



АБВ-пресс
в Telegram

Чем опасна
нейробластома

4

Когда болезнь
возвращается

6

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ:
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КЛЕТОЧНОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ
У ДЕТЕЙ

стр. 10

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



№ 7 (47) 2025

Подписка
на издания
ИД «АБВ-пресс»



ОТ РЕДАКЦИИ

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ



Светлана
Рафаэлевна
ВАРФОЛОМЕЕВА

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

Уважаемые коллеги!

Сегодня в детской онкологии и гематологии ведущими направлениями являются не только прорывные технологии лекарственного, лучевого и хирургического лечения, но и методы организации работы. Прежде всего это связано с ранней диагностикой и развитием мультицентровых исследований. Одним из примеров международного взаимодействия, в процессе которого мы можем проводить межнациональные обсуждения пациентов, определять тактику лечения и осуществлять научные разработки, является проект «Евразийская школа детского онколога и гематолога» (ЕШДОГ).

Это очень интересное мероприятие, привлекающее многопрофильных специалистов — педиатров, детских онкологов и гематологов, иммунологов из семи стран евразийского региона. Только в 2024–2025 гг. было проведено 45 мероприятий в гибридном формате. Приятно отметить, что много докладчиков представляли сопредельные государства: доля выступлений, подготовленных специалистами вне Российской Федерации, увеличилась с 21 % до 34 %.

В 2024 году ЕШДОГ была признана финалистом в номинации «Проект года» ежегодной премии имени академика А.И. Савицкого (Москва), а в 2025 году заняла второе место среди лауреатов номинации «По зову сердца» в рамках международной премии «Евразия».

Перспективами дальнейшего развития проекта ЕШДОГ становятся совместные научные исследования и публикации, получение грантов, внедрение единых стандартов лечения онкологических заболеваний у детей в странах евразийского региона, создание общей образовательной программы для врачей и медицинских сестер в сфере детской гематологии и онкологии.

Мультидисциплинарный подход к лечению детей с опухолями головы и шеи в НИИ детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова

В.Г. Поляков | Т.В. Горбунова |
В.В. Мигунова | А.Д. Родина |
А.Ю. Лозовая | И.Ю. Проценко |

НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова был создан на базе отдела детской онкологии ВОНЦ АМН СССР по инициативе Детского фонда им. В.И. Ленина и на основании решения коллегии Минздрава СССР от 17 августа 1989 г. № 19–3. Эта дата — начало отсчета работы первого в нашей стране отделения лечения опухолей головы и шеи у детей, где под руководством академика РАМН, профессора Владимира Георгиевича Полякова проводились все виды лечения онкопатологии данной локализации у педиатрических пациентов.

После недавней реорганизации НИИ ДООиГ им. Л.А. Дурнова в апреле 2025 г. клиническая и научная деятельность отделения сфокусировалась на лекарственной и лучевой терапии (ЛТ) всех видов солидных злокачественных новообразований (ЗНО), расположенных в области головы и шеи у детей. Такой подход к кумуляции пациентов в зависимости от локализации опухолей обусловлен общими клиническими признаками разных по морфологии солидных ЗНО, тесным прилеганием к структурам головного мозга, частым вовлечением в процесс черепно-мозговых нервов, едиными требованиями к диагностике ЗНО и выявлению сопутствующих заболеваний и осложнений опухолевого процесса.

Локализация злокачественных опухолей в области головы и шеи у детей составляет 5 % от всех ЗНО детского возраста. Морфологический вариант строения опухоли ассоциирован с возрастом ребенка:

- В раннем детстве чаще встречаются ретино- и нейробластома, герминогенноклеточные опухоли и саркомы.
- С четырех до десяти лет обнаруживаются различные варианты сарком — прежде всего рабдомиосаркома, которая у детей данного возраста в 40 % случаев локализуется в области головы и шеи.
- У подростков чаще всего выявляются саркома Юинга, назофарингеальная карцинома (НФК) и другие редкие эпителиальные опухоли. Ежегодная заболеваемость опухолями головного мозга составляет 6,23 на 100 000 детей до 19 лет.

Морфологический вариант строения и локализация опухоли в центральной нервной системе (ЦНС) тесно связаны с возрастом ребенка. Эмбриональные опухоли чаще обнаруживаются у детей до 9 лет, медуллобластома — 1–4 лет, глиомы — от нуля до 14 лет.

Сосредоточение пациентов с редкими опухолями головы и шеи в одном онкологическом отделении позволяет специалистам накопить опыт их диагностики и лечения, а также совершенствовать свое экспертное мнение на базе полученной информации. Мультидисциплинарный подход к лечению таких детей, возможность провести полный цикл вмешательств в условиях НИИ ДООиГ и ранняя реабилитация улучшают общую и безрецидивную выживаемость больных

Первые клинические симптомы ЗНО головы и шеи неспецифичны. В младшем детском возрасте общие симптомы преобладают над местными признаками опухоли. Среди общих проявлений ЗНО головы и шеи можно выделить боль, заторможенное глотание, охриплость голоса, изменения во внешности (например, деформация лица или шеи), слабость, нарушения зрения, слуха или координации, а также поведения и аппетита. К ранним признакам следует отнести увеличение лимфатических узлов (ЛУ) шеи, которое имеет стойкий характер: ЛУ не уменьшаются в результате лечения антибактериальными препаратами и физиотерапии, а могут быстро увеличиваться, сдавливая глотку, гортань, трахею, пищевод, вызывая нарушения дыхания и глотания.

Расположение опухолей в скрытых от непосредственного наблюдения пространствах приводит к поздней диагностике ЗНО (на III и IV стадиях заболевания), поэтому так важна онкобдительность педиатров, детских хирургов, оториноларингологов, офтальмологов, стоматологов

и других специалистов, а также внимательное отношение родителей ребенка к нарушениям его поведения и состояния здоровья.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ

Остановимся на особенностях морфологических групп опухолей головы и шеи у детей.

Рабдомиосаркома — наиболее распространенная саркома мягких тканей в детском возрасте с заболеваемостью 4,5 случая на миллион детского населения. Наиболее агрессивным течением отличаются опухоли, расположенные в носоглотке, околоносовых пазухах, среднем ухе и других зонах, граничащих с основанием черепа (параменингеальная локализация). Такие

Продолжение на стр. 2 ►

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Мультидисциплинарный подход к лечению детей с опухолями головы и шеи в НИИ детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова

«Продолжение, начало на стр. 1»

рабдомиосаркомы составляют 15 % случаев. Неспецифичность клинической картины (затруднение носового дыхания, ринорея, головные боли и субфебрилитет) зачастую приводит к поздней диагностике. По мере роста опухоли присоединяются симптомы поражения черепно-мозговых нервов и видимые деформации мягких тканей лица, что свидетельствует о значительной распространенности процесса.

Исторически подходы к лечению рабдомиосаркомы головы и шеи у детей до 1960-х годов включали хирургическое вмешательство, при необходимости дополненное ЛТ, что обеспечивало крайне низкую пятилетнюю общую выживаемость (ОВ), не превышавшую 5 %. Революционным этапом стало внедрение в клиническую практику комплексного подхода с использованием многокомпонентной химиотерапии (ХТ). С 1990-х годов в России активно применяются международные клинические протоколы лечения сарком мягких тканей у детей. Это позволило кардинально улучшить прогноз у пациентов с рабдомиосаркомой: пятилетняя ОВ сегодня достигла 83 %.

Несмотря на очевидный прогресс, серьезными проблемами онкопедиатрии остаются высокая частота первичного метастазирования, распространенные стадии болезни и ее рецидивы. У 25 % пациентов при первичной диагностике опухоли выявляются отдаленные метастазы (в легких, костях, костном мозге), у 40 % обнаруживаются разрушение основания черепа и вовлечение головного мозга, а у 8 % — метастазы распространяются на оболочки головного и спинного мозга (лептоменингеальные метастазы — ЛМ), что представляет основную терапевтическую сложность и предмет исследования.

Рабдомиосаркома параменингеальной локализации с распространением на головной мозг исторически ассоциировалась с фатальным прогнозом из-за развития ЛМ, выживаемость при которых не превышала 10–20 %. При этом гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), с одной стороны, недостаточно эффективно защищает головной мозг от метастазов рабдомиосаркомы, а с другой — ограничивает эффективность системной терапии.

Ученые НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова разработали и внедрили методику лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с применением интратекальной ХТ (ИТХТ) — прямым введением цитостатиков в ликворное пространство спинного мозга для преодоления ГЭБ, что значительно повышает шансы на выживание этой группы пациентов. В проспективном исследовании, одобренном лечебным этическим комитетом и проводившемся с 2021 по 2024 г., трехлетняя ОВ пациентов с ЛМ рабдомиосаркомы составила 65 %. Общая трехлетняя выживаемость в группе пациентов с интракраниальным распространением рабдомиосаркомы и профилактическим введением ИТХТ приблизилась к 82 % (рис. 1). Ключевым фактором успеха стал ранний контроль над опухолевыми

клетками в ЦНС, а профиль токсичности был управляемым, без тяжелых неврологических осложнений.

На рисунке 1 показана общая трехлетняя выживаемость детей с параменингеальной рабдомиосаркомой, которая распространяется на головной мозг, после проведения ИТХТ (основная группа) — 65 %, а также в группе ХТ без дополнительного интратекального введения химиопрепаратов — 42 %, $p < 0,05$.

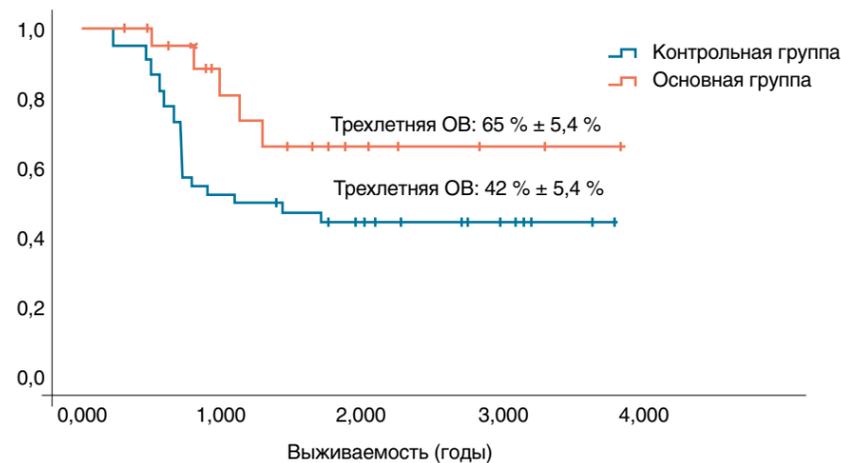


Рисунок 1. Общая трехлетняя выживаемость детей с рабдомиосаркомой, которая распространяется на головной мозг, в зависимости от проведения ИТХТ

Для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной рабдомиосаркомой в клиническую практику внедряются современные подходы к ИТ, представляющие собой новую терапевтическую опцию. ИТ с использованием моноклональных антител (МАТ) в последние два десятилетия утвердилось в качестве одного из столпов современной онкологии, продемонстрировав высокую эффективность как при гематологических, так и при солидных новообразованиях. Этот прорыв послужил основанием для изучения эффективности динутуксимаба бета при других опухолях, экспрессирующих дисагликозид (GD2). В частности, основываясь на данных о наличии антигена GD2 на клетках сарком, препарат был включен в протоколы второй линии терапии у детей с рефрактерными или рецидивирующими саркомами костей и мягких тканей как патогенетически обоснованная опция для улучшения результатов лечения. Ученые НИИ ДООиГ им. академика Л.А. Дурнова совместно с коллегами из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова продолжают совместное изучение эффективности анти-GD2-терапии, получая обнадеживающие результаты.

Не менее серьезной проблемой детской онкологии являются **опухоли головного и спинного мозга**. К наиболее сложным и ключевым разделам детской нейроонкологии относятся **эмбриональные опухоли ЦНС**. Это группа высококачественных новообразований, требующая максимально точной и быстрой диагностики.

Настоящим тектоническим сдвигом в детской онкологии стало пятое издание классификации опухолей ЦНС Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Отныне диагноз устанавливается не только путем изучения строения опухолевой ткани под

микроскопом, но и на основании интеграции результатов гистологического и иммуногистохимического исследований (ИГХ) и, что самое главное, молекулярно-генетических данных.

Благодаря внедрению молекулярно-генетических исследований в стандартную практику диагностики опухолей ЦНС у детей верификация медуллобластомы претерпела изменения. Теперь это не один диагноз, а четыре разных заболевания с кардинально отличающимся прогнозом. Определение молекулярной группы (WNT, SHH, группы 3 и 4) является исключительным стандартом обоснования лечебных подходов.

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) — крайне агрессивное ЗНО преимущественно раннего детского

пинеобластома может быть компонентом трилатеральной ретинобластомы (при наличии герминальной мутации RB1) или проявлением DICER1-синдрома.

Это свидетельствует о необходимости генетического тестирования при выявлении признаков внутриглазной опухоли или патологии шишковидной железы. При развитии ретинобластомы прогноз для жизни и возможность сохранить зрительные функции глаза зависят от сроков выявления опухоли, наличия генетических мутаций и распространенности опухолевого процесса. При одностороннем спорадическом случае ретинобластомы имеются высокие шансы на хороший прогноз и сохранение зрения. При этом ОВ достигает 98 %. Напротив, при семейных формах ретинобластомы, ее распространенных стадиях сохранить зрение не всегда удается, несмотря на локальную и системную ХТ, а прогноз для жизни определяется биологией опухоли.

Клиническая симптоматика опухолей головного и спинного мозга крайне разнообразна и во многом зависит от локализации ЗНО, возраста ребенка, наличия и степени выраженности нарушений ликвородинамики (окклюзионной гидроцефалии). Симптомы часто неспецифичны, но их сочетание должно настораживать, побуждая к соответствующим действиям педиатров, неврологов и других специалистов. Клиническая картина складывается из симптомов внутричерепной гипертензии (утренняя головная боль, рвота без тошноты, сонливость) и очаговой неврологической симптоматики (нарушение походки и координации, косоглазие и диплопия, снижение слуха и зрения, судороги, изменение поведения и успеваемости). К клиническим признакам опухоли ЦНС у младенцев относятся прогрессирующий рост окружности головы, выбухание родничка, задержка развития. Пациентам с неотложными состояниями (декомпенсированная внутричерепная гипертензия и окклюзионная гидроцефалия, судорожный статус, кровоизлияние в опухоль) необходимо срочное нейрохирургическое вмешательство и медикаментозная терапия.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В НИИ детской онкологии и гематологии им. академика Л.А. Дурнова проводятся все виды диагностики (в том числе комплексное молекулярно-биологическое исследование ткани опухоли, лимфоцитов периферической крови) и полный цикл лечения опухолей головного и спинного мозга. При необходимости выполняются нейрохирургические вмешательства: установка резервуара Омайя, вентрикулоперитонеальное шунтирование. Нейрохирургическое лечение опухолей ЦНС у детей — это максимально безопасное удаление опухоли с использованием операционного микроскопа, нейронавигационного оборудования, нейрофизиологического мониторинга и программируемых шунтирующих систем.

Лекарственное лечение детей с опухолями ЦНС проводится по международным протоколам с учетом возраста, молекулярной группы и стадии. При высокоагрессивных опухолях и (или) распространенных стадиях заболевания выполняется высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

возраста (чаще у младенцев до 12 месяцев). Особенность АТРО состоит в отсутствии экспрессии белка INI1 (повреждение гена *SMARCB1*). У детей до четырех лет встречается эмбриональная опухоль с многослойными розетками (ETMR), которая характеризуется амплификацией участка на хромосоме 19 — *C19MC*. Это высококачественное новообразование характеризуется агрессивным течением, низкой чувствительностью к ХТ и плохим прогнозом. Будучи редкой, эта опухоль является менее изученной.

В современной классификации выделены новые генетически определенные типы опухолей ЦНС, такие как нейробластома с активацией *FOXO2* и нейроэпителиальная опухоль с дупликацией *BCOR*, что позволило более точно стратифицировать пациентов по группам риска. Гистологический диагноз опухоли ЦНС НОС (без дополнительных уточнений) в современную эру молекулярно-генетических подходов к определению поломки считается диагнозом отчаяния, который ставится только при невозможности проведения полного молекулярно-генетического анализа.

Ретинобластома, самая частая внутриглазная злокачественная опухоль у детей, также относится к эмбриональным ЗНО. Она ассоциирована с обнаружением мутации в гене-супрессоре *RB1*. Выявление билатеральной ретинобластомы служит показанием к обязательному МРТ-скринингу головного мозга для исключения трилатеральной ретинобластомы, при которой развивается третья, интракраниальная, опухоль — **пинеобластома** (высококачественное эмбриональное новообразование шишковидной железы). Ранее она считалась самостоятельным заболеванием, но сегодня известно, что

ЛТ назначается детям всех возрастных групп (с применением анестезиологического пособия) с использованием всех современных технологий (IMRT, VMAT), а также во всех режимах фракционирования (стандартный, гипер- и гипофракционирование, стереотаксическая ЛТ). На рисунке 2 продемонстрирован клинический случай эффективного лечения пациента с медуллобластомой червя мозжечка и четвертого желудочка.

Причинами поздней диагностики являются скрытая локализация первичного опухолевого очага, малосимптомный дебют заболевания, а также тесная связь с инфицированием вирусом Эпштейна — Барр, которому и приписывается ряд клинических симптомов опухоли.

НФК высокочувствительна к ХТ и ЛТ. Преобладание недифференцированных и низкодифференцированных вариантов

действием. Противоопухолевые свойства препарата основаны на активации NK-клеток, усилении цитотоксического воздействия химиопрепаратов, ингибировании пролиферации и метастатического эффекта опухолевых клеток. С 2018 г. ИТ проводится всем пациентам с НФК как во время индукционного этапа ХТ, так и в течение шести месяцев после завершения лечения. Анализ ответа опухоли на химио-иммунотерапию показал, что в группе пациентов с IV стадией НФК частота полных и частичных ответов была выше по сравнению с больными, которым проводилась только ХТ (рис. 3).

сотрудниками НИИ ДОиГ научно-клиническое исследование продемонстрировало, что выполнение микрофарингэктомии у пациентов после завершения противоопухолевого лечения не только позволяет определить степень лечебного патоморфоза для принятия решения о завершении лечения, но и улучшает локальный контроль над заболеванием. Мультидисциплинарная тактика лечения пациентов с НФК продемонстрировала высокую эффективность, обеспечив рост пятилетней бессобытийной выживаемости до 85%. При лечении пациентов с опухолями головы и шеи работает мультидисципли-

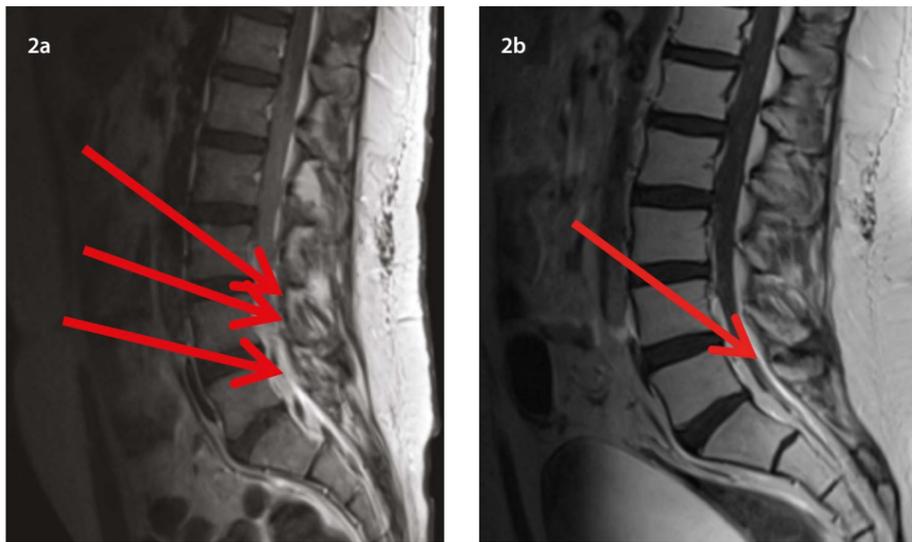


Рисунок 2. МРТ мальчика И., 15 лет, с медуллобластомой (классический гистологический вариант строения, R+, M3-статус) после нейрохирургического удаления опухоли головного мозга, до и после химиолучевой терапии

2a. МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием гадотеровой кислотой, 16 мл (0,5 ммоль/мл), перед началом программной терапии (согласно протоколу НИТ MED 2020). Первыми клиническими проявлениями опухоли были головная боль, слабость в ногах, шаткость походки, ежедневная рвота без тошноты, диплопия. Стрелками указаны метастазы в оболочках спинного мозга.

2б. МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием гадотеровой кислотой 16 мл (0,5 ммоль/мл) после завершения программной терапии. Пациенту было выполнено нейрохирургическое удаление опухоли червя мозжечка и четвертого желудочка, R+, а также проведены 2 блока ХТ (метотрексат, винкристин, эпозид, циклофосфамид, карбоплатин) и ЛТ в режиме гиперфракционирования (РОД 1 Гр, КСО 40 Гр, буст на заднюю черепную ямку — 20 Гр и ложе удаленной опухоли — 8 Гр). Достигнут полный эффект. Стрелкой указана область спинного мозга, где ранее определялись метастазы. Во время проведения химиолучевой терапии пациент продолжал обучение в госпитальной школе «УчимЗнаем» и окончил 9-й класс с отличием. Далее продолжена поддерживающая терапия.

Назофарингеальная карцинома (НФК, недифференцированный рак носоглотки) у детей представляет собой редкую злокачественную опухоль, возникающую из эпителиальных клеток носоглотки, с заболеваемостью 1–3% всех педиатрических ЗНО. Ее удельный вес среди опухолей носоглотки достигает 26,4%. НФК практически не встречается у детей младше 10 лет, затем заболеваемость возрастает до 0,8 на 1 млн в год в группе 10–14 лет, достигая максимума (1,3 случая на 1 млн в год) у подростков 15–19 лет.

Клиническая картина у детей и подростков характеризуется затруднением носового дыхания, слизисто-гнойными выделениями из носа, признаками острого и хронического среднего катарального или гнойного отита, головной болью. В большинстве случаев обращают на себя внимание увеличенные ЛУ шеи с двух сторон. У всех больных НФК отмечают:

- вовлечение в патологический процесс более чем двух анатомических зон;
- распространение в полость носа и носоглотку зарегистрировано в 17%, в крылонебную ямку — в 12%, в крыловидную — в 10% наблюдений.

У большинства пациентов при первичной диагностике опухоли была установлена стадия IVA, что отражает проблему поздней манифестации заболевания в педиатрической практике и обосновывает необходимость ранней маршрутизации таких пациентов в специализированные

НФК в педиатрии проявляется тенденцией к инвазивному росту опухоли, диссеминацией и частыми рецидивами.

За более чем полувековую историю лечения НФК у детей выбор лечебной тактики претерпел существенные изменения. До 1970-х гг. основным методом лечения была радиотерапия. С 1980-х начались попытки подбора оптимального режима ХТ. За эти годы был проведен анализ эффективности различных групп химиопрепаратов, и только к 2018 г. в России появились первые клинические рекомендации (КР) по лечению рака носоглотки у детей.

Клинический опыт НИИ онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (2018–2025) включает 75 пациентов 4–18 лет с подтвержденной недифференцированной НФК. Всем им проводилось лечение в соответствии с действующими КР. Современное лекарственное лечение НФК основано на схеме ХТ, предложенной доктором медицинских наук, профессором, академиком РАМН Владимиром Георгиевичем Поляковым. Дополнительно на фоне индукционной ХТ (винбластин, циклофосфамид, блеомицин, доксорубин) вводится иммунопрепарат — оксидигидроакридинилацетат натрия (индуктор интерферона).

Препарат, разработанный отечественной компанией «Фармсинтез», обладает противовирусным и иммуномодулирующим

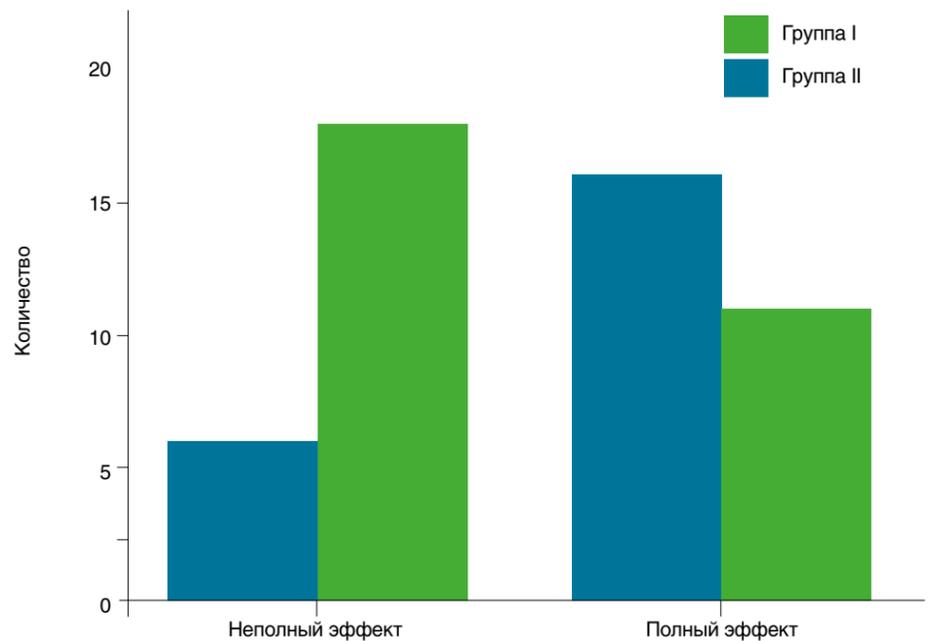


Рисунок 3. Оценка ответа опухоли на химиотерапию в зависимости от добавления иммунотерапии у пациентов с НФК

Зеленые столбцы показывают положительный эффект химиотерапии в 1-й группе у 77,3% пациентов без сочетания с ИТ (оксидигидроакридинилацетат натрия), а синие демонстрируют достижение полных ответов у 94,1% больных при включении ИТ во 2-й группе ($p = 0,0090$).

нарная команда (нейрохирурги, детские онкологи, радиотерапевты, офтальмологи, оториноларингологи, генетики, анестезиологи-реаниматологи, неврологи, эндокринологи, нейропсихологи, психиатры и многие другие) — рис. 5.

На рисунке 5 на примере 56 пациентов показаны доли участия специалистов из разных областей педиатрии и детской хирургии в лечении детей с опухолями головы и шеи.

В процессе лечения 90% пациентов осматривались или совместно курировались вместе с оториноларингологами и офтальмологами, а 75% больных понадобились консультации генетика, стоматолога, кардиолога, невролога и других специалистов.

ЛТ у пациентов с НФК применяется на область опухоли носоглотки и ЛУ шеи с двух сторон. При этом лечебная доза облучения подводится на метастатические ЛУ. При отсутствии доказанных метастазов в ЛУ шеи выполняется их профилактическое облучение. Учитывая высокую суммарную дозу облучения для эффективного лечения пациентов с НФК, до начала ЛТ необходимо провести тщательное планирование и разметку, как показано на рисунке 4.

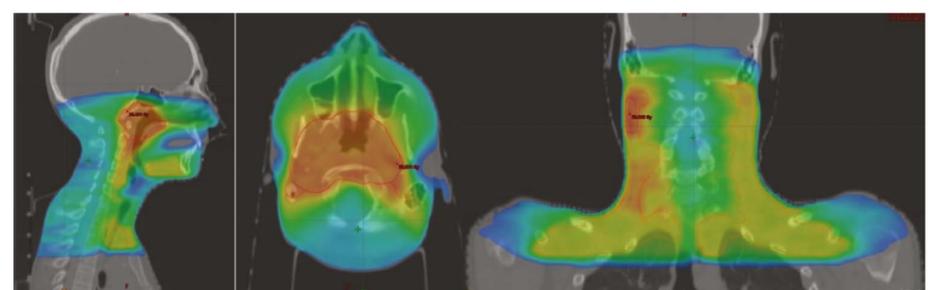


Рисунок 4. Распределение изодоз на реконструкциях КТ-планирования пациента с НФК

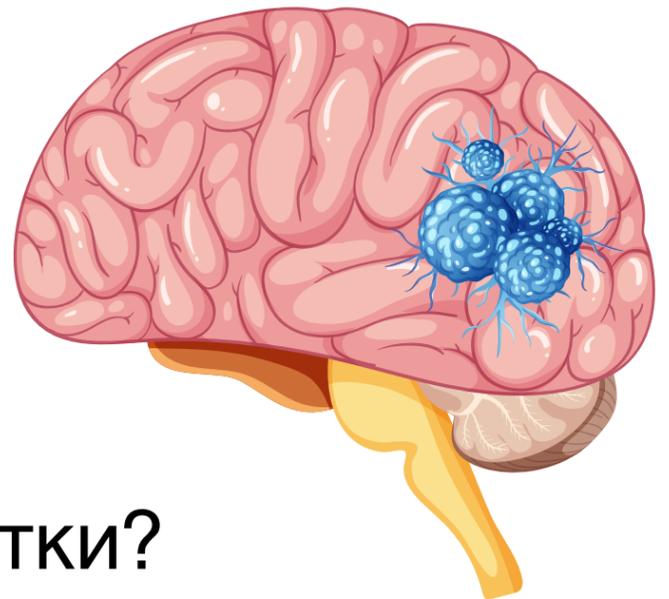
На рисунке 4 представлено распределение изодоз на реконструкциях КТ-планирования у ребенка с НФК, метастатическим поражением ЛУ шеи слева (в сагиттальной, корональной, аксиальной проекциях). Красным цветом выделена зона максимального подведения дозы облучения.

Сопроводительная терапия детей со ЗНО головы и шеи направлена на контроль боли и тошноты, лечение осложнений, нутритивную поддержку, инфекционный контроль, при необходимости вводятся иммуноглобулины и гемопозитические факторы роста, осуществляется заместительная и гемотрансфузионная терапия.

Ранее считалось, что хирургическое удаление НФК не показано. Проведенное

ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Чем опасна нейробластома, или Неужели мы до сих пор пересаживаем детям их собственные стволовые клетки?



Нейробластома (НБ) — это эмбриональная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы. Заболеваемость НБ составляет около 1,2 случая на 100 000 детского населения, или 7–8 % всех выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста. В России ежегодно регистрируется около 300 новых случаев заболевания. Эта цифра может показаться небольшой, однако НБ занимает первое место по частоте среди экстракраниальных солидных опухолей у детей первого года жизни.

отечественными клиниками и постепенно выходит за рамки федеральных центров.

ТОНКОСТИ СБОРА

Заготовка клеточного трансплантата играет ключевую роль в процессе ауто-ТГСК. В педиатрической практике используют три основных источника стволовых клеток:

- пуповинная кровь (а именно плацента и пуповинный канатик);
- костный мозг (клетки получают путем эксфузии);
- гемопоэтические стволовые клетки периферической крови (ПСК), извлеченные путем их мобилизации из костномозгового пула с применением ростовых факторов.

При ауто-ТГСК наиболее часто используются ПСК, полученные при помощи аппаратного афереза (рис.). Данный продукт может иметь высокую клеточность трансплантата и хорошую жизнеспособность клеток (более 95 %), что позволяет при необходимости заготовить их для второй трансплантации. Значительное число лимфоцитов в трансплантате, полученном при аферезе, не является препятствием в связи с отсутствием риска иммунной агрессии при использовании собственных стволовых клеток пациента. Качество трансплантата оценивается на основании подсчета числа ядерных клеток и клеток, несущих маркер ранних предшественников гемопоэза CD34.

Гемопоэз как процесс выработки форменных элементов крови осуществляется под действием гемопоэтических факторов роста: гемоцитокинов, гематогормонов, обеспечивающих регуляцию пролиферации ранних предшественников, дифференцировку коммитированных

в структуре заболеваемости. Это свидетельствует о том, что проблема НБ до сих пор не решена, и от прогрессирования заболевания умирает больше детей, чем при многих других опухолях.

Риск прогрессирования и рецидива зависит от целого ряда факторов. Важны возраст на момент заболевания, степень распространения опухоли и наличие целого ряда генетических поломок (в первую очередь амплификации MYCN и отдельных хромосомных aberrаций). У части детей НБ способна дифференцироваться, превратившись в доброкачественную опухоль, но при наличии нескольких факторов риска она протекает крайне агрессивно. Соответственно, тактика лечения может варьировать от наблюдательной до крайне агрессивной интенсивной комплексной терапии, в пределах которой каждый из ее компонентов играет важную роль.

Имеет значение как локальный контроль (операция и лучевая терапия — ЛТ), позволяющий полностью обезвредить основные опухолевые очаги, так и системная терапия, ведь опухоль, относящаяся к группе высокого риска, всегда распространяется как минимум в виде микрометастазов. Использование стандартных схем позволяет спасти около 20 % детей. При этом в последние 20 лет в лечении пациентов с НБ было совершено как минимум два прорыва, позволивших кардинально улучшить результаты. Еще до появления специфической иммунотерапии (ИТ), позволяющей использовать собственную иммунную систему пациента против резистентных к химиопрепаратам клеток опухоли, эффективность схем лечения была в значительной степени повышена за счет применения дозоинтенсивной консолидации (закрепления эффекта).

Исходно высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) разрабатывалась в качестве способа преодолеть резистентность, развившуюся к стандартным дозам химиопрепаратов, за счет большей экспозиции и пиковых доз лекарств. Вероятно, определенную роль играет также воздействие

на иммуносупрессивное, истощенное микроокружение опухоли с его обновлением за счет молодых и активных иммунных клеток. Довольно быстро стало ясно, что дозы препаратов ограничиваются в первую очередь их гематологической токсичностью.

Чтобы спасти костный мозг после высоких доз химиопрепаратов, в клиническую практику ввели трансплантацию собственных (аутологичных) гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Хотя этот метод лечения появился уже более 40 лет назад, спектр показаний и подходы к его применению продолжают изменяться. Следует отметить, что далеко не всегда стандартные практики в детской онкологии основаны на жесткой доказательной базе. Это связано как со сложностью организации полноценных клинических исследований в небольших группах пациентов с неблагоприятными вариантами редких заболеваний, так и с целым рядом дополнительных этических аспектов. Однако для пациентов с НБ группы высокого риска эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК убедительно доказана в рамках сразу нескольких рандомизированных исследований и давно уже включена в стандарт терапии. Метод успешно используется

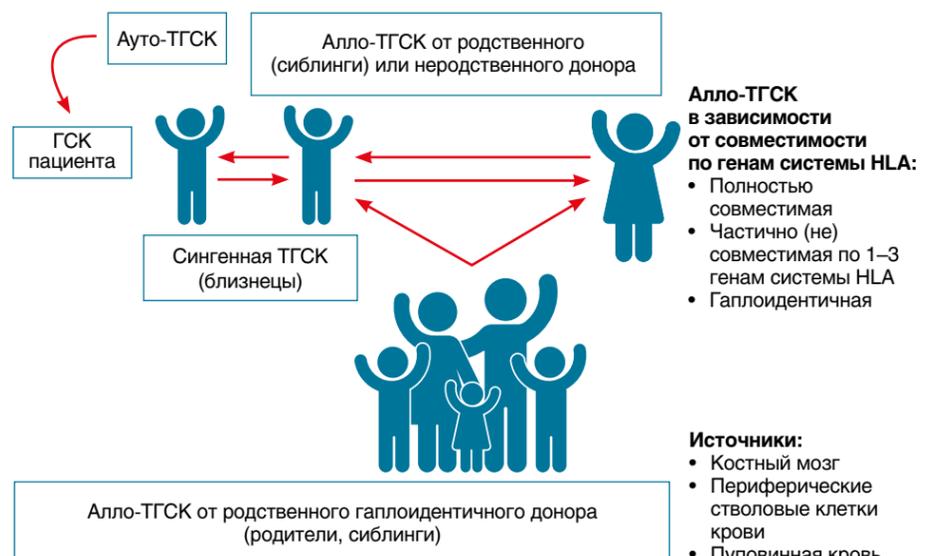


Рисунок. Виды трансплантации и источники ГСК



Илья
Викторович
КАЗАНЦЕВ

К.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМ им. акад. И.П. Павлова, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург



Теймур
Зейналович
АЛИЕВ

Детский онколог, научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Кирилл
Игоревич
КИРГИЗОВ

Зав. отделением, ведущий научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ДВА ПРОРЫВА

Опухоль у маленького ребенка с наибольшей вероятностью окажется НБ. При этом половина детей с НБ будет стратифицирована в группу высокого риска, а смертность от этого заболевания в структуре общей детской онкологической смертности достигает 10 %, что выше, чем доля НБ

ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

и функционально активных клеток крови. В педиатрической практике для мобилизации ПСК применяется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), вырабатывающийся в организме клетками стромы костного мозга, эндотелиоцитами, макрофагами и эпителиальными клетками тимуса.

Г-КСФ способен ускорить процесс созревания и дифференцировки предшественников нейтрофилов и их миграцию в периферическую кровь из костного мозга. Главная цель мобилизации состоит в сборе достаточного количества стволовых клеток. В ряде случаев это становится сложной технической задачей, в первую очередь у маленьких пациентов с небольшим объемом циркулирующей крови. Отдельной проблемой может стать истощение ресурсов костного мозга после многочисленных циклов предшествующей химиотерапии (ХТ).

Важно правильно организовать процедуру афереза, чтобы, с одной стороны, не нарушить тайминг лечения, а с другой — попасть в тот момент, когда костный мозг уже санирован от опухолевых клеток, но еще обладает достаточными резервами для успешной мобилизации. В эпоху современных методов клеточной терапии, часть из которых зависит от качества исходных клеток больного, подвергающихся генетической модификации, разработанные подходы и методики афереза приобретают еще более важное значение.

ЭТАП АУТО-ТГСК

Успешный сбор аутологичных ГСК — не единственная сложность, с которой приходится сталкиваться при проведении ВДПХТ. Колоссальную важность имеют исходный соматический статус и ответ на лечение, достигнутый на момент выполнения ауто-ТГСК. Необходимо правильно уравнивать риски, связанные с токсичностью метода, и его потенциальную эффективность. Риски могут стать слишком высокими у ребенка с выраженной органной дисфункцией, а эффективность может быть слишком мала у пациента со значительной опухолевой массой, что делает ауто-ТГСК малоприменимой в качестве терапии спасения. Впрочем, появление в арсенале детских онкологов новых препаратов для таргетной и иммунотерапии все чаще позволяет успешно подготовить пациента с НБ к этапу ауто-ТГСК.

При планировании ауто-ТГСК помимо ее тайминга важную роль играет выбор препаратов, включенных в схему высокодозной терапии, — режим кондиционирования. Постепенно накапливается информация, позволяющая выбрать максимально эффективные комбинации при сохранении оптимального профиля токсичности. Химиотерапевтические агенты, которые используются в различных режимах кондиционирования перед ТГСК, могут инициировать развитие целого спектра осложнений. Чаще всего наблюдается эпителиальная, в том числе дерматологическая, токсичность ХТ, однако нередко отмечается токсическое поражение печени, нервной системы, почек и других органов и тканей.

Пациенты, проходящие этап ВДПХТ (как при ауто-ТГСК, так и при алло-ТГСК), подвержены риску нутритивной недостаточности. Потеря веса является следствием сложного взаимодействия токсичных, воспалительных

и иммунологических механизмов, приводящих к дефициту калорий, катаболической направленности метаболических процессов, а также результатом длительного пребывания в клинике. Важно отметить, что большинство пациентов имеют хороший аппетит или даже избыточный вес на момент старта этапа ТГСК, но затем происходит быстрая потеря аппетита во время ВДПХТ. Зачастую снижение аппетита и веса отмечается у пациентов в период цитопении, что соответствует проявлениям ранних осложнений, таких как мукозит, и в зависимости от степени тяжести может приводить также к болевому синдрому во время еды.

Международные рекомендации, например Европейского общества энтерального и парентерального питания, рекомендуют

скрининг на нутритивный статус при поступлении на этап ТГСК, на котором активно применяется поддержка лечебным питанием в виде самостоятельного или энтерального питания (назогастральный зонд, гастростома). Однако у таких пациентов врачи порой сталкиваются с невозможностью использования назогастральной трубки и недостаточностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тяжелую мальабсорбцию или ограниченный гастроэнтеральный проход, в связи с чем применяется парентеральное питание.

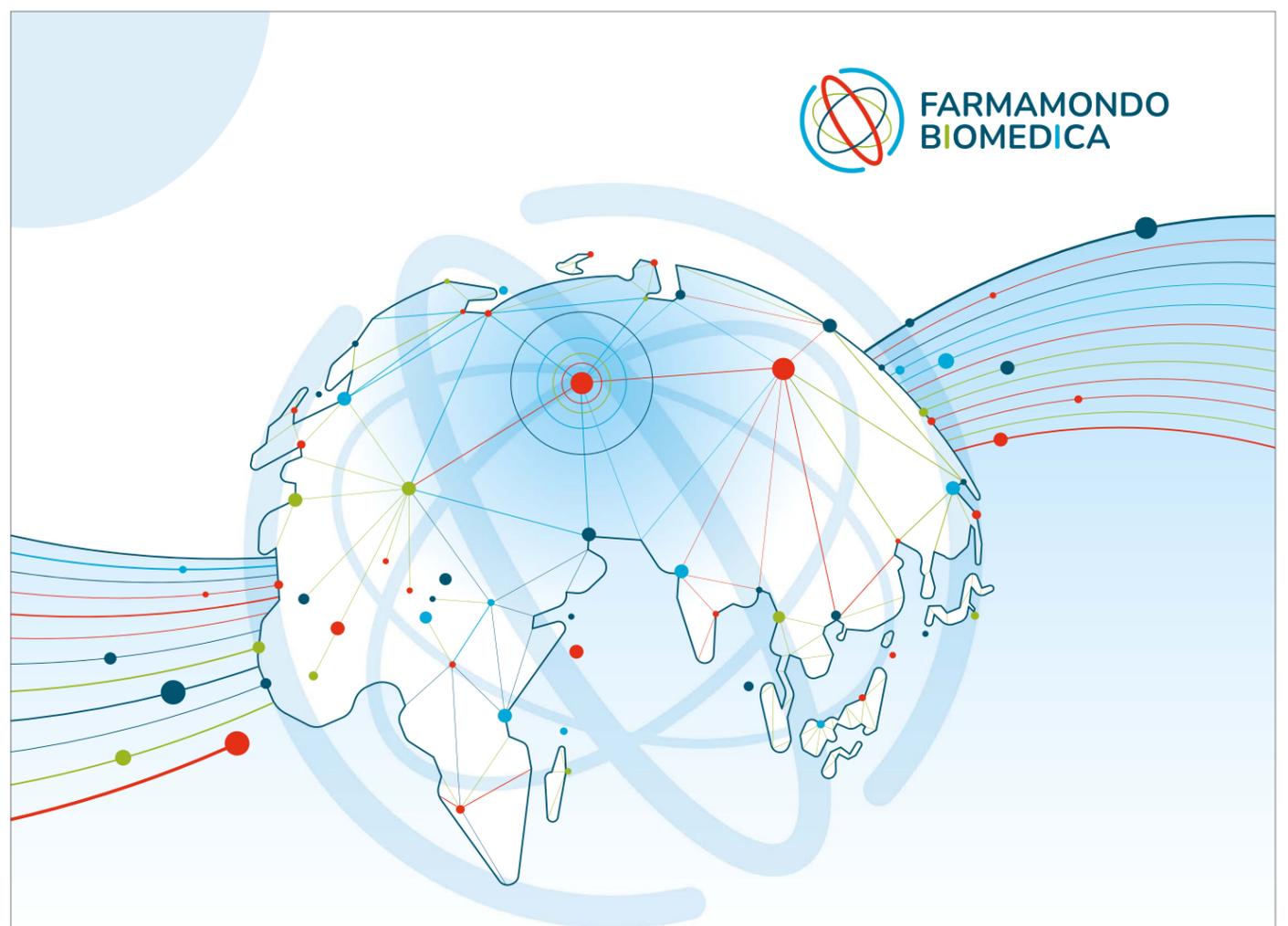
Кроме того, по мере улучшения результатов лечения детей с НБ отдельное внимание начали уделять отсроченной токсичности проводимой терапии. Хотя выделить токсичность конкретных

элементов комплексного лечения бывает не всегда просто, высокодозная терапия остается одним из наиболее важных подходов. По мере роста эффективности лечения возможность развития серьезных отсроченных эффектов все больше начинает приниматься во внимание.

РАЗНИЦА В ТРЕНДАХ

Несмотря на общую тенденцию к сокращению доли ауто-ТГСК, в детской когорте сохраняется противоположная тенденция. Одним из направлений развития для отдельных групп пациентов с особо неблагоприятным прогнозом стало дальнейшее повышение дозоинтенсивности лечения за счет использования двух последовательных режимов ВДПХТ с ауто-ТГСК — тандемной трансплантации.

Окончание на стр. 12 ▶



5+ ЛЕТ ОПЫТА РАБОТЫ В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей.



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других.



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение.

Юридический адрес: 109428, РФ, Москва, Рязанский проспект, дом 16, строение 1, этаж 7, помещение 1, комната 3

Адрес для корреспонденции: 115114, РФ, Москва, ул. Дербеневская, дом 11, этаж 4, тел.: +7 (495) 098-01-88, E-mail: info@fmbm.bio

FM-CORP-0424-01

Реклама

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Саркома Юинга: когда болезнь возвращается

Саркома Юинга — редкая, но крайне агрессивная опухоль, которая чаще всего поражает кости и мягкие ткани детей, подростков и молодых людей. Благодаря достижениям современной медицины, базирующимся на мультимодальном подходе, сегодня более 70 % пациентов с установленным диагнозом удается полностью излечить. Однако есть отдельная группа больных, примерно 30 %, для которых эта болезнь становится особенно тяжелым испытанием. Речь идет о тех, у кого возникает рецидив или развивается рефрактерное течение заболевания.



Ольга Михайловна РОМАНЦОВА

К.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Кирилл Игоревич КИРГИЗОВ

Зав. отделением, ведущий научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Татьяна Викторовна ГОРБУНОВА

К.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, старший научный сотрудник НИИ ДОиГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана Рафаэлевна ВАРФОЛОМЕЕВА

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

перестает на нее реагировать в процессе лечения. То есть болезнь с самого начала или на каком-то этапе оказывается устойчивой к тем лекарствам, которые обычно помогают большинству пациентов с саркомой Юинга. Такая ситуация может наблюдаться у 10 % больных как с локализованной формой данного злокачественного новообразования (ЗНО), так и с отдаленными метастазами. Проблема рецидивов и рефрактерной саркомы Юинга — главный вызов в лечении этого заболевания сегодня. Дело в том, что опухоль проходит определенные этапы эволюции, приспосабливаясь в процессе терапии к препаратам, которые уничтожают ее клетки, то есть становится более агрессивной и умной. Она учится противостоять тем средствам, которые уже применялись, что резко снижает терапевтические возможности и шансы на излечение больного.

В ЧЕМ ПРИЧИНА?

Причины лекарственной устойчивости и развития рецидивов сейчас активно изучаются. К основным факторам относятся:

- Биологическая агрессивность саркомы Юинга, а именно те или иные генетические особенности, делающие ее менее уязвимой. Стоит отметить, что внутри одной группы саркомы Юинга неоднородны и могут иметь различные молекулярно-генетические характеристики.
- Микроскопические остатки болезни: по окончании лечения проводится контрольное обследование, подтверждающее наступление ремиссии. Однако в некоторых случаях могут оставаться единичные живые клетки опухоли, которые невозможно обнаружить стандартными методами визуализации. Подобная ситуация довольно часто встречается у пациентов с инициальными метастазами либо у больных, которым невозможно провести радикальную операцию, поэтому на этапе локального контроля была проведена радикальная лучевая терапия.
- Трансформация (приспособляемость) опухолевых клеток: под действием химиотерапии часть из них может адаптироваться и измениться, став устойчивыми. Такие их мутации — своеобразная эволюция: выживает сильнейший либо умеющий быстро приспосабливаться. Это крайне сложная ситуация, потому что биология трансформировавшейся опухолевой клетки отличается от первичной: чтобы убить ее, необходимы новые подходы.

ЕСТЬ ЛИ НАДЕЖДА?

Несмотря на всю серьезность и драматичность ситуации, диагноз «рецидив» или

«рефрактерное течение» — не приговор! Арсенал онколога сегодня гораздо шире, чем даже пять-десять лет назад, поэтому тут возможны следующие варианты.

1. Интенсификация лечения. Есть два способа интенсификации химиотерапии у пациентов с саркомой Юинга.

В первом случае мы сокращаем интервалы между блоками химиотерапии (ХТ), тем самым воздействуя на первично-резистентные опухолевые клетки. Этот подход не нов, он лег в основу протоколов лечения саркомы Юинга после исследования, инициированного Детской онкологической группой (Children's oncology group — COG), поддерживаемой Национальным институтом рака США (NCI). Это крупнейшая в мире организация, ведущая исследования исключительно в области детской онкологии. Подобный подход является сегодня золотым стандартом лечения данной патологии.

В НИИ ДОиГ им. академика Л.А. Дурнова шагнули несколько дальше: помимо уменьшения интервалов между курсами врачи применяют наиболее чувствительные при саркоме Юинга химиотерапевтические агенты (винкристин, доксорубин и фосфамид), тем самым излечивая больше пациентов и снижая риск возникновения рецидива и рефрактерного течения заболевания. Данный подход позволил достичь достаточно высоких показателей долгосрочной выживаемости. Так, общая пятилетняя выживаемость пациентов с локализованной стадией болезни составила 83 %, а с отдаленными метастазами — 51,4 %. Следует отметить, что предложенное специалистами НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова лечение отличается удовлетворительной переносимостью, в частности, гематологическая токсичность у таких пациентов не превышает 5 %.

Второй способ — применение высоких доз химиотерапии (ХТ) с последующей трансплантацией костного мозга или стволовых клеток крови — позволяет использовать максимально возможные дозы препаратов для уничтожения устойчивых клеток. К сожалению, большинство европейских протоколов не включает данную опцию у пациентов с первичной диссеминацией (с метастазами) и рецидивами заболевания, несмотря на ее теоретическую обоснованность. В современных протоколах лечения, разработанных в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова и базирующихся на персонализированном подходе, опция высокодозной ХТ предусмотрена и у пациентов из группы неблагоприятного прогноза, что также позволяет достигать лучших результатов долгосрочной ремиссии. Общая пятилетняя выживаемость получивших

в противорецидивной программе лечения данную опцию составила 51 %.

2. Таргетная терапия предполагает использование препаратов, которые точно бьют по конкретным молекулам-мишеням, расположенным на поверхности злокачественной клетки. Для некоторых подтипов саркомы Юинга такие препараты уже существуют, но сейчас они применяются во второй и последующих линиях терапии.

3. Иммуноterapia. Являясь новейшим направлением в нашей области, иммуноterapia по праву вошла в арсенал онколога наряду с другими методами комплексного лечения. Она позволяет настроить собственную иммунную систему пациента на борьбу с опухолью. Современные препараты, относящиеся к моноклональным антителам, ингибиторы контрольных точек (check point), действующие таргетно и входящие в инновационные протоколы лечения, позволяют повысить показатели выживаемости в среднем на 30–40 %. Сегодня такой персонализированный подход применяется всего лишь в нескольких федеральных центрах России, но есть надежда, что в ближайшем будущем эта опция будет доступна всем пациентам с позитивными рецепторами к иммунотерапии.

4. Совершенствование лучевой терапии. Современные 3D-комформная фотонная и протонная терапии позволяют более точно и мощно облучать опухоль, минимизируя повреждение окружающих здоровых тканей. Это особенно важно при развитии рецидива и локализации опухоли в сложных анатомических областях.

5. Хирургия. Онкоортопедия с применением индивидуальных онкологических эндопротезов дает возможность в 95 % случаев провести органосохраняющее лечение, позволяющее не только исцелить больного, но и обеспечить ему удовлетворительное качество жизни. Широкое применение получил 3D-принтинг, позволяющий напечатать протез любой сложной анатомической области, будь то кости таза, грудина, лопатка или позвонок, благодаря чему удается совершенствовать хирургическую тактику и сохранять пациентам с саркомой Юинга полноценную жизнь.

Мы живем в эпоху инновационных открытий, базирующихся на изучении молекулярно-генетических составляющих и вхождении искусственного интеллекта в повседневную практику детских онкологов. В последнее десятилетие разработаны и внедряются в практику препараты, предоставляющие возможность преодолевать резистентность опухоли. Для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами саркомы Юинга очень важно участие в клинических исследованиях — зачастую это единственный шанс получить доступ к самым передовым методам лечения. Именно благодаря таким испытаниям сегодня появляются новые препараты и комбинации классической терапии с таргетной или иммунотерапией, которые завтра могут стать стандартом лечения больных из группы неблагоприятного прогноза. 🌟

Рецидив — это любое возвращение болезни после периода полной ремиссии. Коварство саркомы Юинга состоит в том, что рецидив возникает в 30–40 % случаев, даже при изначально локализованной форме заболевания и полном ответе на первичную терапию. Более того, помимо локальных рецидивов возможно прогрессирование саркомы Юинга через несколько лет в виде метастатического поражения легких, костей и костного мозга.

Рефрактерное течение — еще более сложная и драматичная ситуация. В данном случае опухоль изначально не отвечает на стандартную терапию (химио- и лучевую) или

Мать отечественной психиатрии

Груня Ефимовна Сухарева



Груню Ефимовну Сухареву (11.11.1891–26.04.1981) называют матерью отечественной детской психиатрии. В 2026 году мы будем отмечать ее 135-летие. Так чем же она знаменита как ученый и клиницист? И почему открытый ею синдром Аспергера носит имя другого человека, которого, учитывая его участие в нацистской программе детской эвтаназии, и врачом-то назвать язык не поворачивается?



Мария
Алексеевна
ПАРФЕНЕНКО

Студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ДОРОГОЙ ИСКАНИЙ

Груня Ефимовна (Хаимовна) Сухарева родилась в 11 ноября 1891 г. в семье мещан Хаима и Рахили Сухаревых в Киеве. В 1915 г. окончила медицинское отделение Киевских высших женских курсов, а в 1917-м, став ординатором Киевской психиатрической больницы, включилась в научную работу, написав свои первые статьи. Пару лет спустя, в 1921 году, Г.Е. Сухарева переехала в Москву, где продолжила клиническую и научную деятельность. Консультируя пациентов, она анализировала клинические наблюдения и публиковала труды, посвященные своим находкам. Так, в 1925 г. в журнале «Вопросы педологии и детской психоневрологии» вышла статья «Шизоидные психопатии в детском возрасте», в которой были подробно описаны истории болезни нескольких мальчиков с необычным поведением: склонностью к одиночеству и сниженным интересом к общению с другими детьми, сдержанностью в мимике и эмоциях, неуклюжестью и тенденцией к однообразным занятиям. Критерии, которые Груня Ефимовна сформулировала на основании собственных наблюдений, а также работ отечественных и зарубежных коллег, практически совпадают с критериями диагностики аутизма, представленным в современных изданиях МКБ и ее американском аналоге — «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам». В своей статье Сухарева подробно остановилась на отличиях описанного ею расстройства от детской шизофрении. Позднее она заменила определение психопатий с «шизоидных» на «аутистические», дополнив свои работы описаниями других пациентов, в том числе нескольких девочек. Через год после публикации, в 1926 году, статья Груни Ефимовны была переведена на немецкий язык и появилась в одном из ведущих европейских медицинских журналов *Monatsschrift für Psychiatrie und*

Neurologie. Так почему же описанное ею впервые в научной литературе расстройство аутистического спектра сегодня называется синдромом Аспергера, а не Сухаревой? Давайте разберемся!

ПРИЧЕМ ТУТ АСПЕРГЕР

Ганс Аспергер, старший из трех сыновей австрийского фермера, родился в 1906 году в Вене. Любознательный мальчик заинтересовался медициной еще в школе, после того как принял участие в препарировании мыши на уроке биологии. В 1931 г. Ганс окончил Венский университет, получив специальность педиатра. Не будучи членом нацистской партии, Аспергер активно симпатизировал ее идеям, в течение всей жизни вспоминая детские годы, проведенные

Ефимовой девятнадцатью годами ранее, был хорошо знаком ему. Помимо яркой, эмоционально окрашенной лексики, разительно отличавшейся от суховатых и последовательных рассуждений Сухаревой, Аспергер дополнил работу идеей о том, что дети с аутизмом не проявляют нежности к близким из желания причинить им боль.

После Второй мировой войны Аспергер не был осужден за участие в программе детской эвтаназии. Он продолжал работать педиатром и опубликовал серию статей, преимущественно посвященных аутизму, а также несколько методических пособий, путеводителей по университету и коротких работ к юбилею коллег. Большинство публикаций выходило в соавторстве.



Фотография из архива больницы имени Сухаревой (1968)

в рядах молодежной организации гитлерюгенд. С 1939 по 1945 год принимал активное участие в программе детской эвтаназии, лично направляя маленьких пациентов с физической и психической инвалидностью в специализированные клиники, где те погибали от непосредственных действий сотрудников или от голода и инфекций. Статья «Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter» («Аутистические психопатии у детей») — одна из первых публикаций Аспергера — была напечатана в профильном журнале в 1944 году. В ней описывались четыре мальчика, которых автор называл «маленькими профессорами» из-за заиканности на интересующих их темах. На работу Груни Сухаревой Аспергер не сослался, по своей инициативе или в связи с политической ситуацией — неизвестно. Однако схожесть выводов не оставляет сомнений в том, что текст, написанный Груней

ОПОЗДАВШИЙ КАННЕР

Будущий отец аутизма Лео (Хаскл-Лейб) Каннер родился в местечке Клекоты в 1894 г. и вырос менее чем в 500 километрах от Киева, где в то же самое время жила Груня Сухарева. Получил медицинское образование в Берлине, но в 1924-м переехал в США — во многом из-за политической обстановки. Вскоре после иммиграции Каннер создал первую в Южной Дакоте детскую психиатрическую службу. Его статья «Аутистические нарушения аффективного контакта» («Autistic disturbances of affective contact»), вышедшая в журнале *The Nervous Child* в 1943 году, содержит клинические случаи 11 детей с нарушениями интеллекта и речи, а также особенностями поведения — такими же, которые восемнадцатью годами ранее описала Сухарева. Благодаря этой работе Каннер получил всемирную известность. Совместно

с коллегой-психиатром Леоном Эйзенбергом Каннер сформулировал критерии диагностики аутизма, а вместе с другим коллегой — психологом Бруно Беттельгеймом — предложил объяснение причин развития этого расстройства у детей. Озвученная ими теория «матерей-холодильников» гласила, что нарушения социального взаимодействия детей с аутизмом связаны с эмоциональной холодностью их родителей. Окончательно ее опровергли лишь к 1970-м по результатам серии близнецовых исследований, а также благодаря поддержке родительских ассоциаций. Хотя современные знания в области биологии, психологии и медицины позволяют с уверенностью снять вину с родителей, отголоски идей о материнской холодности продолжают вызывать чувства вины и стыда у семей, в которых рождаются дети с аутизмом.

УКРАДЕННЫЕ ВЫВОДЫ

Статьи Аспергера и Каннера были переведены на русский язык еще при жизни Груни Ефимовны, а в 1978-м, за три года до ее смерти, в МКБ девятого пересмотра появился диагноз «синдром Каннера» (синдром Аспергера внесли в следующее издание, вышедшее в 1990 г.). Неизвестно, как отреагировала Сухарева, увидев свои выводы в чужих статьях. Но даже без заслуженной славы первооткрывателя аутизма Груня Ефимовна была признана в профессиональном сообществе: ее считают матерью отечественной детской психиатрии. В списке ее работ — труды по эпилепсии и параличу, неврозам и расстройствам личности, классификации шизофрении и нарушений интеллекта, статьи по суицидологии и девиантному поведению. Нет такой области детской психиатрии, где она не оставила бы свой след. А ее книги, в первую очередь — «Клинические лекции по психиатрии детского возраста», не покидают столы студентов, ординаторов и врачей по сей день. Груня Ефимовна консультировала пациентов почти до последнего дня. Она ушла из жизни 26 апреля 1981 года в Москве, оставив после себя статьи и книги, кафедру (ныне кафедра детской психиатрии и психотерапии РМАНПО) и больницу (ныне Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой), а также сотни учеников по всей стране. Своей семье у нее не было — на протяжении всей жизни Груня Ефимовна посвящала себя пациентам и коллегам. Ее младшая сестра, Мария Ефимовна, также была выдающимся врачом и ученым — детским инфекционистом. 🌱

КАБИНЕТ МАММОЛОГА

Взгляд детского онколога на новообразования молочных желез

Молочная железа (МЖ) — это орган, этапы развития которого в норме обусловлены физиологическими изменениями организма. Формирование МЖ начинается с третьего-пятого месяца внутриутробного развития и практически завершается к окончанию пубертата (14–16 годам).



Светлана
Николаевна
МИХАЙЛОВА

К.м.н., заведующая поликлиническим отделением, ведущий научный сотрудник НИИ Детской онкологии и гематологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Фиброаденома (ФА) — это доброкачественная опухоль из фиброзной и железистой ткани, которая чаще всего локализуется в верхне-наружном квадранте МЖ. Ключевую роль в этиологии ФА отводят влиянию половых стероидных гормонов и гиперэстрогенной стимуляции. Чаще всего ФА представляет собой одиночное плотно-эластичное и безболезненное образование от 1,5–3 см, как правило, безболезненное или умеренно болезненное во второй фазе менструального цикла. Девочки обнаруживают ФА самостоятельно при пальпации МЖ.

Множественные ФА могут быть ассоциированы с синдромами Каудена (Cowden) и Маффуччи (Maffucci). К основным методам диагностики отнесаются УЗИ и цитологическое или гистологическое исследование. Для стандартизации терминологии и описания результатов УЗИ МЖ и других методов маммографии используется система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System — Система отчетности и сбора данных о визуализации МЖ). У детей и подростков рентгеновская маммография (РМГ) менее информативна, чем эхография. Кроме того, использование РМГ в этой возрастной группе нежелательно по соображениям лучевой безопасности. Описание УЗИ МЖ включает информацию о форме обнаруженного новообразования (овальная, округлая или дольчатая) и его внутренней структуре (однородная с низкой интенсивностью или с неоднородной эхогенностью).



Вера
Владимировна
СЕМАНОВА

Врач-генетик поликлинического отделения НИИ Детской онкологии и гематологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Денис
Борисович
ХЕСТАНОВ

К.м.н., заведующий операционным блоком НИИ Детской онкологии и гематологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Поводом для обращения к детскому онкологу нередко становятся состояния, связанные с физиологическим гормональным дисбалансом в разные периоды жизни ребенка: увеличение (нагрубание) МЖ у новорожденных в связи с половым кризом происходит на третьи-десятые сутки жизни с последующим возвращением к исходным размерам через две-три недели. Порой МЖ может оставаться увеличенной до трех-шести, а в отдельных случаях — до восьми-десяти месяцев. Развитие МЖ стартует с началом полового созревания (8–10 лет) и заканчивается в среднем через 4 года.

Чаще всего к детскому онкологу обращаются по поводу новообразований МЖ, которые обнаруживают при самостоятельной пальпации или ультразвуковом исследовании (УЗИ), выполняемом при наличии жалоб на болезненность МЖ, выделений из сосков (рис. 1).

Среди новообразований МЖ у детей и подростков лидирует фиброаденома (ФА), крайне редко встречаются ЗНО (рабдомиосаркома, злокачественная филоидная опухоль, внутрипротоковая карцинома).



Рисунок 1. Жалобы при новообразованиях молочных желез

Пункция ФА проводится, как правило, под контролем ультразвуковой визуализации. Цитологическая картина данной опухоли характеризуется обильным клеточным составом (структуры из клеток кубического эпителия, фибробласты, миоэпителиальные клетки, фиброциты). Пациенткам с ФА размером более 2 см с тенденцией к росту, сопровождающемуся дискомфортом, удаляют новообразование хирургическим путем.

Листоидная (филоидная) опухоль МЖ у детей и подростков встречается редко и отличается быстрым ростом. Это плотное новообразование с четкими контурами, состоящее из эпителиальных и стромальных элементов, в большинстве случаев представлено доброкачественной формой с минимальным риском

малигнизации. Опухоль не всегда бывает крупной: в наших наблюдениях ее размер у девочек составлял 3 см и больше. Гистологически может напоминать ФА, но для листоидной опухоли типичны:

- выраженная гиперклеточность стромы;
- заметный внутриканальцевый рост;
- характерная листоидная структура;
- бугристые контуры, иногда с мелкими кистозными включениями, выявляемые при УЗИ.

Точная предоперационная оценка и цитологический или гистологический диагноз позволяют провести адекватное хирургическое лечение (секторальную резекцию).

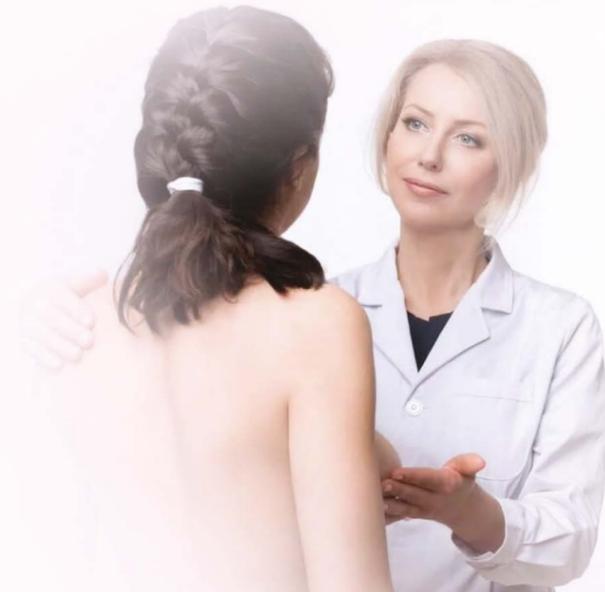
Согласно классификации, филоидные опухоли делятся на доброкачественные, пограничные и злокачественные. Злокачественная филоидная опухоль в детской популяции встречается крайне редко, отличается большим размером (более 5 см) и быстрым ростом. Очень важно перед операцией получить гистологическое или цитологическое заключение и иссекать это новообразование с запасом 1 см, чтобы снизить частоту рецидива.

Внутрипротоковая папиллома (ВП). Главный диагностический симптом ВП — выделения из соска (как правило, янтарные, иногда прозрачные или кровавистые). Папиллому можно классифицировать как центральную или периферическую, если она расположена вблизи соска или в периферических тканях МЖ соответственно. Диагноз ставится на основании осмотра, жалоб, данных УЗИ и цитологического исследования выделений. Для точной диагностики показано хирургическое лечение, поскольку не всегда можно исключить внутрипротоковую карциному.

Редкие злокачественные опухоли МЖ у детей и подростков до 18 лет представлены рабдомиосаркомой, лимфомой, фибросаркомой. Их частота составляет менее 1 % опухолей у детей.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Актуальность генетического тестирования пациенток с новообразованиями



Возможность патологических изменений в МЖ в педиатрии требует проведения профилактических осмотров, определения плана обследования и наблюдения, выбора правильного лечения. Золотым стандартом генетического тестирования является секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) с панелями онкоассоциированных генов, а также исследование мутационного спектра опухоли

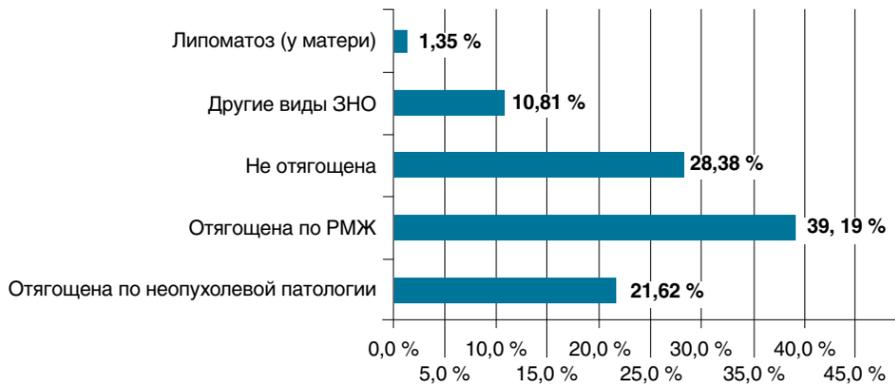


Рисунок 2. Наследственность при новообразованиях молочных желез

МЖ обусловлена тем, что в ряде случаев фиброаденомы бывают проявлением наследственных опухолевых синдромов (рис. 2).

Хотя рак МЖ (РМЖ) у молодых пациенток встречается крайне редко, в 50 % случаев он связан с мутациями в онкоассоциированных генах (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и т.д.), а значит, применение молекулярно-генетических исследований способствует ранней диагностике ЗНО.

Показания к генетическому тестированию:

- ранний возраст манифестации;
- множественные фиброаденомы;
- билатеральное поражение МЖ;
- отягощенный семейный анамнез (РМЖ у близких родственников);
- фенотипические особенности (характерные, например, для синдрома Коу-

дена — доброкачественные опухоли внутренних органов, множественные гамартомы и кисты желудочно-кишечного тракта, органов репродуктивной системы).

При этом золотым стандартом тестирования является секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) с панелями онкоассоциированных генов, а также исследование мутационного спектра опухоли.

Таким образом, возможность обнаружения патологических изменений в молочной железе у детей и подростков требует проведения профилактических осмотров для своевременного выявления патологии, определения плана обследования и наблюдения, а также для выбора правильного вида лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА

Откуда опухоли груди у девочек-подростков?

Основные факторы риска опухолей молочных желез в онкопедиатрии — гинекологические и эндокринные заболевания, а также наследственная предрасположенность, на которую нужно обращать внимание при сборе анамнеза. На вероятность формирования новообразований груди у девочек-подростков влияют состояние окружающей среды и образ жизни, в частности курение, профилактикой которого должны заниматься дома, в школе и в поликлинике.

Хотя ЗНО молочных желез (МЖ) у детей и подростков встречаются редко, о такой возможности нельзя забывать. Примерно за столетие (с 1888 по 1977 гг.) в мире диагностировано 74 случая рака молочных желез (РМЖ) у девочек-подростков. С улучшением методов диагностики, ухудшением экологической ситуации и ростом числа курящих школьниц эта цифра тоже растет. Патология МЖ диагностируется не только у подростков, а с раннего возраста, но частота ее встречаемости повышается в пубертатном периоде, к счастью, с преобладанием доброкачественных образований. Неблагоприятные факторы окружающей среды и нездоровый образ жизни — вот наиболее значимые экзогенные факторы риска развития ЗНО МЖ. Речь идет о качестве атмосферного воздуха, питьевой воды, структуре и качестве питания, условиях обучения, быта и отдыха, уровне психосоциального стресса, а также о вредных привычках (курение, раннее знакомство с алкоголем и т.д.). К эндогенным факторам риска относятся соматические, гинекологические, эндокринные и психические заболевания, травмы,

особенно МЖ, наследственность. Установлена связь патологического процесса в МЖ с гинекологической патологией (гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз и др.), при которой часто возникает гиперэстрогения. Некоторые исследователи ассоциируют заболевания МЖ у девочек и женщин, особенно дисгормональные дисплазии (мастопатии), с заболеваниями печени, желчевыводящих путей и щитовидной железы. Риск развития маммологической патологии увеличивают также гиперинсулинемия, часто сопутствующая ожирению, и гиперпролактинемия. Особую группу риска по формированию патологии МЖ составляют девочки с ранним менархе (в 11 лет и ранее), в том числе на фоне ожирения. Длительный стресс и другие экзогенные факторы, например, ионизирующее излучение, вредные привычки (курение, пристрастие к алкоголю, наркомания), избыток животных жиров и быстрых углеводов, вносят значительный вклад в развитие заболеваний МЖ, в том числе злокачественных.



СД1 начинается за несколько месяцев или лет до появления симптомов и прогрессирует в 3 стадии⁵⁻⁷.

В 15 раз выше риск развития СД1, если у человека есть родственник с СД1, по сравнению с общей популяцией⁸⁻¹⁰.

На 90% можно снизить частоту ДКА благодаря скринингу на СД1 и последующему мониторингу¹¹.



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше об аутоиммунном СД1, или посетите сайт <https://docsfera.ru/directions/asd1>.

ДКА — диабетический кетоацидоз. СД1 — сахарный диабет 1-го типа.

* Во всем мире число случаев аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа (СД1) растет примерно на 2-3% в год. ** Увеличение числа случаев аутоиммунного СД1 с 8,4 миллионов в 2021 году до 13,5-17,4 миллионов в 2040 году было спрогнозировано с использованием модели Маркова «болезнь — смерть» на когортном уровне с дискретным временем². Частота ДКА достигает 80% в дебюте СД1 в России^{12,13}.

Источники: 1. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. // Lancet. 2018. Vol. 391 (10138). P. 2449-2462. 2. Gregory G.A., Robinson T.I.G., Linklater S.E. et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2022. Vol. 10 (10). P. 741-760. 3. Wolfsdorf J.L., Glaser N., Agus M. et al. // Pediatr Diabetes. 2018. Vol. 19 (Suppl 27). P. 155-177. 4. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. // Diabetes Care. 2024. Vol. 47 (8). 5. Adapted from Insel R.A. et al. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (10). P. 1964-1974. 6. Ziegler A.G. et al. // JAMA. 2013. Vol. 309 (23). P. 2473-2479. 7. American Diabetes Association. Professional Practice Committee // Diabetes Care. 2022. Vol. 45 (Suppl. 1). P. S17-S38. 8. Maahs D.M. et al. // Endocrinol Metab Clin North Am. 2010. Vol. 39 (3). P. 481-497. 9. Bonifacio E. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (6). P. 989-996. 10. Ziegler A.G., Nepom G.T. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes // Immunity. 2010, Apr 23. Vol. 32 (4). P. 468-478. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.018. 11. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. // Arch Dis Child. 2022. Vol. 107 (9). P. 790-795. 12. Туз В.В., Макина О.В. Марьяна О.И. Тяжесть течения диабетического кетоацидоза при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа. Материалы ежегодной конференции детских эндокринологов ЦФО «Неотложные состояния в детской эндокринологии». 2022. С. 141-142. 13. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей // ПМ. 2008. № 27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-ketoatsidoza-pri-saharnom-diabete-u-detej> (дата обращения: 03.10.2024).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. АО «Санофи Россия». 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. Факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru. MAT-RU-2404649-1.0-12/2024.

Реклама

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Применение методов клеточной терапии при острых лейкозах у детей: опыт НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Н.Г. Степанян | Е.Б. Мачнева | К.И. Киргизов |
М.В. Киселевский | С.Р. Варфоломеева |

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — радикальный метод лечения целого ряда гематологических и негематологических заболеваний. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при трансплантации чаще всего служит костный мозг (КМ) или периферические стволовые клетки крови (ПСКК).

В ряде случаев для успешного проведения алло-ТГСК необходимо выполнение определенных манипуляций (процессинга) с трансплантатом *ex vivo* (TCR альфа/бета и CD19-деплеция, CD45RA-деплеция, селекция CD56+ NK-клеток и бустерных CD34+ клеток). Кроме того, в рамках комплекса клеточной терапии в посттрансплантационном периоде прибегают к экстракорпоральному фотоферезу (ЭКФ) и комбинированным методам, в частности к введению мезенхимальных стволовых клеток (МСК) совместно с NK-клетками.

Все эти методы клеточной терапии применяются в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, где в 2021–2025 гг. была выполнена алло-ТГСК более чем 380 детям с различными лейкозами.

При этом 61 пациенту проведена трансплантация от гаплоидентичного донора с применением TCR альфа/бета и CD19-деплеции, 25 пациентов получили клеточную терапию CD45RA-деплементированными лимфоцитами, 9 детям ввели в посттрансплантационном периоде NK-клетки, еще двоим — буст клеток CD34+. Лечение методом ЭКФ прошли 22 пациента, и 18 больным вводились мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Для реализации методов клеточной терапии создана и лицензирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения производственная площадка с необходимым оснащением (регистрационный номер лицензии: Л048-00110-77/03085331) — рис. 1.

При проведении алло-ТГСК в качестве источника ГСК использовались ПСКК чаще, чем костный мозг (81,9 % против 18,1 %). В 37,6 % случаев выполнялась трансплантация от гаплоидентичного донора (родителя), в 33,9 % — от родственного полностью совместимого, в 23,2 % — от неродственного полностью совместимого, в 2,9 % — от неродственного совместимого 9/10, в 2,4 % — от не полностью совместимого сиблинга.

1. Использование неманипулированного КМ в качестве источника ГСК. Заготовка КМ выполняется методом миелоэкспфузии. В условиях операционной под общей анестезией путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости донора производится аспирация КМ (рис. 2) в дозе 10–20 мл/кг массы его тела. Порого-

Клеточная терапия перспективна не только для онкогематологии (где повышает общую и безрецидивную выживаемость, снижает частоту осложнений), но и для медицины в целом, так как потенциально способна улучшить качество жизни при многих хронических соматических, иммунологических, гематологических и онкологических заболеваниях

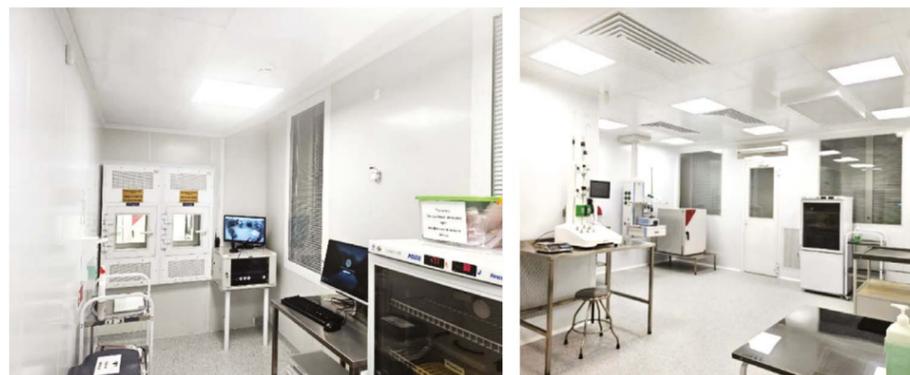


Рисунок 1. Производственная площадка, оснащенная для реализации методов клеточной терапии. Требования модуля по системе менеджмента качества ИСО 9001:2015 (сертификат РОСС RU.ФК82.00212): чистые помещения класса В и С, ламинарные шкафы класса А, шлюзы на вход и выход, передаточные окна, приточно-вытяжная система вентиляции

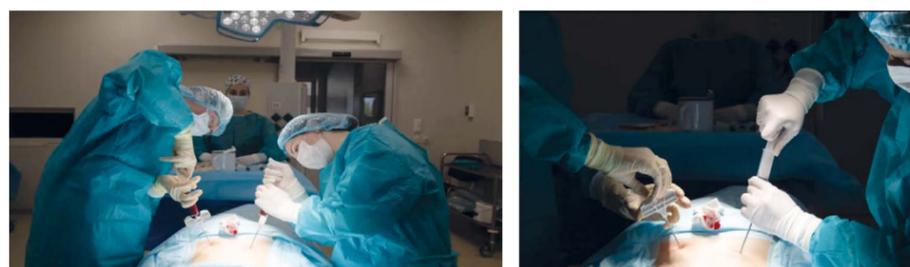


Рисунок 2. Миелоэкспфузия



Рисунок 3. Процессинг ГСК: деплеция TCR a/b CD19, деплеция CD45RA/RO-клеток

вое количество содержания клеток CD34+ в трансплантате должно быть не менее $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела реципиента.

2. Процессинг ГСК с применением TCR альфа/бета и CD19-деплеции. При трансплантации от гаплоидентичного донора ввиду неполной со-

вместимости с ним по HLA-системе высок риск развития в посттрансплантационном периоде тяжелого осложнения — реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Поскольку в ее развитии ключевую роль играет определенный пул донорских лимфоцитов, одним из методов профилактики РТПХ при трансплантации от гаплоидентичного донора является частичное очищение от них трансплантата *ex vivo* с помощью TCR альфа/бета и CD19-деплеции (рис. 3).

Дополнительно возможна деплеция донорских CD45RA — клеток, введение которых в посттрансплантационном периоде способно помочь в контроле вирусных инфекций у пациента. В НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова 61 пациент получил уже трансплантат с TCR альфа/бета и CD19-деплецией, 25 пациентам вводились деплементированные CD45RA-клетки. Внедрение китайских магнитных технологических систем позволило сократить время выполнения деплеции, проводя две деплеции одновременно.

3. Процессинг ГСК с применением селекции CD34+ и NK-56+ клеток. Тяжелая гипофункция трансплантата — одно из жизнеугрожающих осложнений после алло-ТГСК, потенциальным методом терапии которого является введение буста стволовых клеток — селектированных клеток CD34+. В НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова подобную терапию получили два пациента.

Еще один из методов клеточной терапии с потенциальным дополнительным противорецидивным эффектом после алло-ТГСК у пациентов с лейкозами — введение

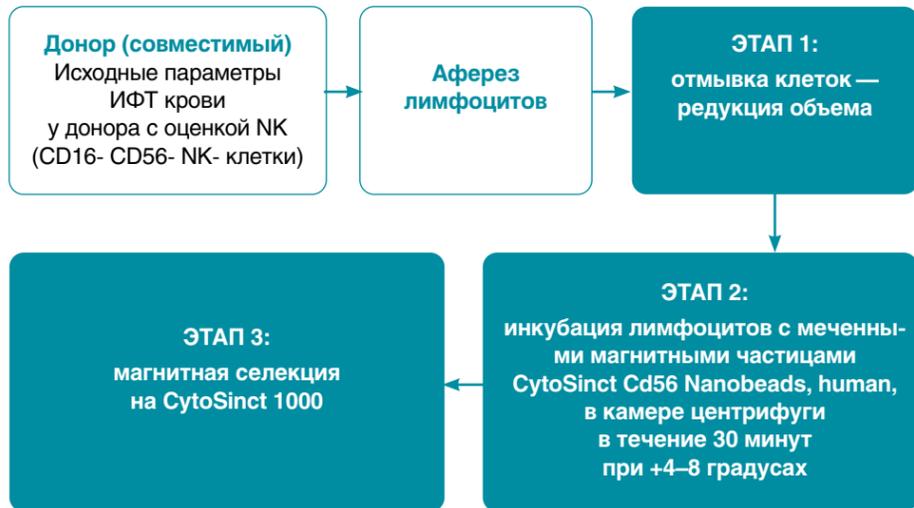


Рисунок 4. Технологическая цепочка производства NK-клеток — клеточный процессинг (3 этапа)

В НИИ ДОиГ в 2021–2025 гг. выполнили более 380 алло-ТГСК детям с лейкозами: это 61 трансплантация от гаплоидентичного донора с применением TCR альфа/бета и CD19-деплеции, 25 клеточных терапий CD45RA-деплементированными лимфоцитами, 22 применения ЭКФ, 18 введений МСК, 9 — NK-клеток в периоде после ТГСК, 2 — буст клеток CD34+

донорских клеток NK-56+, главных эффекторов врожденного иммунного ответа, обеспечивающих в том числе противоопухолевую защиту. В нашем НИИ были успешно деплетированы (рис. 4) и введены девяти пациентам донорские клетки NK-56+ без значимых осложнений.

4. Экстракорпоральный фотоферез. Одним из эффективных методов терапии РТПХ в посттрансплантационном периоде является ЭКФ, при котором мононуклеарные клетки, полученные от пациента, подвергаются *ex vivo* (рис. 5) воздействию ультрафиолетового облучения (УФО) в присутствии фотосенсибилизирующего агента. Под воздействием УФО происходят апоптоз лимфоцитов, дифференциация дендритных клеток от циркулирующих моноцитов, модификация цитокинов и субпопуляций Т-клеток. В нашем НИИ 22 пациентам проводился ЭКФ в качестве терапии рефрактерной хронической РТПХ.

5. Применение мезенхимальных стволовых клеток. Введение пациенту МСК — перспективный и безопасный метод терапии гипофункций трансплантата в посттрансплантационном периоде. МСК способны поддерживать и стимулировать гемопоэз, созда-

вая благоприятное микроокружение для ГСК. МСК вводились 18 пациентам нашего учреждения. У 15 больных отмечалось улучшение функции трансплантата, у трех — редукция проявлений РТПХ. Побочных эффектов не было. МСК забирают у здорового донора, культивирование в течение нескольких дней приводит к многократному увеличению клеточной популяции.

Идеология и производство клеток — лаборатория клеточного иммунитета НИИ ЭДиТО (руководитель — проф. М.В. Киселевский). Клеточная терапия — перспективное направление, потенциально способное улучшить качество жизни пациентов при многих хронических соматических, иммунологических, гематологических и онкологических заболеваниях, а также в процессе реабилитации. Множество направлений клеточной терапии успешно применяется в онкогематологии, обеспечивая улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов, а также снижая частоту тяжелых осложнений. Безусловно, продолжение исследований в данном направлении и совершенствование технологий способны открыть новые возможности в терапии многих тяжелых патологий.



Рисунок 5. Аппарат для облучения мононуклеарных клеток при ЭКФ

ПАМЯТКА ПЕДИАТРУ

Острый лейкоз у детей: будьте бдительны!

В структуре онкопедиатрических заболеваний лидируют новообразования кроветворной и лимфатической систем. При этом до 30 % патологии данных систем в педиатрической практике приходится на долю острых лейкозов (ОЛ). Начальный период ОЛ характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики, что затрудняет его своевременную диагностику и лечение и требует от врача, наблюдающего ребенка, онкологической настороженности.

Каждый год в мире злокачественными новообразованиями (ЗНО) заболевают около 175 тысяч детей до 15 лет, а адекватную диагностику и лечение получают менее 40 % из них. Мальчикам ставят онкологический диагноз несколько чаще, чем девочкам. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЗНО являются второй по частоте причиной смертности у детей, уступая лишь травмам. Статистика ВОЗ говорит о том, что общая частота лейкозов составляет 3,2–4,4 случая на 100 тысяч детского населения. Чаще всего они дебютируют у малышей грудного, раннего и дошкольного возраста: на долю лейкозов приходится до 30 % и более всех болезней кроветворной и лимфоидной систем у детей до 5 лет. Как известно, лейкозы бывают острыми и хроническими, миелоидными и лимфоидными. Хронический лимфобластный лейкоз у детей не описан, а вот острый (ОЛЛ) занимает ведущее место, регистрируясь более чем у 78 % заболевших. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), по разным данным, встречается у 8–20 %, а хронический — у 2–5 % пе-

диатрических пациентов с лейкозами соответственно. Больше всего детей погибает от лейкозов на первом году жизни. К сожалению, при профилактических медосмотрах лейкозы у детей выявляют редко из-за скудной симптоматики, списываемой врачами и родителями на другие причины. Лишь у 6 % диагноз ставится на фоне полного благополучия. Это значит, что на ранних стадиях болезнь протекает бессимптомно, ускользая от внимания педиатров. Обращать его нужно на большой живот у похудевшего малыша, что может быть связано с увеличением печени и селезенки, наблюдающимся более чем в 60 % случаев. У половины детей уже на ранней стадии лейкоза отмечаются бледность кожи и слизистых оболочек, головкружение, одышка, тахикардия, лихорадка до 37,6–38,5 °С и выше, а также кровоподтеки, синяки, геморрагическая сыпь, появляющиеся без явной причины. Около 45 % детей становятся вялыми и быстро устают от привычных нагрузок, у 40 % увеличиваются лимфоузлы, возникают боли в конечностях.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения offline.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

Apple App Store, Google play

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Мультидисциплинарный подход к лечению детей с опухолями головы и шеи в НИИ детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова

« Окончание, начало на стр. 1

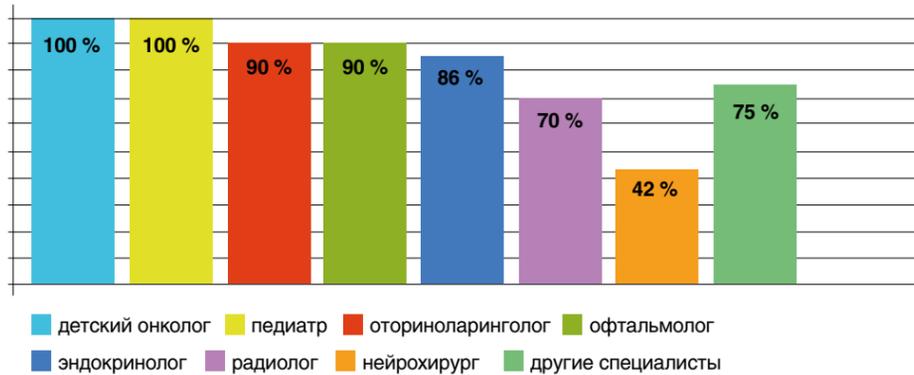


Рисунок 5. Участие мультидисциплинарной команды специалистов в лечении пациентов с опухолями головы и шеи

В НИИ ДОиГ налажена ранняя реабилитация пациентов, которая начинается с первых суток после операции и охватывает весь период лечения. Прежде всего реабилитация направлена на сохранение паттернов развития ребенка и восстановление или компенсацию навыков. Одним из осложнений после операции становится послеоперационный мозжечковый мутизм, который проявляется резким снижением или отсутствием речи. Этот симптом возникает после удаления опухоли задней черепной ямки, обычно через 24–72 часа после пробуждения, с продолжительностью более 24 часов.

В НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова проводятся все виды диагностики (в том числе комплексное молекулярно-биологическое исследование ткани опухоли, лимфоцитов периферической крови) и полный цикл лечения опухолей головного и спинного мозга

Послеоперационный мозжечковый мутизм сопровождается эмоциональной лабильностью, гипотонией и атаксией, дисфагией и/или саливацией, псевдобульбарными симптомами. Сознание сохранено. Для купирования проявлений мутизма проводится ранняя оценка речевой функции логопедом (дефектологом). Для восстановления глотания устанавливается назогастральная трубка, проводится профилактика аспирации, назначаются в качестве питания густые жидкости. Нейропсихологическая коррекционная работа с пациентом направлена на использование альтернативной коммуникации (карточки, жесты, планшеты). Занятия с эрготерапевтом направлены на тренировку позы и баланса. С больными занимается команда психологов, психиатров, нейропсихологов, реабилитологов, логопед. Также оказывается психосоциальная помощь семье.

На рисунке 6 показана игровая терапия, которую проводит мама с ребенком по рекомендациям нейропсихолога для преодоления симптомов послеоперационного мутизма.

Сосредоточение пациентов с редкими опухолями головы и шеи в одном онкологическом отделении позволяет накопить и реализовать опыт диагностики и лечения этих ЗНО, а также способствует совершенствованию экспертного мнения самих специалистов на базе анализа и использования полученных данных. Мультидисциплинарный подход к лечению детей с опухолями головы и шеи, возможность

провести полный цикл лечения пациентов в условиях НИИ ДОиГ, а также ранняя реабилитация улучшают общую и безрецидивную выживаемость больных. Обеспечение длительного наблюдения пациентов, которые перенесли ЗНО в детстве (врачи могут выполнять необходимые исследования в своем регионе, а резуль-



Рисунок 6. Развитие мелкой моторики у мальчика П., 4 года, с медуллобластомой (классический вариант строения, R+, M3-статус) во время проведения ХТ

таты направлять по каналам защищенной медицинской связи ВЦМК «Защита» на консультацию к специалистам НИИ ДОиГ), способствует передаче знаний и опыта детским онкологам, педиатрам и другим специалистам. 🇷🇺

ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Чем опасна нейробластома, или Неужели мы до сих пор пересаживаем детям их собственные стволовые клетки?

« Окончание, начало на стр. 4

Особое внимание данному подходу стало уделяться в последние годы после широкого внедрения ИТ в клиническую практику. Именно в комбинации с этим методом тандемная ТГСК продемонстрировала эффективность в рамках крупного рандомизированного исследования. Дополнительным фактором, затрудняющим применение тандемных ТГСК, может стать сложность заготовки трансплантата достаточного качества.

Учитывая гетерогенность когорт с потенциальными показаниями к тандемной ауто-ТГСК и сложность организации многоцентровых исследований в условиях работы с орфанными показаниями, дополнительную ценность могут представлять данные, освещающие

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

1. Мобилизация стволовых клеток

Пациент получает препараты, приводящие к выработке кровяных телец и их выходу из костного мозга в периферическую кровь

2. Сбор стволовых клеток из крови и костного мозга

3. Обработка

Стволовые клетки отбираются при помощи специального оборудования и замораживаются

4. Кондиционирование

Пациент получает высокие дозы химиопрепаратов вместе с лучевой терапией, уничтожающей остатки злокачественных и костномозговых клеток

5. Введение

Разморозка ранее замороженных стволовых клеток и их введение обратно пациенту. Клетки снова заселяют костный мозг и восстанавливают кроветворение

отдельные аспекты метода в российской практике. Ведутся попытки перенести этот опыт в практику российских врачей. В ряде трансплантационных центров уже внедрили протоколы тандемной ауто-ТГСК. Кроме того, ведется многоцентровое исследование, посвященное сравнительной оценке токсичности и эффективности однократных и тандемных ауто-ТГСК.

Примером противоположного подхода может послужить отказ от этапа ауто-ТГСК в пользу дополнительной ИТ. К сожалению, несмотря на потенциал к снижению общей токсичности лечения, данный подход пока не продемонстрировал убедительного преимущества в рамках клинических исследований. В целом же метод ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ основан на достоверных данных крупных клинических исследований и наработанной методической базе. Несмотря на токсичность и потенциальные риски использования метода, его модификация и развитие в ближайшие годы, вероятно, продолжатся. 🇷🇺