания отмечается в 90 % случаев. АФП является как диагностическим маркером при гепатобластоме, так и маркером ответа на проводимую терапию. Оценка уровня АФП используется для выявления рецидивов заболевания при динамическом наблюдении пациентов, окончивших курс специфической терапии. Возможность использовать уровни АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, используемых в программах катamnестического наблюдения. Целый ряд проведенных международных исследований показал увеличение риска развития ЗНО, связанных с излучением, полученным при проведении рентгенографии и компьютерной томографии. Таким образом, при составлении протоколов наблюдения (визуализации) за больными, окончившими лечение по поводу ЗНО, необходимо учитывать все возможные риски, включающие как риск развития рецидива опухоли, так и риск развития тяжелых отдаленных последствий, в том числе обусловленных избыточными визуализационными исследованиями. В своей статье мы представили протокол наблюдения за больными гепатобластомой, окончившими специфическую терапию, в том числе за пациентами, перенесшими трансплантацию печени. Данный протокол основывается на рекомендациях группы SIOPEL. В качестве методов контроля рецидива заболевания используется определение уровня АФП в крови у пациентов с гепатобластомой, проведение рентгенографии органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, как основных визуализационных методов. Кроме того, при проведении диспансерного наблюдения за детьми и подростками, перенесшими ЗНО, важным является мониторингирование и раннее выявление отдаленных эффектов лечения. В статье освещены проблемы органной токсичности, обусловленной химиопрепаратами, входящими в схемы лечения пациентов с гепатобластомой. Учитывая спектр этих химиопрепаратов, важным является отслеживание таких побочных эффектов, как нефротоксичность, ототоксичность и кардиотоксичность, требующих длительного наблюдения. Объем обследования и кратность наблюдения представлены в виде таблиц для пациентов группы низкого и высокого риска и отдельно для пациентов, перенесших трансплантацию печени.

**Ключевые слова:** гепатобластома, дети, злокачественные новообразования, стадия по PRETEXT, альфа-фетопротейн, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика, химиотерапия, диспансерное наблюдение, поздние эффекты терапии, кардиотоксичность, ототоксичность, нефротоксичность, трансплантация печени

### Long-term Follow Up of Patients with Hepatoblastoma

D. Yu. Kachanov<sup>1</sup>, T. V. Shamanskaya<sup>1</sup>, A. V. Filin<sup>2</sup>, R. A. Moiseenko<sup>1</sup>, G. V. Tereshchenko<sup>1</sup>,  
E. V. Feoktistova<sup>1</sup>, G. A. Novichkova<sup>1</sup>, S. R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>B. V. Petrovskiy Russian Surgical Research Center, Moscow; 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, GSP-1, Russia, 119991

Malignant neoplasms of the liver comprise 1.3 % in the structure of malignant neoplasms of children at the age of 0 to 14 y. o. The most frequently met malignant neoplasms of the liver of children are hepatoblastomas. The morbidity rate of hepatoblastomas comprises 0.1 per 100 thousand of children's population at the age of 0 to 14 years old. The basis of therapeutic strategy of patients with hepatoblastomas is the risk-adapted approach that includes the assessment of such factors, such as the stage of disease under the PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) system and the level of alpha-fetoprotein (AFP). We use protocols of the International Childhood Liver Tumors Strategy Group

(SIOPEL) in our practice. In accordance with recommendations of the SIOPEL group, patients with hepatoblastomas are stratified into the low risk group and high risk group. Patients in the low risk group receive therapy with the use of cisplatin (totally, 6 injections). Patients with hepatoblastomas in the high risk group receive therapy with the use of cisplatin, carboplatin, and doxorubicin. It must be noted that hepatoblastomas, unlike many types of malignant neoplasms of children, produce AFP and is attributed to "secreting" tumors. Increasing of the AFP level with hepatoblastomas during the onset of the disease is marked in 90 % of cases. AFP is both a diagnostics marker with hepatoblastomas and a marker of response to the therapy performed. Assessment of the AFP level is used for revealing of disease recurrences with dynamic observation of the patients that have completed the specific therapy. The possibility of using AFP level for early revealing of disease recurrences allows significantly decreasing of the number of imaging studies used in programs of follow-up observation, unlike other, "non-secreting" types of malignant neoplasms of childhood. A whole number of performed international studies demonstrated increasing of the risk of development of malignant neoplasms associated with the radiation received in the course of X-ray diagnostics and computed tomography. Thus, in the course of making up the protocols of observation (imaging) of the patients that have completed the treatment associated with malignant neoplasms, it is necessary to take into consideration all possible risks that include both risks of development of tumor recurrences and the risk of development of severe late consequences including those caused with excessive imaging studies. In our article, we have provided the protocol of observation of patients with hepatoblastomas that have completed the specific therapy including the patients that have undergone transplantation of the liver. This protocol is based upon recommendations of the SIOPEL group. Determination of the AFP level in blood of patients with hepatoblastomas, X-ray diagnostics of the chest organs, and ultrasonic study of the abdominal organs are the major imaging methods used for controlling of disease recurrences. Besides, monitoring and early revealing of late effects of treatment are important in the course of clinical examination of children and adolescents after malignant neoplasms. The article reviews the problems of organ toxicity caused with chemotherapy included into the schemes of treatment of patients with hepatoblastomas. Taking into consideration the specter of these chemical drugs, an important factor is monitoring of such side effects as nephrotoxicity, ototoxicity, and cardiac toxicity that require long-term observation. The volume of examination and resolution of examination is represented in the form of tables for patients of groups of low and high risk, and separately for the patients after the liver transplantation.

**Key words:** hepatoblastoma, children, malignant neoplasms, stage under PRETEXT, alpha-fetoprotein, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonic diagnosis, chemotherapy, clinical examination, late effects of therapy, cardiotoxicity, ototoxicity, nephrotoxicity, liver transplantation

### Актуальность

В мировом научном сообществе **протокол** — это документ, который описывает цели, методологию и организацию того или иного исследования. В медицине применение клинических протоколов позволяет оптимизировать и стандартизировать лечение заболеваний как в разных лечебных учреждениях, так и в разных странах. При этом, как правило, протокол построен на результатах серьезных клинических исследований и является обобщением текущих знаний о заболевании с позиций доказательной медицины.

В протоколах по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) одна из завершающих частей посвящена динамическому наблюдению за пациентами, окончившими этап основного лечения. Эта немаловажная часть протокола помогает врачам-онкологам, врачам общего звена (педиатрам/терапевтам) иметь перед собой четкий план ведения пациента в течение, как правило, 5 лет от момента окончания специального лечения. Данный раздел протокола включает в себя набор основных клинически обоснованных диагностических процедур в соответствии с диагнозом больного и четко обозначенные декретированные сроки для их проведения.

Стандартизация подходов к диспансерному наблюдению позволяет не только своевременно выявить рецидив заболевания, не прибегая к излишним диагностическим процедурам, но и отследить развитие отдаленных побочных эффектов, связанных с прове-

дением химиолучевого и другого специального лечения, и таким образом улучшить качество оказываемой помощи пациенту с онкологическим заболеванием.

При выборе объема и методик обследования пациента, особенно если это касается таких визуализационных методов исследования, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография, стоимость и безопасность должны быть уравновешены с полнотой и достоверностью получаемой информации, что согласуется с порядком оказания медицинских услуг в РФ согласно ст. 36 ФЗ № 323 от 21.11.2011 г. «Об охране здоровья граждан».

При выборе объема обследования необходимо учитывать такие параметры, как частота локального или метастатического рецидива, зоны метастазирования при том или ином виде онкологического заболевания. Протокол обследования должен основываться на знании кинетики опухолевого роста и эффективности результатов проводимой терапии, а также обозначать те методы обследования, которые помогут наиболее точно и безопасно для пациента получить всю необходимую для врача информацию. Все протоколы визуализации должны включать анализ дозы радиации, которую получит обследуемый за определенный промежуток времени. В то же время немаловажное значение, особенно в сегодняшних условиях, имеет стоимость исследований.

Настоящая статья посвящена диспансерному наблюдению за пациентами, окончившими специфическое лечение по поводу такого ЗНО печени, как **гепатобластома**.

**Технологии диагностики,  
лечения и наблюдения при гепатобластоме**

ЗНО печени составляют 1,3 % в структуре заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет [1]. Наиболее частыми ЗНО печени у детей являются гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак и эмбриональная саркома. На долю гепатобластомы приходится более 80 % случаев в группе детей до 3 лет. Показатель заболеваемости составляет 0,1 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет [1].

В настоящее время в мире существует несколько исследовательских групп, разработавших и внедривших в клиническую практику протоколы терапии пациентов с гепатобластомой. В нашей практике мы используем протоколы Международной группы по изучению опухолей печени у детей (Childhood Liver Tumors Strategy Group – SIOPEL). Группа SIOPEL в течение последних 20 лет провела целую серию клинических исследований, направленных на оптимизацию терапии пациентов с первичными ЗНО печени, включая гепатобластому и гепатоцеллюлярную карциному [2]. Полученные данные позволили сформулировать подходы к терапии пациентов с гепатобластомой [3]. Основу стратегии терапии больных гепатобластомой составляет риск-адаптированный подход, включающий оценку таких факторов, как стадия заболевания по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease – распространение опухоли перед лечением) и уровень альфа-фетопротеина (АФП) [4].

В соответствии с рекомендациями группы SIOPEL пациенты с гепатобластомой стратифицируются в группу низкого риска и группу высокого риска [4].

Пациенты с гепатобластомой, отвечающие хотя бы одному из нижеперечисленных критериев, считаются больными группы высокого риска:

- уровень АФП < 100 мкг/л;
- опухоль, распространяющаяся во все 4 сектора печени – PRETEXT IV;
- любая стадия по PRETEXT и наличие или внепеченочного распространения (критерии E, H, N, M), или значительного вовлечения магистральных сосудов (критерии V, P).

*Критерии распространения опухоли за пределы печени:*

- E1 – внепеченочное распространение опухоли;
- H1 – разрыв опухоли;
- N1–2 – метастазы в лимфатические узлы;
- M1 – наличие отдаленных метастазов.

*Критерии вовлечения магистральных сосудов:*

- V3 – вовлечение опухолью нижней полой вены и/или трех печеночных вен;
- P2 – вовлечение опухолью двух ветвей воротной вены или основного ствола воротной вены.

Все остальные пациенты, не соответствующие критериям включения в группу высокого риска, стратифицируются в группу низкого риска.

В рамках рекомендаций группы SIOPEL пациентам с гепатобластомой группы низкого риска проводится терапия с использованием цисплатина (суммарно 6 введений) [3, 5]. Необходимо отметить, что результаты рандомизированного исследования SIOPEL-3 показали равную эффективность терапии цисплатином и терапии по схеме PLADO (цисплатин, доксорубицин) [5]. Результаты данного исследования послужили основой для значительной деэскалации терапии в данной группе пациентов и исключения из протокола терапии кардиотоксичного препарата доксорубицина. Вероятность 3-летней бессобытийной выживаемости в данной группе составляет 83 % [5].

Пациенты с гепатобластомой группы высокого риска получают терапию с использованием цисплатина, карбоплатина и доксорубицина [3]. В настоящее время в рамках рекомендаций группы SIOPEL для больных группы высокого риска без наличия отдаленных метастазов и низкого уровня АФП рекомендуется терапия в рамках протокола SIOPEL-3 HR – курсы super PLADO [6], для пациентов с наличием отдаленных метастазов и низким инициальным уровнем АФП – терапия по протоколу SIOPEL-4 [7]. Вероятность 3-летней бессобытийной выживаемости при использовании интенсивной полихимиотерапии составляет 65–73 % [6, 7]. Кумулятивные дозы препаратов в рамках рекомендуемых протоколов терапии представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Кумулятивные дозы химиопрепаратов в протоколе SIOPEL в зависимости от группы риска

Группа риска	Протокол терапии	Цитостатические препараты, мг/м <sup>2</sup>		
		цисплатин	карбоплатин	доксорубицин
Низкий	SIOPEL-3 SR	480	–	–
Высокий	SIOPEL-3 HR	400	2500	300
	SIOPEL-4	570	1000–1500	300–330

Следует отметить, что хирургическое лечение является неотъемлемой частью комбинированной терапии, направленной на излечение пациента. Объем хирургических вмешательств определяется стадией заболевания по PRETEXT и может включать как анатомические резекции печени, так и трансплантацию печени у ряда пациентов.

В зависимости от группы риска прогноз по развитию рецидива или отдаленных последствий химиотерапии будет отличаться, что в свою очередь будет влиять на объем диспансерного наблюдения.

Прежде чем перейти к обсуждению вопросов диспансерного наблюдения, необходимо охарактеризовать частоту и локализацию рецидивов у пациентов с гепато-

бластомой. Следует отметить, что ситуации, связанные с персистенцией очаговых изменений после окончания специального лечения, или отсутствие нормализации уровня АФП следует трактовать как прогрессирование заболевания. План наблюдения за такими пациентами определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Частота рецидивов у пациентов с локализованными формами заболевания составляет 7 % и возрастает до 13,6 % у больных с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза [8]. Медиана времени от момента постановки диагноза до констатации рецидива составила 12 мес (разброс — 4–115 мес). Рецидив характеризовался как местный в 36 %, системный — в 55 % и комбинированный — в 9 % случаев. Поздние рецидивы (> 3 лет от момента постановки диагноза) были выявлены только у 6 (10 %) из 59 пациентов. Необходимо подчеркнуть, что частота рецидивов у больных, перенесших трансплантацию печени, выше и составляет 21 % (11 из 53) [8].

Необходимо отметить, что гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Повышение уровня АФП при гепатобластоме в дебюте заболевания отмечается в 90 % случаев [9]. АФП является как диагностическим маркером при гепатобластоме, так и маркером ответа на проводимую терапию. Оценка уровня АФП используется для выявления рецидивов заболевания при динамическом наблюдении пациентов, окончивших курс специфической терапии. Возможность использовать уровни АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, используемых в программах катamnестического наблюдения.

Следует особо подчеркнуть, что в последние годы проблема необоснованно частого использования визуализационных методик, таких как КТ и МРТ, при динамическом наблюдении за пациентами со ЗНО широко обсуждается детскими онкологами и рентгенологами [10, 11].

После завершения терапии дети с гепатобластомой часто подвергаются повторным, зачастую необоснованным обследованиям, в частности проведению КТ, для обнаружения рецидива опухоли [12]. Однако, учитывая низкую вероятность развития рецидива (11 % пациентов, которые достигли полной ремиссии), высокую стоимость визуализационных исследований и повышенный риск развития вторых злокачественных опухолей, индуцированных радиацией от проведенных исследований (рентгенография и томография), оптимизация протоколов динамического наблюдения за пациентами с гепатобластомой является актуальной проблемой [8].

Целый ряд проведенных исследований показал увеличение риска развития ЗНО, связанных с излучением, полученным при проведении рентгенографии и КТ.

M.S. Pearce et al. показали увеличение риска развития лейкоза и опухолей головного мозга у детей, которым проводилась КТ, при получении суммарных доз излучения более 50 мГр [13]. J.D. Voice et al. в своей работе доказали увеличение риска развития рака молочной железы у пациентов с туберкулезом. Риск развития рака находился в прямой взаимосвязи с дозой облучения, которую получили больные за все время проведенных исследований [14].

Кроме того, необходимо учитывать, что дети обладают большей радиочувствительностью, чем взрослое население, и, кроме того, они имеют большую продолжительность предстоящей жизни и, следовательно, более длительный период времени, за который возможно развитие радиационно-индуцированных ЗНО. Так, при проведении КТ органов брюшной полости с болюсным введением контрастного вещества дети могут получить лучевую нагрузку в дозе до 20 мГр, в то время как взрослые — только 10 мГр [15].

Таким образом, при составлении протоколов наблюдения (визуализации) необходимо учитывать все возможные риски, включающие как риск развития рецидива опухоли, так и риск развития тяжелых отдаленных последствий, в том числе обусловленных избыточными визуализационными исследованиями.

Учитывая низкую вероятность развития рецидивов гепатобластомы после 30 мес от момента окончания терапии, исследователи из Детской онкологической группы в США рекомендуют с целью уменьшения лучевой нагрузки на пациентов для контроля за рецидивом заболевания выполнять определение уровня АФП, ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгенографию грудной клетки, а не КТ и МРТ [12]. Тем не менее данный подход, по мнению ряда авторов, требует пересмотра в сторону уменьшения числа проводимых визуализационных методик, в первую очередь КТ [16].

Так Y. Rojas et al. [16] показали, что рецидивы инициально АФП-положительных гепатобластом достаточно хорошо регистрируются путем оценки уровня АФП. Это, в свою очередь, позволяет избежать ненужной дополнительной лучевой нагрузки от проводимых визуализационных методик. В этом исследовании рецидивы развились у 5 из 26 пациентов. Все рецидивы заболевания сопровождались повышением уровня АФП. Было выявлено только 2 ложно-АФП-положительных исследования, подозрительных на рецидив заболевания, против 15 ложноположительных визуализационных исследований [16].

Исследование группы SIOPEL показало, что рецидивы были выявлены у 59 из 695 пациентов с гепатобластомой. Рецидивы без повышения уровня АФП были диагностированы только в 9 (15 %) случаях. Тем не менее углубленный анализ этих случаев показал, что у 2 пациентов при последующих определениях было отмечено повышение уровня АФП, а у 2 других

больных уровень АФП был в пределах нормальных значений на момент постановки диагноза. Таким образом, частота развития рецидива без повышения АФП составила 8,4 % всех случаев рецидива заболевания. После проведения анализа всех пациентов, получавших терапию, достигших первой ремиссии и мониторируемых с целью выявления рецидива, АФП-негативный рецидив был диагностирован только в 0,9 % случаев [8]. Другими словами, необходимо проведение повторных визуализационных исследований 100 пациентам для того, чтобы выявить рецидив у 1 больного [16].

На основании этих работ авторы пришли к выводу, что определение уровня АФП в сыворотке крови больных, окончивших терапию по поводу гепатобластомы, может являться приоритетным методом наблюдения за данной группой пациентов и выявления рецидива заболевания. Исключение составляют дети, имеющие высокий риск развития рецидива заболевания, а именно дети старшего возраста, пациенты с низким уровнем АФП в дебюте заболевания, больные с мелкоклеточным недифференцированным вариантом гепатобластомы, а также пациенты, получающие деэскалационную терапию.

Рекомендации группы SIOPEL, которые мы используем для проведения мониторинга за пациентами, завершившими специальное лечение, основаны на вышеуказанной концепции. В качестве методов визуализации у пациентов с гепатобластомой рекомендации предполагают использование рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

Следует подчеркнуть, что специалист ультразвуковой диагностики (УЗД), осуществляющий наблюдение за детьми со ЗНО печени в катмнезе, должен быть

знаком с данными предоперационного лучевого (КТ) обследования и протоколом оперативного вмешательства. Использование системы PRETEXT позволяет передавать информацию о пациенте при перемене лечебного учреждения на этапах лечения с максимальной полнотой и объективностью.

Доктор УЗД должен иметь опыт работы с пациентами с патологией органов гепатобилиарной зоны хирургического или онкологического профиля.

УЗИ необходимо проводить только на аппаратах экспертного класса и ориентироваться на массо-ростовые показатели пациента, с использованием линейных датчиков с частотой не менее 7 МГц для осмотра паренхимы печени, что значительно повышает разрешающую способность и чувствительность метода. Использование высокочастотных датчиков оправданно у большинства детей в возрасте до 12 лет.

Схема наблюдения за пациентами зависит от группы риска, в которую инициально стратифицирован пациент, и представлена в табл. 2 и 3.

МРТ является более чувствительным методом, при котором патологический участок, локализованный в печени, виден при нативном исследовании. Проведение МРТ с введением контрастного вещества позволяет, как правило, дать четкий ответ о характере патологического образования. Для выявления метастатического рецидива в легких следует отдавать предпочтение проведению КТ органов грудной клетки.

#### Мониторинг пациентов, перенесших трансплантацию печени

Отдельного внимания заслуживают пациенты, перенесшие трансплантацию печени (табл. 4). После вы-

**Таблица 2.** Комплексный клиничко-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска, окончивших курс специфической терапии (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL-3)

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Общий анализ крови, общий анализ мочи	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Уровень АФП	1 раз в месяц в первые 6 мес, далее 1 раз в 2 мес (суммарно 9 раз)	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+ креатинин, Mg, Ca)	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки)	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

**Таблица 3.** Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы высокого риска, окончивших курс специфической терапии (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL-4)

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Общий анализ крови, общий анализ мочи	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Уровень АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+ креатинин, Mg, Ca)	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Клиренс креатинина	1 раз в год	При уровне < 80 мл/мин/1,72 м <sup>2</sup> площади поверхности тела ежегодно			
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки)	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Эхокардиография (ЭхоКГ)	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

поски пациента из трансплантационного центра основная ответственность за контроль над состоянием его здоровья ложится на специалистов медицинских учреждений по месту жительства. Для организации объективного и информативного мониторинга медицинским работникам следует понимать основные принципы ведения посттрансплантационного периода. В этой связи следует выделить 3 основные составляющие диспансерного наблюдения:

- 1) контроль функции печеночного трансплантата;
- 2) контроль «безрецидивного» статуса пациента;
- 3) контроль осложнений, связанных с проведенным химиотерапевтическим лечением и пожизненной иммуносупрессией.

Все 3 составляющие предполагают регулярное проведение комплексного обследования пациента.

Важно понимать и помнить, что иммуносупрессивная терапия является неотъемлемой составляющей трансплантации органов. Ее всегда следует рассматривать с двух позиций. Первая и основополагающая созидательная роль — защита трансплантата от иммунологического конфликта в системе трансплантат — реципиент. Обратная сторона медали — роль деструктивная, сопряженная с серьезными побочными эффектами длительного, фактически пожизненного приема иммунодепрессантов. Наиболее значимыми из числа побочных эффектов являются:

- повышенный риск развития инфекционных осложнений;
- артериальная гипертензия;
- нефротоксичность;
- нейротоксичность;

- атерогенность;
- диабетогенность;
- онкогенность.

В ходе наблюдения за пациентом всегда необходимо помнить о взаимодействии лекарственных средств и в строгом порядке учитывать потенциальные риски таких взаимодействий при изменении ранее прописанных лекарственных протоколов и назначении новых лекарственных средств.

С учетом мирового опыта и ретроспективного анализа результатов наблюдения за пациентами, которым были выполнены резекции и трансплантации печени в Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского (40 пациентов, включая 6 трансплантаций от живых родственных доноров), нам представляется важным определить следующие положения диспансерного наблюдения для пациентов после трансплантации.

1. На фоне проводимой иммуносупрессии, минимизация которой в большинстве наблюдений возможна лишь к 6–12 мес после трансплантации, все пациенты после трансплантации должны рассматриваться как группа высокого риска; необходимо включение рутинного использования КТ/МРТ даже при отсутствии повышения уровня АФП.

2. Режимы и протоколы проведения контрольных УЗИ и радиологических исследований координируются со специалистами онкологического и трансплантационного центров, где пациент проходил первичное лечение. Оптимальным является проведение квалификационных циклов в указанных центрах специалистами (педиатр, детский онколог, специалисты

**Таблица 4.** Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой после трансплантации печени (при неосложненном течении), окончивших курс специфической терапии

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в месяц	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в год
Мониторинг артериального давления	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
Общий анализ крови, общий анализ мочи	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Биохимический анализ крови*	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Коагулограмма (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбoplastинное время, фибриноген, международное нормализованное отношение)	1 раз в 4 мес	1 раз в 4 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Уровень АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Концентрация ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин А)	1 раз в месяц	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Вирусологическое исследование крови: цитомегаловирус; вирус герпеса I, II, VI типов; вирус Эпштейна–Барр	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки (при наличии инициальных метастазов в легких) (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки)	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
Электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Абдоминальное УЗИ** (В-сканирование, цветное доплеровское картирование, спектральное доплеровское исследование)	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
МРТ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	По показаниям	По показаниям
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Электроэнцефалография, консультация невролога	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Консультация стоматолога, санация ротовой полости	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	Не реже 1 раза в год
Консультация офтальмолога (глазные среды, глазное дно)	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	Не реже 1 раза в год

**Примечание.** \* Необходимо проведение расширенного биохимического исследования крови: общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, альбумин, мочевины, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, амилаза, липидный профиль, мочевины, электролиты сыворотки крови (калий, натрий, кальций, магний), гликозилированный гемоглобин, сывороточное железо, насыщение трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки.

\*\* Протокол УЗИ см. в Приложении.

УЗД и КТ/МРТ), осуществляющими диспансерное наблюдение по месту жительства.

Детальная схема динамического наблюдения за реципиентами трансплантации печени представлена в табл. 4.

#### Мониторинг органной токсичности

По мере увеличения популяции лиц, излеченных от ЗНО детского возраста, начали накапливаться данные об отдаленных эффектах проводимой терапии. Отдаленные последствия терапии напрямую связаны

с видом противоопухолевого лечения, которое получал пациент. В настоящее время убедительно показано, что, несмотря на излечение от опухолевого процесса, дети и подростки, перенесшие лечение по поводу злокачественной опухоли, могут иметь целый спектр медицинских и социальных проблем, включающих риск ранней смерти, возможность развития вторых злокачественных опухолей, дисфункцию внутренних органов, задержку роста и развития, нарушения интеллекта, проблемы социальной адаптации, снижение качества жизни [17].

Эти данные указывают на необходимость длительного, возможно пожизненного наблюдения за данной группой больных с целью раннего выявления отдаленных последствий терапии. При этом необходимо подчеркнуть важность взаимодействия детского онколога, педиатра и самого больного. Помимо информации, которую предоставляет детский онколог, касающейся аспектов противоопухолевой терапии (вид лечения, сроки проведения, дозы химиопрепаратов, лучевой терапии), важным является информирование пациента о риске развития отдаленных последствий лечения. Специальные опросы, проведенные среди лиц, излеченных от злокачественной опухоли в детском возрасте, показали, что даже в странах с хорошо налаженной системой мониторинга только 72 % опрошенных больных могли указать свой точный диагноз, 70 % помнили зоны, на которые проводилась лучевая терапия [18]. Помимо пациента важным представляется информирование врачей-педиатров и узких специалистов о возможности развития тех или иных отдаленных эффектов терапии. И тут важным связующим звеном между

врачами разных специальностей выступает детский онколог. Именно он, имеющий полное представление обо всех препаратах и дозах, которые больной получил за время специфического лечения, вовремя может назначить адекватное обследование и отправить к узким специалистам пациента, перенесшего ЗНО.

При проведении диспансерного наблюдения за здоровыми детьми и подростками, перенесшими ЗНО, важным является мониторинг и раннее выявление отдаленных эффектов лечения. Частота осмотров и число специалистов, которые должны проводить диспансеризацию детей, зависят от целого ряда факторов, включающих наличие или отсутствие у больного генетических синдромов и сопутствующих заболеваний, гистологический вариант опухоли, виды специального лечения, которые проводились по поводу ЗНО, наличие осложнений в ходе лечения.

Учитывая спектр химиопрепаратов, включенных в схемы лечения гепатобластомы в рамках протокола SIOPEL, важным является отслеживание таких побочных эффектов, как нефротоксичность, ототоксичность и кардиотоксичность, требующих длительного наблюдения (табл. 5). Информация по мониторингу органной токсичности адаптирована из рекомендаций Детской онкологической группы в США [19].

#### Кардиотоксичность

Важным является сбор анамнеза с целью выявления симптомов сердечной недостаточности, таких как повышенная утомляемость при физических нагрузках, одышка, сердцебиение, боли в груди. У детей могут превалировать не сердечные симптомы, а жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Рекомендуется проведение ЭКГ перед началом диспансерного наблюдения с целью возможности сравнения результатов при возникновении патологии в дальнейшем. При наличии патологии на ЭКГ дальнейшую частоту проведения этого исследования определяет кардиолог.

Базисным методом скрининга является проведение ЭхоКГ, позволяющей выявить снижение фракции выброса. Частота проведения ЭхоКГ зависит от суммарных доз лучевой терапии и кумулятивной дозы антрациклинов.

Всем больным, которые получали потенциально кардиотоксичную терапию, показано соблюдение диетических рекомендаций, регулярные физические упражнения (не менее 30 мин каждый день), отказ от курения.

#### Ототоксичность

Основными факторами риска развития ототоксичности являются ранний возраст (< 4 лет) на момент проведения терапии, высокие кумулятивные и курсовые дозы цисплатина (кумулятивная доза > 360 мг/м<sup>2</sup>), сочетанное использование лучевой терапии и циспла-

Таблица 5. Отдаленные побочные эффекты химиотерапевтических препаратов, применяющихся при лечении гепатобластомы

Химиотерапевтический агент	Виды токсичности	Клинические проявления
Цисплатин Карбоплатин	Ототоксичность	Нейросенсорная тугоухость Тиннитус (шум в ушах) Головокружения
Цисплатин Карбоплатин	Нефротоксичность	Хроническая почечная недостаточность Гипертензия Гломерулярные нарушения Канальцевые повреждения
Доксорубин	Кардиотоксичность	Кардиомиопатия Аритмия Фиброз перикарда Инфаркт миокарда Патология клапанов сердца Атеросклероз коронарных артерий
Цисплатин Карбоплатин Доксорубин	Вторичные опухоли	



тина, особенно после курса лучевой терапии. Важную роль в формировании тугоухости играет одновременное применение цисплатина и других ототоксичных препаратов, таких как аминогликозиды и петлевые диуретики.

Диспансерное наблюдение пациентов из группы риска по развитию тугоухости включает ежегодный осмотр ЛОР-врача.

В процессе сбора анамнеза необходимо обращать внимание на жалобы на снижение слуха, шум в ушах, головокружения. Ежегодно проводится отоскопия, оценка слуха.

Перед началом диспансерного наблюдения всем больным из группы риска показано проведение тональной аудиограммы или акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). В случае выявления изменений необходимо выполнение одной из данных методик ежегодно. Кроме того, проведение тональной аудиограммы или АСВП показано всем пациентам при выявлении тугоухости в процессе диспансеризации.

### Нефротоксичность

Нефротоксичность может манифестировать острой необратимой почечной недостаточностью, медленно прогрессирующей почечной недостаточностью или специфическими нарушениями тубулярного аппарата почек. Клиническими проявлениями повреждения почек служат гипертензия, протеинурия или различной степени выраженности почечная недостаточность.

Скрининг асимптоматических больных из группы риска по развитию нефротоксичности включает измерение артериального давления, общий анализ мочи и определение биохимических показателей крови (кальций, магний, фосфор, мочевины, креатинин). В дальнейшем при отсутствии изменений ежегодно измеряется артериальное давление, исследуется общий анализ мочи. Ранним симптомом повреждения почек является протеинурия. В случае выявления артериальной гипертензии, протеинурии, почечной недостаточности больной направляется к нефрологу.

### Диспансерное наблюдение

1. Врачебный контроль — педиатр, детский онколог, узкие специалисты (невролог, кардиолог, ЛОР, стоматолог и др.).

2. Объем и кратность обследования (см. табл. 2–4).

3. Вакцинация — разрешена в рамках национального календаря прививок после окончания специфического лечения через 6 мес — убитыми вакцинами, через 1 год — живыми (исключение составляют пациенты после трансплантации, у которых исключается вакцинация живыми вакцинами ввиду пожизненного приема иммуносупрессантов).

4. Группа здоровья — все больные со ЗНО распределяются по группам диспансерного учета в соответствии с «Инструкцией по ведению учета больных злокачественными новообразованиями» № 590 от 15.11.1986 г. Минздрава СССР.

5. Инвалидность — всем детям, страдающим ЗНО, показано оформление инвалидности с детства.

6. Отношение к организованным коллективам (детский сад, школа) — ребенок, перенесший лечение по поводу ЗНО, может посещать организованные детские коллективы после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания терапии и при условии отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Школьникам предоставляется дополнительный выходной день. Для пациентов после трансплантации следует рассматривать возможность домашнего обучения в течение первого года после трансплантации.

7. Физические нагрузки, занятия спортом, лечебная физическая культура (ЛФК) — детям после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания специфического лечения не противопоказаны занятия ЛФК с дозированными физическими нагрузками. Занятия в спортивных секциях разрешены не ранее чем через год после окончания специфического лечения при условии наличия стойкой ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Исключение составляют дети после тяжелых оргоуносящих операций, которым показано ограничение физической нагрузки.

8. Санаторно-курортное лечение, физиотерапия — детям, перенесшим лечение по поводу ЗНО, показано проведение санаторно-курортного лечения в специализированных учреждениях по окончании специфической терапии при условии наличия стойкой ремиссии заболевания. Противопоказаны резкая смена климата и инсоляции в течение всей жизни, проведение любых физиотерапевтических методов лечения.

9. Выбор профессии — не рекомендован выбор профессий, связанных с тяжелым физическим трудом, работой с токсическими веществами, на предприятиях с возможной лучевой нагрузкой.

10. Отношение к рождению детей — необходимо медико-генетическое консультирование. Для пациентов после трансплантации — консультация специалистов трансплантационного центра.

11. Показания для снятия с диспансерного учета — все дети, перенесшие онкологическое заболевание, наблюдаются детским онкологом до перехода во взрослую сеть.

Общественная палата создала горячую линию по вопросам доступности препаратов больным после трансплантации внутренних органов — тел. 8-800-700-8-800. Горячая линия работает по графику: пн–чт с 9:00 до 18:00, пт — с 9:00 до 17:00 по московскому времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bulterys M., Goodman M.T., Smith M.A. et al. Hepatic tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al.(eds.). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999.
2. Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials – clinical lessons learnt. Front Biosci(Elite Ed) 2012;4:470–9.
3. <http://www.siope.org/Access> 04.11.2014/.
4. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P. et al.; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37(2):123–32.
5. Perilongo G., Maibach R., Shafford E. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361(17):1662–70.
6. Zsiros J., Maibach R., Shafford E. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2584–90.
7. Zsiros J., Brugieres L., Brock P. et al.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):834–42.
8. Semeraro M., Branchereau S., Maibach R. et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome – experience of the International Childhood Liver tumour Strategy Group(SIOPEL). *Eur J Cancer* 2013;49(9):915–22.
9. Meyers R.L. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16(3):195–203.
10. Rathore N., Eissa H.M., Margolin J.F. et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: are we over-scanning our patients? *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):415–23.
11. Dauer L.T., St Germain J., Meyers P.A. Let's image gently: reducing excessive reliance on CT scans. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):838; author reply 839–40.
12. McCarville M.B., Kao S.C. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(1):2–7.
13. Pierce D.A., Preston D.L. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154(2):178–86.
14. Matanoski G.M., Boice JD. Jr., Brown S.L. et al. Radiation exposure and cancer: case study. *Am J Epidemiol* 2001;154(12 Suppl):S91–8.
15. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277–84.
16. Rojas Y., Guillerman R.P., Zhang W. et al. Relapse surveillance in AFP-positive hepatoblastoma: re-evaluating the role of imaging. *Pediatr Radiol* 2014;44(10):1275–80.
17. Kurt B.A., Armstrong G.T., Cash D.K. et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr* 2008;152(4):458–66.
18. Kadan-Lottick N.S., Robison L.L., Gurney J.G. et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2002;287(14):1832–9.
19. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, Version 3.0. Arcadia, CA: Children's Oncology Group, 2008. Available on-line: [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org).

**Приложение**

1. Протокол абдоминального УЗИ после резекции или трансплантации фрагмента печени по поводу опухолевого поражения.

**1.1. Трансплантат или культя печени:**

- расположение;
- контуры;
- размеры: латеро-латеральный размер, продольный размер (по линии, где печень имеет наибольшие продольные размеры), объем (по формуле:  $3,14/6 \times$  латеро-латеральный размер  $\times$  передне-задний размер  $\times$  верхне-нижний размер);
- эхогенность: однородность, интенсивность;
- наличие очаговых изменений (подробное описание, включая цветовое и спектральное доплеровское исследование).

1.2. Внутри- и внепеченочные желчные протоки (диаметр, локализация, толщина стенок, характеристика внутреннего содержимого).

**1.3. Поджелудочная железа:**

- контуры;
- размеры;
- эхоструктура.

**1.4. Селезенка:**

- контуры;

– эхоструктура;

– размеры (размеры при косом сканировании по межреберью слева, площадь косого сечения).

**1.5. Почки:**

- контуры;
- эхоструктура;
- размеры.

1.6. Абдоминальные лимфатические узлы (в случае обнаружения – размеры, эхоструктура, локализация).

1.7. Скопления жидкости в брюшной и плевральных полостях (локализация, однородность, количество и т. д.).

**1.8. Внутри- и внепеченочные портальные вены:**

- проходимость, диаметр, правильность хода;
- ствол портальной вены (или область порто-портального анастомоза): диаметр (см), средняя скорость кровотока (ССК) (см/с), объемная скорость кровотока (ОСК) (мл/мин)  $[3,14 \times (\text{диаметр}/2)^2 \times \text{ССК} \times 60]$ .

1.9. Собственная печеночная артерия (или область артерио-артериального анастомоза): диаметр (см), ССК (см/с), PI (Pulsatility Index, индекс пульсации), RI (Resistivity Index, индекс сосудистого сопротивления), ОСК (мл/мин)  $[3,14 \times (\text{диаметр}/2)^2 \times \text{ССК} \times 60]$ .

1.10. Печеночная (-ые) вена (-ы): диаметр (см), проходимость, направление кровотока, форма кровотока (HV0, HV1, HV2).

**1.11. Нижняя полая вена:** диаметр (за печенью) (см), проходимость, направление кровотока.

**1.12. Брюшная аорта:** диаметр (см), проходимость.

**1.13. Дополнение** (любая дополнительная информация, которая не отражена в пунктах, отмеченных выше).

**2. Заключение:** УЗИ-признаки.

## Отделение онкогематологии Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя

**В.П. Усаченко, Ю.Е. Белкина, В.А. Филимоноква**

*Отделение онкогематологии Крымского республиканского учреждения «Детская клиническая больница»; 95034, Россия, Крым, Симферополь, ул. Титова, 77*

**Контакты:** haematolog@ya.ru

*В материале представлена информация об отделении онкогематологии КРУ «Детская клиническая больница», как об одном из лидирующих региональных центров детской гематологии-онкологии в Российской Федерации.*

*История отделения ведется с 1988 г., когда в составе Детской больницы г. Симферополя было открыто самостоятельное отделение, которое возглавил В.П. Усаченко. Отделение принимает участие в реализации различных протоколов химиотерапии в рамках международных исследовательских групп. История развития отделения связана с именами выдающихся западных ученых — Д. Пинкеля, Г. Шеллонга, А. Райтера и др. В 2014 г. отделение посетили премьер-министр РФ Д.А. Медведев и министр здравоохранения В.И. Скворцова.*

*В статье дана информация о коечности и врачебном составе отделения, численности взрослого и детского населения в Республике Крым, заболеваемости детскими гематологическими заболеваниями за последние годы.*

*Представлены данные по 5-летней безрецидивной выживаемости: острый лимфобластный лейкоз — 78 %, острый миелоидный лейкоз — 55 %, неходжкинские лимфомы — 78 %, лимфомы Ходжкина — 95 %. Дана информация о благотворительных организациях, оказывающих помощь отделению.*

**Ключевые слова:** региональный центр, региональное здравоохранение, гематология-онкология, дети, международная деятельность, межрегиональная деятельность, протоколы терапии, результаты лечения, Республика Крым, история развития

### Department of Oncohematology of the State Children's Clinical Hospital of Simferopol

*V.P. Usachenko, Yu.E. Belkina, V.A. Filimonenkova*

*Department of Oncohaematology of Crimean Republican Institution "Children's Clinical Hospital"; 77, Titova st., Simferopol, Crimea, Russia, 95034*

*This material submits information on Department of Oncologic Haematology of CRI "Children's Clinical Hospital" as one of the Russian leading regional centers majoring in children's haematology and oncology.*

*The history of the Department began in 1988, when a detached department was opened within Children's Hospital of Simferopol, managed by V.P. Usachenko. The Department contributed to implementation of various chemotherapy protocols within the cooperation between the international research groups. The history of Department development is remarkable by the names of western scientists — D. Pinkel, G. Shellong, A. Righter and others. In 2014 the Department was visited by the Prime-Minister of the Russian Federation D. Medvedev and Ministry of Health V.I. Skvortsova. The article sets out data on number of beds and medical staff of the Department, adult and children population in the Republic of Crimea, incidence of haematological diseases for the recent years.*

*It sets out details of 5-year relapse free survival for: acute lymphoblastic leukemia — 78 %, acute myeloleukemia — 55 %, non-Hodgkin's lymphoma — 78 %, Hodgkin's lymphoma — 95 % and gives an information on the charitable entities helping people.*

**Key words:** regional center, regional healthcare, haematology-oncology, children, international activities, interregional activities, therapy protocols, treatment results, Republic of Crimea, development history

#### Введение

В 2014 г. произошли глобальные изменения в судьбах Республики Крым и Российской Федерации (РФ). Благодаря этим событиям список центров детской гематологии-онкологии РФ пополнился центром детской онкогематологии, который располагается в г. Симферополе. О нем сегодня наш рассказ.

#### Историческая справка

Отделение, широко известное в Республике Крым и за ее пределами, начинало свою историю в конце 80-х годов XX века, когда 17 ноября 1988 г. оно впервые

открылось как самостоятельное подразделение в составе Республиканской детской больницы. Тогда, как и сегодня, отделение возглавлял Валентин Павлович Усаченко. Сейчас он заслуженный врач Республики Крым и Украины, лауреат множества премий, а тогда был обычным педиатром — и необычным человеком. Человеком, которому не все равно. Ситуация с лечением онкобольных детей в то время была очень сложной, большинство из них погибало. Чтобы как-то изменить расстановку сил на «поле боя» за жизнь маленьких пациентов, доктор В.П. Усаченко в 1990 г. отправился на стажировку в Германию, в г. Йена в клинику профес-



Коллектив врачей отделения онкогематологии – дружный и сплоченный

сора Цинтля. Вернувшись, он немедленно начал воплощать в жизнь увиденное и услышанное. И в 1991 г. в крымском отделении гематологии впервые не только в Крыму, но и на всей территории Украины ребенок с острым лимфобластным лейкозом был взят на программное лечение по протоколу BFM-90. Девочка выздоровела. Это была первая победа.

Детская гематология в то время еще стояла в самом начале сложного, но очень интересного пути. Впереди была работа по формированию протоколов лечения, созданию лейкоемической группы Украины, привлечению фондов и общественных организаций для помощи онкобольным детям.

В 1992 г. впервые в Украине при отделении онкогематологии была создана общественная организация «Родительская инициатива».

В 1993 г. отделение получило грант для онкогематологических больных от Иоханита-Унфаль-Гильфе (ФРГ) – один из шести для стран СНГ. Благодаря этим средствам в течение 10 лет отделение превратилось в одно из самых оснащенных на Украине и стало готово к проведению сложных химиотерапевтических программ. Неудивительно, что в 2000 г. Симферополь стал ведущим центром лечения неходжкинских лимфом у детей, а сам Валентин Павлович возглавил группу по их терапии. В последующие годы в рамках лейкоемической группы Украины отделение было принято ассоциированным, а затем действительным членом международной кооперативной группы ALLIC-BFM.

В 1993 г. по приглашению заведующего отделение посетил известный американский гематолог, профессор Дональд Пинкель. В этом же году по инициативе немецких ученых Понтера Шеллонга и Альфреда Райтера была создана лейкоемическая группа Украины, в нее тогда входило 5 отделений, одним из которых было отделение онкогематологии Симферополя. В 2001 г. профессор Г. Шеллонг, который курировал детскую гематологию Крымского региона с 1993 г., приезжал

посмотреть на своих подопечных, оценить проведенную работу. Встреча была теплой и запоминающейся.

И сегодня не обходят вниманием отделение детской онкогематологии общественные и политические деятели: премьер-министр РФ Д.А. Медведев и министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова посетили отделение в апреле 2014 г.

Сегодня заведующий и врачи отделения с уверенностью и оптимизмом смотрят в будущее. Верят, что вместе с большой и дружной семьей онкологов-гематологов России будут дарить своим маленьким пациентам прекрасное будущее.

**Регион:** Республика Крым, г. Симферополь

**Учреждение здравоохранения:** Крымское республиканское учреждение «Детская клиническая больница»

**Главный врач:** Анатолий Васильевич Олейник

**Отделение:** онкогематологии

**Специализация:** детская гематология-онкология

**Заведующий отделением:** Валентин Павлович Усаченко

**Врачи отделения:**

- Белкина Юлия Евгеньевна, детский гематолог
- Филимоненкова Вероника Андреевна, к.м.н., детский гематолог
- Тарасенкова Анна Алексеевна, детский гематолог
- Сакун Даниил Леонардович, детский онколог
- Вейнребе Виктор Симонович, детский гематолог
- Агопова Евгения Вадимовна, детский гематолог поликлиники
- Степаненко Елена Олеговна, детский гематолог
- Корчагин Юрий Александрович, детский гематолог
- Кругляк Иван Иванович, детский гематолог

**Мощность отделения:** 35 коек (30 гематологических и 5 онкологических)



Республика Крым



Семинар по программе «Дальние регионы» в мае 2014 г.



В игровой комнате

### Информация о регионе

Республика Крым стала субъектом РФ в марте 2014 г. Республика является частью Крымского федерального округа. Административный и экономический центр Республики – г. Симферополь. Население составляет 1 967 027 человек.

В состав Республики входит 14 административных районов и 11 городов окружного значения.

### Данные по заболеваемости

По данным статистики, в Республике Крым проживает около 400 000 человек детского населения, которое равномерно распределено по территории.

В 2012 г. в Республике было выявлено 32 ребенка с гемобластомами и 24 с солидными новообразованиями. За 2013 г. число впервые выявленных пациентов с гемобластомами составило 33 человека, с солидными опухолями – 27. Помощь в Детской клинической больнице Симферополя оказывается пациентам до 16 лет. Планируется, что в ближайшее время возраст пациентов увеличится до 18 лет, что соответствует нормам РФ.

### Информация об отделении

Сегодня отделение онкогематологии рассчитано на 30 гематологических и 5 онкологических коек. Отделение является одним из самых светлых и просторных в больнице.

В ближайшее время планируется создание Центра для помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями. В состав Центра будут включены отделения детской онкологии и гематологии, интенсивной терапии, трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, койки дневного пребывания.

К настоящему времени достигнуты следующие результаты 5-летней безрецидивной выживаемости: острый лимфобластный лейкоз – 78 %, острый миелоидный лейкоз – 55 %, неходжкинские лимфомы – 78 %, лимфомы Ходжкина – 95 %.

В отделении выполняются следующие протоколы: ALL-IC-BFM 2009 – в рамках международного кооперативного исследования; AML-BFM 2004, ALL-REZ-BFM 2002, НХЛ ДГЛУ 2000. Освоены основные протоколы лечения солидных опухолей: NB 2004, WT SIOP 2001, EURO EWING 2008, CWS 2009, HIT 2008, SIOPEL III/IV и др.

Коллектив врачей-единомышленников под руководством Валентина Павловича пользуется заслуженным авторитетом среди коллег и является одним из лидеров здравоохранения Крыма. Врачи отделения живут активной научной и общественной жизнью. С недавних пор все специалисты являются членами Национального общества детских гематологов и онкологов, активно участвуют в его проектах: Межрегиональное совещание НОДГО в июне 2014 г., семинар по программе «Дальние регионы», на котором присутствовало множество врачей из районов Республики. Детский онколог Д.Л. Сакун проходил стажировку по программе «Лечим вместе».

На сегодняшний день отделению помогают российский фонд помощи «Русфонд», благотворительный фонд «Подари жизнь», традиционно работает организованная в 1992 г. в Симферополе «Родительская инициатива» и ряд других благотворительных организаций Крыма.

### Заключение

За последние годы развитие детской гематологии-онкологии в РФ позволило добиться впечатляющих результатов. Во многом рост выживаемости детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями был обеспечен организацией специализированных отделений в регионах, а отделение онкогематологии г. Симферополя стало частью нашей дружной семьи и является одним из позитивных примеров слаженной и грамотной работы.

## ОТ РЕДАКЦИИ



В этом номере мы продолжаем публикацию памятных страниц детской гематологии-онкологии. Сегодня мы окупемся в 1998 г.

Рассказывает д.м.н, проф. **Мargarита Борисовна Белогурова**.

Первый раз я смогла участвовать в работе этого симпозиума в Мюнстере в 1992 г. Помню возглас профессора Г. Янки-Шауб, когда я вошла в аудиторию: «Наконец-то из России приезжают не только старые профессора, но и молодые врачи!». Действительно, началась новая эра в отечественной детской онкологии. Молодые врачи стали участвовать в международных конгрессах, сначала просто слушателями, а позже — полноправными участниками.

С 1992 г. детское отделение ГКБ № 31 начало использовать протокол группы VFM для лечения детей с неходжкинскими лимфомами. Профессор Альфред Райтер (руководитель протокола) лично консультировал нас, и по согласованию с ним наша клиника стала использовать модификацию протокола для В-клеточных неходжкинских лимфом с 1 г метотрексата (вместо 5 г). Ценой немалых усилий докторов-онкологов, реаниматологов, медсестер и родителей неожиданно для нас мы получили очень хорошие (для того времени) результаты лечения: EFS — 80 %. Немецкие коллеги пристально и с интересом следили за нашей работой, и при очередном обсуждении результатов профессор Гюнтер Шеллонг предложил оформить их в виде постерного доклада на очередной конгресс по лейкемиям. Разумеется, никогда ранее мы не готовили постеров для международных симпозиумов и совсем не знали, как это делается. Работницы секретариата профессора



*На фото врачи из Санкт-Петербурга: Margarита Борисовна Белогурова — заведующая отделением детской онкологии ГКБ № 31, Элеонора Михайловна Петрова — заведующая отделением химиотерапии лейкозов ДГБ № 1 и Эльмира Госмановна Бойченко, врач-гематолог того же отделения. Мюнстер, Международный симпозиум по лейкемиям, февраль 1998 г.*

Шеллонга помогли оформить постер надлежащим образом, и мы смогли достойно представить результаты нашей работы за 5 лет.

И конечно же, нам захотелось запечатлеть это историческое для нас событие: фото на фоне первого постера детских онкологов из Санкт-Петербурга на международном симпозиуме.



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

## НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



## НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:  
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15  
и по телефону:  
+7 (499) 929-96-19.  
Адрес электронной почты:  
[abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)



[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)



## Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

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

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

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

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

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

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

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

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1, с пометкой «Для НОДГО» или на электронный адрес [nodgo@yandex.ru](mailto:nodgo@yandex.ru) с обязательным указанием названия журнала.**

Аспергиллёз

Фузариоз

Устойчивый к флуконазолу

инвазивный кандидоз

Кандидемия

у пациентов без нейтропении

Сцедоспориоз

# Инвазивный аспергиллёз занимает 1-е место в структуре ИГИ\* у детей с онкогематологическими заболеваниями<sup>1</sup>

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



\*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 грибовым цитохромом P450 – ключевую этап биосинтеза эргостерола. ИИ VIFD 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 обладает фунгицидным эффектом в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограниченно чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

**Показания к применению**

- Инвазивный аспергиллёз,
- Кандидемия у пациентов без нейтропении,
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *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 иммунной системы, лихорадкой и нейтропенией, из группы высокого риска (рецидивы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные с рецидивом лейкоза),
- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как рецидивы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Противопоказания:** Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата. Противопоказано одновременное применение Вифенда и следующих препаратов: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или кинидин; сиропимус; рифапимин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенбарбитал); гризифунг; эфавиренс в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); азоксидолы спорангины (эртагамин, дигидроэртагамин) являющиеся субстратами изофермента CYP3A4; зверобой проарядыранный (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина).

Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет. А также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозогалактозной мальабсорбции.

**С осторожностью:** Повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Электродлитные нарушения, такие как: гипокалиемия, гипомagneмия и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проритимическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT, кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симпатотической аритмии; одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

**Способ применения и дозы:** Назначение Вифенда следует начинать с внутривенного введения в рекомендованной 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 пероральные 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 (затуманивание зрения, изменение светного 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 (токсический 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 концентрации 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.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fungi%20and%20antifungals.pdf>) 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®. Регистрационный номер: 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



WV01FE01-1006