

Синдром  
Гурлер  
2

Агрессивное  
добро  
4

Опухолевый  
тромбоз  
6

Отец  
иммунотерапии  
10

**РОЛЬ ПЕДИАТРА  
В УСПЕШНОМ  
ЛЕЧЕНИИ**

стр. 8



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

№ 7 (19) 2021



## ОТ РЕДАКЦИИ

## ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, научный руководитель  
ФБГУ «НИИЦ детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия  
Рогачева»

### Уважаемые коллеги!

Пандемия COVID-19 нарушила наши планы по объединению обществ специалистов (НОДГО и РАДО) в 2019 г. Лишь недавно удалось зарегистрировать объединенную организацию РАДОГ (Российская ассоциация детских онкологов и гематологов). Системная работа нашего объединения специалистов увенчалась приказами Минздрава РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология и гематология"» от 05.02.2021 г. № 55Н и «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями» от 10.06.2021 г. № 629н (зарегистрированы Минюстом РФ 16.03.2021 г. под № 62765 и 15.07.2021 г. под № 64274 соответственно). На утверждении в Минтруде и Минздраве РФ находится «Паспорт специалиста — детского онколога-гематолога».

Благодаря НИИЦ им. Д. Рогачева решены вопросы обеспечения детей в 2020–2021 г. аспарагиназой, пэгаспаргазой и другими незаменимыми препаратами. В законодательные органы внесены поправки в ФЗ № 323 об использовании препаратов *off label* у детей. Даны поручения Правительства РФ о включении детской онкологии и гематологии в программу «Онкология». При поддержке фонда «Круг добра» решены вопросы обеспечения пациентов с нейробластомой, транслокацией гена *NTRK* таргетными препаратами (ТП) и оплаты инновационных гаплоидентичных трансплантаций с деpleцией  $\alpha$ -лимфоцитов при гемобластазах и приобретенном иммунодефиците (ПИД). Дети с аутовоспалительными заболеваниями теперь обеспечены ТП, а больные ПИД с нарушенным антителообразованием — подкожными иммуноглобулинами.

Мы были инициаторами клинических рекомендаций по ПИД и подтолкнули Правительство России к решению о национальном неонатальном скрининге ПИД и организации Национального банка доноров костного мозга.

# 30 лет

## первой аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток у ребенка в России

*Трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) — это уникальный высокотехнологичный метод лечения ряда тяжелых, неизлечимых другими способами заболеваний у детей и взрослых. Речь идет об онкологических, злокачественных и доброкачественных заболеваниях системы крови, наследственных болезнях, при которых после курса цитостатических препаратов и/или лучевой терапии для обеспечения иммунологической толерантности и приживления реципиенту вводят гемопозитические стволовые клетки донора с целью замещения кроветворения.*

### ПОЛВЕКА В АКТИВЕ

История развития трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) в мире насчитывает более 50 лет. Первая успешная аллогенная трансплантация костного мозга/гемопозитических стволовых клеток (ТКМ/ТГСК) была произведена в 1968 году в США группой Роберта Гуда (Robert A. Good) мальчику с тяжелой формой врожденного иммунодефицита. В трех поколениях семьи этого пациента насчитывалось 11 случаев данного заболевания с летальным исходом. В 1990 году Д. Томас (Donnall Thomas) из США получил Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение ТКМ.

В Россию ТКМ пришла несколько позже — в начале 1990-х. Тогда в Москве, Ленинграде и других городах страны в специализированных отделениях детской гематологии и онкологии, опираясь на общемировой опыт, начали использовать современные протоколы химиотерапии (ХТ). Тогда же в СССР были приняты первые попытки применения ТКМ от родственного донора у взрослых пациентов. В 1987 году в ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова открыли первое отделение ТКМ под руководством профессора Бориса Владимировича Афанасьева. Трансплантация была центром его научных и клинических интересов. Тридцать лет назад, а именно 17 декабря 1991 года, сотрудниками этого нового отделения ТКМ на базе городской больницы № 31 им. Я.М. Свердлова была выполнена первая успешная аллогенная ТКМ у ребенка. Ее зарегистрировали как первую ТКМ из СССР в Европейской группе по трансплантации костного мозга (European group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT). Успехи в развитии этого направления в Санкт-

Петербурге неразрывно связаны с неocenимой помощью ведущих специалистов Европы и США, в первую очередь директора Центра трансплантации костного мозга Гамбургского университета — профессора А. Цандера (Axel Zander), а также профессоров Т. Бюхнера, Г-Й. Кольба, Д. Хельтцера (Thomas Büchner, Hans-Jochem Kolb, Dieter Hoelzer) из Германии, Р. Гейла (Robert Gale) из США, Г. Вагемакера (Gerard Wagemaker) из Нидерландов и многих других (рис. 1, 2).



Рисунок 1. Профессор Б.В. Афанасьев, профессор Л.С. Зубаровская и гематолог К.О. Сицкая с первым пациентом после успешной аллогенной трансплантации костного мозга (1999 г.)



Рисунок 2. Директор Центра трансплантации костного мозга Гамбургского университета профессор А. Цандер (Axel Zander)



Инна  
Викторовна  
МАРКОВА

Заместитель директора по педиатрии НИИ  
детской онкологии, гематологии и транспланто-  
логии им. Р.М. Горбачевой

Развитие метода ТГСК требовало квалифицированной организационной работы, направленной на расширение спектра оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), обеспечение всех видов сопроводительной терапии у детей и взрослых. Это стало возможным только в условиях работы в *alma mater* профессора Б.В. Афанасьева — Первом медицинском институте им. академика И.П. Павлова (ныне Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова).

При поддержке его ректора — академика РАН, профессора Н.А. Яицкого — здесь в 1997 году был создан Центр гематологии. В 2000 году в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова открыта первая в России университетская клиника ТКМ. С этого времени в стране была начата программа по широкому внедрению аллогенной ТКМ от неродственного донора у детей и взрослых, сделаны первые шаги по созданию единой базы данных (регистра) неродственных доноров костного мозга.

В 2007 году в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова открылся Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (ныне НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой), построенный

Продолжение на стр. 2 ►



## ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

### 30 лет первой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у ребенка в России

◀ Окончание, начало на стр. 1

по инициативе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Фонда М.С. Горбачева при финансовой поддержке Национального резервного банка. Инициатором создания института и первым его директором был профессор Б.В. Афанасьев. В 2013 году под его руководством в рамках реализации программы по аллогенной ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова разработана, внедрена и результативно используется автоматизированная информационная система поиска доноров (Bone Marrow Donor Search). Она позволяет успешно искать и активировать российских доно-

ров для пациентов института и других клиник России, специализирующихся в области трансплантации.

Развитие аллогенной ТГСК у детей в Санкт-Петербурге связано с целым рядом важных событий (рис. 3).

#### МИССИЯ ВЫПОЛНИМА

Ежегодно в клинике института детям выполняют до 190 ТГСК всех видов — аутологичных, от родственных и неродственных доноров с разной степенью совместимости (полностью, частично совместимых, гаплоидентичных). Используют различные источники гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, периферическая кровь). В клинике внедрены режимы кондиционирования различной интенсивности: миелоаблативные, сниженной токсичности и интенсивности, немиелоаблативные.

В программной терапии пациентов с рецидивами заболеваний и первичной резистентностью к ХТ используют таргетные препараты, иммунотерапию.

Разрабатывают и внедряют новые методы профилактики и лечения ранних и поздних осложнений аллогенной ТГСК. Перечисленные факторы позволили существенно улучшить долгосрочные результаты лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови у детей (особое место среди них занимает острый лимфобластный лейкоз — ОЛЛ), солидных опухолей, ряда наследственных заболеваний.

Представленный двадцатилетний опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой убедительно демонстрирует, что даже у пациентов из группы неблагоприятного прогноза при своевременно выполненной аллогенной ТГСК независимо от типа донора результаты лечения приближаются к таковым у пациентов группы более благоприятного прогноза.

На фоне успехов в области аллогенной ТГСК у детей увеличивается когорта пациентов с продолжительной выживаемостью без прогрессирования. И этим детям необходимо обеспечить полноценное

мультидисциплинарное наблюдение на протяжении всей жизни. Повышается значение преемственности на всех этапах наблюдения, внедрения различных реабилитационных программ. После выздоровления пациенты полностью социально адаптируются, получают образование, взрослеют, создают семьи, у них появляются собственные дети.

Под руководством профессора Б.В. Афанасьева НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой стал крупнейшим в России и Европе центром по оказанию ВМП методом ТКМ детям, подросткам и взрослым с различными вариантами лейкозов, депрессиями кроветворения, солидными опухолями, включая опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей, и наследственными заболеваниями. За годы работы в клинике выполнено более 4500 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых.

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой интегрирован в работу международного специализированного сообщества, является членом Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT), Национальной программы доноров США (Marrow National Donor Program). Созданный профессором Б.В. Афанасьевым коллектив специалистов известен как команда CIC 725 EBMT. В 2018 году за выдающийся вклад в развитие ТГСК в Санкт-Петербурге и России профессор Б.В. Афанасьев награжден Премией высших клинических достижений EBMT.

За прошедшие 30 лет со времени первой успешной аллогенной ТГСК у ребенка в нашей стране в области детской гематологии/онкологии сделано очень много. Достигнутые успехи, накопленный опыт, кооперация российских и международных специалистов позволяют надеяться на новые открытия, на улучшение результатов лечения детей со злокачественными и доброкачественными заболеваниями системы крови, солидными опухолями и наследственной патологией, при которых показана аллогенная ТГСК.

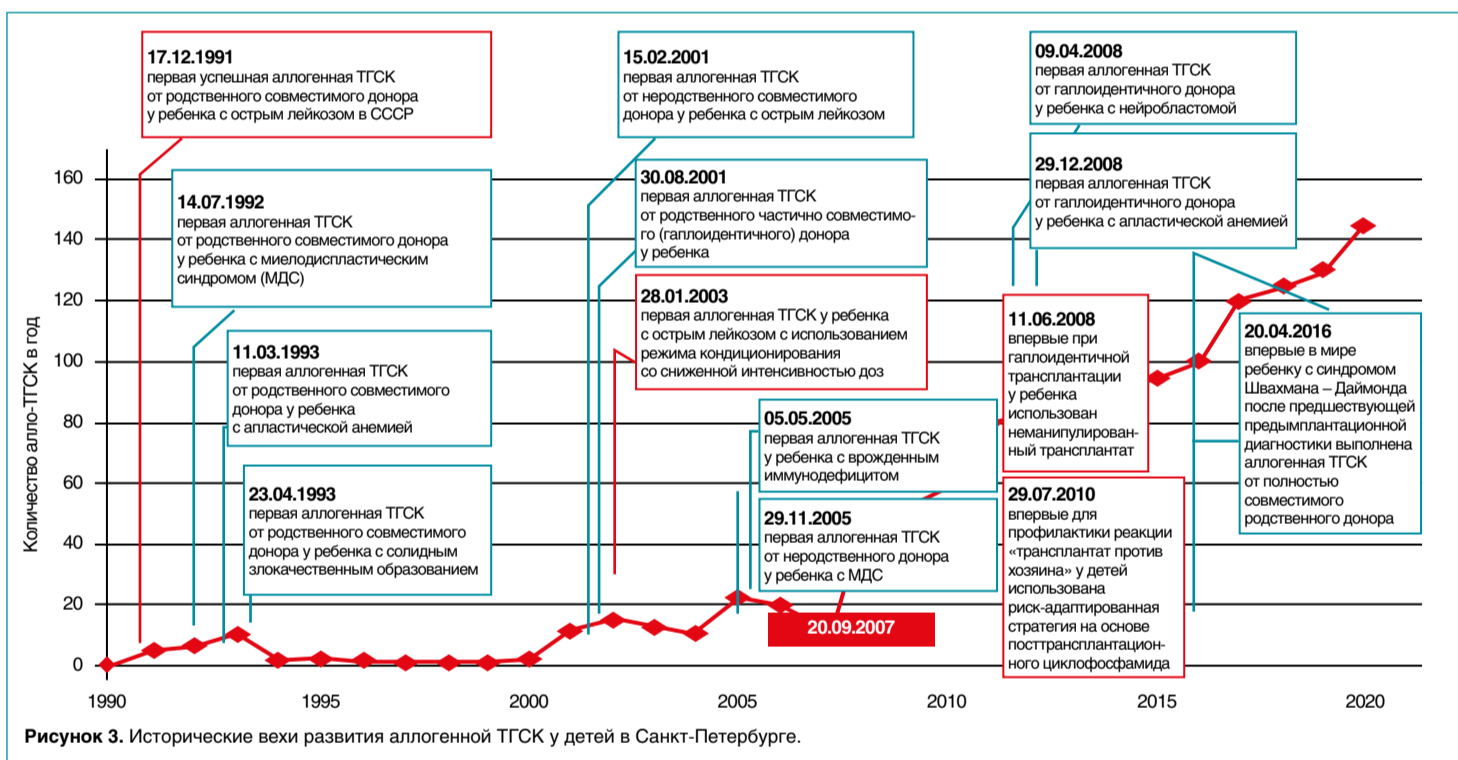


Рисунок 3. Исторические вехи развития аллогенной ТГСК у детей в Санкт-Петербурге.

## БОЛЕЗНЬ ПО НАСЛЕДСТВУ



Татьяна Александровна БЫКОВА

К.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

# Синдром Гурлер

Мукополисахаридоз 1-го типа относится к наследственным нарушениям обмена. Это группа заболеваний, при которых из-за генетического дефекта блокируется процесс метаболизма, что приводит к накоплению метаболитов или дефициту продукции фермента. Большинство наследственных нарушений обмена веществ крайне редки по отдельности, но в целом они составляют довольно распространенную группу расстройств среди детей.

#### МУТАЦИИ В СТРУКТУРНОМ ГЕНЕ

Мукополисахаридоз (МПС) 1-го типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По разным данным, в популяции он встречается с частотой один случай на 40 000–100 000 новорожденных. Развитие заболевания связано с мутациями в структурном гене лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы IDUA, что приводит к дефициту фермента и накоплению в тканях нерасщепленных продуктов обмена — гликозаминогликанов (ГАГ). Изменения практически во всех органах и тканях клинически проявляются поражением нервной

системы, умственной отсталостью, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, задержкой роста, деформациями скелета, множественным дистозомом, помутнением роговицы.

Выделяют три формы МПС 1-го типа:

- синдром Гурлер (МПС I-H — тяжелая форма) встречается примерно у 50–80 % пациентов;
- синдром Гурлер — Шейе (МПС I-H/S — промежуточная форма);
- синдром Шейе (МПС I-S — легкая форма).

#### СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

Сегодня широко применяются две стратегии терапии МПС 1-Н. Во-первых, консервативная фермент-заместительная терапия (ФЗТ), максимально продлевающая жизнь пациентов — до 6–12 лет. Этот относительно безопасный и эффективный метод демонстрирует улучшение функции легких и физической активности, снижение уровня ГАГ в тканях, уменьшение выраженности гепатоспленомегалии. Однако он не позволяет надеяться на сохранение нормальной функции центральной нервной системы

(ЦНС), поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Другая проблема ФЗТ — возможное снижение эффективности терапии ввиду иммуногенности препарата. Во-вторых, используется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), направленная на коррекцию дефекта восстановлением физиологических функций. Алло-ТГСК приводит к эндогенному обеспечению недостающим ферментом всех тканей и органов. Ее успех зависит от нескольких факторов, главные из которых — возраст ребенка на момент

## ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГУРЛЕР

1. Манифестация на первом году жизни.
2. Прогрессирующая кардиореспираторная недостаточность.
3. Ярко выраженная неврологическая симптоматика с задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью с утратой приобретенных навыков.
4. Характерные изменения лица с признаками гарголизма: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы.
5. Наиболее частые манифестные симптомы: пупочные или пахово-мошоночные грыжи, тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный гибус), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей.
6. Другие отклонения: характерна задержка роста, часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы.

трансплантации и степень тяжести клинических проявлений заболевания. Сохранение когнитивных функций наблюдается у детей в возрасте до 24 месяцев с более высоким коэффициентом психомоторного развития, что дает наибольший эффект алло-ТГСК в данной группе пациентов. Долгосрочная выживаемость зависит также от выбора оптимального донора для обеспечения стойкого приживления с достижением полного донорского химеризма и от поддержания нормального уровня фермента после алло-ТГСК с минимальным риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Среди возможных вариантов рассматривается использование совместимого по генам HLA-системы родственного донора, не являющегося носителем, а также совместимого неродственного донора. При этом в создании иммунологической толерантности, необходимой как для приживления, так и для минимизации проявлений иммунологического конфликта, важную роль играют режимы кондиционирования (РК) и способы профилактики РТПХ. При выборе режима кондиционирования и его интенсивности у детей, тем более с наследственными заболеваниями, необходимо учитывать степень риска токсических осложнений.

### СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период с апреля 2010 г. по февраль 2020 г. выполнены алло-ТГСК 28 пациентам с МПС 1-Н. Диагноз устанавливали на основании характерной клинической картины, критически низкого уровня альфа-L-идуронидазы, повышения уровня экскреции ГАГ в моче, молекулярно-генетически подтвержденного дефекта гена IDUA. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (3–35) мес. В качестве терапии на этапе до трансплантации использовали ФЗТ ларонидазой в стандартном режиме — 100 Ед/кг еженедельно в виде внутривенной инфузии. Медиана возраста на начало ФЗТ — 20 (4–40) мес, длительности терапии — 5 (1–20) мес. Возраст пациентов на момент алло-ТГСК составлял от 10 до 44 месяцев, медиана — 24 мес. В большинстве случаев (27/28) алло-ТГСК выполняли от неродственного донора, как полностью ( $n = 23$ ), так и частично ( $n = 4$ ) совместимого по генам HLA-системы. В качестве РК использовали миелоаблативные схемы (МАК) (14/28) на основе бусульфана либо треоосульфана, а также флударабин + мелфалан-содержащие РК со сниженной интенсивностью доз (РИК) (14/28). Основанием для применения РИК был более старший возраст пациентов на момент алло-ТГСК (медиана возраста в группе МАК

составила 23 мес, в группе РИК — 28 мес), а также значимые осложнения основного заболевания, в частности острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, кардиомиопатия и хронический миокардит, тяжелая пневмония

вторичное отторжение трансплантата в отдаленном периоде алло-ТГСК после имевшегося приживления зарегистрировано у 4 пациентов. Все они получили повторную алло-ТГСК без смены донора, приживление достигнуто во всех случаях, однако у 1 пациента на Д+105 зарегистрировано повторное отторжение трансплантата, в связи с чем возобновлена ФЗТ. Острая РТПХ II–IV степени тяжести зарегистрирована у 12, III–IV степени — у 5 пациентов. Таким образом, кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени составила 43 %, III–IV степени — 18 %. Фактором, значимо снижающим риски развития данного осложнения, стало использование посттрансплантационного циклофосфида в режиме профилактики острой РТПХ (69 % против 33 %,  $p = 0,013$ ). Выполнение алло-ТГСК в срок более 13 мес от постановки диагноза увеличивает вероятность развития острой РТПХ (80 % против 43 %,  $p = 0,014$ ). Хроническая РТПХ зарегистрирована у 10 пациентов, но лишь 2 ребенка имели распространенную форму, требующую назначения системной терапии. У всех пациентов, достигших

показателей внимания и концентрации (методика «10 предметов»), объема словарного запаса (методика речевых игр), умения считать, выполнять инструкции, абстрактного мышления (методика ассоциативных рядов), способности к умозаключениям (тесты на словесно-логическое мышление). До алло-ТГСК все протестированные пациенты имели темповую задержку развития, а также отсутствие речевых навыков. На момент выполнения анализа 4 пациента, достигшие школьного возраста, посещали общеобразовательную школу, 10 детей младшего возраста посещали учреждения дошкольного образования общего типа. В таблице представлены результаты оценки основных когнитивных функций. Возможность сохранения когнитивных способностей существует и в случаях, когда алло-ТГСК выполнена в более позднем возрасте по сравнению с рекомендованными сроками. Все пациенты в последующем находились под наблюдением врачей, осуществлявших коррекцию имевшихся до алло-ТГСК нарушений (окулисты, ортопеды, ЛОР и др.), реабилитологов.

Таблица. Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с МПС I-Н после алло-ТГСК

Параметр Characteristic	Пол пациентов Patients' sex																	
	М	Ж	М	Ж	Ж	М	М	М	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М
Возраст на момент алло-ТГСК, месяцы Age at the of allo-HSCT, months	20	24	41	29	29	25	16	20	19	29	20	24	16	22	15	25	24	23
Возраст на момент оценки, годы Age at the time of assesment, years	10	10	11	8	8	5	4	4	4	5	4	4	3	4	2	3	3	3
Период от алло-ТГСК до оценки, месяцы Time from allo-HSCT to the assesment, months	112	102	101	73	70	44	39	37	33	33	29	28	28	28	17	14	13	12
Внимание и концентрация Attention and concentration	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З
Словарный запас Vocabulary size	З	З	К	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З
Счет Counting skills	З	З	К	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З
Выполнение инструкций Following instructions	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З
Абстрактное мышление Abstract thinking	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З
Способность к умозаключениям Reasoning	З	З	К	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З	З

\* Зеленым цветом обозначены ячейки с возрастной нормой, желтым — с незначительными отклонениями, красным — со значимой задержкой развития того или иного навыка.

смешанного генеза (по одному эпизоду) и др. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в группе пациентов, получивших алло-ТГСК, составила 89 % (рис. 1а), бессобытийная выживаемость (БСВ) — 57 %. Приживление трансплантата достигнуто у 27/28 пациентов. Медиана восстановления лейкоцитов до  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$  составила 19 (12–33) дней, нейтрофилов до  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$  — 23 (12–33) дня. У 1 пациента зарегистрировано первичное неприживление трансплантата после алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с МАК (Bu12/Flu150). Возраст этого пациента на момент выполнения алло-ТГСК составил 44 месяца. Пациенту выполнена повторная алло-ТГСК от того же донора с достижением восстановления показателей периферической крови и полного донорского химеризма.

приживления трансплантата, нормализация уровня фермента регистрировалась уже в первой точке контроля в промежутке между Д+30 и Д+60 и далее сохранялась в диапазоне нормальных значений, в связи с чем ФЗТ прекращали. При отторжении трансплантата, подтвержденном снижением уровня альфа-L-идуронидазы, ФЗТ возобновляли до выполнения повторной алло-ТГСК. Также оценивали динамику экскреции ГАГ с мочой (рис. 2б), где после алло-ТГСК зарегистрировано плавное снижение показателя до нормальных значений. Основным фактором, определяющим успешность алло-ТГСК у пациентов с МПС I-Н, — восстановление интеллектуального развития детей. Тестирование когнитивных функций было проведено у 18 пациентов (срок после алло-ТГСК превышал 12 мес). Когнитивные функции оценивали посредством анализа

Синдром Гурлер — заболевание с вариабельной клинической симптоматикой и прогрессирующим характером, ведущее к инвалидизации. В первые месяцы жизни дети зачастую длительно наблюдаются у врачей различных специальностей с изолированными диагнозами, что затягивает своевременную постановку основного диагноза. Комплексный подход к наблюдению подобных пациентов позволяет своевременно распознать заболевание и определить тактику дальнейшей терапии. Необходимо отметить, что полиморфизм клинических проявлений МПС 1-Н требует внимательного подхода на этапе диагностики. Это снижает вероятность ошибочного диагноза, уменьшает сроки его установления. Ранняя диагностика способствует своевременности выполнения алло-ТГСК у детей с синдромом Гурлер. 🙋



## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

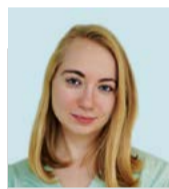
# Глиомы у детей до года: новейшие методы терапии

Глиомы низкой степени злокачественности — самые распространенные опухоли головного мозга у детей. Чаще всего они локализируются в хиазмально-селлярной области и представлены пилоцитарными астроцитомами. Несмотря на доброкачественную гистологию и сходство данных опухолей между собой на гистологическом уровне, у детей до одного года они отличаются крайне агрессивным клиническим течением.



Людмила  
Ивановна  
ПАПУША

К.м.н., зав. отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»



Мargarита  
Алексеевна  
ЗАЙЦЕВА

Врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

## ДИАГНОЗ ПО СИМПТОМАМ

Диэнцефальная кахексия, прогрессирующее снижение зрения и глазодвигательные нарушения — вот основные клинические симптомы, позволяющие заподозрить данное заболевание. Локализация в срединных структурах головного мозга делает невозможным радикальное удаление этих опухолей. Диэнцефальная кахексия обусловлена вовлечением в опухолевый процесс гипоталамических структур. Изолированное наличие данного симптома делает затруднительным своевременную постановку диагноза, поскольку пациенты долгое время наблюдаются у врачей смежных специальностей (гастроэнтерологи, диетологи). Кроме того, в большом проценте случаев у пациентов с инфантильными глиомами зрительного пути присутствует инициальное метастатическое распространение, что также ухудшает прогноз заболевания.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СТАНДАРТ

Стандартом лечения глиом низкой степени злокачественности является протокол SIOP LGG — комбинированная терапия

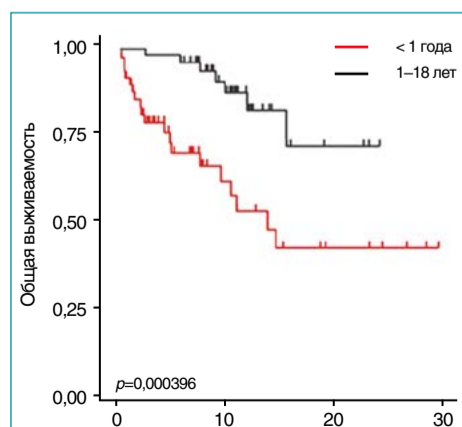


Рисунок 1. Показатели общей выживаемости пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (красная кривая — дети до 1 года, черная кривая — дети от 1 года до 18 лет)

карбоплатин/винкристин. У пациентов с инфантильными глиомами использование стандартных режимов химиотерапии (ХТ) не показало высокой эффективности (рис. 1). Лучевая терапия у детей раннего возраста невозможна из-за высокого риска развития осложнений.

Открытие молекулярного патогенеза глиом низкой степени злокачественности способствовало развитию новейших методов лечения, в частности таргетной терапии (ТТ). Использование ТТ возможно только при выявлении в ткани опухоли конкретной генетической аберрации. Уникальной генетической характеристикой пилоцитарных астроцитов является химерный ген *KIAA1549-BRAF*, образующийся в результате дупликации хромосомного фрагмента 7q34. При выявлении данного химерного гена/транскрипта возможно расширение терапевтических опций — назначение таргетной терапии MEK-ингибитором.

Представляем вашему вниманию успешный пример использования таргетной терапии (MEK-ингибитор траметиниб) у пациента с инфантильной пилоцитарной астроцитомой хиазмально-селлярной области с наличием химерного гена *KIAA1549-BRAF*. Назначение таргетной терапии привело к выраженному сокращению размеров опухоли, а также значительной прибавке в весе и улучшению неврологического статуса. Сейчас ребенок продолжает терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Н., 1 год и 7 месяцев. Из анамнеза заболевания известно, что в 7 месяцев появились периодические подергивания глазных яблок, прогрессирующее снижение остроты зрения, выраженное уменьшение массы тела. По месту жительства ребенок осмотрен неврологом, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. По результатам МРТ выявлено объемное образование хиазмально-селлярной области размерами 3,5 x 4,2 x 2,6 см ( $V = 20 \text{ см}^3$ ) (рис. 2).

Пациентка госпитализирована в отделение хирургии НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева. При поступлении в возрасте 10 месяцев вес ребенка составлял 7,5 кг. В неврологическом статусе отмечались нистагм, мышечная гипотония, нарушение психомоторного развития. Проведена диагностическая биопсия с целью гистологической верификации и уточнения молекулярных характеристик опухоли. По данным гистологического исследования была установлена пилоидная астроцитома. Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции выявило экспрессию химерного гена *KIAA1549* (15-й экзон) — *BRAF* (9-й экзон).

Учитывая гистологический диагноз, была инициирована химиотерапия по протоколу SIOP-LGG-2004 (режим «карбоплатин + винкристин»). Через 2 недели от начала терапии отмечалось прогрессивное ухудшение состояния в виде снижения зрения, сонливости, рвоты, электролитных нарушений, появления стойкой лихорадки без выявленных очагов инфекции. По данным проведенной компьютерной томографии (КТ) выявлено нарастание гидроцефалии, признаки начального отека головного мозга, на основании чего проведена установка вентрикуло-перитонеального шунта.

В последующие сутки состояние ребенка продолжало ухудшаться: угнетение сознания вплоть до сопора, анемический синдром. Экстренно выполнена КТ, по результатам которой зафиксировано массивное кровоизлияние в опухоль

яния. Констатировано прогрессирование заболевания (рис. 3). Учитывая прогрессирование заболевания на фоне стандартной химиотерапии, данные молекулярно-генетического исследования, решением врачебной комиссии в рамках программы расширенного доступа фирмы-производителя было инициировано назначение таргетной терапии MEK-ингибитором траметинибом в дозировке 0,032 мг/кг ежедневно, через гастростому. Контрольное обследование через 2 месяца после начала приема препарата выявило значительное сокращение размеров опухоли (на 36%). В неврологическом и соматическом статусе отмечалась выраженная положительная динамика в виде прибавки веса, отсутствия лихорадки и электролитных нарушений, нистагма, а также улучшения зрения. Из нежелательных побочных эффектов терапии отмечалась только

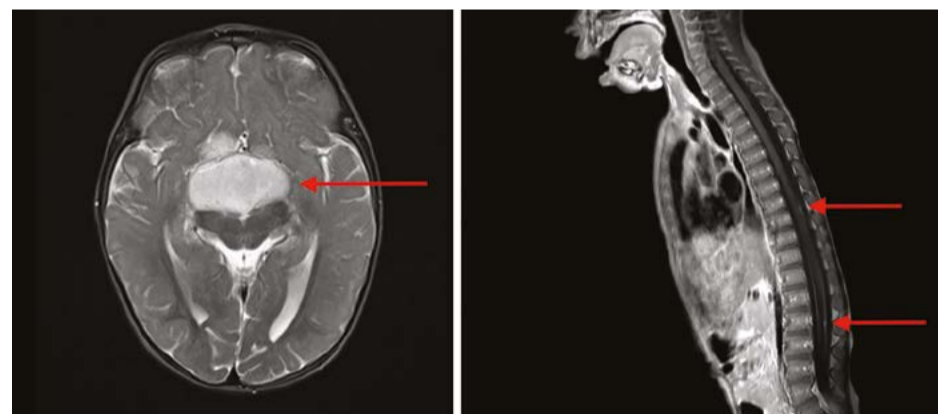


Рисунок 2. Инициальные МРТ-исследования головного и спинного мозга с контрастным усилением. Аксиальная и сагиттальная проекции. Объемное образование хиазмально-селлярной области ( $V = 20 \text{ см}^3$ ). Мелкие узловые метастазы по оболочкам спинного мозга

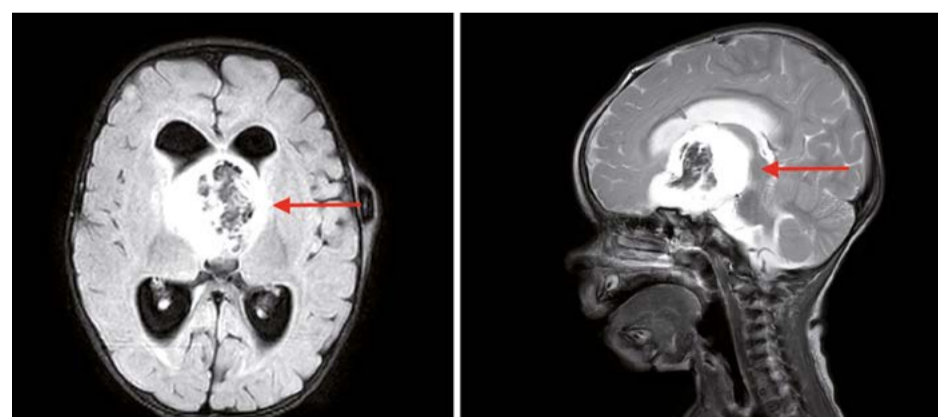


Рисунок 3. МРТ-исследование с контрастным усилением на фоне химиотерапии. Аксиальная и сагиттальная проекции. Объемное образование хиазмально-селлярной области (до  $V = 70 \text{ см}^3$ ). Массивное кровоизлияние в структуре опухоли (до  $V = 20 \text{ см}^3$ )

(рис. 3). По данным обследования методом зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) зарегистрировано нарушение зрительной афферентации на кору с обеих сторон с отсутствием достоверных корковых ответов на световой стимул. По результатам МРТ определялось увеличение объемов образования более чем в 3,3 раза в сравнении с данными предыдущей визуализации, появление в структуре опухоли массивного кровоизли-

кожная токсичность I–II степени (шелушение и зуд кожных покровов).

В связи с легкостью приема и отсутствием выраженной токсичности пациентка продолжает использование препарата по месту жительства с регулярным осмотром у детского онколога для контроля соматического статуса, мониторинга нежелательных явлений и дальнейшей оценки ответа на терапию.



# Клинический пример терапии ингибитором рецептора интерлейкина-1 — препаратом анакинра — у пациента с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом

А.Л. Козлова, А.Л. Хорева, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, В.О. Блудова, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова М.А. Курникова, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, Н.Ю. Кан, А.А. Роппельт, Д.А. Юхачева, К.В. Воронин, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS/cryopyrin-associated periodic syndromes) включают три клинических фенотипа с возрастающей степенью тяжести: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/FCAS), синдром Макла – Уэллса (Muckle-Wells Syndrome/MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). Эпизоды лихорадок, крапивницы, боли в суставах и повышение острофазовых белков крови беспокоят при всех формах CAPS. Более легкая форма CAPS — FCAS — характеризуется эпизодами макулопапулезной сыпи, сопровождающейся повышением температуры тела, недомоганием, артралгией, миалгией, реже — конъюнктивитом. MWS имеет сходные с FCAS симптомы, но клинические проявления и лабораторные признаки воспаления обычно присутствуют почти постоянно. У больных прогрессируют лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также снижение слуха, являющееся следствием кохлеарного воспаления. Помимо нарушения качества жизни и задержки роста прогноз определяется поражением глаз, нарушением слуха и развитием амилоидоза внутренних органов.

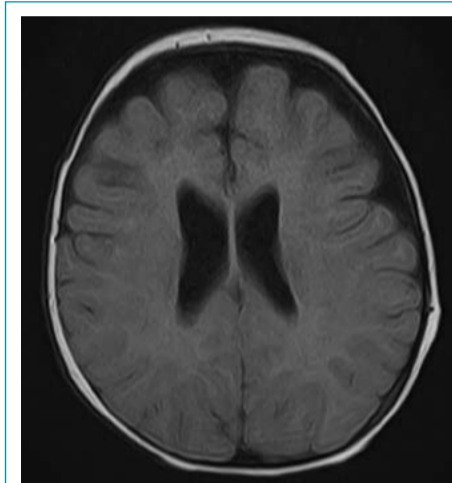


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента с CAPS



Рисунок 2. Пятнисто-папулезная сыпь у пациента с CAPS

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка, 8 месяцев, родилась в срок с нормальными весо-ростовыми показателями. Семейный анамнез не отягощен. С первых дней жизни отмечались периодические высыпания на теле по типу крапивницы, частый разжиженный стул, эпизоды повышения температуры тела, а также воспалительные изменения в крови. Получала антибактериальную терапию без эффекта.

Госпитализация в стационар в возрасте 5 месяцев в связи с сохраняющейся лихорадкой и появлением прожилок крови в стуле. Лабораторно отмечались признаки анемии (Hb до 69 г/л), лейкоцитоза — до  $14 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоза — до  $650 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 173 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ до 64 мм/час (норма — до 10). По данным МСКТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии, по данным МРТ головного мозга — признаки слабо выраженной субатрофии паренхимы вещества головного мозга (лобно-теменно-височных областей), расширение наружных ликворных пространств (рис. 1). На фоне проводимой антибактериальной терапии признаки пневмонии, колита были нивелированы, однако сохранялись фебрильные подъемы температуры тела, а также повышение острофазовых белков крови.

В связи с подозрением на аутовоспалительный синдром ребенок был госпитализирован в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении обращал на себя внимание лицевой дисморфизм в виде выступающих лобных бугров, гипоплазии средней зоны лица, а также распространенный кожный синдром (пятнистопапулезная сыпь) (рис. 2).

По данным проведенного молекулярно-генетического обследования выявлена мутация в гене *NLRP3* с.1912C>G, р.Gln638Glu в гетерозиготном состоянии. На основании данных анамнеза, а также клинико-лабораторной картины был верифицирован диагноз «первичный иммунодефицит: аутовоспалительный синдром — криопирин-ассоциированный периодический синдром (синдром CINCA/NOMID)», в связи с чем было принято решение о начале тера-

пии ингибитором рецептора ИЛ-1 — препаратом анакинра. Дополнительно было проведено офтальмологическое обследование, а также аудиометрия, по данным которых отклонений выявлено не было. Терапия была одобрена консилиумом специалистов, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение терапии. В условиях отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ была инициирована терапия препаратом анакинра в дозе 3 мг/кг/сутки, подкожно, на фоне которой в течение первых суток отмечено купирование лихорадки, сыпи, а через неделю — улучшение лабораторных показателей

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криопирин-ассоциированный периодический синдром — крайне редкая патология (частота — 1:1 000 000), но, несмотря на редкость, в настоящее время она является одной из самых изученных моногенных форм аутовоспалительных заболеваний. В основе патогенеза заболевания лежит молекулярный дефект, приводящий к избыточному образованию ИЛ-1, что предопределяет выбор таргетной генноинженерной биологической терапии. Блокирование рецептора ИЛ-1 приводит к развитию быстрого терапевтического эффекта, купированию признаков системного воспаления и контролю основных проявлений заболевания. Данные нашего клинического случая, а также международного исследования у пациентов с тяжелой формой CAPS — NOMID свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии ингибитором рецептора ИЛ-1 — препаратом анакинра.

Таблица. Показатели крови до и на фоне терапии препаратом анакинра

Показатель	При поступлении	В динамике на фоне терапии	Норма
Гемоглобин, г/л	67	82	110–140
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	3,58	3,9	3,5–4,8
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	12,18	8,66	5,5–12,5
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	675	597	180–400
СОЭ, мм/ч	120	–	0–10
СРБ, мг/л	59	9,9	0–5

Таргетная терапия криопирин-ассоциированного периодического синдрома является серьезной задачей, и только своевременное назначение патогенетической терапии способствует контролю над заболеванием, улучшению качества жизни и предупреждению развития тяжелых, несовместимых с жизнью осложнений.

Список литературы находится в редакции

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**КИНЕРЕТ® (АНАКИНРА) – ЕДИНСТВЕННЫЙ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИИ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1\***

- ♦ Разрешен к применению при CAPS\*\* с 8 месяцев с массой тела от 10 кг<sup>1</sup>
- ♦ Способствует улучшению симптомов со стороны центральной нервной системы!<sup>1,2</sup>

Международное мультицентровое или группировочное исследование (МНИ-Анакинра). Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показание к применению. Препарат Кинерет® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 8 месяцев и старше с массой тела от 10 кг и выше для лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), включая: – Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) / хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA) – Синдром Макла-Уэллса (MWS) – Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам или производным белка E.coli. Препарат Кинерет® не следует назначать пациентам с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов, ANC <15 × 10<sup>9</sup>/л), с фебрилием (температура > 38,5 °C), с активными инфекциями в анамнезе рецидивирующими инфекциями или предрасполагающими факторами, которые могут привести к развитию инфекции; повышение активности печеночных ферментов в анализе или печеночную недостаточность тяжелой степени тяжести; печеночную недостаточность средней степени тяжести (АЛТ 30–59 МЕ/л); бронхиальную астму; злокачественные новообразования; в том числе в анамнезе; – и препараты, которые требуют вакцинации; – у беременных пациентов; – у пациентов, принимающих одновременно варфарин или фенитоин. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Безопасность. Данные о применении анакинры у беременных женщин ограничены. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямой или косвенной репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения анакинры во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующих контрацепцию. Грудное вскармливание. Низкотоксичен, проникает ли анакинра в грудное молоко. Риск для новорожденного ребенка/младенца не может быть исключен. Во время лечения препаратом Кинерет® грудное вскармливание следует прекратить. Побочное действие. Крайняя крайняя реакция гиперчувствительности (СНЯ) у 4 пациентов (0,3%) была зарегистрирована 24 серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) у 15 пациентов (СНЯ) у 4 пациентов (0,3%) были зарегистрированы как связанные с применением препарата Кинерет®. Ни у одного пациента лечение препаратом Кинерет® не было прекращено из-за СНЯ. Исходы лечения. Улучшение при терапии от 2 до 8,4 в оригинальной шкале для защиты от воздействия света. На завершающей Кинерет® в качестве недостаточности. Препарат Кинерет® допустимо хранить в течение 12 часов при температуре не выше 25 °C. По истечению этого периода препарат необходимо выбросить. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Подробная информация о препарате в полной версии инструкции по медицинскому применению препарата Кинерет® (аннакинра) ПИ – 005740.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® (PI) 2021. 2. Райкина Е.В., Варламова Т.В., Курникова М.А., Моисеева А.А., Дибирова С.А., Кан Н.Ю., Роппельт А.А., Юхачева Д.А., Воронин К.В., Дерипапа Е.В., Швец О.А., Деордиева Е.А., Кузьменко Н.Б., Мухина А.А., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) / хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA) – Синдром Макла-Уэллса (MWS) – Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). Педиатрия сегодня. 2021; 7(19): 5–12.

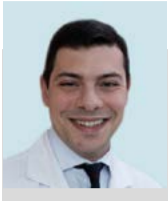
Только для специалистов здравоохранения  
**Кинерет® (анакинра) | sobi**  
 PR-12684

ООО «Сведиск Орфан Биотехника»  
 119034 г. Москва, ул. Пречистенная,  
 д. 40/2, стр. 1, ком. 12, этаж 5.  
 Фактический адрес: 125047, г. Москва,  
 4-й Восточный переулок, д. 4, офис 483.  
 Тел: +7(495) 748 84 79, ru.russia@sobi.com

Реклама



## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА



Дмитрий  
Гурамович  
АХАЛАДЗЕ

К.м.н. руководитель группы торакоабдоминальной хирургии, детский хирург, онколог  
ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

# Опухолевый тромбоз нижней полой вены с распространением в правое предсердие

*Вынесенный в заголовок диагноз относится к числу редко встречающихся осложнений при злокачественных опухолях у детей. Это состояние требует слаженной работы междисциплинарной команды специалистов различного профиля и своевременного планирования всех этапов лечения, в том числе хирургического. В статье представлен опыт лечения годовалой пациентки с нефробластомой левой почки и опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия.*

## МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Высокие достижения современной детской онкологии связаны с развитием мультимодального подхода к лечению — внедрением эффективных схем химиотерапии (ХТ) и методов локального лечения: лучевой терапии (ЛТ) и хирургического этапа. Так, внедрение протокола SIOP 2001, а затем SIOP-RTSG 2016 Umbrella обеспечивает достижение хороших результатов и излечение большинства больных с нефробластомой. Тем не менее отдельные редкие формы этой второй по частоте встречаемости солидной экстракраниальной опухоли детского возраста трудно поддаются лечению. Одной из таких форм является тромбоз нижней полой вены (ТНПВ). ТНПВ — редкое осложнение в детской онкологии — при нефробластоме обнаруживается в 4–10 % наблюдений (Giannoulia-Karadana A., 2000). Наиболее тяжелым состоянием является распространение опухолевого тромба в полость правого предсердия (ПП). Оно встречается значительно реже (1–6 % случаев) и требует высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) и включения помимо онкологов в междисциплинарную команду хирургов, лучевых терапевтов и бригады кардиохирургов.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем собственный опыт лечения годовалой пациентки с нефробластомой левой почки с опухолевым тромбом НПВ и правого предсердия. В конце июля 2021 года при отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни мама девочки обратила внимание на увеличение правой половины живота. Родители обратились за медицинской помощью в стационар по месту жительства. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости (МСКТ ОБП) с контрастным усилением были выявлены крупное новообразование почки размером 100 x 93 x 104 мм и тромбоз НПВ, распространяющийся в полость ПП. После телемедицинской консультации со специалистами ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ выставлен диагноз — «нефробластома левой почки, тромбоз НПВ и ПП», начата предоперационная ХТ в соответствии с протоколом SIOP-RTSG 2016 Umbrella. Пациентка перенесла ХТ удовлетворительно, однако на фоне проведенного лечения не было достигнуто сокращения опухоли и опухолевого тромба. Состояние ребенка оставалось стабильным, гемодинамические показатели были удовлетворительными и не требовали проведения дополнительной терапии. Радикальное удаление опухоли с тромбом из полости

ПП невозможно без использования искусственного кровообращения и совместной работы оперирующих онкологов и кардиохирургов. На этапе предоперационной ХТ клинический случай пациентки был обсужден на совместном консилиуме со специалистами ФБГУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. При планировании стратегии оперативного вмешательства учитывали рентгенологические характеристики тромба, необходимость экстирпации нижней полой вены и ее последующего протезирования. Пациентку перевели в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, где после плановых подготовительных мероприятий было выполнено оперативное вмешательство.

## ОПЕРАЦИЯ НА СЕРДЦЕ

На первом этапе к хирургическому вмешательству приступила бригада онкохирургов. После осуществления доступа в брюшную полость и забрюшинное пространство проведена ревизия. Левая почка замещена крупной многоузловой опухолью, в просвете левой почечной вены определяются тромботические массы. НПВ расширена от уровня почечных вен и выше, уплотнена за счет опухолевого тромба.

Левая почка была полностью мобилизована, лигированы левая почечная артерия и мочеточник. НПВ мобилизована циркулярно от уровня слияния подвздошных вен до устьев печеночных вен с последовательным пересечением коротких коммуникантных вен от 1, 6, 7-го сегментов печени. Таким образом будущий препарат был мобилизован единым блоком. После сагиттальной диафрагмотомии бригада приступила ко второму, кардиохирургическому, этапу операции (рис.).

Канюлировали аорту и верхнюю полую вену. Венозная кровь из системы НПВ собиралась в канюлю, установленную через просвет правой бедренной вены. В условиях искусственного кровообращения выполнена атриотомия (рассечение ПП). Фрагмент опухолевого тромба иссечен с частичной резекцией стенки правого предсердия и межпредсердной перегородки.

НПВ пересекли на уровне правой печеночной вены, а также выполнили пересечение устьев печеночных вен. Последнее оказалось сложной задачей, учитывая плотную обтурацию тромбом: для достижения радикальности операции отсечены устья правой печеночной вены и единое устье средней и левой печеночных вен. Препарат, включающий правую почку с НПВ с тромбом и фрагменты ПП, удален. В это время кровообращение в системе



**Рисунок.** Совместная работа бригады онко- и кардиохирургов.  
Глава бригады онкохирургов — к.м.н. Д.Г. Ахаладзе и кардиохирург — д.м.н., профессор К.В. Шаталов

воротной вены и печени сохранялось, а забор крови из печеночных вен осуществлялся в коронарный аспиратор с немедленным возвращением в циркуляцию.

Для реконструкции НПВ выбран бесклапанный ксеноконduit из яремной вены быка. Сначала сформировали анастомоз с ПП. Затем объединили медиальную и латеральную стенки устьев правой и средней печеночных вен и создали печеночно-кавальный анастомоз. В последнюю очередь, после пуска кровотока, анастомозированы ксеноконduit и НПВ на уровне устья правой почечной вены. Выполнена обязательная для хирургии нефробластомы биопсия лимфатических узлов парааортальной и аортокавальной групп. После согревания синусовый ритм у пациентки восстановился самостоятельно.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка наблюдалась в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение первых послеоперационных суток, после чего переведена в онкологическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Плановое гистологическое исследование подтвердило регрессивный тип нефробластомы (группа промежуточного риска). С учетом опухолевого тромбоза НПВ и ПП, а также метастатического поражения удаленных лимфатических узлов установлена III локальная стадия болезни. На 13-е послеоперационные сутки пациентке проведен первый блок послеоперационной ХТ. На совместном обсуждении со специалистами ЛТ

запланировано ее проведение в связи с III локальной стадией болезни.

## СПЛОЧЕННАЯ РАБОТА

Данное клиническое наблюдение — пример сплоченной работы междисциплинарной команды онкологов с привлечением врачей других специальностей. «Высокий» опухолевый тромбоз НПВ встречается редко. Тем не менее у пациентов детского возраста, в том числе с нефробластомой, накопленный мировой опыт демонстрирует важность предоперационной ХТ. У большинства пациентов на ее фоне отмечают сокращение тромба, из-за чего у некоторых больных отпадает необходимость в проведении операции в условиях искусственного кровообращения (Shamberger R.C. 2001, Hadley G.P. 2010). В ряде случаев сокращения размера тромба не наблюдается (Elayadi M., 2020), что требует поиска оптимальной хирургической тактики и привлечения к совместной работе кардиохирургов.

Этапы проведения и технические особенности операции нуждаются в предварительном обсуждении и планировании. Выполнение первым абдоминального этапа необходимо для сокращения времени искусственного кровообращения. Использование коронарного аспиратора исключает необходимость в тотальной сосудистой изоляции печени на этапе реконструкции НПВ. Последовательная реконструкция НПВ от предсердия позволяет осуществить пуск кровотока до формирования нижнего кавального анастомоза и как можно раньше восстановить естественную циркуляцию в печени и венозный отток от нее. При выборе материала для протезирования НПВ необходимо учитывать небольшой диаметр протезируемых сосудов. Использование аутоаллотрансплантатов у детей раннего возраста невозможно из-за отсутствия достаточного по размеру доступного материала, в связи с чем предпочтение было отдано ксенокондуиту.

Радикальное удаление образования единым блоком, неосложненное течение послеоперационного периода и своевременное начало послеоперационной ХТ позволяют рассчитывать на благоприятный прогноз у данной пациентки. Накопление опыта лечения таких больных и отлаженный алгоритм работы междисциплинарной команды специалистов обеспечивают наилучшие результаты лечения детей с распространенными формами злокачественных опухолей, которые не так давно считались неоперабельными. 🌐





Галина Викторовна ТЕРЕЩЕНКО

К.м.н., руководитель научного отдела лучевой диагностики, зав. отделением рентгенологии ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

# Современные возможности лучевой визуализации

Лучевая диагностика в центре Дмитрия Рогачева развивается в свете самых современных тенденций и возможностей визуализации. Здесь можно провести исследование любой зоны и анатомической области с соблюдением всех современных стандартов и методик, с выполнением болюсного фазового контрастирования, в том числе с применением анестезиологического пособия.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»

## КОМАНДНАЯ РАБОТА

Высокий уровень проводимых в центре исследований — результат командной междисциплинарной работы клиницистов, анестезиологов и диагностов. Соответствие выполняемой работы международным стандартам, требованиям современных протоколов, быстрое реагирование на изменения в самочувствии ребенка, комплексный подход в наблюдении за пациентом создают уникальные возможности для развития новых методик исследования, диагностических подходов и современных научно-исследовательских протоколов.

Хочется коснуться нескольких направлений в развитии лучевой диагностики

Крайне важной для педиатрии является замена инвазивных диагностических методик на информативные и безопасные неинвазивные. В нашем центре разработана и внедрена в практику методика магнитно-резонансной томографии — МРТ-диагностики перегрузки железом паренхиматозных органов у пациентов с регулярными гемотрансфузиями. Это позволило отказаться от биопсии паренхимы печени для определения степени гемосидероза и заменить ее специальной методикой МРТ-сканирования.

Применение количественных методов оценки в педиатрии позволяет не только избавляться от инвазивных способов

обследования пациентов при развитии жизнеугрожающих состояний, уже находит применение в практической педиатрии. В свою очередь, он требует стандартизации получения изображений, в том числе с использованием соответствующих фантомов. Созданные в центре Дмитрия Рогачева фантомы оценки количества железа — это шаг к распространению методики в МРТ-отделения любого педиатрического учреждения РФ (рис. 3).

Неинвазивная диагностика стала реальностью сегодняшней педиатрической практики. Безусловно, подобные методики будут непрерывно развиваться, повышая комфортность и информативность исследований у детей.

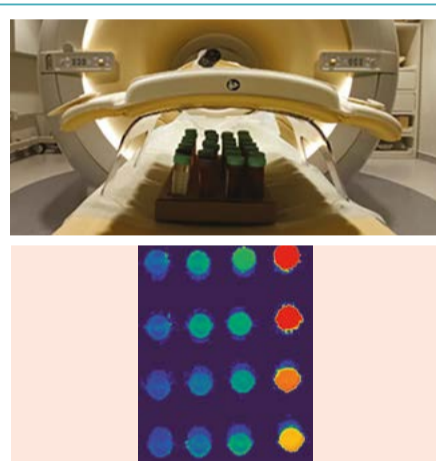


Рисунок 3. Фантомы различных концентраций железа

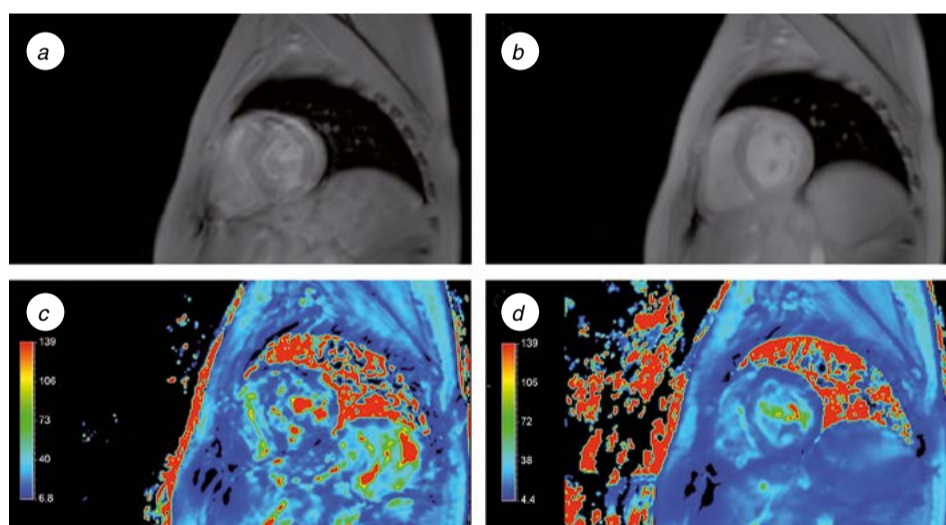


Рисунок 1. Магнитно-резонансное сканирование на задержке и при свободном дыхании  
a и c — исследование на задержке дыхания с динамическими артефактами изображения;  
b и d — исследование на свободном дыхании без артефактов

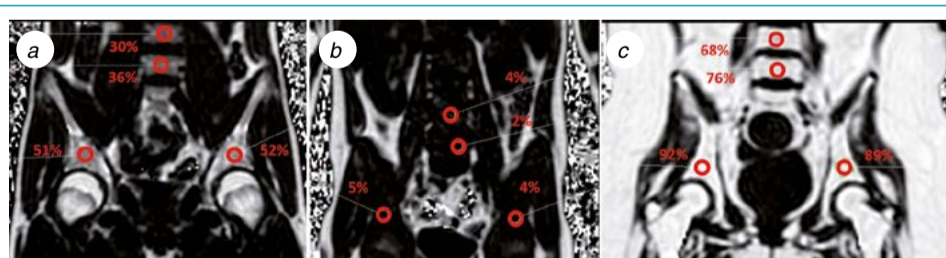
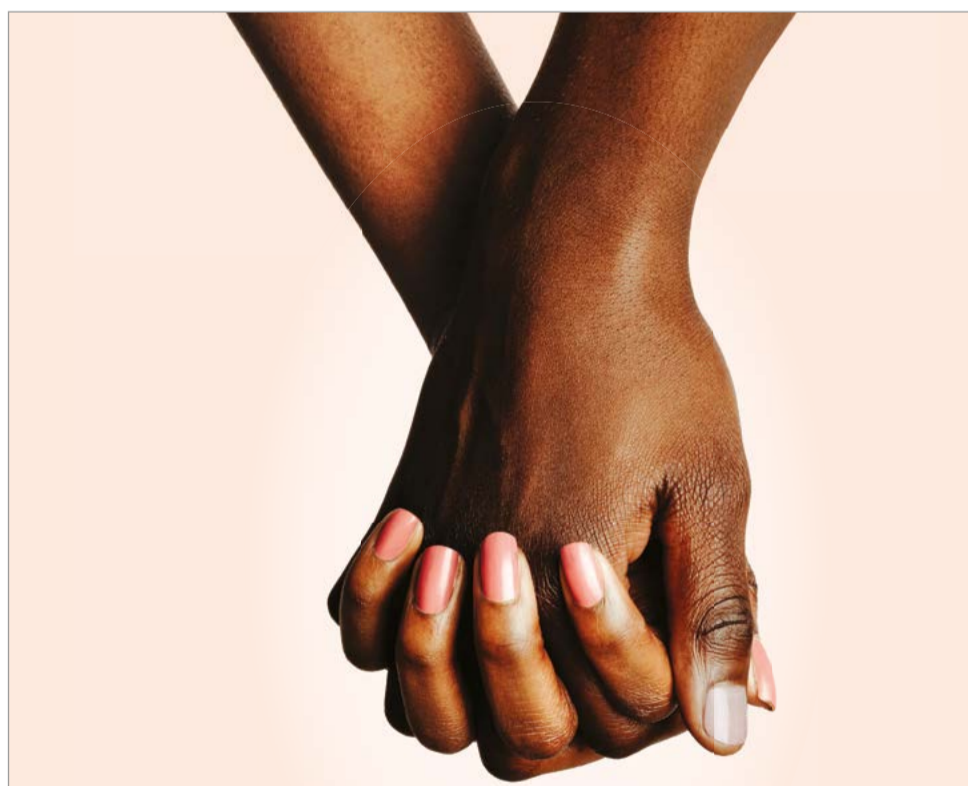


Рисунок 2. МРТ-картирование фракции жира  
a — здоровый доброволец;  
b — пациент в острой фазе острого лимфобластного лейкоза;  
c — пациент после курса химиотерапевтического лечения

в педиатрии, реализованных в нашем центре: от пилотного до научно-клинического исследования, протокола клинической апробации и клинических рекомендаций. Прежде всего это применение методик магнитно-резонансного сканирования пациентов под наркозом на свободном дыхании (рис. 1).

диагностики (биопсия печени, трепанобиопсия костного мозга), но и использовать их в качестве диагностических биомаркеров опухолей и гематологических заболеваний (рис. 2).

Данный подход, используемый для замены ряда инвазивных методик



## Научные разработки, меняющие жизни пациентов

Прорывные открытия, меняющие жизни пациентов лежат в основе всего, что мы делаем. Мы остаемся верны нашей миссии открывать, разрабатывать и обеспечивать пациентов инновационными технологиями, которые помогают им справляться с серьезными заболеваниями, и никогда не изменим своей цели — дарить надежду людям по всему миру.



Подробнее узнать о нас вы можете на сайте [BMS.com](https://www.bms.com).

NORU2002495-01

Реклама



## ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА

# Роль педиатра в успешном лечении гемобластозов у детей

*Гемобластозы — злокачественные опухоли кроветворной (лейкозы) и лимфоидной (злокачественные лимфомы) ткани — наиболее частый вид злокачественных опухолей в практике педиатра. На их долю приходится почти половина всех случаев злокачественных опухолей детского возраста. Ежегодно по всей стране до 4,5 тыс. детей заболевают гемобластозами. С этой патологией сталкиваются педиатры в практической работе.*



Тимур  
Теймуразович  
ВАЛИЕВ

Д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

В то же время среди причин детской смертности в России ЗНО занимают пятое место, а основная часть летальных исходов, обусловленных злокачественным процессом у детей, это гемобластозы.

Успешность лечения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей зависит от целого ряда факторов. Крайне важна своевременная диагностика заболевания, зависящая от врачей первичного звена. Причины поздней диагностики гемобластозов у детей представлены в табл. 2.



Наталья  
Александровна  
СУСУЛЕВА

Д.м.н., научный консультант отделения химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Знание клинических проявлений гемобластозов, круга заболеваний, имеющих сходные симптомы, их дифференциально-диагностических критериев, входящих в понятие «онкологической настороженности», позволяет снизить частоту запущенных случаев, которая все еще высока и достигает 65 %. Врачи всех специальностей любого лечебно-профилактического учреждения должны помнить о возможности развития у пациента онкологического заболевания. Принцип, который давно пропагандируется во взрослой практике: «При сомнении в диагнозе — думай о раке», — должен быть принят и в педиатрии. Также важны знания об организации онкологической службы и быстрое направление ребенка при необходимости в соответствующее специализированное отделение, так как от адекватности выбора первичного лечения зависит его конечный результат.

Обследование ребенка при подозрении на злокачественную опухоль очень важно проводить в максимально сжатые сроки с привлечением необходимых специалистов. Первый уровень специализированной помощи детям с гемобластозами — это детские онкологи и гематологи стационаров, в которых проводится лечение таких пациентов. В Москве существует служба окружных детских онкологов, гематологов в поликлиниках округов столицы.

Здесь осуществляют консультации и диспансерное наблюдение, ведут учет основных показателей оказания помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, включая гемобластозы, а также заболеваемости и смертности. Второй уровень оказания специализированной помощи детям — это специализированные отделения районных, городских и областных детских больниц, а третий — специализированные центры федерального значения. Педиатры имеют возможность проконсультировать больных со специалистами любого уровня. В последние годы внедряются цифровые технологии с оказанием консультативной помощи на расстоянии, используя телемедицину, заочные консультации по имеющейся медицинской документации. Необходимо только не упустить вероятность развития у пациента онкологической патологии и проводить необходимые обследования для снятия или подтверждения диагноза.

Большое значение для ранней диагностики имеют выделение групп риска по развитию той или иной формы гемобластоза и активное наблюдение за этими пациентами.

К группе риска относятся дети с отягощенной наследственностью по онкологическим заболеваниям, при этом очень важно их наличие у ближайших родственников, а также накопление онкологических заболеваний в семье, особенно с доказанным наследственным характером передачи (ретинобластома, нейрофиброматоз I типа). Следует упомянуть и синдром предрасположенности к развитию злокачественных опухолей (cancer predisposition syndrome), при котором вероятность развития ЗНО у ребенка повышается в десятки и сотни раз.

Доказан высокий риск развития гемобластозов при врожденных генетических синдромах (Дауна, Нунан). В патогенезе опухолей кроветворной и лимфоидной тканей имеет значение нарушение работы иммунной системы. В связи с этим риск развития ЗНО возрастает, и педиатру необходимо уделять пристальное внимание наблюдению за детьми с подобными состояниями, консультироваться с иммуно-

логами и детскими онкологами. К группе риска относятся часто болеющие дети (более 4 раз в год).

Имеет значение вес ребенка при рождении: дети с высокой массой тела чаще заболевают и гемобластозами. Важен характер течения беременности у матери, ее заболевания во время беременности, особенно во 2 и 3-м триместре, хроническая патология у мамы с нарушением дезинтоксикационной функции печени, пожилой возраст родителей, производственные вредности у них. Наличие этих факторов также требует более пристального внимания педиатра при диспансерном наблюдении за детьми. Для выделения пациента в группу риска имеет значение и экологическая обстановка мест проживания ребенка как экзогенный фактор онкогенеза. Для гемобластозов, как и для других злокачественных новообразований у детей, характерно развитие общего опухолевого симптомокомплекса, включающего гиподинамию, вялость, слабость, быструю утомляемость, капризность, отсутствие аппетита, изменение пищевых пристрастий, похудание, субфебрилитет, анемию. Все это указывает на неблагополучие и требует обследования ребенка для уточнения диагноза, в первую очередь исключения лейкозов и неходжкинских лимфом.

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**  
Нередко в ответ на наличие опухолевого, иммунологического чужеродного антигена развивается реакция иммунной системы, лежащая в основе клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других аутоиммунных процессов, входящих в так называемый паранеопластический синдром. В некоторых случаях эти клинические проявления предшествуют местным симптомам опухоли, в других — появляются одновременно с ними, иногда после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают, когда данные проявления со стороны иммунной системы трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, что приводит к назначению неоправданного лечения и выявлению гемобластозов на поздних стадиях.

Знание клинической симптоматики гемобластозов, масок, под которыми протекают эти заболевания, дифференциально-диагностических критериев чрезвычайно важно для своевременной диагностики. Эти знания педиатры могут почерпнуть из публикаций, методических рекомендаций по ранней диагностике гемобластозов на краткосрочных циклах повышения квалификации, организуемых конференциях, клинических разборах, таких как «Трудный случай» и другие.

## ПЛОДЫ ПРОГРЕССА

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) в зависимости от возраста ребенка приведена в табл. 1. Прогресс в лечении гемобластозов, особенно в последние 15–20 лет, позволил изменить отношение к ним: из фатальной патологии эти формы ЗНО у детей превратились во вполне курабельные — стало возможно достижение продолжительных стойких ремиссий и выздоровления.

Таблица 1. Возрастная структура заболеваемости детей ЗНО

Менее 5 лет	5–10 лет	Более 10 лет
Нейробластома	Неходжкинские лимфомы	Неходжкинские лимфомы
Нефробластома	Лимфома Ходжкина	Лимфома Ходжкина
Опухоли желточного мешка	Опухоли ЦНС	Опухоли ЦНС
Ретинобластома	Мягкотканые саркомы	Герминогенно-клеточные опухоли

Таблица 2. Причины поздней диагностики гемобластозов у детей

Медицинские	Социальные (родительские)	Особенности биологического поведения опухоли
1. Недостаточно знаний о детском раке	1. Не обращаются к врачам	1. Малый первичный очаг
2. Редкие заболевания. Врачи о них знают, но не ожидают встретить в клинической практике	2. Обращаются, но не доверяют мнению врачей	2. Быстрая диссеминация
3. Знают, обращают внимание, но не доверяют себе (направляют детей к узким специалистам, не по профилю заболевания)	3. Обращаются, но выбирают нетрадиционные методы лечения	3. Высокая пролиферативная активность
	4. Обращаются, соглашаются с диагнозом (принимают диагноз), но отказываются от лечения в клиниках РФ, сбор денег на лечение за рубежом	



Неважно, сколько дней в твоей жизни.

# Важно, сколько жизни в твоих днях!

Эти слова я прочитала в соцсети на странице С.В. Шарикова, руководителя федерального проектного офиса «УчимЗнаем». Флагманская площадка проекта «УчимЗнаем» — Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Сергей Витальевич рассказал историю мальчика, борющегося за свою жизнь. И в тот момент я осознала, что в этих словах заключается суть моей жизни и работы.



Ольга Владимировна ВОСТРИКОВА

Председатель Международного союза помощи и поддержки пациентов, член общественного совета при Росздравнадзоре, член этического комитета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

## СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ

Международный союз пациентов был создан при поддержке академика РАН, доктора медицинских наук, профессора А.Г. Румянцева и руководителя федерального проектного офиса «УчимЗнаем» С.В. Шарикова в 2017 году. Задач было несколько:

- Объединение пациентских организаций, врачей, некоммерческих партнерств помощи пациентам, благотвори-

тельных фондов и представителей бизнеса для повышения качества жизни и оказания помощи пациентам.

- Организация просветительской работы по борьбе с заболеваниями в СМИ.
- Привлечение средств и ресурсов для организации помощи населению при содействии государственных структур в партнерстве с общественными организациями и социально-ориентированными бизнес-структурами с целью:
  - ◇ создания прочных и прозрачных связей для укрепления здоровья нации, оказания помощи пациентам и повышения качества их жизни;
  - ◇ отслеживания и представления мнения пациентов на всероссийских и международных конгрессах, включая построение системы сбора информации, анализ и структурирование данных, организацию коммуникации между сообществами, экспертами, органами власти

регионального и федерального уровня;

- ◇ развития и популяризации ранней диагностики заболеваний в стране, а также проведения диагностики по различным нозологиям с дальнейшей маршрутизацией в государственные больницы и частные клиники по ОМС;
- ◇ осуществления издательской деятельности, нацеленной на улучшение качества жизни пациентов;
- ◇ организации просветительской работы в СМИ по борьбе с заболеваниями среди населения;
- ◇ проведения школ пациентов в больницах России с размещением видеотрансляций в социальных сетях и на соответствующих сайтах;
- ◇ помощи в поиске информации о заболевании, лечении, реабилитации. Плюс маршрутизация при лечении, поиск благотворительно-

го фонда и группы взаимопомощи в каждом регионе, обеспечение общения врача и пациента на разных уровнях по всей стране;

- ◇ получения второго мнения ведущих российских врачей и возможности узнать мнение зарубежных специалистов, возможности участия в клинических исследованиях.

## МЫ БУДЕМ ЖИТЬ

За время работы Международный союз пациентов организовал и осуществил проекты всероссийского масштаба. Первый из них — это национальная премия «Мы будем жить!», приуроченная ко Всемирному дню борьбы с онкологическими заболеваниями. Цель проекта состоит в привлечении внимания общественности к осведомленности о профилактике онкологических заболеваний и в консолидации усилий граждан в борьбе с раком. Очень важно дать надежду

Продолжение на стр. 12 ▶




## Беззаботная жизнь под надежной защитой

**ГЕМЛИБРА показана<sup>1</sup>:**

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

**УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ**

**ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ<sup>1</sup>:**  
 • 1,5 мг/кг 1 раз в неделю • 3 мг/кг 1 раз в две недели • 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

Только для медицинских работников  
 M-RU-00002326 Март 2021  
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. Электронный ресурс.  
 URL: [https://www.itsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.itsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika) Дата обращения: 01.2021.  
 АО «Рош-Москва»  
 Официальный дистрибьютор «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
 107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2  
 Помещение I, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглинная»  
 Тел.: +7 (495) 229-29-99, [www.roche.ru](http://www.roche.ru)



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Гемлибра®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:  
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/Hemlibra.html>  
 Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

Реклама



## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

# Адоптивная клеточная иммунотерапия солидных опухолей у детей

Иммунотерапия злокачественных новообразований имеет длительную историю. Причем случаи спонтанных регрессий опухоли на фоне инфекции и лихорадки регистрировались с античных времен. Отцом иммунотерапии опухолей считается американский хирург Уильям Коули, который вызывал регрессию саркомы стимуляцией иммунной системы инактивированными бактериями *Streptococcus pyogenes* и *Serratia marcescens* (так называемыми токсинами Коули).



Михаил  
Валентинович  
КИСЕЛЕВСКИЙ

Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ



Кирилл  
Игоревич  
КИРГИЗОВ

К.м.н., заместитель директора НИИ ДОИГ, доцент кафедры онкологии, детской онкологии, радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ



Светлана  
Рафаэлевна  
ВАРФОЛОМЕЕВА

Д.м.н., профессор, директор НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова, профессор кафедры онкологии, детской онкологии, радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

## ИСТОРИЧЕСКИЙ МОМЕНТ

Основоположником современной адоптивной (adoptive — привнесенный) клеточной иммунотерапии стал С. Розенберг, разработавший и внедривший в клиническую практику онкологии в 1990-е годы метод иммунотерапии (ИТ) злокачественных новообразований (ЗНО) высокими дозами интерлейкина-2 (ИЛ-2) и лимфокин-активированными киллерами (ЛАК-клетками). Результаты клинических испытаний комбинации ЛАК-клеток и высокодозной ИЛ-2-терапии не показали такой эффективности, как ожидалось изначально. Более 70 % пациентов с распространенными формами ЗНО не ответили на такое лечение. А у некоторых больных возникли выраженные нежелательные явления (НЯ), связанные с введением высоких доз ИЛ-2. Однако у 25–30 % пациентов

с метастатической меланомой и раком почек, резистентных к стандартной терапии, был зарегистрирован объективный ответ на ЛАК/ИЛ-2-ИТ.

Последующие исследования, проведенные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, показали высокую эффективность и хорошую переносимость комбинации низких (иммуностимулирующих) доз ИЛ-2 и ЛАК-клеток при локальных и локорегиональных введениях, а также для профилактики рецидива гемобластозов у детей.

Одна из модификаций ЛАК-клеток — это цитокин-активированные киллеры (СИК). Они продемонстрировали эффективность главным образом в адьювантном режиме, увеличив безрецидивный период жизни больных с солидными опухолями.

Важной вехой развития адоптивной иммунотерапии ЗНО стала разработка противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток, нагруженных опухолевым антигеном. Хотя эти клетки и не показали значимой эффективности в монорежиме, они активно используются в комбинации с другими видами иммунотерапии. Революционным этапом в развитии иммуноонкологии стало внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) и генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-NK-клеток).

## ДЕТСКИЙ РАКУРС

Хотя методы адоптивной ИТ продолжают открывать новые горизонты лечения ЗНО у взрослых, успехи в педиатрической практике значительно скромнее в связи с тем, что для ЗНО у детей характерен относительно низкий уровень мутаций. Низкая мутационная нагрузка с частым отсутствием экспрессии неоантигенов ограничивает эффективность различных видов ИТ, включая цитокины, ИКТИ и биомедицинские клеточные продукты. Наиболее успешные на сегодня методы адоптивной ИТ нацелены на нормальные (дифференцированные) мембранные антигены, такие как CD19.

При внедрении в педиатрическую онкологию-гематологию зарекомендовавших себя у взрослых методов ИТ

следует учитывать особенности иммунного ответа детей разных возрастных групп. Одна из нерешенных проблем тут — НЯ. Они менее длительны, чем при химио- и лучевой терапии (ХТ и ЛТ), но могут проявляться в виде синдрома высвобождения цитокинов — «цитокинового шторма», аутоиммунных реакций и нейротоксичности. Тем не менее адоптивная клеточная терапия активно внедряется в практику онкопедиатрии, о чем свидетельствуют многочисленные публикации и клинические испытания различных иммунотерапевтических стратегий у детей не только с гемобластозами, но и с солидными опухолями.

## КЛЕТочная ТЕРАПИЯ

Одно из перспективных направлений лечения солидных опухолей у детей — использование активированных эффекторов врожденного иммунитета. Это γδТ-лимфоциты, натуральные киллеры (НК-клетки) и НКТ-клетки (экспрессирующие как маркеры НК-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены), которые играют ведущую роль в противоопухолевом иммунитете. Преимущество этих субпопуляций лимфоцитов заключается в их способности распознавать и уничтожать опухолевые клетки независимо от экспрессии опухолево-ассоциированного антигена и молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС1). Это особенно важно для детей, поскольку, как уже говорилось выше, их опухоли обычно имеют низкую мутационную нагрузку и, соответственно, низкий уровень экспрессии целевых опухолевых антигенов.

Способность опухолевой клетки в своем безумии ускользнуть от иммунного надзора утрачивать или снижать плотность экспрессии молекул ГКГС1 является сигналом для эффекторов врожденного иммунитета к уничтожению трансформированной клетки. Еще один важный механизм, опосредующий противоопухолевый эффект НК и НКТ, связан с антителозависимой цитотоксичностью. Это свидетельствует о целесообразности комбинирования таргетных препаратов на основе моноклональных антител и эффектов врожденного иммунитета. Вместе с тем субпопуляции НК и НКТ-лимфоцитов малочисленны и в неактивированном состоянии не обладают выраженной противоопухолевой цитотоксичностью. Поэтому для экспансии и активации НК и НКТ используют методы экстракорпорального культивирования лимфоцитов в присутствии стимулирующих факторов — ИЛ-2 и его комбинаций с другими цитокинами или индукторами пролиферации.

Отработанные в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России технологические подходы позволяют получить в условиях *ex vivo* значительное количество активированных НК и НКТ-лимфоцитов с высокой противоопухолевой активностью по отношению к аутологичным и аллогенным злокачественно трансформированным клеткам. Несомненное преимущество активированных НК и НКТ состоит в низкой вероятности развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), даже когда не проводилась деплеция Т-лимфоцитов за счет снижения их содержания в процессе генерации активированных лимфоцитов.

Активированные аутологичные и аллогенные НК и НКТ-клетки, включая лимфокин(цитокин)-активированные киллеры, продемонстрировали клиническую эффективность при лечении солидных опухолей у взрослых. Сейчас зарегистрировано более 1000 клинических испытаний НК. Несколько завершённых исследований активированных *ex vivo* НК и НКТ-клеток включали детей с солидными опухолями, в том числе с нейробластомой. Эти клинические испытания показали, что комбинация адоптивной ИТ с использованием активированных НК в сочетании с ХТ и моноклональными антителами позволяет повысить эффективность противоопухолевого лечения.

Применение активированных эффекторов врожденного иммунитета в детской онкологии и гематологии, очевидно, является наиболее перспективной стратегией иммунологического контроля роста солидных опухолей. Ведь этот вариант адоптивной ИТ не требует наличия опухолево-ассоциированных антигенов или неоантигенов, необходимых для реализации эффектов CD8 + Т-клеток, и одновременно может нивелировать иммуносупрессию. Сейчас проводятся клинические исследования эффективности НК у детей с солидными опухолями, включая саркому Юинга, рабдомиосаркому, остеосаркому, нейробластому и опухоль ЦНС. Учитывая участие НК-клеток в реализации антителозависимой цитотоксичности, исследуется эффективность их комбинации с анти-GD2 моноклональными антителами в нескольких клинических испытаниях, включающих детей с нейробластомой.

Накопленные данные и перспективные исследования свидетельствуют о том, что НК-клетки имеют большой терапевтический потенциал в монорежиме или в комбинации с другими методами лечения солидных опухолей у детей. В качестве связующего звена между врожденной

1960-70-е годы ознаменовались изучением противоопухолевой активности вакцины БЦЖ, которая до сих пор используется для лечения поверхностного рака мочевого пузыря



и адаптивной иммунной системой НК-клетки посредством антиген-независимых механизмов способны различать нормальные и злокачественные клетки. А значит, они могут быть использованы для нацеливания на опухолевые клетки, которые используют утрату или снижение уровня экспрессии ГКГС1 для уклонения от адаптивного иммунного надзора. Проведенные клинические испытания показали, что адаптивная ИТ с применением НК-клеток достаточно хорошо переносится детьми с солидными опухолями.

#### К ВОПРОСУ О ТГСК

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — перспективный метод терапии, способный вызывать длительную ремиссию у детей с солидными ЗНО, в частности с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой высокого риска. При этом аллогенная ТГСК доноров является важным терапевтическим вариантом для данной категории детей. Клиническая эффективность ТГСК преимущественно опосредуется НК-клетками, которые являются ключевыми эффекторами врожденного противоопухолевого иммунитета. НК-клетки составляют всего 5–12 % лимфоцитов периферической крови и недостаточно эффективны в неактивированном состоянии. Очевидно, что процедура мобилизации стволовых клеток посредством колониестимулирующих факторов приводит к активации и пролиферации НК и повышает их возможности в реализации противоопухолевой активности. Основным препятствием для аллогенных или гаплоидентичных ТГСК у детей с солидными опухолями служит РТПХ. Для нивелирования ее выраженности можно использовать аутологичные или аллогенные мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки (МСК). МСК обладают толлерогенными свойствами и способны уменьшать проявления цитокинового шторма при ТГСК.

Отработанные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина способы культивирования МСК костного мозга позволяют получить достаточное количество МСК для лечения и профилактики РТПХ при аллогенных ТГСК у детей. Другой перспективной стратегией снижения проявлений РТПХ является удаление потенциально аллореактивных Т- и В-клеток посредством аппаратной деплеции CD3 (αβ Т-клеток)/CD19 лимфоцитов. Данная методика показала свою эффективность как при гемобластозах, так и при солидных ЗНО у детей.

#### ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ВАКЦИНЫ

Дендритные клетки (ДК) — это «профессиональные» антигенпрезентирующие клетки, которые специализируются на процессинге и представлении антигенов для праймирования CD4+ и CD8+ Т-клеток и способствуют формированию специфических клонов Т-лимфоцитов. ДК действуют как мост между врожденным и адаптивным иммунитетом. Для клеточных вакцин используют полученные из моноцитов периферической крови в условиях *ex vivo* аутологичные ДК, нагруженные опухолевым антигеном перед инъекцией пациенту.

Согласно данным I и II фаз клинических исследований, вакцины на основе ДК обладают минимальной токсичностью у детей с разнообразным спектром злокачественных новообразований. Несколько испытанных вакцин на основе ДК установили увеличение времени до прогрессирования у детей с метастатическими или реци-

дивирующими саркомами и опухолями ЦНС. Эффективность ДК-вакцин напрямую коррелировала со степенью ответа цитотоксических Т-лимфоцитов. Клинические исследования ДК-вакцин сосредоточены главным образом на их комбинациях с другими методами иммунотерапии ЗНО.

#### ХИМЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР

Важной вехой в развитии методов адаптивной ИТ ЗНО стала разработка генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-лимфоциты). CAR-Т-лимфоциты способны распознавать антигены трансформированных клеток независимо от экспрессии ГКГС. Основываясь на этом открытии, Эшхар и его коллеги разработали первое поколение конструкции CAR с антигенсвязывающим доменом антитела Neu/Her2 для обеспечения ГКГС-независимого распознавания CAR-Т-клетками Her2+ аденокарциномы. Эти результаты способствовали созданию и использованию CD19-CAR-Т-клеток для лечения хронического лимфобластного лейкоза, продемонстрировавшего высокую частоту полных ремиссий. Результаты клинических испытаний привели к утверждению нескольких биомедицинских клеточных продуктов на основе CD19-CAR-Т-клеток для лечения В-клеточных гемобластозов, в том числе и у детей.

Сегодня по всему миру проводится более 600 клинических испытаний CAR-Т-клеток, которые направлены на лечение не только гематологических заболеваний, но также и солидных опухолей. Однако эффективность CAR-Т-клеток при солидных опухолях оказалась невысокой. При этом наблюдались выраженные побочные эффекты в виде цитокинового шторма, нейротоксичности и аутоиммунных реакций, которые в ряде случаев имели фатальный характер. Одно из наиболее грозных проявлений токсичности CAR-Т-клеток — нейротоксичность, обусловленная нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за гиперпродукции цитокинов длительно персистирующими CAR-Т-клетками и их инфильтрацией мозговой ткани. НЯ, вызываемые CAR-Т-клетками, нацеленными на опухоль-ассоциированные антигены солидных ЗНО, сильнее по сравнению с CD19-CAR-Т-клетками из-за прекарного реагирования с аналогичными структурами нормальных тканей. Выраженность побочных эффектов CAR-Т-клеток оказалась настолько значимой, что инициировала разработку стратегий удаления генетически модифицированных лимфоцитов с использованием специфических антител или дополнительной модификации посредством внедрения суицидальных генов, запускающих гибель CAR-Т-клеток. Одним из возможных путей повышения эффективности генетически модифицированных лимфоцитов считается создание CAR-НК или CAR-НК-НКТ(С)К клеток, реализующих противоопухолевую активность за счет эффекторов врожденного противоопухолевого иммунитета, нацеленных на конкретный опухоль-ассоциированный антиген.

Проведенные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина исследования позволили создать оригинальную конструкцию антиHER-CAR-Т-НК клеток. В доклинических испытаниях она продемонстрировала высокую противоопухолевую активность и отсутствие явлений острой и субхронической токсичности. Рецептор

эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) экспрессируется не только на опухолях взрослых пациентов, но и в ЗНО у детей (глиобластомы, глиомы и медуллобластомы, остеогенные саркомы), при этом гиперэкспрессия HER2 связана с худшим прогнозом. Первые клинические исследования у детей с опухолями центральной нервной системы обнаружили, что применение антиHER2-CAR-Т клеток позволяет в ряде случаев добиваться стойкой ремиссии. Некоторые исследования показали, что раково-эмбриональный антиген NY-ESO-1 экспрессируется на клетках ряда солидных детских опухолей, что привело к созданию антиNY-ESO-1-CAR-Т-клеток.

#### ГРУППА РИСКА

Лечение детей (особенно из высокой группы риска) с солидными ЗНО и рецидивными/рефрактерными формами представляет собой трудную задачу. Один из базовых элементов терапии — выполнение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) как неотъемлемого этапа терапии, но при этом последующие этапы не должны откладываться. Это означает, что этап ауто-ТГСК должен быть осуществлен в полном объеме, с минимальным числом осложнений.

Для успешного выполнения данного этапа необходимы как мультидисциплинарное взаимодействие внутри одного учреждения, так и мультицентровая кооперация. Ведь определенные этапы терапии пациент может получать в центре детской онкологии и гематологии в одном из субъектов РФ. В этом случае

в федеральном центре выполняются сбор ГСК для последующей ауто-ТГСК, хирургическое лечение и сама трансплантация.

Одно из приоритетных направлений деятельности НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина — расширение работы по лечению детей первого года жизни со ЗНО. В центре внимания специалистов находятся дети, нуждающиеся в высокодозной ХТ, инновационном хирургическом лечении и ауто-ТГСК. В нашем центре накоплен большой опыт сбора ГСК у маловесных детей и младенцев. Только за 2021 г. сбор был успешно выполнен у 25 подобных пациентов. Это стало возможным благодаря запуску в феврале 2021 г. новых корпусов НИИ ДООГ.

Отдельно стоит отметить рост трансплантационной активности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в особенности со стороны ауто-ТГСК у детей с солидными ЗНО. Это стало возможным благодаря запуску в феврале 2021 г. новых корпусов НИИ ДООГ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективным направлением представляется сочетание нескольких видов ИТ для решения проблем, с которыми сталкивается детская иммунотерапия рака. Эта концепция включает в себя сочетание адаптивной клеточной иммунотерапии, таргетных препаратов на основе моноклональных антител, онколитических вирусов и ингибиторов контрольных точек иммунитета. 🙌



За безопасное и оптимальное использование протромбов человека

# Нувик

СИМОКТОКОГ альфа



- **Первый** в России<sup>1</sup> рекомбинантный фактор свертывания крови VIII **4-го поколения**<sup>2</sup>, полученный из клеточной линии **человека**
- У 85% пациентов при индивидуально подобранном режиме профилактики частота инфузий составила 2 раза в неделю или реже<sup>3,4</sup>
- Может применяться **у всех возрастных групп**<sup>3</sup>

Представительство в России: Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция  
119002 Москва, Денежный пер., 11, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 785 45 55, факс: +7 (495) 785 45 58, www.octapharma.com

Перед назначением препарата Нувик, пожалуйста, ознакомьтесь с действующей версией подробной инструкции по медицинскому применению, утвержденной в РФ

1. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 2. Меморандум FDA (STN 1255510), 9 октября 2014 г. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нувик, РФ 2021. 4. Данные клинического исследования GENA-21. Промежуточный отчет, август 2019 г.

Реклама



## ПРАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА

## Роль педиатра в успешном лечении гемобластозов у детей

◀ Окончание, начало на стр. 8

## МНОГОЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

На педиатра также ложится контроль за обеспечением систематичности лечения. Терапия больных злокачественными опухолями, как правило, многоэтапная, циклическая, с перерывами, во время которых возможно развитие побочных проявлений и осложнений от проводимого противоопухолевого

лечения. Нередко наблюдается присоединение инфекционных заболеваний, протекающих атипично, а порой и стремительно. Своевременная диагностика подобных состояний чрезвычайно важна и определяет исход лечения.

Педиатры участвуют в организации медицинской и социальной реабилитации, наблюдения за детьми, перенесшими онкологические заболевания. При этом важны знания поздних осложнений проводимого лечения, в том числе развития вторых опухолей, диагностика и пути их профилактики, своевременная диагностика рецидивов заболевания, клинические проявления которых могут

значительно отличаться от первичной картины болезни.

Чрезвычайно важен и психологический аспект лечения больных, настрой детей, родителей и близкого окружения на положительный результат и благоприятный исход. Нередко мнение участкового педиатра является для них определяющим. Это диктует необходимость более широкой подготовки педиатров в вопросах лечения гемобластозов и постоянного совершенствования ими полученных знаний.

Лечение гемобластозов относится к высокотехнологичной медицинской помощи, требующей наукоемкой диагностики,

высокоинтенсивной химиотерапии и комплексной сопроводительной терапии. Наука не стоит на месте — разрабатываются новые, более совершенные методы диагностики, индивидуализированное, учитывающее особенности конкретного больного лечение. Современные достижения в области терапии гемобластозов позволяют добиться многолетней выживаемости и выздоровления более чем 90 % детей даже с распространенными стадиями заболевания. Идет борьба за хорошее качество жизни. Успех лечения детей, больных гемобластозами, зависит от слаженной работы команды врачей, в которой важное место занимают педиатры. 🗺️

## НАУКА МИЛОСЕРДИЯ

## Неважно, сколько дней в твоей жизни. Важно, сколько жизни в твоих днях!

◀ Окончание, начало на стр. 9

на выздоровление онкологическим пациентам, показав примеры успешного лечения в России, и познакомить соотечественников с инновационными методами лечения рака. В 2020 году эта инициатива получила продолжение и выросла в информационный проект #РакУрок, объединив не только медицинское и пациентское сообщества, но и рок-звезд, которые стали послами (амбассадорами) проекта. Во время пандемии мы столкнулись с проблемами мам, которые привозят своих детей в федеральные клиники Москвы. Больницы принимают на лечение детей из всех регионов России, но не каждая семья может позволить себе навещать ребенка вдали от дома.

К тому же в связи с коронавирусной инфекцией посещение пациентов в стационаре запрещено. Дети находятся в больнице под присмотром медицинского персонала, но не видят родителей, чьи тепло и забота им так необходимы. И только с совсем маленькими в больнице находятся мамы, причем круглосуточно на всем протяжении лечения. Они не могут оставить ребенка одного даже на час, чтобы немного отдохнуть, разгрузиться психологически и потом с новыми силами вернуться к своему малышу. Учитывая все эти факты, мы решили организовать добровольческое движение «Мама на час», направленное на оказание помощи детям, которые лечатся в ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России», и мамам, сопровождающим их. Универсальное средство борьбы с любой болезнью и бедой — помощь нуждающимся и гражданская ответственность. Движение «Мама на час» направлено на повышение качества жизни детей через вовлечение их


в творческую деятельность, создание внутреннего пространства больницы, дружественного ребенку, проведение праздников на территории стационаров и разгрузку мам, пребывающих в палате вместе с больными малышами.

## ЗА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ

Союз занимается просветительской работой среди здорового населения. За прошедшие годы удалось организовать и провести акции по ранней диагностике онкологических заболеваний. Международный союз пациентов выступает организатором ежегодной Европейской акции по ранней диагностике заболеваний головы и шеи в России. В рамках ежегодной недели ранней диагностики рака головы и шеи в течение 2017–2019 гг. было осмотрено более 100 000 человек. Все они пришли на скрининг, узнав об акции. Проведено информирование врачебного сообщества о проблеме ранней диагностики и онконастороженности специалистов — онкологов, ЛОР-вра-

чей, челюстно-лицевых хирургов, стоматологов, эндокринологов, дерматологов; организованы скрининги условно здорового населения.

В 2019 году совместно с автономной некоммерческой организацией содействия развитию здравоохранения «Мультидисциплинарное врачебное содружество» были инициированы ежегодная акция по ранней диагностике рака простаты «Усабрь», акция по проверке женского здоровья и многие другие. Какую работу мы проводим по объединению некоммерческих организаций, спросите вы? Международный союз пациентов при поддержке Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии создали советы общественных организаций, которые оказывают помощь онкологическим пациентам в Центральном и Приволжском федеральных округах. И эта работа продолжается в других регионах. Только объединив усилия, мы сможем помочь многим! 🗺️



**ПЕДИАТРИЯ в 2022 году**

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

<b>23–24 февраля</b>	<b>Великобритания, Беркшир</b>	<b>26–28 сентября</b>	<b>Москва, Россия</b>
36-й глобальный саммит по педиатрии «Достижения и инновации в педиатрии — 2022» с онлайн-участием <a href="https://global.pediatricconferences.org">https://global.pediatricconferences.org</a>		VIII Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием <a href="http://www.pediatr-mos.ru">www.pediatr-mos.ru</a>	
<b>Конец февраля – начало марта</b>	<b>Москва, Россия</b>	<b>Начало октября</b>	<b>Москва, Россия</b>
XXIV конгресс Союза педиатров России с международным участием <a href="http://www.pediatr-russia.ru">www.pediatr-russia.ru</a>		XVII Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины <a href="http://www.raspm.ru">www.raspm.ru</a>	
<b>15–17 апреля</b>	<b>Москва, Россия</b>	<b>Октябрь</b>	<b>Москва, Россия</b>
Научно-практическая конференция с международным участием «Первичные иммунодефициты — на стыке специальностей!» <a href="http://www.fnkc.online">www.fnkc.online</a>		Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием <a href="https://congress-pedklin.ru/pgs/congress">https://congress-pedklin.ru/pgs/congress</a>	
<b>23–24 мая</b>	<b>Бангкок, Таиланд</b>	<b>Ноябрь</b>	<b>Москва, Россия</b>
25-й ежегодный всемирный конгресс педиатров и неонатологов <a href="https://world.pediatricconferences.com">https://world.pediatricconferences.com</a>		Конгресс Российской ассоциации детских онкологов и гематологов <a href="https://nodgo.org">https://nodgo.org</a>	