

Врожденная
ретинобластома
3

Лизис
опухоли
4

Узловой
зоб
6

Генетика
в онкологии
8

**В ОКТЯБРЕ
ИСПОЛНИЛОСЬ СТО ЛЕТ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ВЫДАЮЩЕГОСЯ
ПЕДИАТРА АНДРЕЯ
ВЛАДИМИРОВИЧА
МАЗУРИНА**

стр. 11



www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 8 (33) 2023

ОТ РЕДАКЦИИ

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Дорогие коллеги!

Специальный номер нашей газеты подготовлен к IV объединенному конгрессу РОДОГ и рабочему совещанию главных детских онкологов/гематологов России при участии зарубежных коллег ЕвРАДО и ЕвРАЗЭС.

Основное научно-практическое направление съезда — орфанные заболевания, молекулярно-генетическая диагностика, таргетная терапия опухолей, химиоиммунотерапия и клеточные технологии.

Будет обсуждаться появление в МКБ-11 нового класса «Болезни иммунной системы», в рубрикаторы которого перемещены наследственные и приобретенные нарушения функции клеток крови и костномозговой недостаточности, ранее находившиеся в классе МКБ-10 «Болезни крови».

Необходимо пересмотреть паспорта и учебные программы гематологов и иммунологов, организовать в ЛПУ новую лабораторную базу и трехуровневое оказание медицинской помощи детям с болезнями иммунной системы.

«Медицина является наукой, а врачевание — искусством, и там, где оно перестает быть искусством, медицина теряет значение как наука». Эта мудрая мысль принадлежит академику РАН И.А. Кассирскому. В ее духе на рабочем совещании впервые будут обсуждаться телемедицинские технологии диагностики, лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Конгресс откроет симпозиум памяти Б.В. Афанасьева. Вспомним и наших учителей — академика Ю.Ф. Исакова и члена-корреспондента РАМН А.В. Мазурину: столетние юбилеи обоих мы отмечаем в этом году.

К 100-летию со дня рождения Юрия Федоровича Исакова

Ю.Ф. Исаков (1923–2016) — выдающийся врач, Учитель с большой буквы, воспитавший плеяду детских хирургов СССР и России, организатор здравоохранения, лауреат Государственных премий СССР и РФ, премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки РСФСР, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор. Юрий Федорович стоял у истоков хирургии в детской онкологии и гематологии, был первым руководителем отдела хирургии НИИ детской гематологии Минздрава РСФСР, организованного в 1991 году (ныне — ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»).



Александр
Юрьевич
РАЗУМОВСКИЙ

Член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Дмитрий
Юрьевич
ВЫБОРНОВ

Д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, зам. главного врача ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

ЛИЧНОЕ МУЖЕСТВО

Родился Юрий Федорович 28 июня 1923 года в городе Ковров Владимирской области. В 1941 году после окончания средней школы добровольцем ушел на фронт. В феврале 1942 года, будучи командиром разведывательного взвода 52-й армии Ленинградского фронта, был тяжело ранен в бою, но своего поста не покинул и боевую задачу выполнил. В 1944 году был контужен. За личное мужество и верность воинскому долгу удостоен медали «За отвагу». После ранения продолжил службу в качестве санинструктора в десантных частях Краснознаменного Балтийского флота. Как участник войны награжден орденом Отечественной войны I степени, медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией».

После демобилизации поступил на лечебный факультет 2-го Московского медицинского института (ММИ) имени Н.И. Пирогова, который окончил с отличием в 1951 году. С третьего курса занимался в кружке, а затем и в субординатуре на кафедре общей хирургии. В 1951 году профессор Сергей Дмитриевич Терновский — основоположник детской хирургии в СССР — предложил талантливому студенту поступить в ординатуру при кафедре детской хирургии. Терновский своим личным участием в качестве ученого и педагога сыграл большую роль в становлении многих молодых хирургов. Поэтому неслучайно, выбирая специальность, Исаков остановился на детской хирургии и на долгие годы сохранил преданность идеям своего учителя.

ПУТЬ В ПРОФЕССИЮ

Юрий Федорович успешно окончил ординатуру (1951–1953), а затем и аспирантуру (1953–1954). В 1955 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Внутривенная и внутрикостная анестезия при операциях на конечностях у детей», а в 1963 году — докторскую «Болезни Гиршпрунга у детей (патогенез, клиника, лечение)». В 1964 году Исаков получил звание профессора кафедры детской хирургии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), а в 1966 году его избрали заведующим кафедрой хирургических болезней детского возраста 2-го ММИ и вскоре назначили главным детским хирургом Министерства здравоохранения. По его инициативе на базе клиники имени Н.Ф. Филатова был создан Всесоюзный детский хирургический центр. Так начался новый этап не только в жизни Юрия Федоровича, но и в развитии детской хирургии в нашей стране. В этот период создания современной школы

детских хирургов России наиболее ярко проявился его талант блестящего ученого и хирурга, организатора-педагога.

В 1966 году по инициативе академика Бориса Васильевича Петровского Ю.Ф. Исаков становится руководителем Главного управления учебных заведений Минздрава СССР (1966–1981). Под его началом внедряется ряд прогрессивных реформ, значительно улучшающих педагогический процесс, подготовку кадров в субординатуре и интернатуре по общим врачебным специальностям, вводится двухгодичная специализация, изменяются учебные планы, что позволило затем успешно решить проблему эквивалентности советских и зарубежных дипломов врача.

СОБСТВЕННЫЙ ВКЛАД

Юрий Федорович развивал хирургию новорожденных как самостоятельный раздел детской хирургии, начало которому в отечественной клинике было положено его учителем Терновским. Для улучшения лечения новорожденных и снижения летальности под его руководством изучались и внедрялись в практику наиболее прогрессивные идеи и подходы к диагностике и лечению: оценка исходного фона состояния новорожденного, требующего неотложного хирургического вмешательства, и степени его риска; исследование роли инфекционного фактора в патогенезе послеоперационной болезни; современные методы диагностики; ранняя коррекция пороков развития; совершенствование и разработка новых операций.

Ведущим направлением работы Исакова была торакальная хирургия. Его научные исследования охватывали практически все ее разделы, в результате чего

Окончание на стр. 2 ►

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К 100-летию со дня рождения Юрия Федоровича Исакова

◀ Окончание, начало на стр. 1

накопился большой опыт лечения детей с заболеваниями и пороками развития шеи, грудной клетки и грудной полости, легких, средостения, пищевода, желудка и печени.

В экстренной хирургии широко использовались объективные методы (ультразвуковое исследование, гастродуоденоскопия, ангиография, радиоизотопная диагностика). Разработана пункционная мини-лапароскопия, позволяющая практически в 100 % наблюдений диагностировать причину «острого живота» у детей всех возрастных групп, включая новорожденных.

Многие годы под руководством Ю.Ф. Исакова интенсивно велись работы в области детской хирургической гастроэнтерологии и проктологии, которые были основополагающими при лечении болезни Гиршпрунга, аноректальных пороков развития, недержания кала, пороков развития наружных желчных ходов и тонкой кишки, повреждений органов брюшной полости.

Юрий Федорович внес неоценимый вклад в развитие детской эндохирологии. На базе руководимой им клиники одной из первых в стране была создана специализированная эндохирологическая служба. И теперь диагностическая и лечебная лапароскопия широко используется в современной детской хирургии.

На рубеже 1950–1960-х годов Терновский заложил основы развития детской урологической службы. Это начинание успешно продолжил Ю.Ф. Исаков, благодаря чему начиная с 1966 года детская нефроурология достигла заметных успехов в диагностике и лечении патологии мочевыводящей системы. С первой половины 1970-х под руководством Исакова началось широкое внедрение инструментальных методов диагностики и лечения заболеваний нижних мочевых путей с помощью эндоскопической техники.

Развивались новые направления детской урологии — аутотрансплантация почки при протяженных стриктурах мочеточника и его тотальной дисплазии при мегатуретере, применение компрессионных устройств для ликвидации стриктур уретры, реконструктивные микрохирургические вмешательства на спинном мозге и проводящих путях в комплексном лечении детей с миелодисплазией, сопровождающейся тотальным недержанием мочи, детальное изучение микробного пейзажа при воспалительных осложнениях заболеваний почек и мочевых путей.

Юрий Федорович уделял много внимания проблемам травматологии и ортопедии, продолжая дело, начатое С.Д. Терновским, в клинике которого, помимо стационарного отделения, были открыты травматологический пункт, межрайонный консультативный кабинет и кабинет долечивания больных. Под руководством Исакова велись научные исследования по проблемам сочетанной травмы опорно-двигательного аппарата, хирургической тактике при открытых переломах костей конечностей, широко использовались диагностическая и оперативная артроскопия у детей всех возрастов. В клинике

традиционно осуществлялись исследования по лечению врожденного вывиха бедра, реконструктивным операциям на тазобедренном суставе, коррекции при пороках развития пальцев и кисти, компрессионно-дистракционному остеосинтезу при врожденных и приобретенных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, электромагнитной стимуляции остеогенеза.



С именем Исакова связана организация всей службы анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в клинике, что явилось большим вкладом в медицинскую науку и практическое здравоохранение. Под его руководством были разработаны и внедрены в педиатрическую практику основные виды современной анестезии. Особое внимание уделялось обезболиванию у новорожденных детей. Что касается проблемы послеоперационной болезни, были разработаны алгоритмы интенсивной терапии после хирургических вмешательств у новорожденных и детей раннего возраста по поводу атрезии пищевода, диафрагмальной грыжи, гастрошизиса, операций на сосудах. Ряд исследований посвящены изучению оценки боли, предотвращению и лечению болевого синдрома у детей.

Кроме того, в сфере интересов Исакова находилась проблема интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей в критических состояниях. В связи с этим выработаны и внедрены в практику схемы лечения детей с респираторным дистресс-синдромом, синдромом массивной аспирации, шоком. Разработаны методика и показания к применению гипербарической оксигенации в комплексе интенсивной терапии в педиатрической практике.

Труды Ю.Ф. Исакова сыграли огромную роль в развитии сосудистой хирургии. Впервые в стране в 1972 году на базе ДГКБ имени Н.Ф. Филатова начались ангио-

графические исследования в детской хирургии. Изучалась на новом уровне гемодинамика малого круга кровообращения при острых и хронических заболеваниях легких, по-новому оценивались пороки развития почек и мочевых путей, исследовалась патология мозгового кровообращения при ангиомах. Получили развитие рентгенохирургия и эндоваскулярная окклюзия с использованием самых современных материалов, способов и методик.

С именем ученого связано и создание первой в стране детской микрохирургической службы. Выполнено более 300 репланта-

ций пальцев и 42 реплантации крупных сегментов конечностей. Решались проблемы реконструктивной и пластической хирургии с использованием микрохирургической техники у детей с посттравматическими дефектами и деформациями конечностей, а также с родовыми повреждениями плечевого сплетения.

Ряд научных изысканий, возглавленных Исаковым, оказались новыми не только для детской, но и для общей хирургии и клинической медицины в целом. Среди таких проблем — применение гнотобиологической изоляции в детской хирургии и интенсивной терапии, использование в хирургии магнитов различных типов и характеристик, сверхнизких температур (криохирургия), сверхвысокочастотного электромагнитного поля, лазерной техники.

Впервые в стране в 1978 году открылось отделение гипербарической оксигенации. Создан криоцентр для комбинированного лечения обширных и глубоких гемангиом сложной анатомической локализации путем эмболизации питающих опухолю сосудов с последующей СВЧ-криодеструкцией, а также применялись и другие методы лечения сосудистой патологии.

С 1974 года под руководством Исакова изучалось применение магнитов, в частности, для устранения коротких стриктур пищевода, а также при наружных кишечных свищах. Проводились успешные операции с использованием

магнитных пластин при воронкообразной деформации грудной клетки.

Значительное место в исследованиях Юрия Федоровича занимало изучение активных методов детоксикации (гемосорбция, гемодиализ, заменное переливание крови и т.д.), успешно применяющихся в отделениях токсикологии и искусственной почки.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

В 1991 году Юрий Федорович возглавил хирургический отдел НИИ детской гематологии, которым руководил в течение 10 лет. Именно он привлек к работе в области детской хирургии академиков РАН Эдуарда Александровича Степанова и Виктора Аркадьевича Михельсона, профессоров Николая Дмитриевича Шумова и Александра Юрьевича Разумовского, которые в течение 20 лет (до 2011 года) определяли стратегию и идеологию развития детской хирургии в области онкологии и гематологии детского возраста.

Академик Исаков — автор более 350 научных работ, в том числе 18 монографий, пяти учебников и учебных пособий, 12 изобретений. Среди них — такие фундаментальные работы, как двухтомное руководство по детской хирургии для врачей, а также по торакальной и абдоминальной хирургии у детей, учебник детской хирургии для студентов, выдержавший три издания, учебник по оперативной хирургии и топографической анатомии детского возраста. На кафедре, возглавлявшейся Юрием Федоровичем, защищено 340 диссертаций, из них 60 докторских. Под его руководством опубликовано 11 сборников научных трудов. Клиника, возглавляемая академиком Исаковым, — признанный научный и учебный центр — с 1971 года осуществляет функцию головной кафедры страны.

Фундаментальные исследования Ю.Ф. Исакова в области детской хирургии в 1979 и 1985 годах отмечены Государственными премиями СССР, а в 1996 году — премией Правительства России. Он также награжден Академической премией имени Спасокукоцкого за цикл работ по диагностике и лечению стафилококковых заболеваний легких у детей (1977) и премией имени Терновского (1996). В 1999 году за цикл работ «Эндоваскулярная хирургия у детей» Исакову присуждена Государственная премия РФ. Ему присвоены почетные звания «заслуженный деятель науки РСФСР» (1973) и «заслуженный изобретатель СССР».

Юрий Федорович — крупный руководитель и организатор здравоохранения. В 1971 году он избран членом-корреспондентом, а в 1975 году — действительным членом Академии медицинских наук СССР. С 1981 по 1987 год он был заместителем министра здравоохранения СССР, а в 1989–2001 годах — вице-президентом Российской академии медицинских наук. С 1992 года — главный внештатный детский хирург Минздрава России. По его инициативе создана Ассоциация детских хирургов, а в 1997 году впервые в России вышел в свет журнал «Детская хирургия». В 2000 году ему присвоено звание почетного профессора Российского научного центра хирургии РАМН.

Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» II и III степени (2003, 1998), Октябрьской Революции (1990), Трудового Красного Знамени (1971), Отечественной войны I степени, Дружбы народов (1983), «Знак Почета» (1961).

Врожденная ретинобластома у детей первого года жизни

В последние годы наблюдается рост частоты встречаемости ретинобластомы в популяции, распространенность которой составляет один случай на 18 тысяч (15–20 тысяч) новорожденных. На долю этой опухоли в среднем приходится от 2 до 4,5 % солидных злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, при этом до 14 % — в возрасте до года.



Татьяна Леонидовна УШАКОВА

Д.м.н., профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Юлия Александровна КЮН

Офтальмолог поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

РЕДКАЯ, НО ОПАСНАЯ

Ретинобластома (РБ) — редкая и угрожающая жизни генетически опосредованная злокачественная опухоль сетчатки глаза занимает лидирующее место среди онкологических заболеваний глаз в детском возрасте. С января 2017 по март 2018 года в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» диагноз РБ подтвержден у 110 (13,7 %) пациентов. 24 (21,8 %) младенцам он был поставлен в возрасте от месяца до года (младенческая РБ). У 6 (2,7 %) детей заболевание выявили в первые 28 дней жизни (неонатальная РБ). На первом году жизни было 30 детей (48 пораженных глаз), причем у всех обнаруживалась интраокулярная РБ.

Стандартный комплекс обследований включал расширенный офтальмологический осмотр с использованием ретинальной камеры, ультразвуковое исследование орбит, регионарных лимфоузлов шеи и преддверных зон, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), магнитно-резонансную томографию (МРТ) орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием, консультацию генетика с последующим проведением молекулярно-генетического анализа гена *RB1*, и, в зависимости от локализации опухоли, осуществлялось цитологическое исследование ликвора и аспирационного биоптата костного мозга.

ПЕРВЫЕ СИМПТОМЫ

Первый по частоте возникновения симптом почти всегда выявляется роди-

телями — это лейкокория (белое свечение зрачка). К сожалению, он свидетельствует о продвинутой стадии заболевания. Примерно в четверти случаев второй основной жалобой у детей младшего возраста становится косоглазие, что позволяет судить и о выраженном снижении зрения большого глаза.

Более чем у половины детей с РБ, выявленной на первом году, острота зрения пораженного глаза находилась на уровне светоощущения, поэтому необходимо повышать онкологическую настороженность среди офтальмологов, педиатров и других врачей. Об этом свидетельствует также стадия заболевания, на которой оно было выявлено впервые.

Лишь в 13 % случаев РБ была обнаружена на ранней стадии — группа А (рис. 1) по международной классификации A.L. Murphree (2005). Для этой группы характерны периферическое расположение опухоли, сохранены зрительные функции и небольшие ее размеры, что дает возможность проведения локального лечения с минимальным побочным воз-

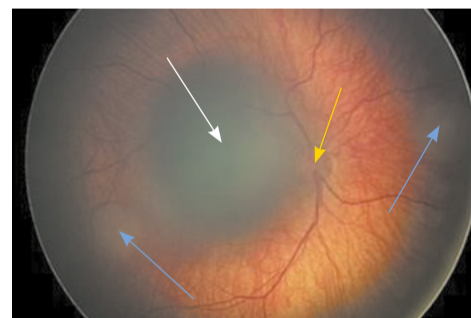


Рисунок 1. Интраокулярная мультифокальная РБ, группа А. Голубыми стрелками указаны мелкие облаковидные интратретинальные фокусы опухоли размером до 3 мм, располагающиеся более чем в 3 мм от диска зрительного нерва (зеленая стрелка), и фовеа (белая стрелка)

действием на орган зрения и организм ребенка в целом.

27 % детей до года имели уже далеко зашедшую стадию — группу Е (рис. 2), что позволяет предположить внутриутробное начало формирования РБ, но при этом большинство детей из этой группы прошли долгий диагностический путь. Практически все они имели тяжелые осложнения, такие как вторичная глаукома, рубец радужки и отслойка сетчатки.

При возникновении РБ до года преимущественно преобладает бинокулярная форма (53 %), при этом она развивается чаще всего метакронно: один глаз находится

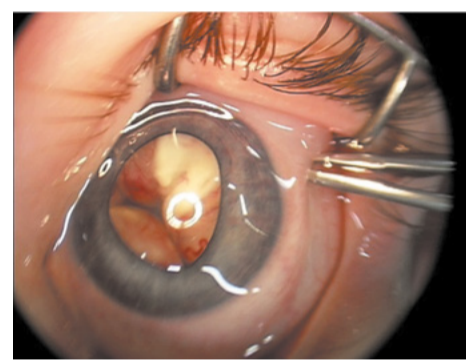


Рисунок 2. Интраокулярная ретинобластома, группа Е. Смешанный тип роста опухоли с преобладанием экзофитного (отслаивает сетчатку). Отслоившаяся сетчатка, инфильтрированная опухолью, достигает задней капсулы хрусталика

Раннее выявление ретинобластомы и своевременность диагностики, позволяющей прибегнуть к органосохраняющему лечению, — первостепенная задача детского офтальмолога. Каждый новорожденный должен быть осмотрен этим специалистом еще в роддоме с помощью ретинальной камеры

в более запущенной стадии, а в другом опухоль имеет меньшие размеры. Отличительная черта клинической картины РБ у детей до года — эндофитный рост (расположение опухолевого узла под сетчаткой).

РБ может развиваться в любом отделе оптически деятельной части сетчатки. Внутриглазная локализация не имела каких-либо особенностей: примерно 50 % случаев приходилось на центральное расположение, в 25 % случаев опухоль заполняла 2/3 объема глаза и также примерно в 25 % случаев располагалась на средней и крайней периферии сетчатки.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В нашем исследовании 50 % детей, которым диагноз РБ был поставлен на первом месяце жизни, имели сопутствующие заболевания, связанные с ранним возрастом гестации, — гипотрофию, органическое поражение центральной нервной системы, врожденную пневмонию, бронхолегочную пневмонию, открытое овальное окно. Этот факт необходимо учитывать при выборе метода лечения. В подавляющем большинстве случаев (76,3 %) оно было органосохраняющим: селективная интраартериальная, в некоторых случаях — системная и интравитреальная химиотерапия, а также локальные методы лечения (криодеструкция, брахитерапия, лазерная транспуиллярная термотерапия).

При возникновении РБ в столь раннем возрасте прогрессия заболевания и частые рецидивы являются характер-

ной особенностью течения болезни, причиной которых может служить физиологический рост глаза в течение первого года жизни ребенка.

В половине случаев у наших пациентов имели место многократные прогрессии и рецидивы заболевания (максимально 3 и 2 раза соответственно). Вот почему дети с РБ до года должны находиться под пристальным частым динамическим контролем.

При полном отсутствии надежд на эффективность консервативного лечения и неблагоприятных факторах для сохранения глаза (вторичная глаукома, рубец радужки, тотальная отслойка сетчатки, гемофтальм и др.), а также при резистентных формах заболевания, при которых

органосохраняющее лечение неэффективно, на первом этапе терапии проводится энуклеация глаза. 11 из 48 пораженных глаз подверглись первичной энуклеации. К сожалению, этот метод был неизбежен.

Из 35 глаз, подвергшихся органосохраняющему лечению, удалось сохранить 31, что составило 88,6 %. В 4 из 35 случаев после попытки органосохраняющего лечения в связи с его неэффективностью выполнены вторичные энуклеации глаза. Все дети живы, не отмечено ни одного случая метастазирования и развития вторых опухолей.

Раннее выявление РБ и своевременность диагностики — первостепенная задача детской офтальмологии. Ранняя диагностика РБ позволяет прибегнуть к органосохраняющему лечению, что важно и в социальном плане, поскольку качество жизни пациентов не страдает благодаря сохранению глазного яблока как функционирующего органа.

Каждый новорожденный должен быть осмотрен офтальмологом еще в роддоме с использованием ретинальной камеры. Кроме того, важное значение придается катамнестическому контролю пациентов после завершения лечения с целью наиболее раннего выявления новых опухолевых очагов для повторного проведения органосохраняющего лечения, в идеале — при помощи офтальмологического локального контроля — транспуиллярной термотерапии. 📖

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Синдром острого лизиса опухоли: роль в терапии ЗНО у детей

Хотя в последние 20 лет достигнут значительный прогресс в предотвращении синдрома острого лизиса опухоли благодаря появлению современных препаратов, сохраняет актуальность проблема его терапии, поскольку до 40 % детей с онкологическими заболеваниями как минимум однократно поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии, а смертность в этой группе больных составляет 27,8 %.



Нуне Вануниевна МАТИНЯН

Д.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Тимур Теймуразович ВАЛИЕВ

Д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Екатерина Игоревна БЕЛОУСОВА

К.м.н., анестезиолог-реаниматолог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Анастасия Александровна ЦИНАДЗЕ

К.м.н., анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) — наиболее частое неотложное состояние, с которым сталкиваются онкологи. Хотя он чаще всего развивается у пациентов с неходжкинской лимфомой (на поздних стадиях заболевания) или острым лейкозом, при котором его частота варьирует в пределах от 10 до 39 %, распространение СОЛО увеличивается и среди пациентов с солидными новообразованиями (с большой опухолевой массой). Высокий пролиферативный потенциал лимфом и особенности течения болезни существенно влияют на верификацию диагноза, в связи с чем у педиатрических пациентов заболевание

выявляют лишь в диссеминированной (III–IV) стадии. При лейкозах частота случаев с гиперлейкоцитозом выше $100 \times 10^9/\text{л}$ составляет 13,5 %. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) первоначально проявляется гиперлейкоцитозом (более 50 тыс. лейкоцитов на 1 мм^3) в 20 % случаев. Именно эти дети особенно подвержены риску развития СОЛО (рис. 1).

Чаще всего в клинической практике СОЛО встречается на этапе старта противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности злокачественного новообразования (ЗНО) к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток. Ряд авторов описывают клинические случаи развития СОЛО в результате применения дексаметазона. Кроме того, триптерами могут выступать и другие виды специфической противобластомной терапии (табл. 1).

Вероятность возникновения этого патологического состояния существует у пациентов, перенесших лучевую терапию, эмболизацию сосудов, радиочастотную абляцию и терапию моноклональными антителами, интерферонами. Спонтанный опухолевый лизис описан также при проведении лапароскопической биопсии образования брюшной полости у больных лимфомой Беркитта.

В целом лабораторные признаки СОЛО регистрируются у 4,4–53,6 % детей с лейкозами и лимфомами, тогда как выраженные клинические проявления наблюдают у 15,9 %. Диагностические критерии представлены в таблице 2.

Выраженные метаболические расстройства возникают из-за разрушения клеточной мембраны опухолевых клеток и поступления в кровотоки внутриклеточных электролитов (калия, фосфора) и продуктов обмена (гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, молочной кислоты) со скоростью, значительно превышающей их плазменный клиренс. На рисунке 2 представлена схема развития патологических изменений, основу которых составляет спонтанный и (или) индуцированный терапией лизис опухолевых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы СОЛО варьируют в зависимости от уровня гиперкалиемии, гиперфос-

фатемии, концентрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции:

- кратковременные тонические судороги, сонливость, тошнота, рвота, обусловленные гиперфосфатемией и вторичной гипокальциемией;
- мышечная слабость и парестезии, обусловленные гиперкалиемией;

нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные препараты), а также при метаболическом ацидозе гидратации, то есть при патологических состояниях, которые не были скорректированы до начала химиотерапии:

- тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная уменьшением объема

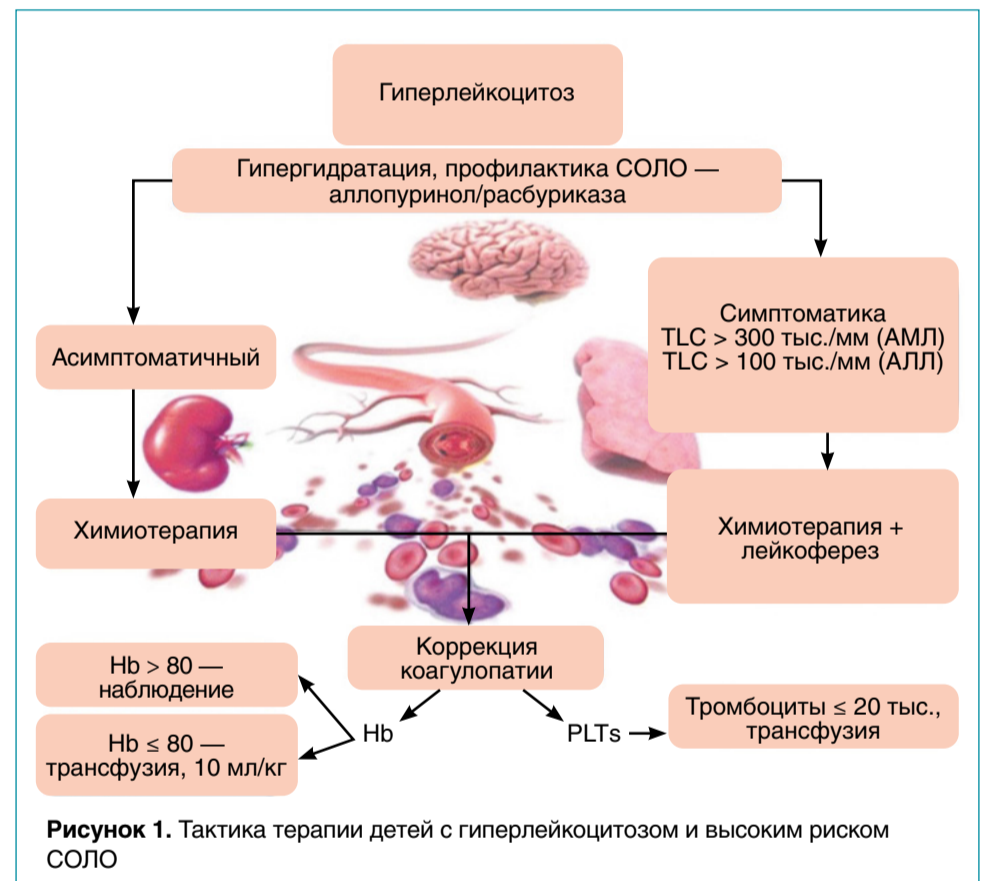


Рисунок 1. Тактика терапии детей с гиперлейкоцитозом и высоким риском СОЛО

- субклинические аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушение сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS;
- остановка сердечной деятельности вследствие фатальной аритмии при гиперкалиемии;
- острая почечная недостаточность (ОПН), связанная с гиперурикемией (мочекистая, или уратная, нефропатия) и (или) гиперфосфатемией (фосфатная нефропатия).

У 64 % пациентов СОЛО сопровождается острым почечным повреждением (ОПП), риск которого повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением

функциональной легочной ткани при опухолях переднего средостения или при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Специфические критерии определения ОРДС у детей представлены в рекомендациях P-ARDS.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Основой профилактики и лечения СОЛО служит активная гидратация, которая помогает улучшить ренальную экскрецию и скорректировать биохимические нарушения. Для этого применяют растворы натрия хлорида 0,9 % (без калия, фосфатов и кальция). Длительность гидратации не должна составлять менее 7 дней, необходимо начинать ее за 24–48 часов до химиотерапии и продолжать в течение

Таблица 1. Злокачественные новообразования и новые терапевтические препараты, коррелирующие с развитием СОЛО

Злокачественные новообразования	Терапевтические средства
Неходжкинская лимфома Острый миелоидный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз	Венетоклак (ингибитор BCL-2) Обинутумаб, ритуксимаб (моноклональное антитело против CD20) Ниволумаб, пембролизумаб (моноклональное антитело против PD1) Динациклиб, алвоцидид (ингибитор циклин-зависимой киназы)

Таблица 2. Диагностические критерии СОЛО

Лабораторная диагностика	Клинический диагноз
По крайней мере два из следующих критериев в течение суток: <ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня мочевой кислоты на 25 % или ≥ 8 мг/дл • повышение уровня калия на 25 % или ≥ 6 мэкв/дл • фосфор ≥ 6 мг/дл у детей и $\geq 4,5$ мг/дл у взрослых • скорректированный кальций ≤ 7 мг/дл 	Лабораторный диагноз + по крайней мере один клинический критерий: <ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ ВГН • сердечная аритмия или внезапная смерть • приступ

24–48 часов после завершения противоопухолевого лекарственного лечения.

Общий объем инфузии составляет 3000 мл/м²/сут, у детей с массой тела до 10 кг — 200 мл/кг/сут (для достижения диуретического ритма — 3 мл/кг/ч или 100 мл/м²/ч). Больным, получающим большой объем инфузии, проводится контроль диуреза каждые 2–4 часа, при этом основной темп диуреза должен быть ≥ 100 мл/м²/ч. При задержке жидкости более 400 мл/м² за 4 часа назначается фуросемид. Мнение о том, что агрессивная внутривенная гидратация может уменьшить тяжесть ОПП или ускорить восстановление функции почек, не подтверждается достоверными клиническими данными. Кроме того, увеличение объема несет в себе риск перегрузки жидкостью с сопутствующими клиническими последствиями.

По мере опухолевого распада происходит повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Гиперурикемия констатируется при уровне мочевой кислоты в крови более 476 мкмоль/л. Мочевая кислота кристаллизуется в почечных канальцах, вызывая острую обструктивную нефропатию и дисфункцию почек. Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу и препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. Препарат назначают до начала цитостатической терапии (при возможности за 1–2 дня). Прием аллопуринола следует продолжать и после проведения химиотерапии (не менее 10–14 дней или до исчезновения признаков массивного лизиса в виде нормализации уровня мочевой кислоты и значимой редукции опухолевой массы). Режим дозирования аллопуринола: 300–400 мг/м²/сут или 10 мг/кг каждые 8 часов (максимум 800 мг/сут). Аллопуринол выводится почками, что обуславливает необходимость снижения дозы при почечной дисфункции и значительно ограничивает число пациентов, у которых лечение эффективно.

При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л показано введение расбуриказы. Расбуриказа представляет собой рекомбинантную уратоксидазу, продуцируемую генетически модифицированными *Saccharomyces cerevisiae*. Препарат

уровень мочевой кислоты снижается достаточно быстро, поэтому контроль ее показателей рекомендуется провести через 4 часа. Несмотря на высокую эффективность расбуриказы, описаны редкие осложнения (с частотой менее 1 %): анафи-

с инфузией глюкозы 10–25 % в дозе 2 мл/кг (или натрия бикарбонат 1–2 мэкв/кг внутривенно).

При вторичной гиперфосфатемии (содержание фосфора в крови превышает 2,1 ммоль/л, или $\geq 4,5$ мг/дл), помимо активной гидратации, показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 часов в течение 2 дней или гидрокарбоната кальция во время еды в дозах 50 мг/кг/день (2 г/день). При остро развившейся гиперфосфатемии проводится гемодиализ или вено-венозная гемодиализация. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) способствует

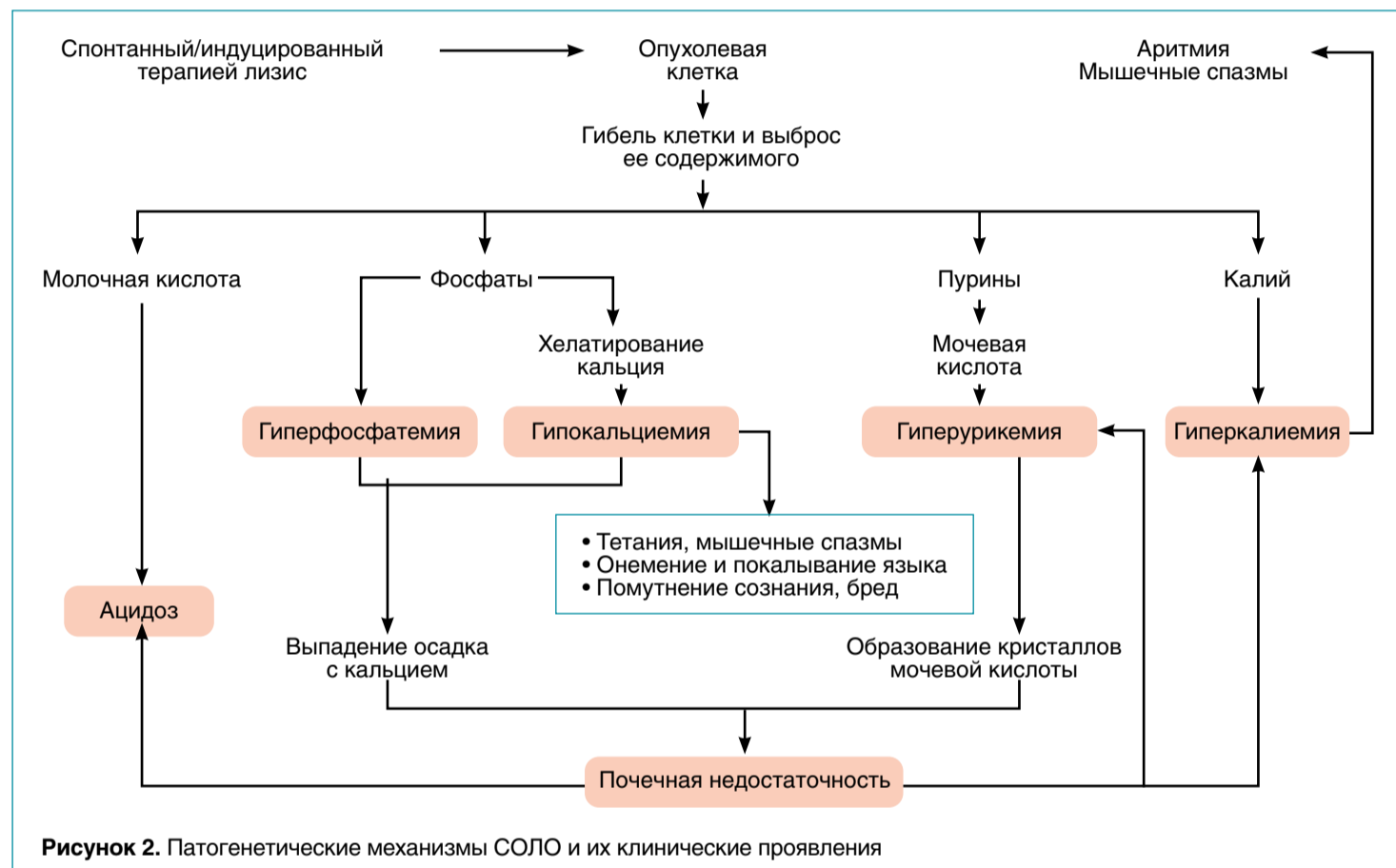


Рисунок 2. Патогенетические механизмы СОЛО и их клинические проявления

следует вводить за 4–24 часа до начала химиотерапии пациентам с высоким риском развития почечной недостаточности или с уже существующим СОЛО. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг + раствор хлорида натрия (0,9 % — 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин). При сохранении повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы ежедневно на срок до 5 дней. После этого

лактические реакции, гемолитическая анемия и метгемоглобинемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Не менее тяжелые патогенетические процессы происходят в организме больного СОЛО при повышении концентрации ионов калия. Если его уровень в сыворотке превышает 6,0 ммоль/л, вводится инсулин 0,1 ЕД/кг внутривенно

быстрой элиминации фосфатов и мочевой кислоты. Абсолютные и относительные показания к проведению ЗПТ указаны в таблице 3.

Для пациентов с тяжелым СОЛО непрерывная вено-венозная гемодиализация является наиболее предпочтительным методом. Непрерывная (продленная) заместительная почечная терапия (непрерывная вено-венозная гемофильтрация у детей — раed CVVH и непрерывный низкопоточный гемодиализ у детей — раed CVVHD) может ускорить восстановление почек по сравнению с прерывистым (интермиттирующим) гемодиализом. Методом выбора ЗПТ у пациентов с нестабильной гемодинамикой являются продолжительные или продленные методы ЗПТ. Стоит отметить, что при отсроченной стратегии начала ЗПТ (когда она откладывалась до обязательных показаний или проводилась спустя 12 часов после развития III стадии ОПП) ее эффект был существенно хуже.

Несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения СОЛО, только широкое внедрение стратегии ведения, сочетающей адаптированную инфузионную терапию, уратоксидазу и тесное сотрудничество между отделениями интенсивной терапии, гематологии и отделением ЗПТ, помогает более результативно проводить лечение этого жизнеугрожающего осложнения у большинства пациентов.

Таблица 3. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии (рекомендации KDIGO)

Показатель	Характеристика	Абсолютное/относительное
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л и электрокардиографические изменения	Абсолютное
	Дизнатриемия	Относительное
	Гипермагниемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH > 7,15	Относительное
	pH < 7,15	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Олигурия/анурия	KDIGO 2-й стадии	Относительное
	KDIGO 3-й стадии	Относительное
Гиперволемия	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Опухоли щитовидной железы у детей

В связи с доступностью инструментальных методов диагностики педиатры все чаще стали выявлять опухолевые и узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) у детей. Поэтому остро стоит вопрос о дифференциальной диагностике обнаруженной патологии.



Виктория
Олеговна
КУПРЫШИНА

Детский эндокринолог НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана
Николаевна
МИХАЙЛОВА

К.м.н., зав. поликлиническим отделением, ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Узловая патология ЩЖ у детей менее распространена, чем у взрослых (1,6 % против 5,0 %). Вот как выглядит рейтинг опухолей ЩЖ по частоте встречаемости среди всех узловых образований этого органа в педиатрической практике:

- узловой зоб, кисты — примерно 5–7 % случаев;
- аденома ЩЖ — приблизительно 15–20 %, согласно скрининговым исследованиям;
- фолликулярная доброкачественная опухоль — 5–7 %;
- злокачественные опухоли (ЗНО), или рак ЩЖ, редко встречаются у детей, составляя от 0,4 до 1,5 случая на 1 млн соответствующего населения. Среди ЗНО головы и шеи у детей рак ЩЖ составляет от 1–3 % до 8–15 %. Наиболее распространен папиллярный рак, который встречается у 70–99 % детей и подростков со ЗНО ЩЖ. А вот фолликулярный рак ЩЖ у детей редок (1,3–5,0 % случаев), как и медуллярный (2,0–5,0 % всех случаев рака ЩЖ).

Подлинные причины большинства ЗНО ЩЖ остаются неясными, но известен ряд факторов риска развития узловых образований ЩЖ у детей:

- 1. Генетические факторы.** Мутации в гене рецептора ТТГ и альфа-субъединицы белка аденилатциклазы считаются одной из причин токсических аденом ЩЖ. В развитии ее опухолей задействованы также мутации в генах BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и некоторые наследственные синдромы. Признается роль воздействия ионизирующего излучения на генетический аппарат клетки.
- 2. Дефицит йода** может влиять на развитие опухолей и других заболеваний ЩЖ.
- 3. Радиационное воздействие** способствует развитию опухолей ЩЖ.
- 4. Лучевая терапия.** Дети, получавшие ее при лечении онкологических заболеваний (лимфома Ходжкина, нейробластома и др.), более подвержены риску развития опухолей ЩЖ.

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ не представляют собой разные стадии одного процесса. Их появление может быть связано с наличием клеточек, обладающих высоким потенциалом роста, которые формируют доминирующие очаги. В развитии опухолей ЩЖ активно участвуют эндогенные ростовые факторы, мутации s-онкогенов семейства белков H-ras, K-ras, N-s, онкоген PTCS/RET, что приводит к активной пролиферации клеток опухоли и постепенному образованию опухолевых узлов. В 2017 году

выпущена новая классификация опухолей эндокринных органов ВОЗ (WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs), в которую вошла и классификация опухолей ЩЖ (табл. 1).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

К наиболее распространенным методам диагностики опухолей ЩЖ относятся осмотр пациента и пальпация, позволяющая выявить узловые образования ЩЖ лишь в 4–8 % случаев. Этот метод, несмотря на свою важность, ограничен в определении размеров опухолей

и не предоставляет информации об их морфологии. Обнаружение узловых образований требует проведения ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ шеи, ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, а также мягких тканей шеи дает более подробную информацию о структуре и размерах опухолей. Для уточнения степени злокачественности новообразований ЩЖ, по результатам УЗИ, применяется система TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems — анализ данных визуализации ЩЖ). В марте 2017 года «Журнал американской

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2017)

Классификационная категория	Код*
Фолликулярная аденома	8330/0
Гиалинизирующая трабекулярная опухоль	8336/1
Другие инкапсулированные опухоли ЩЖ фолликулярного строения:	
– фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала	8335/1
– высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала	8348/1
– неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа	8349/1
Папиллярная карцинома (ПК):	
– ПК	8260/3
– фолликулярный вариант ПК	8340/3
– инкапсулированный вариант ПК	8343/3
– папиллярная микрокарцинома	8341/3
– столбчатоклеточный вариант ПК	8344/3
– онкоцитарный вариант ПК	8342/3
Фолликулярная карцинома (ФК) БДУ:	
– минимально инвазивная	8335/3
– инкапсулированная с сосудистой инвазией	8339/3
– широкоинвазивная	8330/3
Гюртлеклеточные (онкоцитарные) опухоли	8290/0
– гюртлеклеточная аденома	8290/3
– гюртлеклеточная карцинома	8337/3
Низкодифференцированная карцинома	8020/3
Анапластическая карцинома	8070/3
Плоскоклеточная карцинома	8345/3
Медуллярная карцинома	8346/3
Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома	8430/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией	8480/3
Муцинозная карцинома	8580/3
Эктопическая тимома	8588/3
Веретенноклеточная эпителиальная опухоль с тимус-подобной дифференцировкой	8589/3
Интраитироидная тимическая карцинома	8693/3
Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли:	
– параганглиома	9560/0
Опухоль из оболочек периферических нервов:	
– шваннома	9540/3
– злокачественная опухоль периферических нервов	9120/0
Доброкачественные сосудистые опухоли:	
– гемангиома	9121/0
– кавернозная гемангиома	9170/0
– лимфангиома	9120/3
– ангиосаркома	8890/0
Гладкомышечные опухоли:	
– лейомиома	8890/3
– лейомиосаркома	8815/1
– солитарная фиброзная опухоль	9751/3
Гематолимфоидные опухоли:	
– гистиоцитоз из клеток Лангерганса	9758/3
– Болезнь Розая – Дорфмана	
– саркома из фолликулярных дендритических клеток	
– первичная лимфома ЩЖ	9080/0
Герминогенные опухоли:	
– доброкачественная тератома (степень злокачественности 0 и I)	9080/1
– незрелая тератома (степень злокачественности II)	9080/3
– злокачественная тератома (степень злокачественности III)	
Вторичные опухоли	

Примечание: * — морфологические коды Международной классификации онкологических заболеваний (ICD-O). Код потенциала злокачественности: 0 — для доброкачественных опухолей; 3 — для злокачественных; 1 — для пограничных или неопределенной злокачественности.

Таблица 2. Классификация TI-RADS

Категория по TI-RADS	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности, %	Рекомендации
TI-RADS 1	Норма	0	
TI-RADS 2	Коллоидный зоб (КЗ) КЗ 2-го типа Псевдоузел Хашимото 1-го типа Подострый тиреоидит	0	Наблюдение
TI-RADS 3	КЗ 3 типа Псевдоузел Хашимото 2-го типа Коллоидный узел 4-го типа Кистозный узел	0–10	Наблюдение, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ)
TI-RADS 4a	Подозрение на рак	10–30	ТПАБ
TI-RADS 4b	Злокачественный тип узла	90	ТПАБ
TI-RADS 5	Узел, злокачественность которого доказана ранее	100	ТПАБ

Примечание: клинические рекомендации «Рак щитовидной железы — 2020–2021–2022» утверждены Минздравом России 31.01.2023.

Таблица 3. Единая терминологическая классификация Bethesda

Диагностическая категория	Характеристика цитологического материала	Вероятность злокачественности, %	Рекомендации
I	Неинформативный материал	1–4	Повторная ТПАБ под контролем УЗИ
II	Доброкачественное образование	0–3	Наблюдение
III	Атипия неопределенного значения	5–15	Повторная ТПАБ под контролем УЗИ
IV	Фолликулярная неоплазия или подозрение на нее	15–30	Гемитиреоидэктомия
V	Подозрение на злокачественное новообразование (ЗНО)	60–75	Гемитиреоидэктомия
VI	ЗНО	97–99	Тиреоидэктомия

Примечание: клинические рекомендации «Рак щитовидной железы — 2020–2021–2022» утверждены Минздравом России 31.01.2023.

коллегии радиологов» (*Journal of American College of Radiology*) представил новую версию ACR TI-RADS с рекомендациями по ее использованию. Эта система была разработана для снижения числа проводимых

пункций и облегчения интерпретации полученных результатов специалистами различных областей, включая врачей ультразвуковой диагностики, эндокринологов и онкологов. Она предлагает

категоризацию новообразований от TR1 (норма, 0 баллов) до TR5 (узел, злокачественность которого доказана ранее, 7 и более баллов). Стандартом диагностики опухолей ЩЖ у детей является

проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТПАБ) при обнаружении узлового образования на УЗИ. ВОЗ для унификации описания результатов цитологического исследования рекомендует использовать единую терминологическую классификацию Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), разработанную в Национальном институте рака в США (National Cancer Institute) в 2009 году. В последней версии классификации выделяют шесть диагностических категорий. Детям с опухолями ЩЖ необходимо провести анализ гормонального профиля: тиреотропный гормон, свободные уровни Т3 и Т4, антитела к тиреотропному гормону и тиреоглобулину, а также тиреоглобулин и кальцитонин.

Сцинтиграфия ЩЖ и лимфатических узлов шеи позволяет определить распространенность опухолевого процесса. Метод основан на различиях в поглощении радионуклидов опухолевой и здоровой тканью ЩЖ. При доброкачественных узловых образованиях сцинтиграфия используется для определения причин тиреотоксикоза. Большинство ЗНО ЩЖ проявляют себя как «холодные» узлы. Основным методом лечения РЩЖ у детей — хирургический. Подход к решению вопроса об объеме хирургического вмешательства на ЩЖ зависит от морфологического строения опухоли, стадии заболевания, локализации и количества узлов. Все операции на ЩЖ проводятся экстракапсулярно. Минимальным объемом вмешательства следует считать гемитиреоидэктомию с резекцией перешейки.

КАРЗИБА (динутуксимаб бета) – единственный анти-GD2 иммунотерапевтический препарат, рекомендованный SIOPEN в качестве стандарта поддерживающей терапии НБ высокого риска, а также при рецидивах и рефрактерных формах НБ.^{1,2}



- Препарат КАРЗИБА улучшает долгосрочную выживаемость по сравнению с неиммунотерапевтическим лечением у пациентов с НБ высокого риска, а также у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами НБ^{1,2}
- Терапия препаратом КАРЗИБА позволяет преодолеть порог пятилетней выживаемости более 60% пациентов и повысить шансы на излечение¹
- Безопасность терапии подтверждена в рамках клинических исследований более, чем у 600 пациентов в мире³
- Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России, ЛП-008352 от 15.07.2022⁴



1. QARZIBA® (dinutuximab beta). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9441>. Accessed: July 2022. 2. Ladenstein R, et al. *Cancers*. 2020;12:309. 3. European Medicines Agency. Assessment Report. Dinutuximab beta. EMA/263814/2017. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА (динутуксимаб бета), 2022, www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=dinutuximab%20beta&m=mnn.

Регистрационный номер: ЛП-008352-15072022. Торговое наименование препарата: КАРЗИБА. Международное непатентованное или группировочное наименование: динутуксимаб бета. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа: антинеопластические средства, моноклональные антитела. Фармакологические свойства: динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисахарида гликопротеина 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейроblastомы. Показания к применению: лечение нейроblastомы высокого риска у пациентов в возрасте от 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейроblastомой в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Перед лечением рецидивирующей нейроblastомы следует добиться стабилизации любого активно прогрессирующего заболевания другими подходящими методами терапии. У пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и у пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат КАРЗИБА следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата. Острая болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) 3-й или 4-й степени тяжести или распространенная хроническая БТПХ. Беременность, период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат КАРЗИБА следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт в проведении противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию, в условиях непосредственной доступности средств для проведения реанимации. Режим введения: Лечение препаратом КАРЗИБА состоит из 5 последовательных курсов, продолжительность каждого из которых составляет 35 дней. Индивидуальную дозу определяют на основе площади поверхности тела, и она должна составлять в общей сложности 100 мг/м² на курс. Возможны два способа применения: непрерывная инфузия в течение первых 10 дней каждого курса (в общей сложности 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м²; 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м², вводимых в течение 8 ч, в первые 5 дней каждого курса. Если в сочетании с препаратом КАРЗИБА вводят ИЛ-2, его следует вводить в виде подкожных инъекций 6×10⁶ МЕ/м²/сут., в течение

2 периодов по 5 последовательных дней, при этом общая доза должна составлять 60×10⁶ МЕ/м² на курс. Первый 5-дневный курс должен начинаться за 7 дней до первой инфузии динутуксимаба бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаба бета (дни с 1 по 5 каждого курса динутуксимаба бета). Побочное действие. Резюме профиля безопасности: Безопасность динутуксимаба бета оценивали у 628 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной нейроblastомой высокого риска, которые получали его в виде непрерывной инфузии (212 пациентов) или в виде многократных ежедневных инфузий (416 пациентов). У большинства пациентов препарат комбинировали с 13-цис-ретиноевой кислотой, и у 307 пациентов — с ИЛ-2. Наиболее распространенными нежелательными реакциями (НР) были пирексия (88%) и боль (77%), которые развивались несмотря на обезболивающее лечение. Другими частыми НР были гиперчувствительность (74,1%), рвота (57%), диарея (51%), синдром повышенной проницаемости капилляров (40%), анемия 72,3%, нейтропения 52%, тромбоцитопения 49,6%, и артериальная гипотензия (42,2%). Передозировка: сообщений о случаях передозировки динутуксимаба бета не поступало. В случае передозировки следует тщательно контролировать признаки или симптомы НР у пациентов и проводить поддерживающее лечение, в зависимости от обстоятельств. Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4,5 мг/мл. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Препарат КАРЗИБА следует использовать сразу после вскрытия. Срок годности: невскрытый флакон — 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Дата истечения срока годности относится к последнему дню указанного месяца. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Производитель: производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка): Рентшлер Биофарма СЕ, Эрвин-Рентшлер-Штрассе 21, 88471 Лаупхайм, Германия Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str. 21, 88471 Laupheim, Germany Вторичная (потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества: Миллмаунт Хелскеар Лтд, Корпус 7, Сити Норт Бизнес Кэмпус, Стамаллин, графство Мит, К32 YD60, Ирландия Millmount Healthcare Limited, Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K 32 YD60, Ireland. Владелец регистрационного удостоверения: ООО «Фармамондо», Россия 109428, Москва, просп. Рязанский, д.16, стр.1, этаж 7, пом. 1, ком. 3. Тел.: +7 495 098 0188; e-mail: info@farmamondo.ru. Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА.



Российская Федерация
ООО «Фармамондо», Россия, 109428, Москва, просп. Рязанский, д.16, стр.1, этаж 7, пом.1, ком.3. Тел. +7 495 098 0188 e-mail: info@farmamondo.ru

Switzerland
Corporate Head Quarters
Piazza Indipendenza 3b, Chiasso, Switzerland.
Tel. +41 91 6976370 | Fax +41 91 6976399

FM-COMM-ONCO-0922-031.
На правах рекламы.
Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Реклама

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР

Роль генетики в детской онкологии

Своевременная диагностика и лечение злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста — одно из приоритетных направлений современной педиатрии. Нередко дети имеют наследственную предрасположенность к развитию ЗНО, что часто сопряжено с их ранней манифестацией и повышенным риском развития вторых опухолей. Поговорим о наиболее распространенных синдромах предрасположенности к ЗНО у педиатрических пациентов.



Екатерина
Евгеньевна
ЗЕЛЕНОВА

Генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

единственными случаями в семье, а для других описаны альтерации одного или нескольких генов с различным типом наследования.

Хромосомная патология часто сочетается с ярко выраженными фенотипическими особенностями, во многом зависящими от протяженности локуса хромосомного

дисбаланса, — грубой задержкой психомоторного (ПМП) и (или) речевого развития (РР), множественными пороками и стигмами дизэмбриогенеза, в связи с чем диагноз можно заподозрить уже в неонатальном периоде.

При генных альтерациях фенотип больных может быть крайне специфичен,

благодаря чему зачастую осмотра пациента достаточно для постановки клинического диагноза, а генетическая верификация необходима для дифференциальной диагностики и последующего планирования деторождения.

В то время как ряд генетических синдромов можно заподозрить по клиническим

Таблица. Наиболее распространенные наследственные онкологические синдромы с фенотипическими проявлениями

Синдром	Генетическая основа	Тип ЗНО	Сопутствующие клинические проявления
Дауна	Трисомия 21-й хромосомы Транслокация t(14;21) Мозаицизм	ОЛЛ, МДС, ОМЛ, ЛХ, рак яичек	Умственная отсталость; пороки развития сердечно-сосудистой системы; плоский затылок; брахидактилия; «обезьянья» складка ладони; специфический лицевой фенотип (эпикант, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм, сглаженный фильтр, макроглоссия); ранняя манифестация болезни Альцгеймера; склонность к респираторным заболеваниям и ожирению
Клайнфельтера	47,XXY — 80 % 48,XXXY 49,XXXXY 47,XXY / 46,XY	Герминогенные опухоли, ХМЛ, ОЛЛ, ОМЛ, НХЛ	Крипторхизм (чаще двусторонний); микроорхидизм; высокий рост; гипоандрогенемия; бесплодие; ожирение по женскому типу; умеренная задержка умственного развития (в 50 % случаев), сопровождающаяся нарушениями поведения, трудностями контакта со сверстниками
Шерешевского — Тернера	45,X0 — 50 % 46,X, i(Xq) — 15 % 45,X0 / 46,XX — 15 % 45,X0 / 46,X,i(Xq) — 5 %	Герминогенные опухоли, ОЛЛ, НХЛ, ОМЛ	Нанизм, крыловидные кожные складки на шее, короткая шея с низкой линией роста волос, лимфатические отеки кистей и стоп у новорожденных, бочкообразная грудная клетка, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, гиперпигментация кожи, снижение зрения и слуха, врожденные пороки развития внутренних органов, бесплодие, яичники не развиты и имеют вид соединительнотканых тяжей
Трисомия хромосомы 8	Полная трисомия Мозаичная форма	ОЛЛ	Удлиненное лицо, выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой, контрактуры суставов, камптодактилия, клинодактилия, аплазия надколенника, аномалии ануса и позвоночника, сердечно-сосудистые и урогенитальные мальформации
Микроделеционный синдром OMIM#613884	Микроделеция 13q14	Гемобласты Ретинобластома	Задержка ПМП и РР; множественные стигмы дизэмбриогенеза и пороки развития; крипторхизм; паховые грыжи, а также особенности черепно-лицевого фенотипа — микро-, долихоцефалия; выступающие надбровные дуги; широкая переносица; большой рот с тонкой верхней губой и длинным фильтром
Вильямса OMIM#194050	Микроделеция 7q11.23	Гемобласты	Множественные пороки развития: надклапанный аортальный стеноз; стеноз периферических легочных артерий; «лицо эльфа»; умственная отсталость и низкорослость; дефекты зубов; инфантильная гиперкальциемия; пухлые губы; хриплый голос
Микроделеционный синдром OMIM#611867	Микроделеция 22q11.2	Гемобласты АТРО	Задержка ПМП и РР; множественные пороки развития; аномалии лицевого фенотипа (птоз, гипоплазия крыльев носа, высокий корень носа, маленькие уши); иммунодефицит; гипокальциемия
Микродупликационный синдром OMIM#608363	Микродупликация 22q11.1q11.22	Гемобласты	Задержка ПМП и РР; множественные стигмы дизэмбриогенеза и пороки развития
WAGR (O) OMIM#194072	Делеция 11p13	Нефробластома Гонадобластома РЯ	Аниридия; аномалии урогенитального тракта; задержка нервно-психического развития; ожирение
Ниймегена OMIM#251260	NBN (NBS1) (8q21)	Медуллобластома Рабдомиосаркома Гонадобластома Нейробластома Папиллярный РЦЖ НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ, ЛХ, ПЛЛ	Микроцефалия; дисморфичные черты лица («птичье лицо»); низкий рост; первичная недостаточность яичников; иммунодефицит; хромосомная нестабильность, вовлекающая преимущественно 7-ю и 14-ю хромосомы

СИНДРОМАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ

В практике педиатра могут встречаться пациенты с известными генетическими синдромами, имеющими отличительные фенотипические черты (синдромы Дауна и Ниймегена, пигментная ксеродерма и др.). В ряде случаев у таких больных отмечен повышенный риск развития ЗНО, в том числе в детском возрасте (табл. 1), что определяет необходимость пожизненного наблюдения с выполнением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, а также консультации специалистов. При этом одни генетические синдромы обусловлены хромосомной патологией и, как правило, представлены



Валентина
Михайловна
КОЗЛОВА

Консультант-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Вера
Владимировна
СЕМЕНОВА

Лаборант-исследователь НИИ ФГБУ «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» РАН, генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана
Николаевна
МИХАЙЛОВА

К.м.н., зав. поликлиническим отделением, ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР

Продолжение таблицы

Синдром	Генетическая основа	Тип ЗНО	Сопутствующие клинические проявления
LIG4-синдром OMIM#606593	LIG4 (13q33.3)	Т-клеточный ОЛЛ	Клинически напоминает синдром Ниймегена
Блума OMIM#210900	BLM (15q26.1)	ЗНО кожи ОЛЛ, ОНЛЛ	Эритема; фоточувствительность; пренатальная и постнатальная задержка роста; иммунодефицит и частые инфекции верхних дыхательных путей; резистентность к инсулину и высокий риск сахарного диабета, а также повышенный риск ЗНО различных локализаций; хромосомная нестабильность — повышена частота обменов сестринских хроматид
Пигментная ксеродерма OMIM#278700 OMIM#610651 OMIM#278720 OMIM#278730 OMIM#278740 OMIM#278750 OMIM#278760 OMIM#278780	XPA (9q22) ERCC3 (2q14.3) XPC (3p25) ERCC2 (19q13) DDB2 (11p11.2) POLH (6p21.1) ERCC4 (16p13) ERCC5 (13q33)	ЗНО кожи (карцинома, меланома, ангиосаркома, фибросаркома), КРР, ОМЛ	Фоточувствительность. Заболевание обычно проходит три стадии: • стадия персистирующей эритемы (кожно-слизистый ксероз с хейлитом и светобоязнью); • стадия дисхромии (пигментные нарушения); • стадия кожно-слизистых опухолей. Тяжелые формы пигментной ксеродермы могут сопровождаться карликовостью, гипоплазией гонад (недоразвитые половые железы) и умственной отсталостью
Луи — Барр OMIM#208900	ATM (11q22.3-q23.1)	РМЖ (в т.ч. у гетерозигот) В-клеточные НХЛ Т-клеточный ОЛЛ в возрасте до 20 лет, ХЛЛ	Прогрессирующая мозжечковая атаксия; телеангиоэктазия; иммунодефицит; хромосомная нестабильность; различные хромосомные aberrации; повышенная чувствительность к ионизирующей радиации
Нейрофиброматоз 1-го типа OMIM#162200	NF1 (17q11.2)	Глиома зрительного нерва, шваннома, глиобластома ЮММЛ, НХЛ	Пятна цвета кофе с молоком; узелки Лиша; подкожные нейрофибромы; плексиформные нейрофибромы; ложный сустав
Пейтца — Йегерса OMIM#175200	STK11 (19p13.3)	Рак тонкой кишки, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, РМЖ, РЛ, матки, РЯ и рак яичек	Гиперпигментированные пятна вокруг рта, на губах и деснах, кистях и стопах; множественные полипы ЖКТ
Коудена OMIM#158350	PTEN (10q23.3)	Рак тела матки, РМЖ, РЩЖ, РП, рак толстой кишки и кожи	Множественные гамартомные полипы; макроцефалия; задержка психического развития; миопия; аномалии развития лицевого черепа; частые синуситы
Туберозный склероз • I типа OMIM#191092 • II типа OMIM#191092	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13.3)	РП, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы	Ангиофибромы лица; гипопигментные пятна; рабдомиомы сердца; субэпендимальные узлы (не менее двух); ангиомиолипомы почек
Нунан OMIM#163950	PTPN11 (12q24.13) KRAS, NRAS, HRAS, BRAF	Нейробластома, гонадобластома, ЮММЛ, ОМЛ, ОЛЛ	Низкий рост; пороки развития внутренних органов, сердечно-сосудистой системы

Полный вариант таблицы опубликован в мобильном приложении

и фенотипическим проявлениям (см. табл.), при большинстве наследственных онкологических заболеваний только ДНК-диагностика, анализ родословной и длительное наблюдение позволяют поставить диагноз. К числу подобных

заболеваний относят синдромы Ли — Фраумени I типа (OMIM#151623, ген TP53) и II типа (OMIM#609265, ген CHEK2), фон Хиппеля — Линдау (OMIM 193300, ген VHL), предрасположенности к полиорганным опухолям — 2 (OMIM# 619975, ген

MBD4), Линча (OMIM#120435, ген MSH2; OMIM#609310, ген MLH1; OMIM#614337, ген PMS2; OMIM#614350, ген MSH6), DICER1-синдром (OMIM#138800 и OMIM#601200, ген DICER1), наследственные формы ретино- (OMIM#180200, ген

RB1) и нефробластомы (OMIM#194070, ген WT1), а также ряд других синдромов.

В нашей практике неоднократно встречались пациенты с наследственными онкологическими синдромами. Приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом Ли — Фраумени, для которого характерно развитие первично-множественных ЗНО различных локализаций (саркома, рак молочной железы, лейкоз, опухоль надпочечников и др.) с манифестацией в раннем возрасте, а также аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью. Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. Ввиду высокого риска развития ЗНО в течение всей жизни пациенты должны динамически проходить комплексное обследование, включая МРТ всего тела.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

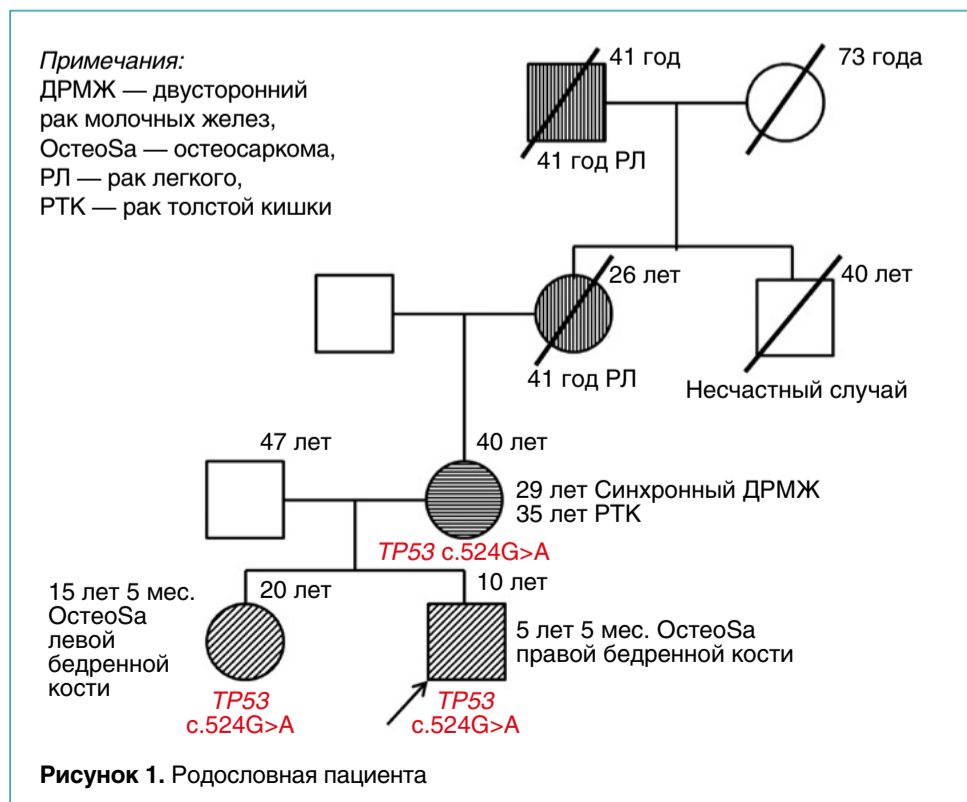
Больной, 10 лет, проходил лечение в НИИ ДОиГ имени академика Л.А. Дурнова с диагнозом «остеосаркома диафиза правой бедренной кости, манифестация в 5 лет 5 месяцев». Семейный анамнез отягощен ЗНО различных локализаций (рис. 1).

По данным молекулярно-генетического исследования, методом NGS (секвенирования следующего поколения) в 5-м экзоне гена TP53 выявлен герминальный патогенный вариант NM_000546.6(TP53): c.524G>A (p.Arg175His, rs28934578) в гетерозиготном состоянии. При выполнении сегрегационного анализа методом секвенирования по Сенгеру аналогичный вариант нуклеотидной последовательности был выявлен у матери и сестры пациента (рис. 2).

На основании результатов проведенного исследования, а также семейного анамнеза, пациенту был поставлен диагноз «синдром Ли — Фраумени I типа, передача по материнской линии». Рекомендовано пожизненное динамическое наблюдение и планирование деторождения ввиду высокого риска (50 %) передачи мутации потомству.

Диагностика наследственных онкологических синдромов у детей является принципиально важной для планирования дальнейшего наблюдения и лечения. Так, например, пациентам с синдромами Ли — Фраумени и Ниймегена следует ограничить использование лучевых методов исследования и отказаться от лучевой терапии ввиду высокого риска развития вторых опухолей. Своевременно поставленный генетический диагноз позволяет также избежать повторного рождения больных детей в семье при условии планирования беременности, выполнения пренатальной и предимплантационной диагностики.

Для верификации наследственных онкологических синдромов у детей используются различные кастомные панели генов. Основным методом исследования — NGS, однако в ряде случаев для выявления протяженных внутригенных делеций может потребоваться мультиплексная лигазная цепная реакция (MLPA). В случае хромосомной патологии пациентам могут быть выполнены цитогенетическое исследование или хромосомный микроматричный анализ. Для решения вопроса о показаниях и объеме молекулярно-генетического исследования рекомендуется консультация генетика.



Иммунотерапия острых лейкозов

Биспецифические моноклональные антитела (БсАТ) — это лабораторно синтезированные комплексы, способные одновременно связываться с двумя различными типами антигена или двумя различными эпитопами одного и того же антигена. Встречающиеся в природе антитела (АТ) обычно нацелены только на один антиген.



Наталья
Андреевна
БАТМАНОВА

К.м.н., зав. отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Ирина
Олеговна
КОСТАРЕВА

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



Тимур
Теймуразович
ВАЛИЕВ

Д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Кирилл
Игоревич
КИРГИЗОВ

К.м.н., доцент, зам. директора по научной работе, и.о. заведующего отделением, ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Биспецифические моноклональные антитела (БсАТ) представляют собой лабораторно синтезированные комплексы, которые могут одновременно связываться с двумя различными типами антигена или двумя различными эпитопами одного и того же антигена. Встречающиеся в природе антитела (АТ) обычно нацелены только на один антиген. БсАТ могут быть изготовлены в нескольких структурных форматах, а также сконструированы для рекрутирования и активации иммунных клеток, вмешательства в передачу сигналов рецепторами и инактивации сигнальных лигандов или для усиления ассоциации белковых комплексов.

Первоначальную концепцию БсАТ предложил американский ученый, выходец из России, Альфред Нисонофф (1923–

2001) в 1960-х. В 1975 году проблема получения антител с высокой степенью очистки была решена путем создания гибридной технологии. Наступила новая эра моноклональных антител. В 1983 году нобелевские лауреаты Сезар Мильштейн и Джордж Колер создали технологию гибридомы (квадрома), а в 1988 году команда Хьюстона изобрела одноцепочечный вариабельный фрагмент, чтобы минимизировать проблемы с неправильным спариванием доменов или агрегацией двухцепочечных видов.

Сегодня препараты БсАТ в основном получают тремя способами: химической конъюгацией с помощью кросслинкеров, путем соматического слияния двух линий гибридом (технология квадрома), генно-инженерными методами. В зависимости от способа получения и структуры, БсАТ отличаются по числу связывающих центров, геометрии, времени полужизни фармакологического препарата и эффекторным функциям. По механизму действия множество современных препаратов БсАТ, проходящих доклинические и клинические исследования, можно классифицировать на четыре формата: биспецифичные усилители Т-клеточного ответа (bispecific T-cell engager, BiTE), «перенацеливающие» АТ двойной аффинности (DART), гомодимерные АТ, а также трифункциональные БсАТ.

Разработаны БсАТ для лечения остеопороза, гемофилии, болезни Альцгеймера, аутоиммунных заболеваний. Препараты БсАТ имеют несколько значительных преимуществ перед моноспецифичными АТ. Во-первых, БсАТ направляют специфические эффекторные клетки иммунной системы к опухолевым клеткам-мишеням, усиливая их цитотоксичность. Во-вторых, БсАТ могут обеспечивать большую специфичность связывания, так как взаимодействуют с двумя различными поверхностными антигенами. В-третьих, использование БсАТ позволяет оптимизировать расходы на создание препарата путем снижения стоимости разработки и клинических исследований по сравнению с комбинированной терапией двумя моноспецифичными препаратами. В-четвертых, препараты БсАТ могут одновременно блокировать два различных пути патогенеза. В-пятых, использование БсАТ, по сравнению с комбинированной терапией двумя моноспецифичными препаратами, позволяет снизить затраты на лечение.

КЛАССИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО

Для рефрактерных форм и рецидивов острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) используют схемы химиотерапии второй линии, традиционно содержащие альтернирующие блоки высокоинтенсивной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Для успешной алло-ТГСК при ОЛЛ у детей крайне важен низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ). Одним из возможных вариантов оптимизации лечебных подходов

является так называемая бридж-терапия, когда требуется добиться негативных показателей МОБ при отсутствии необходимости проведения интенсивной химиотерапии. В этом случае наиболее значимый эффект у пациентов с В-линейным ОЛЛ показал препарат блинатумомаб, являющийся классическим биспецифическим моноклональным антителом.

Клинические исследования блинатумомаба у взрослых были начаты в 2001 году. 3 декабря 2014 года он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения В-линейного ОЛЛ. Первый успешный опыт применения блинатумомаба у взрослых продемонстрировал эффективность в терапии пациентов с фолликулярной лимфомой, а также лимфомой из клеток зоны мантии. В исследовании II фазы у взрослых пациентов с рецидивами В-линейного ОЛЛ или с персистенцией МОБ ($\geq 1 \times 10^4$) МОБ-негативный статус был зафиксирован у 16 (80 %) из 20 пациентов, безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 61 % при медиане наблюдения 33 месяца. После завершения терапии блинатумомабом девяти пациентам была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и БРВ составила 65 %. Полученные результаты позволили расширить спектр показаний к использованию препарата у детей и взрослых.

Предполагается, что наличие МОБ после стандартной полихимиотерапии отражает химиорезистентность лейкоза: в немецкой многоцентровой исследовательской группе по изучению ОЛЛ у взрослых (GMALL) полный ответ был достигнут у 89 % пациентов с В-линейным ОЛЛ. Однако через 16 недель после начала терапии уровень МОБ-негативных ремиссий составил 66 %. БРВ в течение 5 лет была существенно выше у достигших МОБ-негативной ремиссии по сравнению с пациентами с персистирующей МОБ. Стратификация больных на основе МОБ может позволить сделать более избирательную интенсификацию лечения для пациентов с измеримым остаточным заболеванием и, возможно, снизить интенсивность лечения пациентов с полным молекулярным ответом.

Высокая эффективность и безопасность блинатумомаба также были отмечены в детской когорте больных, по данным исследования группы BFM. Хорошие результаты применения блинатумомаба у пациентов различных возрастных групп с рецидивирующим и рефрактерным ОЛЛ позволили включить его в терапию первой линии пациентов с ОЛЛ. Так, Children Oncology Group инициировано рандомизированное исследование с включением блинатумомаба в схему стандартной химиотерапии у пациентов с ОЛЛ стандартной группы риска (AALL1721). Блинатумомаб зарегистрирован в РФ в качестве монотерапии для лечения Ph-негативного, CD19-позитивного рецидивирующего и (или) рефрактерного ОЛЛ

у взрослых и успешно применяется на базе как федеральных, так и региональных клиник.

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ

Блинатумомаб представляет собой биспецифический активатор Т-клеток и является антителом-конструктором, которое селективно связывается с антигеном CD19, экспрессирующимся на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессирующимся на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб — первая молекула БсАТ, которая была протестирована в клинических испытаниях и FDA для рецидивирующих и рефрактерных В-линейных ОЛЛ. Целевым антигеном для блинатумомаба является CD19 — поверхностный рецептор, экспрессируемый в процессе В-клеточной дифференцировки от про-В-клеток до дифференцированных плазматических клеток. Аналогично экспрессия CD19 характерна для злокачественных аналогов большинства В-линейных лейкозов и лимфом.

Блинатумомаб активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора с CD19 на доброкачественных и злокачественных В-клетках. Гранулы, содержащие фермент гранзим, а также специфический белок перфорин, связываются с мембраной Т-клеток, оказывая цитотоксическое действие. Высвобожденный перфорин в присутствии внеклеточного кальция образует каналы, облегчающие внедрение в мембрану опухолевой клетки. Эти каналы служат для проникновения ферментов — гранзимов и ответственны за высвобождение содержимого цитозоля, что приводит к лизису CD19⁺ клеток-мишеней.

Преимущество блинатумомаба состоит в том, что его цитотоксический эффект не зависит ни от специфичности Т-клеточных рецепторов, ни от наличия молекул первого класса основного комплекса гистосовместимости на поверхности антиген-презентирующих клеток, что делает его использование особенно актуальным у пациентов с различными этапами нарушения дифференцировки В-клеток (от В-линейных предшественников до более зрелых форм).

Препараты БсАТ доступны на международном и российском рынках. В настоящее время обеспечение блинатумомабом происходит по программе ВМП (отдельные объемы для детей и взрослых). Однако обеспечение вновь разрабатываемыми препаратами — это зона ответственности благотворительных организаций или программ клинической апробации.

ОСОБЫЙ СЛУЧАЙ

В ряде случаев в целях получения МОБ-негативного статуса при В-линейном ОЛЛ может использоваться инотузумаб озогамидин (ИНО), который является конъюгатом моноклонального антитела IgG4 с полусинтетическим цитотоксическим

Андрей Владимирович Мазурин: «Спешите делать добро!»



Исполнилось 100 лет со дня рождения д.м.н., профессора, члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР и Российской академии медицинских наук, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки, ветерана Великой Отечественной войны и нашего учителя — А.В. Мазурина (1923–2001).



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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



Павел
Александрович
ЖАРКОВ

Д.м.н., руководитель отдела гемостаза
ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, Москва

Андрей Владимирович Мазурин родился 6 октября 1923 года в г. Орехово-Зуево Московской губернии. Его отец, Владимир Андреевич Мазурин (1888–1945), до 1924 года работал токарем и одновременно учился на рабочем факультете Московского института инженеров путей сообщения. Затем поступил на факультет механики Московского высшего технического училища, который окончил в 1930 году. В 1931 году Владимир Андреевич Мазурин в качестве представителя «Амторга» был командирован в США, где прошел стажировку на автомобильных и авиапромышленных заводах Генри Форда. После возвращения в Советский Союз В.А. Мазурин работал инженером на различных заводах страны.

Мать, Надежда Яковлевна Мазурина (урожденная Козлова) (1892–1967), родилась в крестьянской семье в селе Гусь-Завод (ныне — Гусь-Железный) Владимирской губернии. После смерти отца вместе с семьей она переехала в село Крутое, затем ставшее частью Орехова-Зуева. В 1916 году Надежда Яковлевна с золотой медалью окончила Орехово-Зуевскую частную женскую гимназию Белавина и получила свидетельство домашней наставницы. Затем до 1918 года она училась на математическом отделении Московских высших женских курсов. Примечательно, что именно на этих курсах впоследствии было организовано медицинское отделение, из которого вырос 2-й Московский медицинский институт, где затем учился и работал А.В. Мазурин. До пенсии Надежда Яковлевна преподавала в школах Орехова-Зуева.

С 1930 года Андрей Мазурин учился в школе № 1 г. Орехово-Зуево, которую окончил с отличием в самый канун Великой Отечественной войны — 19 июня 1941 года. После начала войны он был призван в Красную Армию и направлен на учебу в Военно-медицинскую акаде-

мию (ВМА) имени С.М. Кирова в Ленинград. Вместе с академией Андрей Владимирович защищал город в тяжелое время блокады, за что был награжден медалью «За оборону Ленинграда». В октябре 1942 года ВМА была эвакуирована в Самарканд, где А.В. Мазурин окончил первый курс, а после этого в связи с реорганизацией учебного заведения был переведен в Харьковское военно-медицинское училище, которое тоже находилось в эвакуации — в Ашхабаде.

Училище Андрей Владимирович окончил с отличием в июне 1943 года и был направлен для прохождения службы в 19-й гвардейский полк 8-й гвардейской Боевой Красной Знамени стрелковой дивизии имени генерал-майора И.В. Панфилова в качестве старшего военного фельдшера. Воевал на Северо-Западном фронте. Затем, после организации новой 325-й Краснознаменной Двинской стрелковой дивизии, был назначен командиром медико-санитарного взвода пехотного батальона 117-го стрелкового полка, в составе которого служил до окончания Великой Отечественной войны. За образцовое выполнение заданий командования гвардии старший лейтенант медицинской службы Мазурин награжден медалью «За отвагу» (1944), орденами «Красной звезды» (1944) и «Отечественной войны II степени» (1945), медалями «За взятие Кенигсберга» и «За победу над фашистской Германией» (1945).

ОТ СТУДЕНТА ДО ЧЛЕН-КОРРА

После демобилизации весной 1946 года А.В. Мазурин поступил на второй курс педиатрического факультета 2-го Московского государственного медицинского института имени И.В. Сталина (в 1966 году переименованного во 2-й МОЛГМИ имени Н.И. Пирогова). С этим институтом Андрей Владимирович и связал свою дальнейшую жизнь. Здесь он работал и встретил свою любовь — Мюду Ивановну Мартынову (1925–2002), с которой вступил в брак 19 февраля 1949 года. После окончания вуза А.В. Мазурин продолжил обучение в аспирантуре на кафедре пропедевтики детских болезней под руководством профессора Виктора Алексеевича Власова (1886–1970). После окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации на тему «К вопросу о значении определения протромбина в крови в клинике эпидемического гепатита (болезни Боткина) у детей» в 1953 году Андрей Владимирович был избран ассистентом, а через 6 лет — доцентом кафедры.

В 1960–1961 годах А.В. Мазурин работал во Вьетнаме советником министра здравоохранения, занимаясь вместе с женой организацией здравоохранения этой республики. Супруги также вели большую лечебную работу и преподавали в Ханойском медицинском институте. В этот период, кроме ряда статей, посвященных вопросам организации здравоохранения Вьетнама, доктором Мазуриным был

написан учебник «Лекции по педиатрии» в двух томах, изданный в 1961–1962 годах. За успехи, достигнутые на этом участке работы, Андрей Владимирович был награжден правительством Вьетнама орденом «Герой труда» и медалью Дружбы. Материалы, накопленные во время работы во Вьетнаме, стали основой монографии «Столбняк у детей» (1964), написанной А.В. Мазуриным совместно с доктором Нгуен Фук Нги, — первой в СССР, посвященной этому заболеванию. Также по результатам поездки А.В. Мазурин подготовил главы «Столбняк», «Амебиаз у детей» и «Лихорадка Денге» в руководство по педиатрии и главу в руководство по инфекционным заболеваниям у детей.

В 1967 году А.В. Мазурин защитил докторскую диссертацию на тему «Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) у детей» и был избран заведующим кафедрой пропедевтики детских болезней 2-го МОЛГМИ имени Н.И. Пирогова, которую возглавлял до 1989 года. Затем работал в должности профессора кафедры, а в 1999 году был избран почетным заведующим кафедрой.

НАУЧНАЯ РАБОТА

Научно-исследовательская работа А.В. Мазурина была посвящена ряду актуальных проблем педиатрии. Он автор 335 научных работ, трех авторских свидетельств (1983, 1988, 1999). Под его руководством и научным консультированием защищены 20 докторских и 73 кандидатских диссертации. В годы работы под руководством В.А. Власова основная часть исследований А.В. Мазурина касалась клинических особенностей течения болезни Боткина и функциональных методов исследования печени у детей при этой патологии. Как отмечалось выше, на данную тему А.В. Мазурин написал кандидатскую диссертацию, где были детально изучены начальные проявления эпидемического гепатита у детей, что значительно улучшило своевременную диагностику этого тяжелого заболевания. Результаты многолетних исследований геморрагических диатезов легли в основу докторской диссертации А.В. Мазурина «Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) у детей» (1967), затем им была написана монография на ту же тему (1971). Владение передовыми экспериментальными методиками позволило А.В. Мазурину провести сложную, но очень интересную научную работу по изучению влияния радиоактивных изотопов на растущий организм.

В 1967 году кафедра пропедевтики детских болезней 2-го МОЛГМИ, которая до этого располагалась в Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 13 имени Н.Ф. Филатова и в стенах НИИ педиатрии на Ломоносовском проспекте, переехала в ДГКБ № 3 в Измайлово. Почти на полвека (с 1967 по 2015 год) детская больница № 3 (впоследствии Измайловская ДГКБ) стала клинической базой

кафедры, ее родным домом, а коллектив клиники — побратимом кафедрального коллектива. В Измайловской ДГКБ кафедра под руководством Андрея Владимировича работала совместно с талантливыми организаторами детского здравоохранения — главными врачами к.м.н. В.Б. Шифриным (руководил больницей в 1965–1985 годах) и к.м.н. В.И. Садовниковым (возглавлял клинику в 1985–1998 годах).

Под руководством А.В. Мазурина и при его активном участии на новой клинической базе было продолжено изучение патологии печени и геморрагических заболеваний, гемофилии и нейтропении у детей, а также велись исследования патологий сердца у детей и роли аллергии в патогенезе заболеваний. По результатам работы были опубликованы монографии «Значение аллергии в генезе и течении геморрагических диатезов у детей» (1969), «Геморрагические диатезы» (1975), «Болезни печени и желчевыводящих путей у детей» (1981); разделы «Состояние сердечно-сосудистой системы при болезнях крови» и «Опухоли сердца» в «Руководстве по кардиологии детского возраста» (1969); «Справочник по детской диететике» (1977).

Активно занимаясь вопросами детской гематологии, А.В. Мазурин инициировал создание на базе ДГКБ № 3 Детского гематологического центра (1978), в котором ежегодно регистрировалось более 8 тысяч обращений. В нем до сих пор (но уже на базе Морозовской ДГКБ) наблюдаются и лечатся дети с заболеваниями крови. С 1967 по 1989 год заведовал кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ имени Н.И. Пирогова. В 1991 году А.В. Мазурин не только поддержал создание НИИ детской гематологии (ныне ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»), но и возглавил отдел расстройств гемостаза у детей, организовав клиническую и лабораторную службу гемостаза в учреждении, в котором проработал в течение 10 лет (1991–2001)

А.В. Мазурин является основоположником отечественной школы детской гастроэнтерологии. По его инициативе на базе 3-й ДГКБ в 1971 году было создано первое детское гастроэнтерологическое отделение на 66 коек и в 1975 году — Московский городской гастроэнтерологический и эндоскопический центры. Исключительное диагностическое значение имело внедрение в клиническую практику новых методов исследования, таких как эзофагогастродуоденоскопия, планомерное использование которой в ДГКБ № 3 началось с 1973–1974 годов. Благодаря новым диагностическим подходам у детей была выявлена высокая частота морфофункциональных изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного

ДЕТСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

Иммунотерапия острых лейкозов в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

« Окончание, начало на стр. 10

N-ацетил-гамма-калихеамицином. Препарат эффективен при В-ОЛЛ, несущих антиген CD22, широко экспрессирующийся на бластных клетках и быстро интернализирующийся при связывании АТ, что делает его отличной мишенью для иммунотаргетной терапии. Конъюгат «антитело — лекарственное средство» быстро поступает в клетку, причем последующее внутриклеточное высвобождение неконъюгированного калихеамицина приводит к апоптозу посредством его связывания и расщепления двухцепочечных ДНК.

Преимущество ИНО в том, что его эффективность не зависит от клеточного цикла и не обладает потенциалом цитотоксичности по отношению к быстро пролиферирующим клеткам. Помимо хороших результатов в достижении ремиссии, применение ИНО сопряжено с развитием ряда тяжелых осложнений в виде лекарственного повреждения печени и развития

синдрома синусоидальной обструкции. Учитывая отсутствие экспрессии CD22 в гепатоцитах, было высказано предположение, что повреждение печени является вторичным по отношению к удалению метаболитов калихеамицина гепатоцитами и последующей экскреции с желчью, что может подвергнуть клетки печени токсическому поражению.

Более того, поглощение калихеамицина эндотелиальными клетками может определять клеточную токсичность, связанную с агрегацией тромбоцитов в синусоидах печени, вызывая их обструкцию. Однако сейчас есть препараты с доказанной эффективностью в профилактике и лечении эндотелиальных осложнений при использовании ИНО. Так, для борьбы с эндотелиальными повреждениями в мировой практике широко используются препараты урсодезоксихолевой кислоты и дефибротид. Несмотря

на достаточно большой опыт применения препарата ИНО у взрослых, сведений о его безопасности и эффективности в педиатрической практике недостаточно. Накопление опыта применения данного препарата, в том числе для прогнозирования и лечения токсических осложнений, позволит улучшить результаты терапии В-клеточного ОЛЛ у детей. Решение о применении ИНО в качестве бридж-терапии должно быть основано на строго индивидуальных показаниях.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С января 2021 по второй квартал 2023 года в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина 53 педиатрическим пациентам с острыми лейкозами из В-клеток проводилась алло-ТГСК. При этом 13 больных перед этапом ТГСК прошли иммунотерапию: девять детей получили от 1 до 2 курсов препарата блинатумомаб, двое — ИНО, еще двум пациентам проведены последовательные курсы обоих указанных препаратов. Все пациенты достигли МОБ-негативного статуса перед ТГСК. У четырех больных развились токсические осложнения после иммунотерапии: у одного — неврологическая

симптоматика при первом курсе блинатумомаба; у трех — синдром синусоидальной обструкции. Для его лечения применялись высокие дозы урсодезоксихолевой кислоты и дефибротид в дозе 25 мг/кг в сутки на протяжении 14–21 дня. Живы без признаков рецидива на текущий момент восемь пациентов. Четверо погибли на поздних сроках после ТГСК: двое из-за рецидива ОЛЛ и еще двое — в связи с инфекционными осложнениями.

Таким образом, изучение лейкозогенеза на иммунобиологическом уровне позволило определить важные терапевтические мишени для действия нового класса лекарственных препаратов — БсАТ. Они дали возможность получить МОБ-негативный статус у больных, у которых стандартная (в том числе высокоинтенсивная) химиотерапия была неэффективной. Дополнительным преимуществом блинатумомаба и ИНО является приемлемый профиль токсичности. Зарубежные и отечественные данные об эффективности БсАТ свидетельствуют о больших терапевтических возможностях этих инновационных препаратов. 🌟

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Андрей Владимирович Мазурин: «Спешите делать добро!» К 100-летию со дня рождения

« Окончание, начало на стр. 11

тракта (более 70 % всех неинфекционных заболеваний органов пищеварения), что привело к переосмыслению структуры болезней органов пищеварения у детей. Также благодаря этим исследованиям в номенклатуру детских гастроэнтерологических заболеваний были включены гастрит, гастродуоденит и язвенная болезнь, которые считались до этого крайне редкими в детском возрасте.

Научные исследования, проведенные коллективом кафедры под руководством А.В. Мазурина, нашли отражение во множестве диссертационных работ и в итоге привели к подготовке и изданию основополагающих трудов «Болезни органов пищеварения у детей. Руководство для врачей» (1984) и «Метеопатология у детей» (1990). Были разработаны критерии диагностики и первые стандарты лечения детских гастроэнтерологических заболеваний, определены перспективы дальнейшего изучения проблем этого направления педиатрии.

В 1986 году за разработку и внедрение в педиатрическую практику эндоскопических методов исследования у детей А.В. Мазурину была присуждена Государственная премия в области науки. В том же году на 55-й сессии общего собрания Академии медицинских наук СССР Андрей Владимирович Мазурин был избран

членом-корреспондентом академии, а в 1987 году — награжден орденом «Знак почета».

ВО ГЛАВЕ КАФЕДРЫ

Еще трудясь на кафедре под руководством профессора В.А. Власова, Андрей Владимирович приобрел значительный опыт педагогической и методической работы. Вместе с сотрудниками кафедры он участвовал в разработке учебно-методических пособий и рабочих программ обучения студентов медицинских вузов. Как председатель комиссии при методическом кабинете Министерства здравоохранения СССР Андрей Владимирович вел активную работу по совершенствованию преподавания на педиатрических факультетах медицинских институтов страны.

Возглавив кафедру, А.В. Мазурин продолжил совершенствование преподавания дисциплины «пропедевтика детских болезней». Под его руководством были разработаны программы по дисциплинам «пропедевтика детских болезней» (1971) и «общий уход за ребенком» (1986), по производственной практике для студентов педиатрических факультетов страны, подготовлены 12 учебных пособий по методике исследования и питания детей. Совместно с профессором И.М. Воронцовым написан учебник «Пропедевтика детских болезней» (1986, 1999, 2009); в соавторстве с А.М. Запрудновым

и К.И. Григорьевым — учебник «Общий уход за детьми» (1989, 1994, 1998).

Талантливый педагог и наставник, Андрей Владимирович Мазурин вырастил плеяду замечательных детских врачей, которые прославляли отечественное здравоохранение ранее и славно трудятся в настоящее время на благо Родины. Среди них — доктора медицинских наук В.А. Агейкин, К.И. Григорьев, А.М. Запруднов, И.Г. Михеева, А.Б. Моисеев, С.С. Постников, А.Б. Сафонов, В.А. Филин, А.И. Хавкин, Л.Н. Цветкова, П.Л. Щербаков, Л.Н. Якунина и др.; кандидаты медицинских наук Е.С. Апетова, Е.Е. Вартапетова, Т.Г. Верещагина, С.С. Галаева, В.В. Еремеев, И.В. Казанский, О.Б. Кольбе, Л.Е. Ларина, Л.В. Островская, Т.Г. Плахута, В.С. Салмова, С.Г. Семин, А.Л. Соловьева, В.Н. Спиридонова, Р.М. Шакирзянова, П.М. Цветков, И.Н. Цымбал и др.

В 1991 году А.В. Мазурин и его ученики Л.Н. Якунина и Т.Г. Плахута стали организаторами клинко-лабораторной службы гемостаза и клиники наследственных коагулопатий НИИ детской гематологии (ныне — ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»). Он оставался с нами до конца жизни, в течение последующих 10 лет, возрастив учеников, сумевших создать референс-службу гемостаза и экспертную службу коагулопатий в стране.

А.В. Мазурин вел большую общественную работу, был депутатом Совета депутатов трудящихся Ленинского района Москвы, председателем методической комиссии и членом комитета по новой медицинской технике при Министерстве здраво-

охранения СССР. Профессор А.В. Мазурин был почетным членом Боливийского и Болгарского обществ детских врачей, членом Нью-Йоркской академии наук, заместителем и председателем правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ детских врачей, заместителем главного редактора журнала «Вопросы материнства и детства», членом редколлегии журнала «Педиатрия», многие годы являлся бессменным председателем Всероссийской проблемной комиссии по детской гастроэнтерологии.

В память о профессоре А.В. Мазурине в ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» регулярно проводятся Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых имени Романа Осиповича Лунца и Андрея Владимировича Мазурина «Лунц-Мазуринские чтения» и Всероссийская научно-практическая студенческая конференция «Мазуринские чтения».

В год 115-летия РНИМУ имени Н.И. Пирогова и 90-летия кафедры пропедевтики детских болезней за выдающиеся заслуги перед отечественным и столичным здравоохранением постановлением правительства Москвы от 1 июня 2021 года № 730-ПП площади в столице, образованной пересечением Большого Купавенского проезда, 15-й Парковой улицы и Измайловского проспекта, присвоено имя Андрея Владимировича Мазурина.

Память о великольном детском враче, наставнике и нашем Учителе — Андрее Владимировиче Мазурине — живет и всегда будет жить в наших сердцах! 🌟



Бесплатная подписка на газету

<http://abvpress.ru/registration>

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

8 (33) 2023
Дата выпуска номера: 20 ноября 2023 г.

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: С.А. Агафонова

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева

Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова
Корректор: А.С. Савельев

Директор по рекламе: А.Г. Прилепская
Руководитель проекта: О.А. Строковская

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

E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород,
Окский съезд, 2, корп. 1
Заказ № 233233.

Общий тираж 10 000 экз.



УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор:
Леонид Маркович Наумов

Редакционная группа:
Чл.-корр. РАН, профессор А.Ю. Разумовский
Д.м.н., профессор Д.Ю. Выборнов
Д.м.н., профессор Н.В. Матинян
Д.м.н., профессор Т.Л. Ушакова