



АБВ-пресс
в Telegram

Научный
взгляд

2

Случай
из практики

8

КОКЛЮШ:
ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

стр. 12

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Подписка
на издания
АБВ-пресс



№ 3 (50) 2026

ОТ РЕДАКЦИИ



Светлана
ВАРФОЛОМЕЕВА

Редактор выпуска газеты
«Педиатрия сегодня»

Директор НИИ детской онкологии
и гематологии им. акад. РАМН
Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
президент РОДОГ, д.м.н., профессор

Уважаемые коллеги!

Апрель 2026 года ознаменован важнейшим событием в жизни профессионального сообщества — VII Конгрессом РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации». Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2026 год, что подчеркивает его высокий статус и государственную значимость.

Сегодня детская онкология и гематология — это не только прорывные клеточные и генные технологии, таргетная терапия и персонализированный подход. Это, прежде всего, системная работа: от разработки порядков, стандартов и клинических рекомендаций до кадрового обеспечения и внедрения информационных технологий. Именно эти вопросы — наряду с мультидисциплинарным лечением, реабилитацией, психологической поддержкой и эпидемиологическими исследованиями — составляют основу научной программы Конгресса.

В центре дискуссий — современные подходы к диагностике онкологических и гематологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых, а также принципы локального контроля: хирургическая помощь и радиотерапия. Отдельные блоки программы посвящены медико-социальной экспертизе, ранней реабилитации, психологическому сопровождению пациентов и их семей. Важнейшая тема — поздние эффекты и реабилитация детей, перенесших гематологические, онкологические и иммунологические заболевания.

Отрадно, что обсуждение выходит за пределы нашей страны. В работе Конгресса участвуют ведущие специалисты из зарубежных стран, что позволяет обсудить унификацию подходов к диагностике и терапии, а также интеграцию в международное научное пространство.

Редакция газеты «Педиатрия сегодня» подготовила этот номер специально к открытию Конгресса. Мы постарались максимально учесть направления научной программы и подобрать темы, которые находятся в фокусе внимания профессионального сообщества.

Надеемся, что материалы номера будут интересны врачам-педиатрам, детским онкологам, гематологам и иммунологам. А участие в Конгрессе станет профессионально значимым событием, поможет расширить круг общения, укрепить сотрудничество и — что особенно важно — внесет вклад в развитие помощи детям в нашей стране.

АКЦЕНТ

Прецизионная терапия — новый стандарт детской онкологии

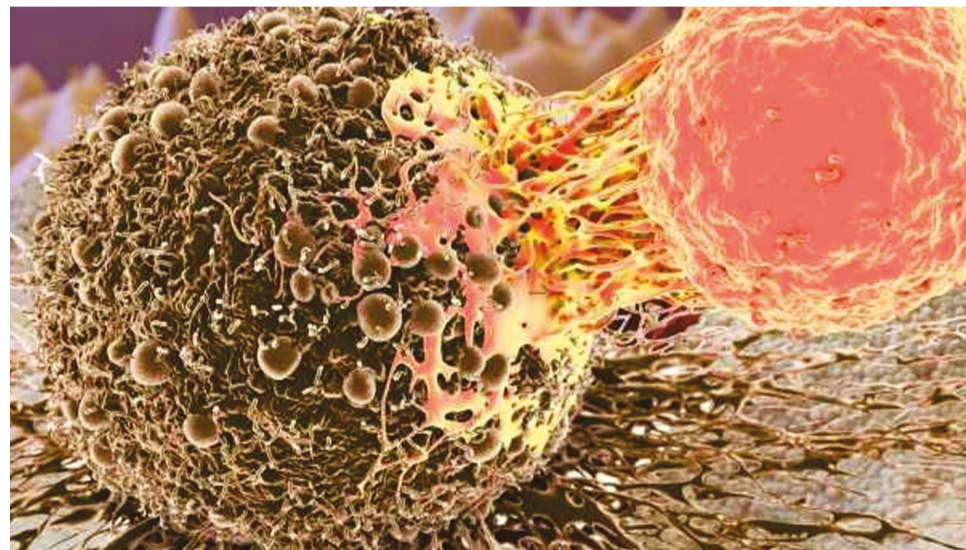
Химиотерапия с риском тяжелых осложнений и токсичность, от которой страдает каждый орган, все еще остаются реальностью детской онкологии. Однако новые возможности — WGS (полногеномное секвенирование), CAR-T-клетки и редактирование генома — знаменуют переход от экстенсивной цитотоксической терапии к прецизионным подходам, позволяя не просто лечить, а достигать стойкой ремиссии, сохраняя ребенку здоровье и полноценную жизнь.

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПЕРВИЧНОЙ ОНКОДИАГНОСТИКИ

Диагностика онкологических заболеваний детского возраста исторически опиралась на интеграцию данных кариотипирования и таргетных панелей NGS, позволявших выявлять ключевые драйверные мутации для постановки диагноза и определения прогноза. Однако данные подходы не лишены недостатков: кариотипирование нечувствительно к мелким структурным абберациям, а панельный

ВАЖНОСТЬ МЕТОДОВ

В исследовании, охватившем 153 пациента с острым миелоидным лейкозом, интегрированный подход, сочетающий WGS и WTS (секвенирование транскриптома), позволил выявить клинически значимые генетические драйверы у 97,4 % пациентов. Это существенно выше показателей, достижимых при использовании только стандартной цитогенетики (58 %) или даже расширенных панелей NGS (86 %) [2].



анализ ограничен фиксированным спектром генов-кандидатов. Расширение области секвенирования до уровня экзома или целого генома снимает эти ограничения, но ценой увеличения сроков выполнения исследования и роста ресурсоемкости.

В свою очередь, молекулярно-генетическое профилирование опухоли и оценка прогноза течения заболевания, полученные на этапе диагностики, имеют ключевое значение для выбора тактики ведения пациента с учетом того, что методы прецизионной медицины становятся основой для определения оптимальной схемы лечения [1] (см. Список источников).

Важно, что WGS не просто дополняет, а во многих случаях заменяет трудоемкие исследования. Один анализ заменяет кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и множественные ПЦР-тесты, выявляя даже криптические изменения, ускользающие от традиционных методов [2].

Однако данные подходы имеют существенные ограничения. Широкому внедрению в клиническую практику препятствуют высокая себестоимость, трудоемкость лабораторного этапа и сложность биоинформатического анализа больших объемов данных. Кроме того, хотя

существующие методики в большинстве случаев позволяют верифицировать диагноз и определить прогноз, их разрешающей способности недостаточно для выявления редко встречающихся повторных геномных аббераций.

Параллельно в клиническую практику входит жидкостная биопсия. Интерпретация результатов этой методики невозможна без понимания фундаментального различия между двумя ее ключевыми биомаркерами: cfDNA и ctDNA.

cfDNA — это общий пул фрагментированной ДНК, который высвобождается в кровоток из здоровых клеток. В отличие от нее, ctDNA — это подфракция cfDNA, которая происходит непосредственно из опухолевых клеток и несет в себе все их генетические изменения. Именно обнаружение ctDNA с ее опухольспецифичными мутациями, а не общий уровень cfDNA, является основой для постановки точного диагноза, выбора таргетной терапии и мониторинга эффективности лечения в онкологии [3].

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Интеграция методов WGS/WTS, жидкостной биопсии в первую линию диагностики не только повышает ее точность, но и фундаментально улучшает бессобытийную выживаемость (EFS) за счет точного отбора пациентов для таргетной терапии, стратификации риска и раннего выявления рецидивов.

ДЕЭСКАЛАЦИЯ ТОКСИЧНОСТИ

Переход к менее агрессивным схемам лечения за счет включения таргетных иммунопрепаратов рассматривается как одно из приоритетных направлений в лечении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей [4].

Нейробластома высокого риска: от нерешенных вопросов к новым возможностям

Несмотря на интенсивную терапию, у каждого третьего пациента с нейробластомой развивается рецидив. Долгое время пятилетняя выживаемость таких больных не превышала 40–50 %. Внедрение иммунотерапии анти-GD2-антителами, таргетных препаратов и оптимизация хирургических подходов позволили улучшить исходы, но биологическая гетерогенность опухоли и рецидивирующие формы остаются неразрешенной проблемой.

ПРОБЛЕМА ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Нейробластома — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, занимающая первое место по частоте среди злокачественных новообразований у детей первого года жизни и третье — среди всех онкологических заболеваний детского возраста [1, 2] (см. Список источников). Ежегодно во всем мире регистрируется более 10 000 новых случаев [3], в России данный показатель находится на уровне 300–350 [4].

Особенность нейробластомы заключается в выраженной гетерогенности: спектр клинических вариантов варьируется от спонтанной регрессии у детей младшего возраста до агрессивного метастатического течения у детей старшего возраста [1]. Это стало основой для стратификации пациентов на группы риска (табл. 1).

Таблица 1. Стратификация по системе INRG (International Neuroblastoma Risk Group)

Критерий	Группа высокого риска
Стадия	4 (метастатическая)
Возраст	>18 месяцев (при стадии 4)
Амплификация MYCN	Любая стадия + амплификация
Плоидность	Диплоидная (у детей 12–18 мес.)
Сегментарные аберрации	Делеция 1p, 11q (независимо от MYCN)
Мутации ALK	Рассматриваются как фактор риска

Группа высокого риска (HR-NB) включает пациентов с метастатической формой в возрасте старше 18 месяцев, а также детей с локальными, но биологически неблагоприятными опухолями (амплификация MYCN, сегментарные хромосомные аберрации) [5]. По данным международных регистров, к этой категории относятся 50–60 % всех пациентов с впервые выявленной нейробластомой [2]. Данная когорта формирует основную клиническую задачу: долгое время выживаемость здесь не превышала 40–50 % [6].

В НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 года внедрен протокол терапии нейробластомы высокого риска. По данным анализа 114 пациентов (2012–2020), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) для всей когорты составила 49,4 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) — 33,3 %. Среди пациентов, завершивших полный протокол лечения (включая высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией стволовых клеток (ВДХ/ТСК) и постконсолидационную терапию

изотретиноином), эти показатели были выше: ОВ — 81,6 %, БСВ — 55,1 % [7]. Однако в общей популяции каждый третий ребенок сталкивается с рецидивом, что подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования терапии.

ПОЧЕМУ ТЕРАПИЯ ОСТАЕТСЯ СЛОЖНОЙ

В процессе лечения врач часто сталкивается с четырьмя основными проблемами:

1. Поздняя диагностика на амбулаторном этапе

Успех лечения нейробластомы высокого риска во многом определяется сроками ее выявления. Однако именно этот этап остается одной из главных нерешенных проблем в реальной клинической практике. Клиническая картина полиморфна и зависит от локализации первичного очага [8]. В ряде случаев опухоль дебютирует с жалоб

со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, боли, запоры или диарея), что ошибочно интерпретируется как кишечная инфекция. Хроническая секреторная диарея, рефрактерная к терапии, может быть обусловлена гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) опухолевыми клетками и сопровождается тяжелой гипокалиемией [9, 10]. У 86,5 % пациентов с ВИП-продуцирующими опухолями диарея предшествовала установлению онкологического диагноза [10]. На втором месте (22 %) — длительный субфебрилитет. При метастатическом поражении костей (18,5 %) ведущим симптомом становятся боли в конечностях, заставляющие ребенка щадить ногу.

Помимо перечисленных типичных проявлений, существуют менее частые, но синдромы, которые при своевременной идентификации позволяют заподозрить опухоль до появления развернутой клинической картины. Синдром Горнера (птоз, миоз, ангидроз на одной стороне лица) возникает при локализации

первичного очага в шейном отделе симпатической цепочки и нередко является единственным ранним проявлением [11]. Синдром опсоклонуса-миоклонуса («танцующие глаза», хаотичные движения глазных яблок в сочетании с миоклоническими судорогами и атаксией) представляет собой паранеопластическое аутоиммунное расстройство и в 50 % случаев ассоциирован с нейробластомой. Причем у таких детей прогноз в отношении основного заболевания часто более благоприятный, однако неврологические последствия могут сохраняться годами [12].

2. Высокая частота рецидивов

Даже после сверхинтенсивной терапии, включающей ВДХ/ТСК и лучевую терапию, рецидив развивается у 30–40 % пациентов с достигнутым полным ответом [13–15]. Причина — минимальная остаточная болезнь (МОБ): резистентные клоны опухолевых клеток, сохраняющиеся после всех этапов лечения [16–18].

3. Высокая токсичность терапии

Протоколы лечения — одни из самых интенсивных в педиатрической онкологии: ротация схем полихимиотерапии [19, 20], ВДХ/ТСК [21, 22], лучевая терапия [19, 23], иммунотерапия [19, 24], применение ретиноевой кислоты [20]. Каждый этап сопряжен с риском возникновения мукозитов, инфекций, гепатотоксичности, ототоксичности, поражения почек, а также отсроченных последствий (нарушений роста, функции эндокринных органов, вторичных опухолей) [26, 27].

4. Биологическая гетерогенность опухоли и сложность подбора терапии

Нейробластома — не единое заболевание, а группа опухолей, различающихся по молекулярно-генетическому профилю [16]. В группе высокого риска:

- амплификация MYCN — у 50,4 % пациентов [28];
- мутации ALK — у 21,5 % (85 % — в «горячих» точках R1275, F1174, F1245); среди всех пациентов частота соматических мутаций ALK — 6–17 % [29];
- сегментарные аберрации: 17q-амплификация — 48,1 %, 11q-делеция — 29,6 %, 1p-делеция — 27,8 % [30].

Единый подход не может быть оптимальным для всех пациентов. Персонализация терапии на основе молекулярного профиля — главное направление современной онкологии [16].

ОТ ИНТЕНСИФИКАЦИИ К ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ

Современный мультидисциплинарный подход (хирург, анестезиолог, онколог,

радиолог) позволяет достичь оптимального баланса между радикальностью и безопасностью, предоставляя различные решения для описанных выше вызовов.

Решение № 1. Ценность профилактических осмотров и планового ультразвукового исследования

Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости в возрасте 1 месяца — это не формальная процедура, а высокоэффективный инструмент ранней диагностики. Согласно результатам внедрения в Японии программы массового обследования на нейробластома с использованием данного метода, в 96 % случаев удалось установить первичный очаг. При этом был отмечен рост доли пациентов с локализованными формами, не требующими агрессивной химиотерапии [31]. На практике это означает, что даже при отсутствии жалоб у ребенка УЗИ может выявить бессимптомную опухоль надпочечника или парааортальной области на стадии, когда единственным необходимым лечением является радикальная операция. Раннее выявление заболевания на локализованной стадии кардинально меняет прогноз: выживаемость при формах с низким риском достигает 90–95 %, тогда как при переходе в группу высокого риска этот показатель падает до 40–50 % [32]. Каждый пропущенный месяц может стать решающим фактором трансформации излечимой формы в фатальную.

Решение № 2. Иммунотерапия анти-GD2-антителами

Ганглиозид GD2 — антиген с высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток нейробластомы, что делает его оптимальной мишенью. Моноклональные антитела динутуксимаб в комбинации с цитокинами и ретиноевой кислотой существенно улучшили исходы лечения [33].

В исследовании COG ANBL0032 добавление динутуксимаба повысило 2-летнюю БСВ с 46 до 66 % ($p < 0,001$) [34]. Долгосрочные результаты: 5-летняя БСВ — 61,1 % по сравнению с 46,1 % ($p = 0,042$), 5-летняя ОВ — 71,9 % по сравнению с 56,6 % ($p = 0,045$) [35]. В расширенном анализе когорты из 1183 пациентов, получавших иммунотерапию, 5-летняя БСВ достигла 61,1 %, ОВ — 71,9 % [36].

В России анти-GD2-антитела применяются в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2016 года [37]. Интеграция иммунотерапии в постконсолидационный этап стала ключевым фактором повышения выживаемости [34].

НАУЧНЫЙ ВЗГЛЯД

Решение № 3. Интенсификация этапов: высокодозная химиотерапия с ТСК

ВДХ/ТСК — «золотой стандарт» консолидации [38]. В исследовании SIOPEN HR-NBL1 (598 пациентов) режим BuMel (бусульфид + мелфалан) показал преимущество перед СЕМ (карбоплатин + этопозид + мелфалан): 3-летняя БСВ — 49 и 33 % соответственно, ОВ — 60 и 48 % ($p = 0,004$), частота рецидивов — 48 и 60 % ($p < 0,001$) [39].

В исследовании ANBL0532 тандемная трансплантация улучшила исходы у пациентов с АIT-статусом: 8-летняя ОВ — 61,1 % по сравнению с 26,9 % ($p = 0,011$) [40]. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева предпочтение отдается режиму BuMel [39].

на что указывает 2-летняя ОВ — 92,0 % по сравнению с 81,3 % ($p = 0,010$), БСВ — 86,1 % и 64,5 % ($p = 0,001$), а также более благоприятный профиль токсичности [47]. Российский опыт (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) подтверждает эффективность облучения метастатических очагов: рецидив в поле облучения был зарегистрирован только у 1 из 11 пациентов (9 %) [48].

Решение № 6. Совершенствование хирургических методов

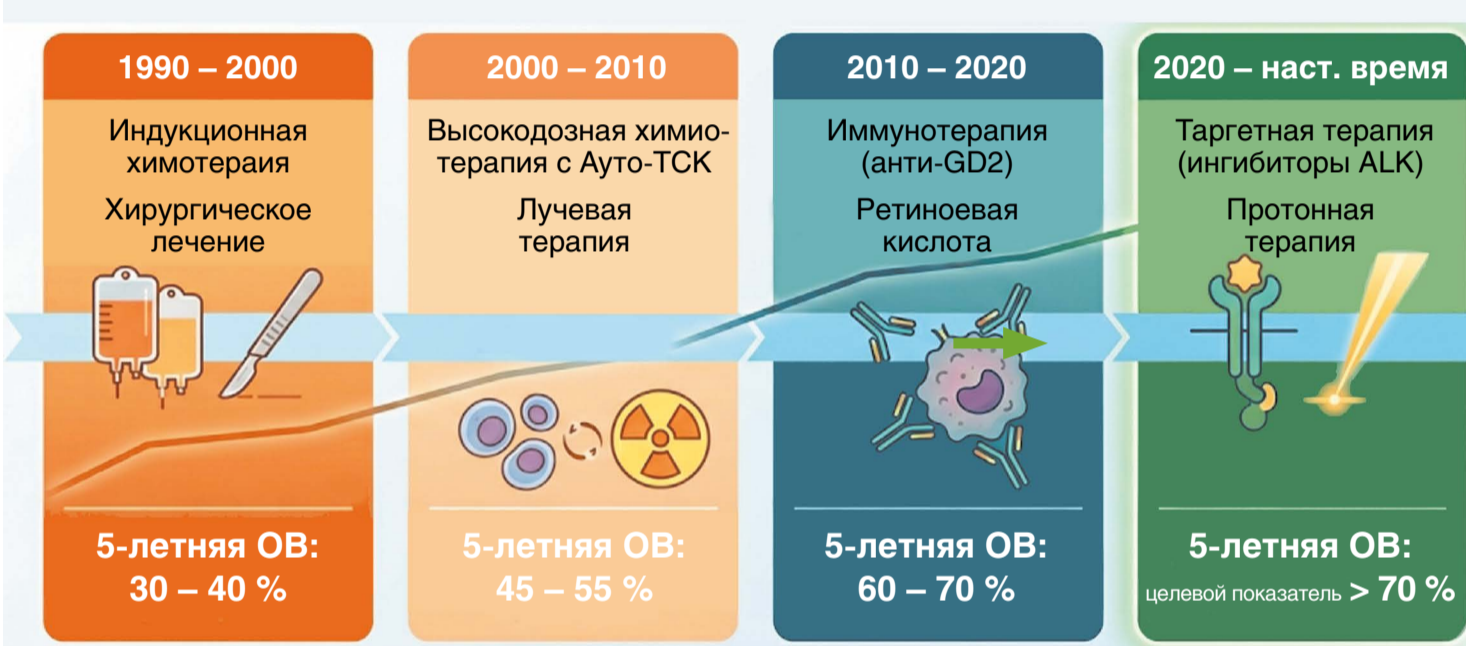
Полная резекция — важнейший прогностический фактор. По результатам канадского исследования с участием 140 пациентов (4-я стадия) показано, что 3-летняя БСВ при тотальной резекции составляет 71 % по сравнению с 48 % ($p = 0,008$),

исследовании JN-H-11 (75 пациентов) 3-летняя ОВ — 80,7 % [50].

- Интраоперационная навигация и нейромониторинг: микрохирургическая техника позволяет удалить >95 % опухоли, медиана кровопотери — 50 мл [51].
- Минимально инвазивное хирургическое вмешательство — только у пациентов, соответствующих определенным критериям (размер опухоли 4–6 см, отсутствие факторов риска, определяемых при визуализации). В исследовании SIOPEN (222 пациента) частота конверсии — 10 %, осложнений — 10 % [52].

В таблице 2 показано, каким образом описанные выше решения позволяют преодолеть основные проблемы терапии.

Эволюция терапии нейробластомы: от монотерапии к мультимодальному подходу



Примечание: ОВ — Общая выживаемость; Ауто-ТСК — Трансплантация аутологических стволовых клеток

Решение № 4. Таргетная терапия: ALK-ингибиторы и не только

Мутации ALK (8–10 % пациентов) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. ALK-ингибиторы (кризотиниб, алектиниб, лорлатиниб) применяются при рецидивирующих формах и в качестве препаратов первой линии [41].

Кризотиниб показал благоприятную активность у детей с рецидивирующей/рефрактерной ALK-позитивной нейробластомой (нейтропения — 71 %, повышение GGTP) [42]. Лорлатиниб — ингибитор третьего поколения, преодолевающий резистентность при мутациях ALK F1174L и F1245C [43]. В исследовании все пациенты ответили на терапию. Однако актуальной остается проблема резистентности: рецидив после 10 месяцев терапии лорлатинибом был связан с появлением мутации HRAS p.Q61L [44].

Решение № 5. Лучевая терапия: обязательное локальное воздействие

При нейробластоме высокого риска лучевая терапия на зону первичной опухоли обязательна. В турецком исследовании TR0D 03-004 (135 пациентов) 2-летняя ОВ составила 84 %, 5-летняя — 68 %, а локальная безрецидивная выживаемость — 81 и 66 % соответственно [45].

Современные методы обеспечивают высокий уровень местной эффективности: 5-летняя частота локальных рецидивов — 7,8 % [46]. Протонная терапия имеет преимущества перед фотонной,

Таблица 2. Проблемы и современные решения в терапии нейробластомы высокого риска

Проблема	Клиническая значимость	Современное решение	Вопросы, которые предстоит решить
Высокая частота рецидивов	30–40 % пациентов с рецидивом	Постконсолидационная иммунотерапия (анти-GD2), мониторинг МОБ	Лечение рецидивов, резистентность к анти-GD2
Токсичность терапии	Мукозиты, инфекции, ототоксичность, эндокринные нарушения	Оптимизация режимов, протонная лучевая терапия, превентивная поддержка	Снижение частоты отдаленных последствий
Биологическая гетерогенность	Разные драйверные мутации (MYCN, ALK, хромосомные aberrации)	Персонализация: ALK-ингибиторы при мутациях, стратификация по молекулярным маркерам	Резистентность к таргетным препаратам, редкие драйверные мутации
Минимальная остаточная болезнь	Персистенция резистентных клонов после терапии	Чувствительные методы детекции, консолидация с анти-GD2	Эрадикация МОБ у всех пациентов

3-летняя ОВ — 86 и 64 % соответственно ($p = 0,002$). При многофакторном анализе только полнота резекции оставалась статистически значимым фактором (ОР 0,48 для БСВ, 0,42 для ОВ) [49].

Современные принципы хирургического лечения:

- Отсроченное вмешательство после неoadьювантной химиотерапии: в японском

ОПЫТ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА

Лечение нейробластомы высокого риска строится как последовательная мультимодальная программа. На индукционном этапе проводят 3–4 курса полихимиотерапии с ротацией схем (алкилирующие агенты + препараты платины) для максимальной редукции опухоли. После

КОРОТКО

Российские ученые вывели формулу спроса на антигистаминные препараты

Исследователи Пермского национального исследовательского политехнического университета совместно с коллегами из Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» и Пермской государственной фармацевтической академии создали первую в России нейросетевую модель для борьбы с сезонной аллергией. Система анализирует динамику пыления растений и прогноз погоды, чтобы заранее спрогнозировать пики заболеваемости и предотвратить дефицит лекарств в аптеках.

От сезонной аллергии на пыльцу растений страдают до 25 % населения планеты. В южных регионах России из-за мягкого климата период пыления практически непрерывен — от пыления ольхи зимой до амброзии осенью. Это создает весомую нагрузку на систему здравоохранения, ежегодно провоцируя дефицит антигистаминных препаратов в аптеках.

Традиционные календари цветения, построенные на усредненных данных прошлых лет, сегодня не эффективны: климатические изменения смещают сроки пыления, делая старые сведения бесполезными. В мире переходят к динамическим прогностическим моделям, но в России собственной платформы, построенной на местных параметрах, до сих пор не существовало.

Алгоритм, созданный учеными Пермского политехнического университета, в режиме реального времени анализирует прогноз погоды и информацию аэропалинологического мониторинга — концентрацию пыльцы в воздухе, фиксируемую с помощью специальных ловушек. На основе этой информации нейросеть прогнозирует пики пыления для каждого аллергена и рост потребности в антигистаминных средствах.

Основой для обучения модели стали уникальные данные, собранные за 10 лет наблюдений. Исследователи ежедневно с помощью специальных ловушек фиксировали концентрацию пыльцы в воздухе, определяя ее виды под микроскопом. Так были выделены девять главных растений-аллергенов России: береза, ольха, злаки, клен, вяз, сосна, тополь, крапива и амброзия. При тестировании достоверность прогноза концентрации пыльцы березы — главного аллергена в нашей стране — составила 92 %.

Система позволяет аптечным организациям и поставщикам лекарств заранее, еще до начала сезона, определить необходимые объемы закупок. Это исключает дефицит препаратов в период пика сезонной аллергии и делает управление лекарственным обеспечением экономически эффективным. Разработка уже прошла адаптацию на реальных данных о поставках в аптеки двух самых распространенных препаратов — лоратадина и цетиризина. Разработчики полагают, что с внедрением новой модели система лекарственного обеспечения аллергиков в России выйдет на качественно иной уровень.

НАУЧНЫЙ ВЗГЛЯД

Нейробластома высокого риска: от нерешенных вопросов к новым возможностям

стр. 2,3

СИГНАЛЫ ТРЕВОГИ ДЛЯ ПЕДИАТРА

- 1 Пальпируемое образование** в брюшной полости или шее.
- 2 «Симптом очков» и экзофтальм** — патогномоничные признаки метастатического поражения орбит.
- 3 Неврологические нарушения** (изменение походки, отказ от ходьбы, задержка мочеиспускания) — возможная компрессия спинного мозга.
- 4 Лабораторные маркеры:** рефрактерная анемия, стойкое повышение уровня лактатдегидрогеназы и ферритина.

Нейробластома высокого риска — не единое заболевание, а спектр молекулярно-генетических вариантов. Понимание этого диктует необходимость персонализированного подхода, основанного не только на стадии и возрасте, но и на амплификации *MYCN*, мутации *ALK* и хромосомных aberrациях

неоадьювантной терапии выполняют отсроченное хирургическое вмешательство, что позволяет снизить риск осложнений и повысить радикальность резекции.

Консолидация включает высокодозную химиотерапию по режиму BuMel с после-

дующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Обязательный этап — лучевая терапия на ложе первичной опухоли и остаточные метастазы.

Ключевой элемент протокола — постконсолидационная терапия: комбинация иммунотерапии динутуксимабом

(анти-GD2-антитела) с цитокинами и ретиноевой кислотой. Завершает программу длительная поддерживающая терапия ретиноевой кислотой.

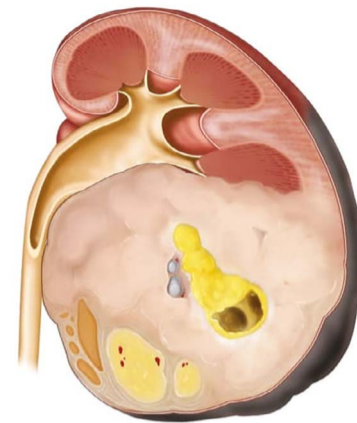
Для пациентов с ALK-позитивными опухолями в схему интегрируются таргетные препараты (кризотиниб, алектиниб, лорлатиниб), что позволяет персонализировать лечение в зависимости от молекулярного профиля.

ДОСТИЖЕНИЯ И ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ

Комплексный подход за последние 15 лет увеличил выживаемость в группе высокого риска с 30–40 % до 60–70 %. Однако около 40 % пациентов умирают от рецидива даже при достижении полного ответа после первой линии терапии. При рецидивах наблюдается множественная лекарственная устойчивость, что требует:

- клеточной иммунотерапии (CAR-T против GD2);
- комбинаций таргетных препаратов (ALK-ингибиторы третьего поколения);
- радионуклидных методов (¹³¹I-MIBG).

Перед педиатрами первичного звена стоит задача своевременной диагностики и направления пациента в специализированный центр.



Нейробластома высокого риска — пример реализации фундаментальных исследований в клинической практике. Внедрение иммунотерапии, таргетных препаратов, оптимизация ВДХ/ТСК и лучевой терапии способствовали существенному прогрессу. Однако остаются нерешенными проблемы рецидивирующих форм, лекарственной устойчивости, отдаленных последствий и необходимости персонализации лечения. Все это требует проведения дополнительных исследований для поиска клинических решений. Педиатры, онкологи, хирурги, радиологи и генетики должны объединять усилия, чтобы каждый ребенок с нейробластомой высокого риска имел шанс на излечение.

Автор: Ирина Козлова

Мутации ALK при нейробластоме — это пример успешной интеграции молекулярной мишени в клиническую практику



Список источников

АКЦЕНТ

Прецизионная терапия — новый стандарт детской онкологии

стр. 1

Данные недавних клинических исследований показали, что добавление блинатумаба к стандартной химиотерапии повысило трехлетнюю EFS у больных группы стандартного риска с 87,9 до 96,0 % ($p < 0,0001$), а у младенцев — с 49,4 до 81,6 %. Однако во всех выполненных к настоящему времени исследованиях иммунопрепарат применяли лишь в дополнение к химиотерапии, не исключая при этом ни одного из ее компонентов, в связи с чем вопрос о допустимости безопасного сокращения объема терапии остается открытым.

Основные сложности при планировании подобных исследований сопряжены с выбором этапа терапии, от которого допустимо отказаться (в частности, ввиду отсутствия у блинатумаба нейротропного действия), с отбором пациентов и с неопределенностью прогностической значимости традиционных генетических маркеров на фоне иммунотерапии.

ПРОГНОЗЫ И ВЕКТОРЫ РАЗВИТИЯ НА 2026 ГОД

Современные тенденции в детской онкологии, которые будут определять тактику ведения пациентов в ближайшем будущем.

1. Интеграция искусственного интеллекта

Внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в прецизионную детскую онкологию расширяет возможности персонализированной диагностики и лечения.

В обзоре 2025 года представлено, что нейросетевые алгоритмы обеспечивают точность диагностики свыше 90 % при остром лимфобластном лейкозе, а также позволяют надежно классифицировать молекулярные подтипы медуллобластомы по данным MPT [5].

2. Экспансия CAR-T на солидные опухоли

Предварительные данные свидетельствуют о необходимости сочетания CAR-T-терапии с ингибиторами иммунных контрольных точек, антиангиогенными препаратами, а также об использовании модифицированных CAR-конструкций с логическими вентилями и инженерией цитокинов для преодоления иммуносупрессии и улучшения миграции Т-клеток в опухоль [6].

В 2026 году ожидаются результаты клинических исследований I и II фаз GD2-направленных CAR-T-клеток при рецидивирующей нейробластоме и диффузных

срединных глиомах, а также CAR-T-клеток, нацеленных на HER2, B7-H3 и GPC2, при саркомах и других солидных новообразованиях [7].

3. Рост исследований методов редактирования генов (CRISPR/Cas9) в педиатрической практике

В детской онкологии CRISPR/Cas9 применяют с целью инактивации ингибирующих рецепторов (таких как PD-1) в CAR-T-лимфоцитах, что позволяет ослабить иммуносупрессивное действие опухолевого микроокружения, а также для создания универсальных аллогенных CAR-T-клеток посредством отключения генов эндогенного Т-клеточного рецептора и главного комплекса гистосовместимости [8].

При всех возможностях широкое внедрение генно-инженерных подходов в педиатрии сопряжено с серьезными рисками. К ним относятся:

- вероятность нецелевого редактирования генома off-target effects (побочные действия вне целевой мишени);

- иммуногенность бактериального фермента Cas9;
- угроза злокачественного перерождения клеток вследствие хромосомных перестроек, вызванных двуцепочечными разрывами ДНК.

Кроме того, обсуждаются трудности доставки компонентов системы редактирования в солидные опухоли и этические вопросы, связанные с вмешательством в геном несовершеннолетних, отдаленные последствия которого пока изучены недостаточно [9].

Автор: Валерия Гордеева, врач-педиатр, Областная детская клиническая больница Екатеринбург



Список источников

CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cells (Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором)
CRISPR/Cas 9	кластеризованные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы
cfDNA	cell-free DNA (внеклеточная ДНК)
ctDNA	circulating tumor DNA (циркулирующая опухолевая ДНК)
EFS	event-free survival (бессобытийная выживаемость)
GD2	ганглиозид GD2 (мишень для CAR-T-терапии при нейробластоме)
HER2	рецептор эпидермального фактора роста человека 2
NGS	next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения)
WGS	whole genome sequencing (полногеномное секвенирование)
WTS	whole transcriptome sequencing (секвенирование транскриптома)

DFMO — новый шанс на ремиссию

Ведущие детские онкологи федеральных центров России обсудили возможности применения эфлорнитина у детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска на Совете экспертов, который состоялся 16 июня 2025 года в Москве. Целью встречи стала консолидация международного и российского опыта применения дифторметилорнитина (DFMO), определение показаний и оптимальных сроков начала терапии, а также обсуждение путей обеспечения детей препаратом, пока не зарегистрированным в нашей стране.

ПРЕДСЕДАТЕЛИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ



Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

Академик РАН, д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», почетный член РОДОГ



Светлана Рафаэлевна ВАРФОЛОМЕЕВА

Д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент РОДОГ

подробно разобрал результаты клинических испытаний и пояснил, какие аргументы легли в основу решения FDA — главного государственного регулятора США — об одобрении эфлорнитина.

Основанием послужили результаты одногруппового исследования фазы II (исследование 3b, n = 91) в сопоставлении с внешней контрольной группой, сформированной с использованием оценки соответствия из исследования ANBL0032 (n = 270) [1, 3]. Уровень доказательности — 2b.

Согласно протоколу, DFMO назначался перорально в дозе 750 мг/м² (± 250 мг/м²) дважды в сутки на протяжении двух лет после завершения лечения у пациентов, достигших объективного ответа. По данным анализа, 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 84 и 96 % соответственно в группе DFMO против 72 и 84 % в контрольной группе [4].

Докладчик также охарактеризовал профиль безопасности эфлорнитина. Его применение сопровождалось нежелательными явлениями (НЯ) с частотой ≥ 5 %, среди которых отмечены: снижение слуха, средний отит, лихорадка, пневмония и диарея.

- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) 250 мкг/м² п/к, дни 6–12.

Режим В состоял из двух циклов:

- 1-й цикл: DIT (в тех же дозировках) + DFMO 6750 мг/м²/сут с – 6-го по 7-й день и с 15-го по +21-й день;
- 2-й цикл: DIT + DFMO 6750 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день и с 15-го по 21-й день.

Основные выводы докладчиков:

- Добавление DFMO в дозе 6750 мг/м²/сут к схеме DIT не увеличивает частоту объективных ответов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ.
- Присоединение DFMO ассоциируется с повышением частоты снижения слуха, но при этом отмечается уменьшение выраженности болевого синдрома.
- Прерывистый режим дозирования DFMO позволяет снизить частоту ототоксичности по сравнению с непрерывным приемом.
- DFMO может модулировать субпопуляции периферических иммунных клеток у пациентов, получающих химиотерапию.

риска препаратом DFMO, который в настоящее время не зарегистрирован в России. По итогам обсуждения эксперты заключили [5]:

1. DFMO — средство поддерживающей терапии.

Данные клинических исследований подтверждают, что применение эфлорнитина у пациентов с НБ группы высокого риска демонстрирует многообещающие результаты в качестве средства сопроводительной терапии, направленной на снижение вероятности рецидива после завершения стандартного лечения [3,4].

2. Необходимы исследования в России.

Эфлорнитин может стать перспективным дополнением к существующим протоколам лечения НБ высокого риска у детей. Для его оптимальной интеграции в реальную клиническую практику целесообразно инициировать собственные клинические исследования, цель которых — точное определение когорты пациентов, получающих максимальную пользу от DFMO. В рамках таких исследований рекомендуется учитывать особенности течения НБ, генетические факторы и потенциальные фармакогенетические взаимодействия для повышения эффективности и минимизации НЯ.

3. Препарат направленного действия.

Механизм действия эфлорнитина основан на подавлении активности орнитиндекарбоксилазы, что нарушает выработку полиаминов, поддерживающих рост опухоли. Это приводит к замедлению роста и дифференцировке НБ.

4. Эфлорнитин — не замена, а дополнение.

Отмечено, что эфлорнитин применяется с целью поддержания ремиссии и снижения риска рецидива (особенно у пациентов с исходно высоким риском) и не должен рассматриваться как альтернатива стандартным методам лечения — химиотерапии, иммунотерапии, хирургическому вмешательству и лучевой терапии.

5. Протокол поддерживающей терапии.

Для накопления российского клинического опыта применения DFMO предлагается рассмотреть возможность разработки национального протокола поддерживающей терапии. В него следует включать пациентов, которые продемонстрировали ответ на предшествующую мультимодальную терапию. Такой подход позволит получить ценные данные по эффективности и безопасности DFMO в российской популяции.

6. Главное решение — «Круг добра».

Совет экспертов считает целесообразным инициировать процедуру подачи досье на эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) для проведения экспертной оценки и последующего рассмотрения вопроса о включении данного лекарственного средства в перечень препаратов, финансируемых благотворительным фондом «Круг добра».

Таким образом, наша страна стоит на пороге внедрения еще одного инструмента поддерживающей терапии НБ. И чем быстрее это произойдет, тем больше детей получат шанс на жизнь без рецидива. Хотя препарат пока не зарегистрирован в России, для практикующих врачей резолюция Совета экспертов — это важный сигнал, что эфлорнитин можно рассматривать для терапии детей с НБ высокого риска после завершения стандартного лечения (в том числе анти-GD2), оформляя доступ через механизмы ввоза незарегистрированных лекарственных средств по жизненным показаниям. 🌍

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

Нейробластома — одна из самых агрессивных солидных опухолей детского возраста. Даже после успешной комбинированной терапии вероятность рецидива у пациентов высокого риска довольно велика.

Эфлорнитин (DFMO) — ингибитор орнитиндекарбоксилазы, ключевого фермента синтеза полиаминов, необходимых для пролиферации и выживания опухолевых клеток. Блокируя их образование, DFMO приводит к замедлению роста и дифференцировке НБ. Применение препарата открывает новое окно возможностей: двухлетний пероральный прием после окончания основного лечения позволяет закрепить ремиссию и значительно улучшить долгосрочный прогноз.

В декабре 2023 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение эфлорнитина (DFMO, IWILFIN) у пациентов с НБ высокого риска, которые ответили на предшествующую мультимодальную терапию, включая иммунотерапию анти-GD2 [1].

Европейская группа по изучению НБ (European Neuroblastoma Research Network, SIOPEN) опубликовала заявление, в котором также признала целесообразность включения DFMO в схемы терапии для данной группы пациентов [2].

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОДОБРЕНИЕ FDA

В своем докладе к.м.н. Илья Казанцев представил обзор доказательной базы DFMO. Эксперт

Европейская группа по изучению нейробластомы (SIOPEN) официально признала необходимость включения DFMO в терапию пациентов с нейробластомой высокого риска

ФОКУС НА ДОЛГОСРОЧНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Выступления к.м.н. Марины Рубанской и Гарика Сагояна были посвящены данным с международных конгрессов ANR 2025 и ASCO 2025. В частности, на конгрессе ANR 2025 доктор G.L. Saulnier Sholler привел результаты проведенного совместно с коллегами 7-летнего наблюдения за выживаемостью пациентов с НБ высокого риска, получавших DFMO (IWILFIN, эфлорнитин): БСВ составила 83 %, а ОВ — 90 %, тогда как в контрольной группе (без DFMO) эти показатели были заметно ниже — 67,8 и 76,8 % соответственно.

На конгрессе ASCO 2025 внимание специалистов привлекло рандомизированное исследование II фазы (M.E. Masy et al.), в котором оценивалась эффективность химиотерапии с добавлением или без добавления DFMO у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ. В протоколе сравнивались два режима.

Режим А (DIT):

- иринотекан 50 мг/м² в/в, дни 1–5;
- темодал 100 мг/м² перорально, дни 1–5;
- динутуксимаб 17,5 мг/м² в/в, дни 2–5;

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ — ПЕРВЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Профессор Маргарита Белогурова поделилась отечественным опытом применения DFMO в лечении пациентов с рецидивирующей НБ группы высокого риска. На сегодняшний день терапию DFMO в монорежиме получают 2 пациента. Длительность применения — 7 и 9 месяцев соответственно. На фоне проводимой терапии НЯ не зафиксировано. Более того, у одного ребенка по данным сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином отмечается положительная динамика.

КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ

В ходе дискуссии эксперты Совета подробно обсудили основные аспекты, связанные с ведением различных групп пациентов с НБ, которым может быть показана терапия DFMO. В фокусе внимания оказались три категории пациентов: с впервые выявленной нейробластомой (первичные больные), с рецидивами заболевания, а также с рефрактерными формами НБ.

Кроме того, участники Совета экспертов затронули важный организационный вопрос — алгоритм обеспечения детей с НБ группы высокого



Терапия иммуноглобулинами: что нужно знать об их свойствах и современных технологиях производства

Каждый педиатр хотя бы раз в жизни сталкивался с ребенком, который болеет «все время»: частые отиты, бесконечные бронхиты, пневмонии, не поддающиеся стандартной антибиотикотерапии. За этой картиной могут скрываться не просто «слабый иммунитет» или «особенности возраста», а первичный или вторичный иммунодефицит. Сегодня у врача есть мощное оружие — внутривенные иммуноглобулины.

ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Имунодефициты — состояния, при которых иммунная система не может адекватно защищать организм, — представляют собой серьезную клиническую проблему. Они подразделяются на первичные иммунодефициты, или врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) (современный, обновленный термин для обозначения этих заболеваний), и вторичные иммунодефициты (ВИД) [1,2] (см. Список источников).

ВДИ — это клинически и молекулярно-биологически разнородная группа генетически обусловленных заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы иммунных механизмов [3]. Наиболее распространенные формы связаны с дефектами выработки антител и включают общую переменную иммунную недостаточность (ОВИН), X-сцепленную агаммаглобулинемию (болезнь Брутона) и другие формы агаммаглобулинемий, селективный дефицит IgA и некоторые более редкие нозологии [4]. Для ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител характерны:

- рецидивирующие инфекции респираторного тракта (синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии);
- инфекции желудочно-кишечного тракта;
- отсутствие эффекта от стандартной антибиотикотерапии;
- отставание в физическом развитии.

ВИД — приобретенные состояния, вызванные внешними факторами: гематологическими злокачественными новообразованиями, иммуносупрессивной терапией, трансплантацией органов или гемопоэтических стволовых клеток, а также инфекциями (включая ВИЧ) [5]. Дети с ВИД подвержены тяжелым рецидивирующим инфекциям, которые без своевременного лечения могут стать жизнеугрожающими.

В российском регистре пациентов с первичными иммунодефицитами из более чем 7000 пациентов около 27 % имеют ВДИ, характеризующиеся преимущественным нарушением синтеза антител [6]. Однако эксперты полагают, что эти цифры сильно занижены из-за недостаточной диагностики.

ВИД встречаются примерно в 30 раз чаще. Точную распространенность установить сложно, однако расширение применения иммуносупрессивной терапии и успешное лечение злокачественных новообразований привели к увеличению числа детей, находящихся в группе риска по ВИД.

БОЛЬШЕ ЧЕМ ЗАМЕНА

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) обладают двойным механизмом действия, что выделяет их среди других классов лекарственных препаратов [7].

ВВИГ являются средством заместительной терапии у пациентов с дефицитом антител: они напрямую восполняют недостающие иммуноглобулины, которые организм пациента не способен вырабатывать самостоятельно.

При таких ВДИ, как ОВИН и агаммаглобулинемия, терапия ВВИГ назначается пожизненно. Она поддерживает концентрацию IgG в сыворотке на уровне, обеспечивающем защиту от бактерий и других патогенов.

Помимо этого, ВВИГ обладают иммуномодулирующей активностью, что позволяет применять их в высоких дозах при целом ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Механизмы иммуномодулирующего действия:

- **Взаимодействие с Fc-рецепторами.** Насыщение Fc-рецепторов макрофагов ВВИГ препятствует разрушению опсонизированных антителами клеток (например, тромбоцитов при иммунной тромбоцитопенической пурпуре).

- **Регуляция комплемента.** ВВИГ способны ингибировать индуцированную иммунными комплексами активацию комплемента, что обеспечивает противовоспалительный эффект.
- **Модуляция дендритных клеток и Т-клеток.** ВВИГ влияют на созревание и функцию дендритных клеток, смещают баланс Т-хелперов в сторону Th2 и увеличивают популяцию регуляторных Т-клеток (Treg).
- **Нейтрализация аутоантител.** Антиидиотипические антитела в составе ВВИГ связывают и нейтрализуют патологические аутоантитела.

Благодаря иммуномодулирующим свойствам ВВИГ с успехом применяются даже у пациентов с нормальным уровнем собственных иммуноглобулинов при таких заболеваниях, как иммунная тромбоцитопения, синдром Гийена — Барре, болезнь Кавасаки, миастения гравис, дерматомиозит [8].

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССИФИЦИРУЮТ

- ✓ По концентрации: растворы 5 %-ный (50 мг/мл) или 10 %-ный (100 мг/мл). 10 %-ные формы имеют преимущество — меньший объем инфузии, что особенно важно для детей, а также для пациентов с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или риском перегрузки жидкостью.
- ✓ По содержанию IgA: препараты значительно различаются по концентрации IgA, что критически важно для пациентов с селективным дефицитом IgA, у которых могут выработаться антитела к IgA — это создает риск анафилактических реакций.
- ✓ По распределению подклассов IgG: физиологическое распределение подклассов IgG (преимущественно IgG1) важно для функциональной активности препарата.

ПОЧЕМУ ВАЖНА СТЕПЕНЬ ОЧИСТКИ

Производство ВВИГ — многоступенчатый процесс, направленный на выделение IgG и удаление потенциально опасных примесей [9]. Современное производство включает:

1. Холодное этаноловое фракционирование — разделение белков плазмы по растворимости.
2. Осаждение октановой кислотой — удаление белков-примесей.
3. Анионообменная хроматография — дополнительная очистка IgG-фракции.
4. Иммуноаффинная хроматография (ИАХ) — специфическое удаление антител групп крови А и В (изоагглютининов).
5. Этапы инактивации/удаления вирусов — инкубация при pH 4 и нанофильтрация (размер пор 20 нм).

Удаление не-IgG-иммуноглобулинов особенно критично для педиатрических пациентов, которые могут быть более уязвимы к нежелательным реакциям. IgA может вызывать анафилактические реакции у пациентов с дефицитом IgA при наличии антител к IgA. IgM и изоагглютинины (анти-А/анти-В антитела) могут приводить к гемолитическим реакциям.

СПЕКТР ВОЗМОЖНОСТЕЙ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ

Возможности внутривенных иммуноглобулинов можно проследить на примере применения 10 %-ного препарата ВВИГ, стабилизированного L-пролином при pH 4,8. Формула примечательна тем, что полностью сохраняет функциональную активность IgG без необходимости охлаждения и минимизирует образование димеров IgG, которые могут вызывать нежелательные реакции.

Регулярная заместительная терапия данным ВВИГ позволяет снизить частоту тяжелых бактериальных инфекций в 6 раз. Если без терапии пациенты с первичными иммунодефицитами переносят в среднем 6 тяжелых инфекций в год, то на фоне регулярного введения иммуноглобулина этот показатель снижается до 1 эпизода в год. Общая частота любых инфекций уменьшается с 10 до 4 эпизодов в год, то есть в 2,5 раза.

Благодаря лечению дети и подростки стали реже болеть и пропускать занятия: в среднем дети отсутствовали в школе или детском саду 11,5 дня в год, подростки — всего 4,8 дня.

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССИФИЦИРУЮТ

- ✓ По концентрации: растворы 5 %-ный (50 мг/мл) или 10 %-ный (100 мг/мл). 10 %-ные формы имеют преимущество — меньший объем инфузии, что особенно важно для детей, а также для пациентов с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или риском перегрузки жидкостью.
- ✓ По содержанию IgA: препараты значительно различаются по концентрации IgA, что критически важно для пациентов с селективным дефицитом IgA, у которых могут выработаться антитела к IgA — это создает риск анафилактических реакций.
- ✓ По распределению подклассов IgG: физиологическое распределение подклассов IgG (преимущественно IgG1) важно для функциональной активности препарата.

Существенно снизилась и частота госпитализаций, составив менее одного дня в год у детей, а у подростков госпитализаций не было вовсе. Терапия позволила поддерживать концентрацию IgG на уровне 8,1 г/л у детей и 9,8 г/л у подростков, что обеспечивало надежную защиту от инфекций.

Имуномодулирующие свойства также были подтверждены в клинических исследованиях. Например, лечение в дозе 1 г/кг в течение 2 дней приводило к значительному увеличению числа тромбоцитов у 80 % пациентов с иммунной тромбоцитопенией уже к 7-му дню.

Эффективность была показана при синдроме Гийена — Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Терапия характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Временные нежелательные явления (головная боль, утомляемость, озноб, рвота) отмечались менее чем в 20 % случаев. Частота таких реакций снижалась от инфузии к инфузии. Внедрение иммуноаффинной хроматографии позволило снизить частоту гемолитической анемии на 89 % [9,10].

ПРОБЛЕМА ПРЕЕМСТВЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Рынок заместительной терапии иммуноглобулинами продолжает расширяться. Для педиатрических пациентов доступность подкожных форм иммуноглобулинов предоставляет дополнительное удобство, особенно для детей с трудным венозным доступом или системными реакциями на ВВИГ.

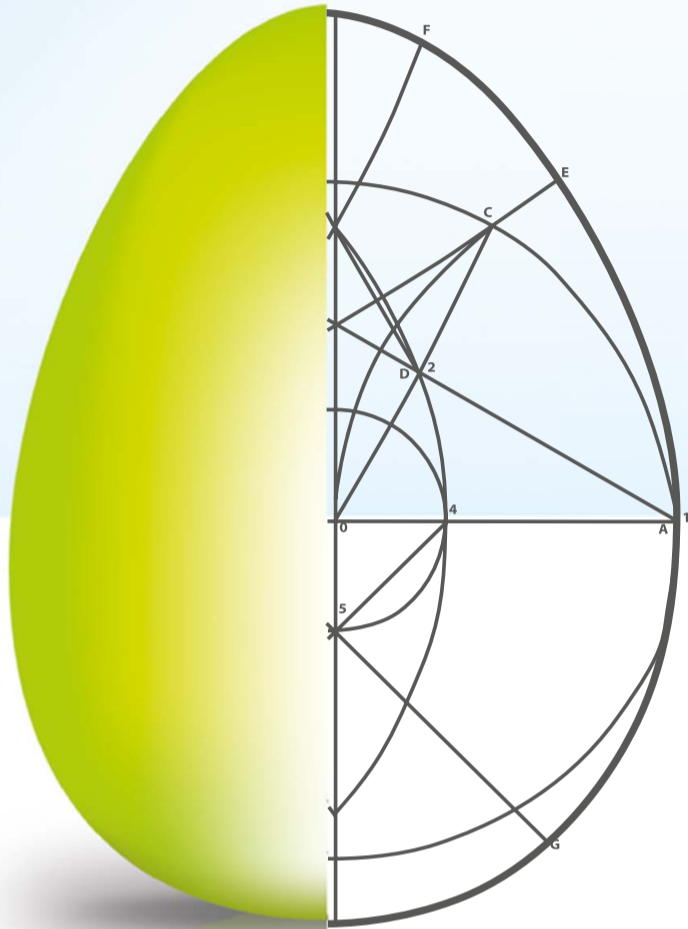
Но есть и существенные проблемы. В настоящее время дети с ВДИ в России получают заместительную терапию иммуноглобулинами через государственный фонд «Круг добра», созданный по указу Президента. Фонд обеспечивает детей с тяжелыми и редкими (орфанными) заболеваниями, включая ВДИ, дорогостоящими лекарственными препаратами, которые не закупаются за счет региональных бюджетов. Проблема возникает по достижении пациентом совершеннолетия, когда он должен получать терапию за счет регионального бюджета по программе льготного лекарственного обеспечения. На практике это часто означает:

- прерывание терапии на неопределенный срок;
- сложности с получением необходимого препарата (задержки, отказы, замена на менее качественные аналоги);
- отсутствие преемственности между педиатрической и взрослой службами;
- ухудшение состояния, развитие инфекционных осложнений и необратимых изменений в легких (бронхоэктазов).

Особенно остро эта проблема стоит для пациентов с ВДИ, которым требуется пожизненная регулярная заместительная терапия. Своевременное лечение позволяет большинству из них вести полноценную жизнь: работать, путешествовать, создавать семьи. Вопрос преемственности терапии при переходе из педиатрической сети во взрослую требует безотлагательного решения. Создание четкой маршрутизации и протоколов передачи пациентов, а также обеспечение финансирования заместительной терапии из федерального бюджета независимо от возраста позволят детям с первичными иммунодефицитами смотреть в будущее с уверенностью и не дадут свести годы успешного лечения на нет в один критический момент. 🇺🇸

Автор: **Анна Щербина**, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д.м.н., профессор





привиджен®

- Показан в качестве заместительной терапии как при ПИД, так и при ВИД у взрослых и детей от 0 до 18 лет¹
- Показан в качестве иммуномодулирующей терапии ИТП, СГБ, ХВДП и болезни Кавасаки¹
- ВВИГ, у которого есть показание симптоматическая гипогаммаглобулинемия¹
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹ – в 2 раза ниже нагрузка объемом*
- Единственный ВВИГ** стабилизированный L-пролином^{1,2}
- Минимальное содержание IgA*¹ – минимальный риск анафилактических реакций
- Минимальный риск гемолиза благодаря запатентованной технологии IgIsoLo³⁻⁵

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения
ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
СГБ – синдром Гийена-Барре
ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ПИД – первичный иммунодефицит
ВИД – вторичный иммунодефицит

* по сравнению с 5% растворами ВВИГ

** по данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ - www.grls.rosminzdrav.ru на дату одобрения материала 29.03.2026 г.

Список источников:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен®. РУ ЛП-№(006065)-(РГ-RU).
2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2009; 29: 137-144.
3. Hoeffler L, et al. Transfusion 2015; 55(Suppl 2):S117-S121.
4. Hubsch AP, et al. Poster session presented at: AAAAI Annual Meeting; 2016 Mar 4-7; Los Angeles, CA.
5. Gerber S, et al. Reduction of isoagglutinin in intravenous immunoglobulin (IVIg) using specific immunoaffinity chromatography: large-scale assessment. Manuscript submitted.

Филиал ООО "Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ"
115054, Российская Федерация, г. Москва, Космодамианская набережная, 52, стр. 5.
Эл. почта: inforussia@cslbehring.com, тел. +7 495 788 52 89 (доб. 1)

RUS-PVG-0638

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Реклама



Общая характеристика лекарственного препарата Привиджен® (международное непатентованное название: иммуноглобулин человека нормальный).



привиджен®

Иммуноглобулин человека нормальный,
раствор для инфузий, 10% (100 мг/мл)

Простая терапия ВВИГ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Иммунный статус и таргетная терапия в лечении рефрактерной опухоли Вильмса

Опухоль Вильмса, также известная как нефробластома, является наиболее распространенным злокачественным новообразованием почки у детей. На сегодняшний день детская онкология достигла значительных успехов в борьбе с рефрактерной опухолью Вильмса благодаря внедрению мультимодальных протоколов, сочетающих нефроносохраняющее хирургическое вмешательство и индивидуальную схему химиотерапии.

АНТИ-GD2 — ПРОРЫВ ПРИ РЕЦИДИВАХ

Общая выживаемость пациентов при локализованных формах нефробластомы — более 90 %. Однако за этими оптимистичными цифрами скрывается проблема рефрактерных и рецидивирующих форм болезни. Примерно у 15 % детей заболевание возвращается или изначально не поддается стандартному лечению. В таких случаях прогноз резко ухудшается: долгосрочная выживаемость не превышает 50 %.

Прогресс последнего десятилетия в онкологии во многом связан с развитием таргетных и иммуноонкологических препаратов, способных воздействовать на молекулярные мишени опухолевых клеток. Одним из наиболее перспективных направлений стало использование моноклональных антител против ганглиозида GD2. Применение анти-GD2-терапии позволило увеличить пятилетнюю выживаемость пациентов до 80 %. Главная роль антител заключается в уничтожении клеток путем антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Даже при активации эффекторных звеньев иммунитета — NK-клеток CD8-положительных T-лимфоцитов — противоопухолевый эффект иммунотерапии может нивелироваться усилением иммуносупрессивных механизмов, прежде всего ростом регуляторных T-клеток

высокодозная ПХТ с трансплантацией стволовых клеток и лучевая терапия. Однако через пять месяцев случился второй рецидив — новообразование оказалось первично-рефрактерным к стандартным цитостатикам. Была начата ПХТ третьей линии и проведена серия хирургических вмешательств.

Принято решение о проведении расширенного молекулярно-генетического и иммунологического анализа опухолевой ткани. Методом проточной цитофлуориметрии в образцах новообразования выявлена высокая экспрессия ганглиозида GD2 — она составила 58,2 % (рис. 1).

Этот поверхностный гликолипид экспрессируется на клетках ряда злокачественных опухолей и рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для иммуноонкологических препаратов. Пациентке был назначен таргетный препарат динутуксимаб бета (анти-GD2 моноклональное антитело) в комбинации с шестью циклами химиотерапии четвертой линии, включающей доксорубин и паклитаксел. Целью стало не только

уничтожение клеток опухоли, но и активация собственного иммунитета ребенка для борьбы с болезнью.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР

Уникальность данного клинического случая заключается в детальном мониторинге иммунной системы на протяжении всех шести курсов химиоиммунотерапии.

Визуализация дисбаланса иммунной системы отражена на диаграмме (рис. 2), которая демонстрирует смещение показателей в сторону подавления иммунитета при одновременном «проседании» эффекторных звеньев. Эта диаграмма служит подтверждением тяжести состояния пациентки перед началом нового этапа лечения. Поведенная ранее агрессивная терапия привела к глубокому истощению иммунной системы. Наблюдались выраженная лимфопения и общая иммуносупрессия, из-за чего организм практически не способен распознавать и атаковать опухолевые клетки. Именно это подавленное состояние отражено на диаграмме в виде сжатия осей, отвечающих за активную противоопухолевую защиту.

В процессе лечения врачи отслеживали динамику различных популяций клеток крови, что позволило увидеть сложную картину «противостояния» внутри иммунитета. Основное внимание уделялось следующим параметрам: соотношению нейтрофилов и лимфоцитов (NLR)

количеству натуральных киллерных клеток (NK-клетки), уровню активированных цитотоксических CD8-положительных T-лимфоцитов, числу регуляторных T-клеток (Treg).

На фоне введения анти-GD2-антител было зафиксировано значительное оживление иммунного ответа. Число NK-клеток и активированных CD8-положительных цитотоксических T-лимфоцитов выросло в 1,5–3 раза. Это критически важные показатели, поскольку именно они играют ключевую роль в уничтожении опухолевых клеток при поддержке таргетного препарата. Рост их популяции давал надежду на то, что пассивная иммунотерапия (введение антител извне) сможет запустить активные процессы защиты организма.

К сожалению, опухолевый процесс запускал механизмы подавления иммунитета. Наиболее тревожным признаком стало трехкратное увеличение числа Treg. В норме эти клетки предотвращают аутоиммунные реакции, но в данном случае они защищали опухоль от атак лимфоцитов. Рост Treg часто является предвестником скорого прогрессирования болезни, что и подтвердилось у пациентки. Также отслеживался уровень миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), которые создают вокруг опухоли защитную среду. На диаграмме видно, что уровень MDSC является одним из доминирующих пиков, указывая на наличие мощного барьера для работы иммунотерапии уже на старте лечения.

Даже при активации эффекторных звеньев иммунитета (NK-клеток и CD8-положительных T-лимфоцитов) противоопухолевый эффект иммунотерапии может сводиться на нет усилением иммуносупрессивных механизмов, прежде всего ростом Treg.

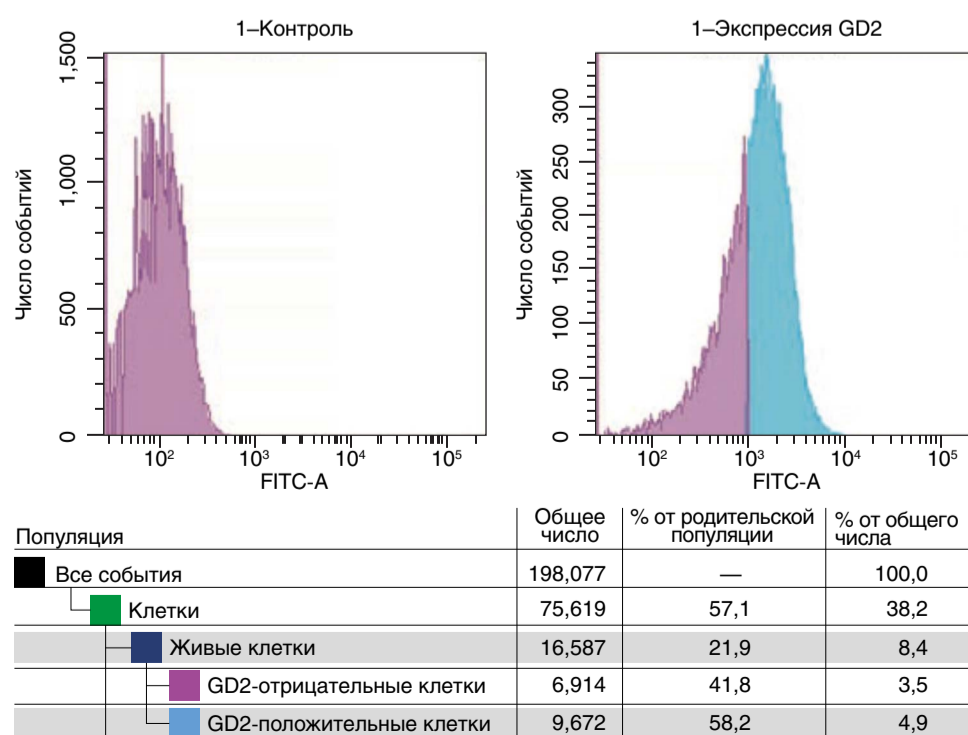
Особое внимание уделили показателю NLR. Этот маркер отражает баланс между общим воспалением и специфическим противоопухолевым иммунитетом. У пациентки индекс NLR оставался стабильно высоким, в 3–4 раза превышая нормальные значения. В клинической практике такой фон считается крайне неблагоприятным: он свидетельствует о том, что системное воспаление доминирует над защитными силами организма, создавая почву для выживания метастазов. Таким образом, представленный на рисунке 2 паттерн служил прогностическим маркером: исходное преобладание супрессивных осей над эффекторными предопределило

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Сложность ведения таких пациентов можно проиллюстрировать на примере истории болезни девочки, у которой в возрасте двух лет была диагностирована опухоль Вильмса IV стадии с метастатическим поражением легких. В течение девяти месяцев проводилась комплексная терапия по протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016, который считается «золотым стандартом». Комплекс мер включал предоперационную полихимиотерапию (ПХТ), радикальную операцию (нефрэктомия), а также курс лучевой и послеоперационной ПХТ.

Однако всего через два месяца после завершения программы был зафиксирован первый рецидив с поражением плевральной полости. Врачи применили противорецидивную терапию согласно рекомендациям Umbrella SIOP RTSG 2016 для группы ВВ: проведено удаление рецидивной опухоли с резекцией купола диафрагмы, нижней доли легкого и опухолевых узлов плевры. Далее последовала

Рисунок 1. Оценка экспрессии GD2-антигена в метастазе легкого методом проточной цитофлуориметрии



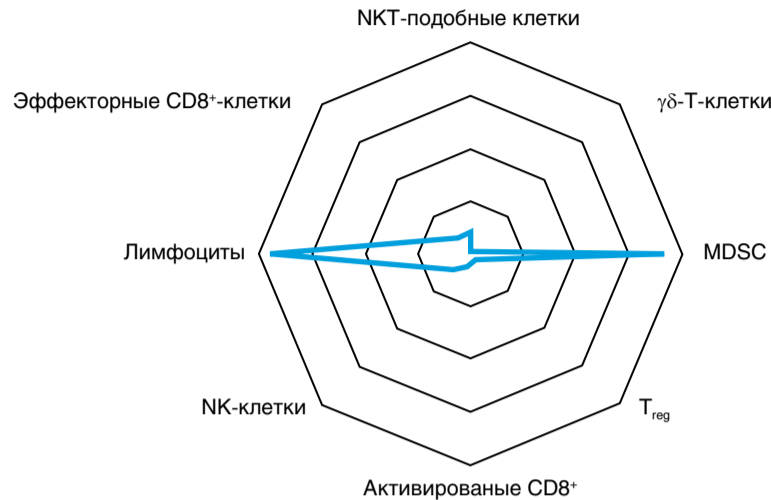
кратковременность достигнутого клинического ответа.

Несмотря на то что после курсов химиоиммунотерапии удалось достичь временной ремиссии, эффект оказался нестойким. Спустя месяц после завершения программы болезнь снова начала прогрессировать. Это показало, что даже современные таргетные препараты не всегда способны в одиночку изменить ситуацию у пациентов с тяжелым анамнезом и истощенным иммунным ресурсом.

БУДУЩЕ ЗА СЛОЖНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ

Описанный клинический случай представляет большую ценность для детской онкологии. Он позволяет сформулировать несколько ключевых выводов, которые могут изменить подходы к лечению рефрактерной нефробластомы в будущем. Главный из них заключается в том, что пассивную иммунохимиотерапию следует применять на более ранних этапах с целью преодоления иммуносупрессивного барьера. Эффективность анти GD2-антител напрямую зависит от функционального состояния иммунитета пациента. У детей, прошедших 3–4 линии тяжелой химиотерапии, иммунная система физически не может обеспечить полноценный ответ. Целесообразно рассматривать включение таких препаратов на более ранних этапах лечения (например, в качестве адъювантного лечения у пациентов с высоким риском рецидива или минимальным количеством метастазов), когда опухолевая нагрузка минимальна,

Рисунок 2. Базовый иммуносупрессивный паттерн иммунограммы пациентки



а собственный клеточный потенциал организма еще сохранен.

Опыт применения аналогичных препаратов при других патологиях (нейробластоме) показывает, что кратковременные курсы могут давать лишь временный эффект. Для надежного закрепления ремиссии при опухоли Вильмса, вероятно, требуется длительная поддерживающая иммунохимиотерапия — сроком не менее одного

года. Это необходимо для того, чтобы «перенастроить» иммунную систему и не дать оставшимся спящим клеткам опухоли активироваться.

Будущее терапии рефрактерных форм видится в создании сложных комбинаций. Одной лишь блокады GD2 может быть недостаточно. Обсуждается возможность совместного использования антител с цитокинами, иммунными адьювантами,

таргетной терапией и/или ингибирования иммуносупрессивных путей. В этом контексте могут быть применены выявленные иммунные маркеры в микроокружении опухоли и/или системные иммунные маркеры периферической крови. Анализ подобных иммунологических паттернов позволяет персонализированно подходить к выбору комбинаций препаратов, направленных на подавление выявленных супрессивных путей.

Представленный клинический случай демонстрирует, что проведение иммунохимиотерапии может сопровождаться сложными и разнонаправленными изменениями клеточного иммунитета. Иммуномониторинг в процессе лечения позволяет выявлять подобные изменения и может способствовать лучшему пониманию механизмов эффективности или недостаточного ответа на терапию. Дальнейшие исследования необходимы для определения иммунологических факторов, влияющих на эффективность иммунохимиотерапии у пациентов с рецидивирующими формами злокачественных опухолей.

Автор: Анастасия Стишова, врач-педиатр, диетолог



Список источников

NLR	neutrophil-to-lymphocyte ratio (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов)
NK-клетки	natural killer cells (натуральные киллерные клетки)
Treg	regulatory T cells (регуляторные T-клетки)
MDSC	myeloid-derived suppressor cells (миелоидные клетки-супрессоры)
SIOP	International Society of Paediatric Oncology

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

Новые правила диагностики стрептококкового фарингита

Американское общество инфекционных заболеваний (IDSA) выпустило обновленное руководство по диагностике и лечению фарингита, вызванного стрептококком группы А. Документ пришел на смену рекомендациям 2012 года и впервые за более чем десятилетие учитывает современные реалии — бремя гипердиагностики, рост антибиотикорезистентности и ограничения клинического суждения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭПОХИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Фарингит — одна из наиболее частых причин обращений за амбулаторной медицинской помощью пациентов детского и взрослого возраста. По статистике, на долю бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) приходится около 30 % случаев у детей и 15 % у взрослых. Инфекцию важно правильно выявлять и лечить, чтобы снизить риск серьезных осложнений.

Предыдущее руководство по диагностике и лечению БГСА-фарингита IDSA выпустило более 10 лет назад, до «современной эры РКИ» (рандомизированных контролируемых испытаний). Содержащиеся в нем рекомендации основывались на ограниченных данных. Они хуже учитывали бремя гипердиагностики, неблагоприятные последствия избыточного применения антибиотиков (в виде формирования антибиотикорезистентности как у отдельных пациентов, так и во всей популяции). Кроме того, в рекомендациях не были

учтены некоторые проблемы оценки, вариативность схем и продолжительности лечения пациентов, в том числе с аллергией на пенициллин, а также не была прописана тактика при синдроме носительства или колонизации БГСА. Многие врачи знакомы с системами оценки и используют их, однако на практике все равно часто проводят тестирование на БГСА даже при низком количестве баллов по шкалам.

ПРЕИМУЩЕСТВА ФОРМАЛИЗОВАННЫХ ШКАЛ

Впервые IDSA прямо заявляет, что использование клинических систем оценки предпочтительнее, чем клиническое суждение врача. Хотя исследования показывают лишь небольшое преимущество шкалы Centor и ее модифицированной версии McIsaac, доказательства признаны авторами руководства достаточными для рекомендации. Основное предназначение шкал — выявление пациентов с низкой вероятностью стрептококковой ангины, для

которых проведение дальнейшего тестирования с помощью экспресс-теста или посева из зева нецелесообразно.

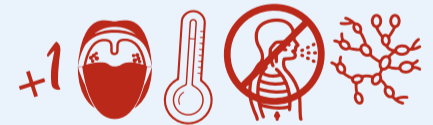
Рекомендация не распространяется на детей младше трех лет, поскольку в этой возрастной группе инфекция, вызванная БГСА, может не иметь типичных клинических признаков, включенных в системы оценки Centor и McIsaac.

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ

Руководство от IDSA уже одобрено Американским обществом микробиологии (ASM) и Обществом фармацевтов-инфекционистов (SIDP). Однако опубликованная часть документа — лишь первый этап обновления. В следующих выпусках IDSA планирует дать рекомендации по выбору тестов, оптимальным схемам и длительности антибиотикотерапии, в том числе при аллергии на пенициллин, а также по тактике ведения пациентов — носителей БГСА.

CENTOR И MCISAAC — ПРИМЕНЯЕМ НА ПРАКТИКЕ

Шкала Centor (0–4 балла)



Начисляем по 1 баллу за наличие отечности/налета на миндалинах или их гиперемии, шейной лимфаденопатии, лихорадки в анамнезе и отсутствие кашля.

Шкала McIsaac

К тем же критериям (наличие отечности/налета на миндалинах или их гиперемии, шейной лимфаденопатии, лихорадки) добавляем возрастную поправку в баллах



Интерпретация
 0–1 балл — низкая вероятность БГСА-фарингита, обследование не требуется.
 2 балла — средняя вероятность, перед лечением необходимо провести экспресс-тест или посев.
 3–5 баллов — высокая вероятность, показано обследование или эмпирическая терапия.

NB! Рекомендация не распространяется на детей младше трех лет, поскольку у них инфекция БГСА может протекать без типичных клинических признаков, включенных в шкалы.

Источник: Lindet J.A., Watson M.E. Jr., Wessels M.R. [et al.] Обновление клинических практических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (IDSA) 2025 года по фарингиту, вызванному стрептококком группы А (СГА): оценка рисков с использованием систем клинической оценки у детей и взрослых // Clinical Infectious Diseases. 2025. Dec. 4. ciaf668. DOI: 10.1093/cid/ciaf668.

Клинические маски и диагностические ловушки редкой патологии

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) маскируется умело. Его первые признаки — пятна на коже, которые легко принять за обычные пигментные образования, или затянувшиеся боли в животе, имитирующие хирургическую патологию. Между тем за подобными проявлениями стоит генетически обусловленная опухолевая предрасположенность, которая без своевременной диагностики приводит к тяжелым осложнениям и ранней инвалидизации. Педиатр, понимающий тревожные сигналы, способен не только распознать болезнь на ранних этапах, но и обеспечить пациенту доступ к современной таргетной терапии.

БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

Нейрофиброматоз 1-го типа — это наследственное заболевание, при котором из-за нарушений в одном гене начинается неконтрольный рост опухолей вдоль нервной ткани. Болезнь относится к группе фактоматозов, при которых страдают одновременно кожа, нервная система и внутренние органы. Первые упоминания о похожих состояниях встречаются еще в древнеегипетских папирусах. Раньше это заболевание называли болезнью Реклингхаузена — по имени немецкого врача, который в 1882 году впервые описал природу таких опухолей [1] (см. Список источников).

НФ1 — одно из самых распространенных наследственных заболеваний. В мире оно встречается с частотой 1 случай на 2500–3500 новорожденных. Это значит, что каждый год в России появляется на свет около 530 детей с этой патологией [2].

Официальные статистические данные не в полной мере отражают истинную распространенность НФ1 из-за сохраняющейся гиподиагностики. Показательным является исследование в Новосибирской области, где выявляемость составила лишь 1 случай на 14 500 человек — более чем в 5 раз ниже среднемировых показателей. В то же время общероссийская статистика за последние 10 лет демонстрирует двукратный рост регистрируемой заболеваемости: с 7,8 до 16,6 на 100 тыс. детей [2,3] Это свидетельствует не о реальном увеличении числа больных, а о постепенном повышении настороженности врачей и улучшении диагностики. Именно поэтому педиатру важно знать клинические проявления НФ1: чем раньше будет распознана болезнь, тем меньше риск тяжелых осложнений.

НФ1 передается по наследству как ауто-доминантный признак. Это значит, что достаточно одной поломанной копии гена от любого из родителей, чтобы ребенок заболел. При этом в половине случаев мутация возникает впервые именно у ребенка (*de novo*), а родители могут быть совершенно здоровы. Ген *NF1* находится на 17-й хромосоме и кодирует белок нейрофибромин, который тормозит сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK, регулирующий деление клеток. Этот путь также называют MAPK-путь (Mitogen-Activated Protein Kinase pathway). Когда мутация нарушает функции



Нейрофиброматоз не похож на большинство наследственных болезней: он не проявляется одинаково даже у близких родственников

нейрофибромина, тормозное влияние на деление клеток существенно снижается. Клетки (в первую очередь шванновские — оболочки нервов) начинают неконтрольно делиться, образуя опухоли. Это объясняет, почему болезнь затрагивает самые разные органы и системы: нервная ткань присутствует повсеместно [3].

ОТ МЛАДЕНЧЕСТВА К ПОДРОСТКОВОМУ ВОЗРАСТУ

НФ1 не похож на большинство наследственных болезней: он не проявляется одинаково даже у близких родственников. Кто-то живет с легкими пятнами на коже и даже не догадывается о диагнозе,

а у кого-то развиваются огромные опухоли, требующие постоянного лечения. Однако есть признаки, которые педиатр может и должен заметить.

Ранние признаки (с рождения до 3 лет) [4]:

- Пятна «кофе с молоком». Это плоские, четко очерченные элементы коричневого цвета. Диагностическим критерием считается наличие более 5 пятен диаметром свыше 5 мм. Со временем пятна могут увеличиваться, но не исчезают.

- Веснушки или лентигозная сыпь в нехарактерных зонах. Наличие таких проявлений в подмышечной и паховой области является патогномичным признаком НФ1.

Признаки в подростковом периоде [4]:

- Кожные нейрофибромы — доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов, представляющие собой мягко-эластичные узелки розоватой или телесной окраски, располагающиеся внутрикожно. Как правило, они безболезненны, но могут создавать косметический дефект.

- Плексиформные нейрофибромы (ПН) — особая форма нейрофибром, имеющая ряд принципиальных отличий от поверхностных новообразований. Данные опухоли развиваются из крупных нервных стволов и сплетений, нередко являются врожденными и характеризуются диффузным инфильтративным ростом без четких границ.

Помимо основных диагностических признаков, заболевание может иметь и другие клинические проявления [4]:

- Глиома зрительного нерва диагностируется у 15–20 % пациентов педиатрической группы. Опухоль может длительное время протекать субклинически, приводя к постепенному снижению остроты зрения. В связи с этим пациентам с установленным диагнозом НФ1 показано ежегодное офтальмологическое обследование с оценкой зрительных функций и осмотром глазного дна.

- Скелетные аномалии в виде дистрофического сколиоза с ранней манифестацией и быстрым прогрессированием.

- Когнитивные нарушения наблюдаются примерно у 50 % детей. Характерны трудности обучения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), а также задержка речевого развития.

- Узелки Липша представляют собой гамартомы радужной оболочки, выявляемые при биомикроскопии (осмотре на щелевой лампе). Данные образования не оказывают влияния на зрительные функции, однако их наличие служит важным диагностическим критерием НФ1.

Среди всех клинических проявлений ПН представляют наибольшую угрозу. Они развиваются из крупных нервных стволов и сплетений — плечевого, пояснично-крестцового, зрительного нерва — и нередко присутствуют уже при рождении, что говорит об их раннем эмбриональном происхождении. Для ПН характерен диффузный инфильтративный рост: опухоль не имеет четкой капсулы, прорастает в окружающие мышцы, кости и мягкие ткани, что создает

КАК РАСПОЗНАТЬ НФ1



Как минимум 5 пятен «кофе с молоком»



Веснушки в подмышках или паху



Мягкое опухолевидное образование под кожей (особенно у маленького ребенка — возможны ПН)



Сколиоз или ложный сустав большеберцовой кости без видимой причины



Задержка развития, трудности в учебе, СДВГ в сочетании с кожными проявлениями



Наличие НФ1 у кого-то из родственников

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С НФ1

ШАГ I

Направить к генетику — для подтверждения диагноза

ШАГ II

Координировать команду из узких специалистов: невролога, офтальмолога, онколога, ортопеда

ШАГ III

Если у ребенка с 3 лет есть симптоматическая неоперабельная ПН — направить в федеральный центр для решения о таргетной терапии

значительные трудности для хирургического лечения. По мере прогрессирования ПН могут достигать гигантских размеров, вызывая грубые деформации лица, шеи, туловища и конечностей, а также приводя к компрессии жизненно важных органов — дыхательных путей, спинного мозга, мочевого пузыря и кишечника. Именно они определяют высокий риск инвалидизации и жизнеугрожающих

состояний у пациентов с НФ1. ПН выявляются у 30–50 % пациентов с НФ1. При этом частота их обнаружения существенно возрастает при использовании методов лучевой визуализации (МРТ), что позволяет диагностировать субклинические формы новообразований [4].

В 8–15 % случаев возможна малигнизация с развитием злокачественной опухоли

оболочек периферических нервов — основной причины смерти пациентов с НФ1 [5].

При такой довольно яркой клинической картине заболевания существуют объективные трудности в ранней диагностике. К 1-му году жизни диагностическим критериям соответствуют лишь 50 % пациентов, к 8 годам — 95 %. До 40 % пациентов могут иметь минимальные проявления, которые легко пропустить [3]. Именно поэтому ведение пациентов с НФ1 требует участия команды специалистов, где роль педиатра — ранняя диагностика, а далее — координация наблюдения и своевременное направление к узким специалистам. При подозрении на НФ1 показана консультация офтальмолога для выявления узелков Лиша. Подтверждение диагноза генетическими методами проводит врач-генетик. Локализацию и динамику роста ПН оценивает специалист по лучевой диагностике. Обязательно наблюдение невролога и психолога — для социализации таких детей и коррекции

к подавлению пролиферации опухолевых клеток и индукции их апоптоза. Хотя, как и у любой химиотерапии, у селуметиниба имеются довольно существенные побочные эффекты (акнеформная сыпь, паронихии, поражение желудочно-кишечного тракта) [7, 8], при корректной дозировке и соблюдении протоколов мониторинга они, как правило, управляемы. Это и позволяет детям с тяжелыми формами НФ1 получить шанс жить без изнуряющей боли и многократных травмирующих операций. В клиническом исследовании SPRINT у 65 % пациентов детского возраста достигнут частичный ответ (уменьшение объема ПН на 20 % и более), у 56 % — длительный ответ (более года). Препарат позволяет избежать травмирующих хирургических вмешательств или отсрочить их. У пациентов отмечается купирование болевого синдрома, улучшение качества жизни [8].

В России уже более 200 детей получили эту терапию. Главный центр — НИКИ

Нейрофиброматоз требует участия команды специалистов, где роль педиатра — ранняя диагностика, а далее — координация наблюдения и своевременное направление к узким специалистам

когнитивных нарушений. При выявлении сколиоза к ведению пациента подключается врач-ортопед. Хирурги различных профилей и онкологи привлекаются, когда заболевание уже требует оперативного вмешательства или таргетной терапии.

ОТ СКАЛЬПЕЛЯ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

При легких формах НФ1 терапия направлена на локальные симптомы: коррекция неврологических нарушений, сколиоза, офтальмологическая поддержка. При тяжелых формах главная задача врача — обеспечить адекватное обезболивание пациентов. Долгое время выбор патогенетической терапии был невелик: наблюдать или оперировать [6]. Но хирургия при НФ1 оказалась очень неоднозначным решением. Полное удаление ПН возможно лишь в 15 % случаев. Опухоль не имеет четких границ, прорастает в нервы и сосуды, обильно кровоснабжается. Удалить ее целиком, не повредив важные структуры, крайне сложно. Частичное удаление нередко приводит к рецидиву (до 43 % случаев) [7].

Показания к операции [7]:

- Жизнеугрожающая компрессия (дыхательные пути, спинной мозг).
- Подозрение на злокачественное перерождение.
- Выраженный болевой синдром, не поддающийся лечению.
- Косметический дефект.
- Время ингибиторов.

Настоящий прорыв произошел, когда ученые поняли: раз при НФ1 не работает тормозной механизм в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK, можно попробовать заблокировать этот путь ниже по ферментативной системе. Так родилась идея ингибиторов MEK. Селуметиниб — первый зарегистрированный в России препарат для лечения НФ1. Он блокирует активность MEK1/2, тем самым прерывая сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK, который гиперактивирован при мутации в гене *NF1*. Это приводит

педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Москва). На его базе работает Федеральный центр факоматозов, куда стекаются самые сложные пациенты. Именно здесь принимают решения о назначении дорогостоящей таргетной терапии, дают дальнейшие рекомендации о наблюдении и консультации специалистов.

Научный поиск не стоит на месте. В последние годы ведется активная работа над созданием новых лекарственных средств и принципиально иных подходов к лечению НФ1. В 2025 году в США одобрен мирдаметиниб — второй ингибитор MEK, который может применяться как у детей (с 2 лет), так и у взрослых [9]. Идут разработки генной терапии и CAR-T-терапии, что дает надежду на полное излечение в будущем.

Но пока это только разработки, а в настоящее время наши пациенты испытывают проблемы при переходе во взрослые поликлиники. Причин несколько:

- взрослая поликлиника не всегда готова к редким диагнозам;
- нет привычной мультидисциплинарной команды;
- часто упускается скрининг (например, рака молочной железы).

Переход должен начинаться уже в возрасте 15–17 лет при активном участии педиатра. Пациента и его семью нужно подготовить, объяснив, что НФ1 — это пожизненный диагноз. Наблюдение за больным передается взрослым специалистам — онкологу (для контроля опухолевых образований), генетику (для планирования семьи) и терапевту (для координации медицинской помощи).

Автор: **Денис Борозденко**, ассистент кафедры фармакологии ИФМХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ



Список источников

Коклюш у детей: коротко о главном

В начале 2026 года были опубликованы клинические рекомендации «Коклюш у детей», разработанные международной общественной организацией «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» и межрегиональной общественной организацией «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». Подробнее — в нашем материале.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ

Коклюш — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Bordetella*.

Коклюш различается по типу формы, степени тяжести и характеру течения заболевания (табл. 1, см. QR-код). Инкубационный период длится от 3 до 14 дней (в среднем 7–8 дней), реже может продлеваться до 21 дня. Для типичной формы коклюша характерно постепенное начало при нормальной температуре тела, отсутствие симптомов интоксикации, появление сухого навязчивого кашля, нарастающего в динамике.

МЕТОДЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

Диагноз устанавливается на основании эпидемиологических данных (контакт с больными коклюшем и кашляющими в окружении), клинической картины (длительный кашель, чаще приступообразный), данных о прививочном статусе и результатов лабораторной диагностики (табл. 2, см. QR-код).

Отсутствие типичных приступов спазматического кашля не исключает атипичных форм заболевания у привитых в течение предшествующих 3–4 лет детей, а также у подростков и взрослых. В начальный (предсудорожный) период температура тела повышается редко, что облегчает дифференциальную диагностику. Повышение температуры чаще всего наблюдается в разгар заболевания и связано с присоединением сопутствующих респираторных вирусных инфекций или с развитием осложнений воспалительного характера. При аускультации в предсудорожном периоде хрипы не выслушиваются. В периоде судорожного кашля появляется жесткое дыхание, непостоянные грубые проводные хрипы. При постоянном характере хрипов следует учитывать возможность развития осложнений или присоединения сопутствующей инфекции.

Вакцинация не исключает возникновения заболевания, но существенно снижает риск тяжелого течения. В общем

анализе крови выявление лейкоцитоза за счет лимфоцитоза на фоне нормального уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) служит диагностическим признаком коклюша. Дополнительные инструментальные методы исследования указаны в таблице 3 (см. QR-код).



НЕ ТОЛЬКО АНТИБИОТИКИ

Методы медикаментозного лечения коклюша включают этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию, а также средства, направленные на повышение иммунологической реактивности организма и предупреждение развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих: апноэ, коклюшная энцефалопатия, включающая гипоксический отек мозга и внутричерепные кровоизлияния (табл. 4, см. QR-код).

Антибактериальная терапия (предпочтительно макролидами) рекомендована всем пациентам с коклюшем, а также бессимптомным носителям в очагах инфекции только в случаях тесного контакта с детьми из групп риска тяжелого течения заболевания и по эпидемическим показаниям для профилактики инфицирования детей с факторами риска:

- возраст до 3 месяцев;
- отсутствие вакцинации или ее неполный курс;
- недоношенность, низкая масса тела при рождении или оценка по шкале APGAR менее 8;
- тяжелые врожденные заболевания сердца;

- лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$ за счет лимфоцитоза более $10 \times 10^9/\text{л}$;
- апноэ и цианоз в дебюте;
- наличие коинфекции или сопутствующей пневмонии.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Дети с коклюшем подлежат обязательной изоляции на 25 суток от начала заболевания. В отношении контактных детей в возрасте до 7 лет устанавливается карантин 14 суток с момента изоляции больного (контактными считаются как непривитые, так и привитые дети). Всем детям, находившимся с больным в закрытом помещении в течение как минимум часа, рекомендуется экстренная профилактика антибиотиками из группы макролидов.

Для специфической профилактики коклюша проводятся вакцинация и ревакцинация вакцинами, содержащими цельноклеточный или бесклеточный коклюшный компонент (схема 1, см. QR-код).

Вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, зарегистрированные в РФ:

- Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка* (АКДС) — для детей с 3 месяцев до 3 лет 11 месяцев 29 дней.
- Вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (АКДС-Геп В)* — для детей с 3 месяцев до 3 лет 11 месяцев 29 дней.
- Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша бесклеточная и столбняка* (АаКДС) — для детей с 2 месяцев до 7 лет.
- Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae type b (Hib)*, конъюгированная* (АаКДС-ИПВ//ХИБ) — для детей с 2 месяцев. При пропуске рекомендуемых сроков вакцинации ее проведение допускается до достижения ребенком возраста 6 лет. Вакцинация против *Hib*-инфекции проводится до возраста 5 лет.
- Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша бесклеточная, гепатита В рекомбинантная, полиомиелита инактивированная и инфекций, вызыва-

емых *Hib* конъюгированная, адсорбированная* (АаКДС-ИПВ-ВГВ//ХИБ) — для детей с 2 месяцев до 2 лет.

- Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша бесклеточная, гепатита В и инфекций, вызываемых *Hib*, конъюгированная, синтетическая* (АаКДС-ВГВ + ХИБ) — для детей в возрасте 6 месяцев.
- Вакцина для профилактики дифтерии с уменьшенным содержанием антигена, коклюша с уменьшенным содержанием антигена бесклеточная и столбняка адсорбированная АаКДС — для детей с 4 лет и взрослых; разрешено применение у беременных женщин с целью пассивной профилактики коклюша у младенцев. Препарат содержит соответствующее количество дифтерийного и столбнячного анатоксинов для проведения возрастных ревакцинаций против дифтерии и столбняка (в возрасте 6–7 и 14 лет, а также каждые 10 лет у взрослых) и для продолжения вакцинации или ревакцинации с 4-летнего возраста.

АКЦЕНТ НА СТАНДАРТ

Качественное оказание медицинской помощи пациентам с коклюшем предполагает, что при оценке законченного случая лечения все шесть утверждений получили ответ «да»:

1. Выполнен общий (клинический) анализ крови.
2. Выполнено определение ДНК возбудителей коклюша и коклюшеподобных заболеваний (*Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР однократно или двукратное микробиологическое (культуральное) исследование слизи с задней стенки глотки на палочку коклюша (*Bordetella pertussis*) пациентам с подозрением на коклюш и при наличии кашля не более 14–21 дня.
3. Выполнено определение антител к возбудителю коклюша (*Bordetella pertussis*) в крови у пациентов после третьей недели заболевания.
4. Проведена терапия антибактериальными препаратами системного действия.
5. Проведена консультация врача — анестезиолога-реаниматолога (по показаниям).
6. Проведена оксигенотерапия (по показаниям).

Автор: **Александра Галкина**, врач-офтальмолог, к.м.н.

* Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р).



См. материалы к статье

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: С.А. Агафонова
Редактор выпуска: С.Р. Варфоломеева
Выпускающий редактор: Ю.А. Кулигина
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова
Корректор: О.Н. Кононова
Коммерческий директор: П.Г. Габай
polina.gabay@kormed.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15
Тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

ООО «Типография»

Юридический адрес:
115088, г. Москва,
вн.тер.г. Муниципальный Округ Южнопортовый,
ул Шарикоподшипниковская, д. 13, стр. 3

Заказ № 26-0178.

Общий тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.