

Онкологическая
настороженность
3

Фатальные
синдромы
4

Случай
из практики
5

Быстрое
лечение
6

КОНТРОЛЬ
КРОВОТЕЧЕНИЙ
С РОЖДЕНИЯ
ПРИ ГЕМОФИЛИИ
стр. 8

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 4 (29) 2023



ОТ РЕДАКЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

Иммунотерапия в наши дни стала стандартным методом лечения онкологических заболеваний. Ингибиторы иммунных контрольных точек, таких как цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) и программируемый белок гибели клеток 1/запрограммированный лиганд гибели клеток 1 (PD-1/PD-L1), уже интегрированы в стандартные схемы лечения прогрессирующей меланомы, рефрактерной лимфомы Ходжкина, уrogenитального рака, рака желудка, почек, молочной железы и, что очень важно, микросателлитной нестабильности, предшествующей онкогенезу. Иммунотерапия онкозаболеваний получила новое развитие в 2017 году, когда FDA одобрило CAR-T-терапию (Kymriah) больных В-клеточным лимфобластным лейкозом, а в 2018 году — В-клеточной лимфомой. Позже появились Yescarta и другие средства иммунотерапии, проводилось множество госпитальных разработок и клинических испытаний, связанных с терапией гемопоэтических и солидных новообразований.

Сегодня в мире ведется более 1300 активных клеточных исследований, больше половины из них касаются рецепторов Т-клетки. А в линейке В-клеточных опухолей вплоть до множественной миеломы более половины работ связаны с рецепторами химерного антигена (CAR). Стоимость децентрализованных моделей персонализированной подготовки аутологичных клеточных продуктов отличается от произведенных промышленным путем в 5–7 раз. Разработка иммунотерапии Т-клеточных опухолей и солидных новообразований имеет хорошие перспективы, в том числе при остром миелоидном лейкозе и метастатической меланоме. Расширение адаптивной клеточной терапии проводится также за счет других эффекторов, таких как НК-клетки и миелоидные клетки в форме CAR-макрофагов.

Таргетная терапия BRAF-позитивных глиом низкой злокачественности на фоне нежелательных явлений

В статье представлен успешный опыт применения таргетной терапии у детей с BRAF-позитивными глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ), несмотря на развитие нежелательных явлений (НЯ) на фоне проводимого лечения.



Екатерина
Александровна
САЛЬНИКОВА

К.м.н., с.н.с. отдела оптимизации терапии опухолей ЦНС, зам. заведующего стационаром кратковременного лечения, детский онколог
ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



Людмила
Ивановна
ПАПУША

К.м.н., зав. отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В основе патогенеза ГНСЗ лежит активация сигнального пути MAPK. Ее причиной во многих случаях служит мутация BRAF V600E — универсальный драйвер многих злокачественных новообразований (ЗНО), включая кожную меланому и колоректальный рак. При локализации опухоли в срединных структурах (ствол головного мозга, таламусы, хиазмально-селлярная область) данная мутация встречается с частотой до 30 %. Это фактор неблагоприятного прогноза, определяющий плохой ответ на стандартные режимы химиолучевой терапии, а также риск трансформации ГНСЗ в глиомы высокой степени злокачественности.

Использование таргетной терапии (BRAF ± MEK-ингибиторы) считается эффективной опцией у пациентов с данной мутацией. Частота объективных ответов на таргетную терапию больных с BRAF-позитивными ГНСЗ составляет 80 %, а на стандартную химиотерапию — лишь 28 %.

Развитие НЯ в ряде случаев диктует необходимость модификации таргетной терапии (снижения дозы либо полной отмены препаратов), что может негативно отразиться на ответе на лечение. Спектр НЯ на фоне применения таргетных препаратов довольно широк. Одна из наиболее частых реакций (более 10 %) — развитие лихорадки. Это не только требует модификации специфического лечения, но и негативно сказывается на качестве жизни пациентов. При использовании ряда молекулярно-направленных препаратов описана выраженная прибавка массы тела, что также иногда требует модификации проводимой терапии на основании критериев STCAE.

ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ

Случай 1. У девочки (9 лет 11 месяцев) заболевание манифестировало судорожным синдромом. Во время МРТ визуализирована опухоль правой височной доли головного мозга. Выполнено тотальное удаление опухоли. Гистологически верифицирована плеоморфная ксантоастро-

гические приступы. Контрольная МРТ выявила диссеминацию опухолевого процесса в головном мозге, кистоподобные новообразования в шейном отделе спинного мозга, окклюзионную гидроцефалию. Опухолевые образования в области водопровода мозга частично удалили с одновременным устранением окклюзии ликворных путей. Гистологическое заключение: «Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома, WHO grade 1, BRAF V600E-позитивная».

В течение 19 месяцев после повторной операции проводилось динамическое наблюдение, в ходе которого выявлено прогрессирование заболевания (рост опухоли в области парагиппокампальной извилины справа и латеральной поверхности правой ножки мозга, увеличение объема патологического накопления контрастного вещества по оболочкам мозга).

Была инициирована комбинированная таргетная терапия (траметиниб и дabraфениб). На ее ранних сроках отмечались

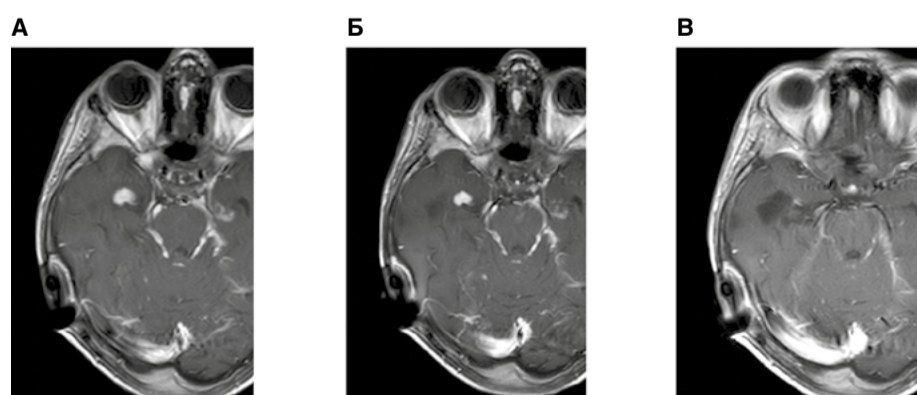


Рисунок 1. А — МРТ до таргетной терапии. Б — МРТ через 8 недель после начала таргетной терапии. В — МРТ через 20 месяцев после начала таргетной терапии

цитома. Специфическая терапия не проводилась, только противосудорожная.

Через 4 года 8 месяцев после удаления опухоли у девочки участились эпилеп-

плохо контролируемая лихорадка до 40 °С, судороги, выраженная и стойкая гипонатриемия, в связи с чем таргетная терапия была временно приостановлена

Окончание на стр. 2 ►

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Таргетная терапия BRAF-позитивных глиом низкой злокачественности на фоне нежелательных явлений

« Окончание, начало на стр. 1

(на 7 дней). При обследовании данных за инфекционный процесс нет. Назначено сопроводительное лечение: инфузионная терапия, антипиретики, кратковременный курс глюкокортикостероидов (ГКС), коррекция гипонатриемии с положительной динамикой.

В связи с тяжелой переносимостью комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов и с учетом данных литературы принято решение о назначении BRAF-ингибитора (дабрафениб) в монорежиме. Переносимость терапии дабрафенибом удовлетворительная, повторных эпизодов гипертермии не отмечалось. По данным МРТ в динамике, на фоне таргетной терапии зафиксирован частичный ответ (рис. 1). На сегодня лечение дабрафенибом продолжается 26 месяцев. Ответ на него сохраняется.

Случай 2. У девочки (7 лет 3 месяца) появились жалобы на снижение зрения, при осмотре глазного дна выявлены застойные полнокровные сосуды. При МРТ визуализируется объемное кистозно-солидное образование передней и средней черепной ямки с распространением на хиазмальную область и третий желудочек.

По месту жительства проводилась химиотерапия по схеме винкристин/карбоплатин (9 недель) со стабилизацией заболевания, после чего опухоль частично удалили. Гистологическое заключение: астроцитомы, WHO grade 1. В последующем специфического лечения не проводилось, ребенок находился под наблюдением невролога, офтальмолога и педиатра, визуализацию в динамике выполняли нерегулярно.

В 13 лет 4 месяца появилась отрицательная динамика в виде дальнейшего снижения зрения, прибавки массы тела, появления слабости и головной боли. После референса гистологического исследования и проведения молекулярно-генетического исследования ткани опухоли в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммуно-

логии верифицирован диагноз «пилоидная астроцитомы, WHO grade 1, BRAF V600E — позитивная». По данным МРТ определялось опухолевое образование в хиазмально-селлярной области и передне-базальных отделах лобных долей, больше слева, объемом 24 см³, нарастали симптомы гидроцефалии.

По экстренным показаниям в связи с отрицательной динамикой в неврологическом статусе была выполнена вентрикулоперитонестомия (ВПС) слева. Через 3 недели после ВПС инициирована специфическая терапия MEK-ингибитором (траметиниб) и BRAF-ингибитором (дабрафениб). Через 3 недели таргетной терапии температура тела стала подниматься до фебрильных значений, сопровождаясь ознобом, но без гемодинамических нарушений, с нарастанием С-реактивного белка (СРБ) максимально до 192 мг/л (норма: 0–5).

Проводилась комбинированная противомикробная терапия: цефепим с последующей заменой на меронем, ванкомицин, флуконазол. Проведено дообследование (мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа и органов грудной клетки, Эхо-КГ, посев ликвора, микробиологическое исследование мазков со слизистых, анализ кала на условно-патогенную флору и возбудителей острых кишечных инфекций), инфекционных очагов не обнаружено. Лихорадку с повышением СРБ расценили как НЯ на фоне молекулярно-направленной терапии, в связи с чем она была прервана на 5 дней, после чего прием дабрафениба возобновили в монорежиме, а еще через 5 дней пациентке снова подключили траметиниб.

После возобновления терапии НЯ не отмечалось. Таргетное лечение продолжается уже 12 недель, и на его фоне (по данным МРТ) заболевание стабилизировалось. Из НЯ в последующем отмечалась кожная токсичность I степени (сыпь), не требующая модификации доз препаратов.

Случай 3. У 11-летней девочки появились жалобы на головокружение, рвоту, шаткость походки. По результатам МРТ обнаружена опухоль продолговатого мозга с четкими контурами, распространяющаяся на левую среднюю и нижнюю ножки мозжечка. Гистологическое исследование биоптата опухоли выявило пилоидную астроцитому, WHO grade 1, а молекулярно-генетическое — мутацию BRAF V600E. Начата специфическая терапия по протоколу SIOP LGG 2004 — комбинация «карбоплатин + винкристин». Контрольная МРТ через 8 недель терапии подтвердила стабилизацию заболевания, но у пациентки отмечалась отрицательная динамика в неврологическом статусе — появление бульбарной симптоматики (поперхивание жидкой пищей, стойкая навязчивая икота). Учитывая клиническую прогрессию заболевания, наличие в ткани опухоли мутации

с развитием НЯ таргетную терапию отменили, назначили строгую диету и повысили уровень физической нагрузки с положительным эффектом. Через 21 день лечение возобновили в полном объеме. Сейчас его длительность составляет 35 месяцев, данных за прогрессию заболевания нет. По данным МРТ сохраняется большой частичный ответ (рис. 2).

ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ

Назначение таргетной терапии BRAF-ингибиторами возможно только при наличии в ткани опухоли выявленной мутации BRAF V600E вне зависимости от локализации ЗНО, возраста пациентов и предшествующего лечения. Накопленный в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева опыт позволяет рассматривать назначение ингибиторов в качестве первой линии тера-

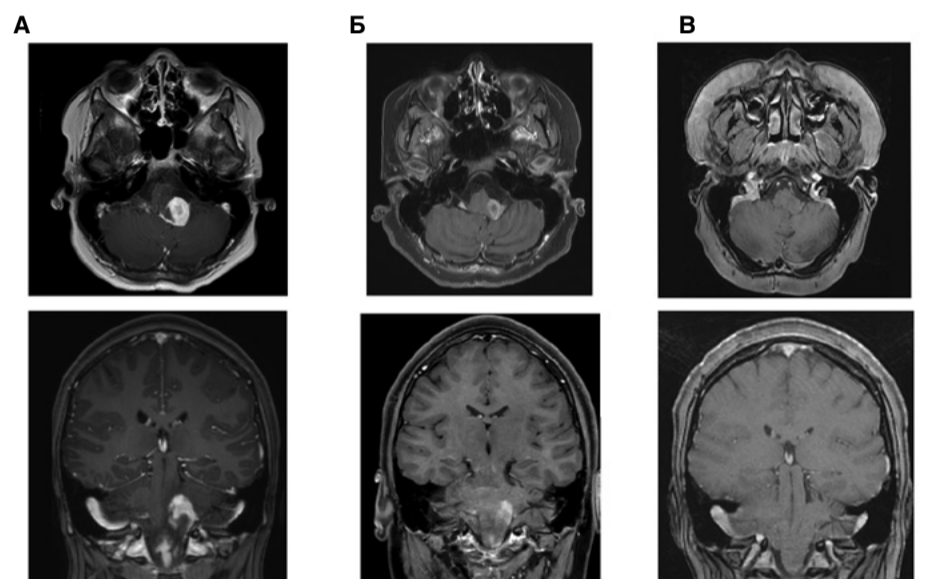


Рисунок 2. А — МРТ до таргетной терапии. Б — МРТ через 8 недель после начала таргетной терапии. Сокращение объема опухоли на 59 %. В — МРТ на длительных сроках таргетной терапии. Сокращение объема опухоли на 89 %

BRAF V600E, была назначена комбинированная таргетная терапия (дабрафениб + траметиниб).

Контрольная МРТ через 8 недель терапии выявила сокращение размеров опухоли на 59 % (частичный ответ), а через 16 недель — на 89 % по сравнению с начальным исследованием. Произошло также купирование бульбарной симптоматики и атактического синдрома. Из НЯ отмечались выраженная прибавка веса и нарушение толерантности к глюкозе. В связи

с развитием НЯ таргетную терапию отменили, назначили строгую диету и повысили уровень физической нагрузки с положительным эффектом. Через 21 день лечение возобновили в полном объеме. Сейчас его длительность составляет 35 месяцев, данных за прогрессию заболевания нет. По данным МРТ сохраняется большой частичный ответ (рис. 2).

АБВ
ПРЕСС

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ГАЗЕТЫ

ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня

Онкология Сегодня

ОНКОУРОЛОГИЯ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Российский Биотерапевтический Журнал

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Акушерство и гинекология

Невро-мышечные БОЛЕЗНИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ

Тазовая хирургия и онкология

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

MD-ONCO

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИЦИСТ

СА



**Николай
Анатолевич
БОЛЬШАКОВ**

Руководитель группы онкоортопедии, ортопед-травматолог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Злокачественные опухоли костей

Злокачественные опухоли костей — редкое заболевание, лечением которого занимается междисциплинарная группа специалистов во главе с онкологом. Но о первых симптомах этой патологии должны знать врачи самых разных специальностей. В частности, нужно помнить о том, что объемный процесс может возникнуть в костях не только конечностей, но и черепа, а также в позвоночнике.

БОЛЬ КАК СИМПТОМ

Если опухоль костей черепа или позвонка довольно быстро дает о себе знать болевым синдромом, деформацией лица или неврологической симптоматикой, то опухоли костей таза долго могут расти бессимптомно. Данная нозология встречается с частотой примерно 5–10 случаев на 1 млн человек, при этом в 70–80 % случаев — у детей и подростков. К самым распространенным опухолям относятся остеосаркома и саркома Юинга, редко встречаются в педиатрической практике хондросаркома, адвантиннома и др.

Первичные опухоли костей у детей и подростков обычно локализуются близко к эпиметафизарным зонам длинных трубчатых костей. Чаще всего поражаются кости, образующие коленный сустав — дистальный метафиз бедренной кости и проксимальный метафиз большеберцовой кости, далее следуют проксимальный отдел бедра, плеча и дистальный отдел голени. Кости таза, черепа и позвоночник, а также ребра относятся к числу довольно редких локализаций.

При поражении костей конечностей первым симптомом неблагополучия бывает боль. Обычно анамнез следующий: ребенок играл в футбол, ударился, стало болеть, врач назначил рентгенографию и обнаружил опухоль. Таким образом, создается впечатление, что травма служит пусковым механизмом онкогенеза. Однако это не так, связь ложная. Дети и подростки — самая активная часть населения. В повседневной жизни они травмируются множество раз, но в большинстве случаев даже не помнят об этом, потому что боль проходит быстро. Но если кость поражена опухолью, то боль после травмы беспокоит долго.

Первым врачом, к которому обращаются родители в подобных случаях, оказывается педиатр, травматолог или детский хирург. И тут очень важно правильно собрать анамнез, в том числе выяснить продолжительность болевого синдрома. Если он длится больше недели и не стихает, это повод отправить ребенка на рентгенографию, которая в большинстве случаев и выявляет опухолевый процесс. Реже может потребоваться магнитно-резонансная или компьютерная томография (МРТ или КТ). Как среди родителей, так и среди врачей существует предубеждение, что рентгенография наносит вред здоровью ребенка. Нередко, собирая анамнез, мы слышим, что после физического осмотра (который может и не выявить болезнь) у ребенка диагностируют ушиб и назначают противовоспалительный гель и физиотерапию. Это серьезная ошибка! Ребенок не только страдает с невыявленной опухолью, но и начинает посещать сеансы физиотерапии, усиливающие кровоснабжение, благодаря чему опухоль может ускорить свой рост. По-

этому алгоритм тут следующий: тщательный сбор анамнеза, учитывающий адекватность травмы болевому синдрому и его продолжительность, затем физикальный осмотр, позволяющий определить опухоль пальпаторно, а далее рентгенография пораженной области.

РЕДКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

При поражении костей таза, к сожалению, опухоли способны длительное время развиваться бессимптомно. Первыми симптомами (хотя и очень редко) могут стать дизурия, боль в животе, неврологическая симптоматика (при локализации в крестце или близко к седалищному нерву). Но чаще всего жалобы появляются в тот момент, когда процесс подходит близко к тазобедренному суставу, из-за чего появляется болевой синдром. И даже в этом случае обнаружить опухоль непросто! Нозология для дифференциального диагноза немало — от ушиба до ревматоидного артрита. Если нет пальпируемого мягкотканого компонента, а рентгенография захватила только сустав и в область исследования не попали лонная и подвздошная кость, диагностировать злокачественное новообразование (ЗНО) крайне сложно. Именно поэтому объемные образования к моменту выявления, как правило, вырастают до больших размеров. Опухоли костей крайне редко локализуются в позвонках, в этом случае на первом этапе обычно появляется неврологическая симптоматика — от болевого синдрома до пареза конечностей. Первыми докторами, к которым обращаются такие пациенты, помимо педиатра, становятся невролог и нейрохирург. Очень редкой локализацией опухолей являются кости черепа, в том числе лицевой скелет. Клиническая картина зависит от конкретного места расположения ЗНО. Начальными его симптомами могут стать затруднение носового дыхания, боли в челюсти, нарушение прикуса, тризм, припухлость, деформация, ухудшение слуха, экзофтальм, головокружение, болевой синдром. Тогда родители ребенка обращаются за помощью к оториноларингологу или стоматологу. В дебюте заболевания также часто наблюдаются лихорадка до фебрильных цифр, слабость, повышенная утомляемость. Важно помнить, что самая распространенная маска ЗНО костей — остеомиелит, а провести дифференциальный диагноз между ними с помощью одной только рентгенографии довольно сложно. Необходима МРТ пораженной области с контрастом — самое чувствительное исследование для выявления опухолевого процесса.

КАК БЫТЬ ВРАЧУ

Итак, симптомы ЗНО неспецифичны. Каждый доктор в своей практике сталкивался с ними сотни раз при других нозологиях. Всех детей с ушибом колени на МРТ не отправишь, а выявленный при рентгенографии остеомиелит, как правило, им и является. Так как же быть? Какову

использовать тактику, чтобы не пропустить опухоль? Нельзя забывать об онкологической настороженности, ведь один пропущенный случай может стоить человеческой жизни.

Если симптомы ушиба длятся дольше обычного, а традиционное лечение в виде мазей и таблеток с нестероидными противовоспалительными средствами не помогает, ребенка необходимо направить на рентгенографию. О возможности ЗНО нужно помнить, если хотите назначить ребенку физиотерапию. Необходим тщательный физикальный осмотр, часто удается пропальпировать болезненный мягкотканый компонент опухоли. То же самое касается и других, более редких заболеваний. Если симптоматика длится дольше обычного, а классическое лечение не помогает, необходимо тщательнее обследовать ребенка и помнить о существовании ЗНО костей. Последние не имеют специфических онкомаркеров, которые определяются в крови. Только результаты объем-

ного исследования — МРТ или КТ — позволяют заподозрить опухоль. В этом случае необходимо сразу направить пациента к онкологу и далее — в специализированный стационар для проведения биопсии. Благодаря достижениям в химиотерапии более чем 90 % пациентов удается выполнить органосохраняющие операции — эндопротезирование или замещение дефектов костными аутотрансплантатами. В распоряжении хирургов имеются эндопротезы индивидуального изготовления, которые учитывают антропометрические данные каждого больного.

По мере роста ребенка такие конструкции удлиняются дистанционно или путем мини-операции. Но как для онколога, который проводит химиотерапию, так и для хирурга, который оперирует ребенка, крайне важно, чтобы тот попал к ним как можно скорее, на ранних этапах развития болезни. И здесь все зависит от врачей первичного звена, в первую очередь от педиатров. 🌟

Тепадина

тиотепа



Тепадина представляет собой алкилирующее соединение, воздействующее на поперечные связи ДНК, что подавляет репликацию ДНК и пролиферацию клеток¹.

Свойства препарата Тепадина:

- Противоопухолевое/Цитотоксическое
- Миелоаблативное
- Иммуносупрессивное
- Значительное проникновение в ЦНС
- Низкая экстрагематологическая токсичность
- Может назначаться детям и пожилым пациентам
- Широкий спектр показаний при гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях
- Сочетаемость с препаратами подготовительной терапии и/или тотальным облучением тела

Тепадина – оригинальный препарат тиотепа, одобренный в США и Европе, с более чем 20-летним опытом использования в качестве подготовительной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Тепадина. Торговое наименование: Тепадина. Группировочное наименование: Тиотепа. Фармако-терапевтическая группа: противоопухолевое средство – алкилирующее соединение. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: препарат Тепадина показан в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами: в качестве подготовительной терапии при гематологических заболеваниях у взрослых и детей перед аллогенной и аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с или без облучения всего организма; для лечения солидных опухолей у взрослых и детей в составе комплексной комбинированной терапии высокими дозами химиотерапевтических препаратов, поддерживающихся трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутривенно капельно. Продолжительность внутривенного вливания должна составлять 2–4 часа. Приготовленный раствор вводится в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер. Раствор должен вводиться пациентам с использованием системы для переливания растворов с диаметром фильтра 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Доза препарата зависит от возраста пациента, вида трансплантации, заболевания. Побочное действие. Очень часто: повышение предрасположенности к инфекции, сепсис, лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения, острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина», анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, изменение психического состояния, спутанное сознание, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия, конъюнктивит, нарушение слуха, отоксичность, шум в ушах, аритмия, лимфатический отек, артериальная гипертензия, идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение, тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, зитерит, колит, веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха, сыпь, зуд, алоpecia, боли в спине, миалгия, артралгия, геморрагический цистит; часто – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия. Регистрационный номер ЛП-001134. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Тепадина_MOD_RU_B1.0 03.05.2023. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тепадина.



Больше информации на сайте www.nanolek.ru

127055, Россия, г. Москва, ул. Бутырский Вал, дом 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. 1, ком. 23-37. Тел.: +7 (495) 648-26-87. www.nanolek.ru



ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Фатальные синдромы онкологической предрасположенности

У большинства пациентов возникновение злокачественного новообразования (ЗНО) — результат соматической мутации в клетке, своего рода невезение, случайная ошибка в процессе репликации ДНК. Для людей же с синдромами предрасположенности риск развития ЗНО настолько высок, что практически неизбежен.



Юлия Михайловна МАРЕЕВА

Детский онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



Мария Андреевна КУРНИКОВА

К.м.н., врач-генетик, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



Людмила Александровна ЯШКО

К.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



Анастасия Сергеевна САЛОМАТИНА

Детский онколог консультативного отделения, аспирант 1-го года обучения кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

с соматическим мозаицизмом или хромосомными аномалиями (различными анеуплоидиями — увеличением или уменьшением числа хромосом в генотипе), которые не являются унаследованными и не всегда могут передаваться от родителей детям.

Выявление СПО может стать трудной задачей для клинициста, однако существуют критерии (так называемые красные флажки), обнаружение которых должно стать поводом подумать о возможности СПО, а именно:

- синхронные/метахронные или билатеральные опухоли;
- близкородственный брак родителей пациента;
- онкологические заболевания в анамнезе у родственников ребенка первой линии родства, возникшие до 45 лет;
- онкологические заболевания в анамнезе как минимум у двух родственников пациента второй линии родства (относящиеся к одной семейной ветви родословной), возникшие до 45 лет;
- характерная для взрослых опухоль у ребенка;
- онкологические заболевания, связанные с врожденными дефектами;
- редкие опухоли.

Существует множество типов СПО, все они характеризуются различными опухолевыми проявлениями, пенетрантностью и, как следствие, разным прогнозом для жизни. В отдельную группу можно выделить особо агрессивные синдромы, которые отличаются высокой пенетрантностью и манифестацией в детском возрасте с появлением синхронных и метахронных мультиорганных злокачественных неоплазий, как правило, фатальных для пациента. Это отражено в их англоязычном определении как летальных синдромов (lethal syndromes). К таким агрессивным СПО относят синдром репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD), синдром Ли — Фраумени, или hTP53rc (наследственный синдром TP53-зависимых опухолей), семейный аденоматозный полипоз (САП).

CMMRD — один из редких фатальных аутосомно-рецессивных синдромов (в международных публикациях описано не более 200 клинических кейсов), причина которого — в возникновении биалельного патогенного варианта в одном из четырех генов системы репарации ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Потеря репаративной функции приводит к быстрому накоплению мутаций и развитию опухолей, которые отличаются высокой агрессивностью и демонстрируют гипермутантный фенотип, в связи с чем химиотерапевтические и лучевые методы лечения по большей части оказываются неэффективными. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета недавно показало обнадеживающие ответы при опухолях головного мозга

и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с CMMRD. Наиболее частые варианты в структуре данного синдрома — опухоли ЖКТ и центральной нервной системы (ЦНС), в частности глиома высокой степени злокачественности, а также онкогематологические заболевания. Облигатный признак CMMRD — пятна цвета кофе с молоком на коже. Такие же возникают при еще одном СПО — нейрофиброматозе 1 типа. Но отличающийся спектр опухолей и крайне отягощенный семейный онкологический анамнез при CMMRD делают данный синдром достаточно простым для распознавания.



Богини судьбы. Три Мойры. Иоганн Готфрид Шадов. Старая национальная галерея, Берлин, Германия

САП — еще один агрессивный аутосомно-доминантный синдром, ассоциированный с патогенным вариантом гена *APC* и характеризующийся наличием сотен и даже тысяч аденоматозных полипов толстой кишки с неизбежным развитием рака толстого кишечника в относительно молодом возрасте. Синдромы Гарднера, Турко и аттенуированный САП представляют собой фенотипический спектр САП с патогенным вариантом в гене *APC*. Особенность синдрома Гарднера состоит в кожных проявлениях в виде эпидермоидной кисты и фибромы Гарднера (предвестника десмоидного фиброматоза), которые могут возникать в раннем детстве. Это позволяет заподозрить данный синдром, провести молекулярно-генетическое обследование и установить диагноз до момента агрессивной манифестации заболевания.

Синдром Ли — Фраумени относится к редким СПО, возникающим в результате патогенного варианта в гене-онкосупрессоре *TP53*, так называемом страже генома, играющем разнообразные роли на разных уровнях регуляции, что приводит к широкому спектру возможных опухолевых проявлений. В отличие от CMMRD и САП при данном синдроме какие-либо фенотипические особенности отсутствуют, что делает его сложным для распознавания. Но спектр возникших опухолей и возможный онкологический семейный анамнез будут основанием для обследования пациента и его семьи. Наиболее характерны в структуре синдрома опухоли ЦНС (в частности хориоидкарцинома), аденокарцинома желудка, остеосаркома, рак молочной железы, саркомы мягких тканей, острые лейкозы. Реже могут быть диагностированы рак легкого, щитовидной железы, ЖКТ, меланома,

лимфома, герминогенно-клеточные опухоли. Все эти синдромы объединяет их агрессивное клиническое поведение с манифестацией в детском возрасте, что связано с плохим прогнозом для жизни.

РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА

Вполне возможно, что в ближайшем будущем в клиническую практику будет внедрено рутинное использование возможностей генной инженерии по редактированию генома. Уже сегодня технология CRISPR/Cas9 продемонстрировала перспективность в нескольких терапевтических направлениях: врожденный амавроз Лебера типа 10, серповидно-клеточная анемия и трансфузионно-зависимая β -талассемия. Это может послужить основой для разработки новых подходов к лечению соответствующих заболеваний и даст пациентам с СПО возможность полной курации. А пока мы располагаем данными о том, что единственно доказанный способ существенно улучшить общую выживаемость (ОВ) этой группы пациентов состоит в использовании специальных протоколов наблюдения и, при необходимости, в превентивном хирургическом лечении, что позволяет выявить асимптомную опухоль или вовсе предотвратить ее развитие, повысив шанс на курацию. Опубликованные данные показывают, что использование протоколов наблюдения пациентами с CMMRD и синдромом Ли — Фраумени способствует улучшению ОВ до 88–90 % по сравнению с 50–60 % в группе больных, не использовавших наблюдательную тактику.

Своевременная профилактическая колпроктэктомия в молодом возрасте до возникновения ЗНО толстого кишечника при САП позволяет полностью избавить пациента от риска возникновения рака данного органа как основной причины летальности при этом синдроме. Превентивная хирургическая тактика была популяризирована после того, как актриса Анджелина Джоли публично объявила о своем решении подвергнуться профилактической мастэктомии и овариоэктомии в связи с диагностированным синдромом предрасположенности к наследственным опухолям молочной железы и яичников, ассоциированным с патогенным вариантом гена *BRCA1*.

По мере накопления знаний и совершенствования технологий становится очевидным, что СПО в структуре детских ЗНО уже не столь редкое событие. У клиницистов, в частности у детских онкологов, есть шанс выявить таких детей по вовремя замеченным красным флажкам. Пока нет утвержденных международных стандартов наблюдения и лечения таких пациентов, но существуют отдельные флагманские научные группы, занимающиеся проблемой СПО. Обладая остороженностью и знаниями о фатальных синдромах, можно повлиять на течение заболевания и улучшить прогноз жизни пациента и его родственников. 🌱

С совершенствованием диагностических технологий число генов и соответственно синдромов предрасположенности постоянно растет. Их вклад в структуру онкологических заболеваний у детей оценивается на уровне 13–18 % и, вероятнее всего, это неокончательные данные.

В англоязычной научной литературе данное состояние именуют по-разному: cancer predisposition syndrome, familial cancer, hereditary cancer / tumor syndrome (синдром предрасположенности к раку, семейный рак, наследственный рак / опухолевый синдром). В РФ используется термин НОС — наследственные опухолевые синдромы. Мы предлагаем термин СПО (синдромы предрасположенности к опухолям), так как ряд синдромов связан

Наследственный отек Квинке

В статье описан клинический случай отека Квинке у 14-летней девочки на борту круизного лайнера. Из-за отсутствия реакции на терапию и тяжести состояния пациентку интубировали и экстренно эвакуировали вертолетом санитарной авиации для дальнейшего лечения.



Сальваторе ФЕДЕЛЕ

Педиатр, хирург-онколог, корабельный врач, медицинский директор компании Costa-Aida Cruise, г. Генуя, Италия

20 июня 2017 года в 23:30, возвращаясь с экскурсии по острову Корфу, в порту Игуменица 14-летняя девочка в сопровождении матери (обе итальянки) обратилась за помощью в бортовой госпиталь. При осмотре выявлен небольшой, но ярко выраженный отек левой половины губ. Тремя днями ранее пациентку укусило на Корфу какое-то насекомое, через несколько часов после этого появился отек губ средней интенсивности. Пациентка обратилась в отделение неотложной помощи на Корфу, где ей назначили пероральную терапию кортизоном с дельтакортемом (преднизолоном) в возрастной дозировке в течение трех дней, что привело к практически полному исчезновению отека. Учитывая анамнез и сохраняющийся, пусть и минимальный, отек левой половины нижней губы, пациентку поместили в бортовой госпиталь.

Артериальное давление, парциальное давление кислорода (PO₂) и частота сердечных сокращений были в норме. Ночью производился мониторинг гемодинамики. Через установленный венозный катетер капельно вводились раствор полисалина (polisalina, 250 мл), а также по одному флакону гидрокортизона (100 мг), Триметона (фенирамина) и ранитидина. До 06:00 утра параметры состояния пациентки не менялись, но при осмотре в 08:00 выявлено повторное развитие отека губ, на этот раз более выраженное. Учитывая отсутствие реакции на терапию и наметившуюся отрицательную динамику жизненно важных показателей, было принято решение о введении пациентке раствора адреналина 0,1 % по одной ампуле (1 мл) во внутреннюю поверхность левого бедра. Инъекцию повторили через 20 минут, при этом инфузионная терапия продолжалась с перерывами при постоянном контроле PO₂. Однако отек нарастал, охватив большую часть шеи. Была запущена процедура перевода больной в ближайший наземный госпиталь в г. Сан-Бенедетто-дель-Тронто (регион Марке, Италия) вертолетом санитарной авиации. В ожидании его прибытия больную интубировали. По прибытии в больницу пациентку госпитализировали в реанимационное отделение, где продолжили интенсивную терапию и провели дополнительные диагностические

исследования. Уже через час после госпитализации нам сообщили по рации, что девочка страдает наследственной формой ангионевротического отека (НАО). Это весьма редкое аутосомно-доминантное заболевание, связанное с отсутствием или дисфункцией ингибитора C1-эстеразы первого типа (ингибитор системы комплемента). Приступы НАО сопровождаются повышенным высвобождением брадикинина в качестве основного медиатора воспаления, что лежит в основе клинических проявлений синдрома — рецидивирующих отеков на руках, ногах, лице, слизистых оболочках дыхательных путей (в частности гортани, что требует немедленной госпитализации) и желудочно-кишечного тракта (сопровождаются острой болью, рвотой и также требуют госпитализации). Продолжительность приступа обычно составляет от 2 до 5 дней. Девочке было назначено лечение икатибантом — селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина второго типа. Этот синтетический декапептид по химической структуре близок к брадикинину, но имеет в своем составе пять непротеиногенных аминокислот. Поскольку рост концентрации брадикинина — ключевой момент развития острого приступа НАО, конкурентный антагонизм икатибанта по отношению к рецепторам брадикинина позволяет купировать нежелательные эффекты.

У молодых здоровых добровольцев икатибант в дозах 0,80 мг/кг в течение более 4 часов, 1,50 или 0,15 мг/кг в сутки в течение 3 суток предотвращал развитие брадикинин-индуцированной гипотензии, вазодилатации и рефлекторной тахикардии. Препарат проявляет свойства конкурентного антагониста даже при увеличении разрешающей дозы брадикинина в 4 раза. Крайне важно отличать изолированный ангионевротический отек, протекающий без дополнительных симптомов, от сопровождающегося изменением общего состояния больного, в том числе показателей сердечно-сосудистой системы (гипотензия, тахикардия и др.). Диагностика проста, лишь когда клинические признаки ангионевротического отека очевидны. Терапия заключается в подкожном введении 30 мг икатибанта, тогда как ранее ангиоотек лечили концентратом ингибитора C1-эстеразы человека (Беринерт). В случае крайней опасности для жизни при отсутствии специфического препарата альтернативой может быть введение свежемороженой плазмы. Ввиду редкости данной патологии врачи не имеют опыта ее диагностики и не проявляют настороженности в ее отношении. Нужно помнить о возможности НАО всякий раз, когда у пациента отсутствует реакция на традиционную терапию ангионевротического отека при вторичных аллергических реакциях. 🌐





3 - 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА
IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»


Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



Михаил Альбертович Мурашко,
 Министр здравоохранения
 Российской Федерации

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU
 Тел.: +7 (812) 439-95-82

Реклама



ООО «Свикс Хэлскеа»
 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9
 Тел. +7 495 229 06 61
 russia.info@swixxbiopharma.com

NM-RU-2023-5-2463
 Дата одобрения: 05-2023

Реклама

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Первичные иммунодефициты:

диагностика и лечение в стационаре кратковременного пребывания

Благодаря открытию и широкому внедрению в практику новых генетических методов диагностики первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) эти расстройства в последние 10 лет стали выявлять намного чаще.



Алексей
Вадимович
ПШОНКИН

К.м.н., зав. стационаром кратковременного лечения, н.с. отдела нейроонкологии, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

ПИДС — это большая, клинически разнородная группа заболеваний, возникающих в результате генетически обусловленных дефектов иммунной системы. Благодаря достижениям современной медицины из крайне редких заболеваний ПИДС превратились в относительно распространенные, манифестирующие в любом возрасте разнообразной симптоматикой — от тяжелых инфекционных осложнений, аутоиммунных и аутовоспалительных проявлений до развития различных онкологических заболеваний. Поэтому пациентам с данной нозологией, помимо контакта с иммунологом, требуется наблюдение многопрофильной команды специалистов.

Вопрос организации иммунологической службы в РФ стоит остро. Мешают географические особенности страны с удаленностью территорий, существенный недостаток врачей педиатрического профиля, в том числе иммунологов, а также отсутствие опыта ведения пациентов с ПИДС. Все это приводит к гиподиагностике данной группы заболеваний, задержке сроков постановки диагноза и начала терапии, а значит, и ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов. Еще одна проблема связана с отсутствием условий для диагностики столь редких нозологий, например специализированных лабораторий, выполняющих уникальные дорогостоящие иммунологические или генетические исследования.

К наиболее распространенным формам ПИДС относят синдромальные и иммунодефициты с нарушением синтеза специфических антител. По данным Российского регистра ПИДС, их суммарное количество достигает половины всех выявленных случаев. При этом, по данным регистра Европейского общества по иммунодефицитам (European Society for Immunodeficiency, ESID), на долю гуморальных ПИДС приходится 55 % от общего количества этих иммунных расстройств.

Основной патогенетический метод лечения гуморальных ПИДС — заместительная терапия (ЗТ) с применением внутривенного или подкожного введения человеческого иммуноглобулина. В нашей стране распространена ЗТ в виде регулярных ежемесячных введений внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Результаты исследования И.Н. Абрамовой и соавт.

свидетельствуют о том, что регулярная заместительная терапия ВВИГ при ПИДС способствует достоверному (сравнимому с группой здоровых детей) улучшению качества жизни пациентов и заметному сокращению расходов на лечение основного заболевания и его осложнений. При этом, по данным Российского регистра ПИДС, из более 2 тыс. пациентов в постоянной терапии препаратами ВВИГ нуждаются около 50 %. Она не требует длительной госпитализации и может осуществляться в условиях стационара кратковременного лечения (СКЛ).

К другой распространенной группе относят синдромы дисрегуляции, характеризующиеся развитием различных тяжелых аутоиммунных осложнений. В их лечении, помимо иммуносупрессивной терапии, используют различные таргетные препараты, например сиролimus — ингибитор мишени рапамицина (mTOR-I), а также моноклональные антитела (ритуксимаб). Инициация подобной терапии и контроль ее эффективности также могут осуществляться на базе СКЛ.

Ранняя диагностика и адекватная терапия позволяют во многих случаях полностью вылечить ПИДС либо стабилизировать состояние и достичь нормального качества жизни больных. Многообразие нозологических форм ПИДС значительно усложняет диагностический путь, поэтому таким пациентам необходимо углубленное обследование и лечение в специализированных стационарах. А это требует рациональной организации медицинской помощи пациентам с ПИДС.

Клинический случай 1

У мальчика А. (2016 г.р.) с раннего возраста отмечались задержка психомоторного и физического развития, расщелина верхнего неба, частые эпизоды обструктивных бронхитов, а также постоянный продуктивный кашель. В возрасте 1 года при плановом обследовании впервые было выявлено снижение тромбоцитов до 26 тыс./мкл, терапия тромбоцитопении не проводилась, показатели восстановились самостоятельно. Спустя полгода возник очередной эпизод тромбоцитопении до 26 тыс./мкл без развития кожного геморрагического синдрома, проводилась терапия ВВИГ в дозе 1 г/кг с положительной динамикой. В 2 года у мальчика диагностированы бронхоэктатическая болезнь (с высевом из мокроты *Haemophilus influenzae*), врожденный порок развития бронхов, а также подковообразная почка. По результатам тандемной масс-спектрометрии, данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления не получено. Также были исключены муковисцидоз, синдром Ди Джорджи, различные хромосомные аномалии.

В связи с отрицательной динамикой тромбоцитопении появились кровоточивость десен и кожно-геморрагический

синдром. Ребенка проконсультировал гематолог НМИЦ ДГОИ. Учитывая фенотипические особенности, множественные пороки развития, тяжелый инфекционный анамнез, рекомендовано дальнейшее наблюдение у иммунолога СКЛ. При поступлении отмечались обострение хронического бронхита (слабопродуктивный кашель с густой гнойной мокротой, субфебрилитет) и острый назофарингит, купированные благодаря комплексной терапии.

При осмотре выявлены диспластичные черты лица, гипертелоризм, длинные глазные щели, оттопыренные мягкие ушные раковины, а также мраморность кожи (фото). Мышечный тонус повышен по спастическому типу. Аускультативно выслушивались множественные проводные хрипы. Психоречевое развитие в 3 года: ребенок переворачивается, садится, сидит, встает с опорой, самостоятельно не ходит, не показывает части тела, не различает цвета, произносит отдельные слова.

В гемограмме определялась тромбоцитопения (минимально до 30 тыс./мкл), в биохимическом анализе — идиопатическое повышение трансаминаз печени (АЛТ — до 140 ЕД/л, АСТ — до 130 ЕД/л), в динамике показатели восстановились до нормальных значений. При иммуно-

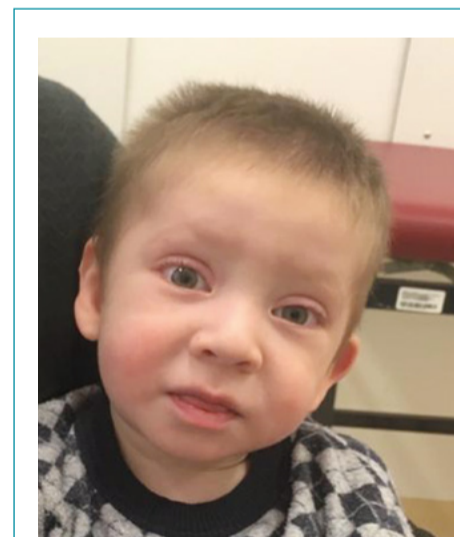


Фото. Фенотипические особенности пациента А.

фенотипировании лимфоцитов выявлено умеренное снижение популяции клеток CD19⁺ до 560 кл./мкл, концентрация иммуноглобулинов в крови — в пределах референсных значений. По данным анализа эксцизионных колец V(D) J перестройки генов T-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов, уровень TREC — до 743 (норма: 1200–11 000) копий на 100 тыс., уровень KREC — до 462 (норма: 1300–14 000) копий на 100 тыс. (табл.). Окислительная активность гранулоцитов после стимуляции — в пределах нормы. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены распространенные цилиндрические

бронхоэктазы на уровне сегментарных и субсегментарных бронхов с перибронхиальной инфильтрацией, а также мозаичная пневматизация обоих легких. Для уточнения инфекционного возбудителя проведена бронхоскопия, при микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа определялись *H. influenzae*, *Neisseria subflava*, минимальная нагрузка вируса Эпштейна — Барр.

Для уточнения генетических причин иммунодефицита в лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ одномоментно проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), панель «Имунологическая», по результатам которого в гене *KMT2D* выявлена однонуклеотидная нонсенс-замена в гетерозиготном состоянии NM 003482: c.15379A>T, p.Lys5127Ter. С учетом выявленной мутации и совокупности клинических признаков (фенотипические особенности, задержка психомоторного и физического развития, расщелина неба, аномалии дыхательной и мочеполовой систем, иммунная тромбоцитопения, отягощенный инфекционный анамнез) у ребенка был диагностирован синдром Кабуки.

В связи с иммунной тромбоцитопенией ребенку была инициирована патогенетическая иммуносупрессивная терапия микофенолатом мофетила, а также регулярная ЗТ ВВИГ для компенсации дефекта специфического антителообразования плюс профилактическая антибактериальная терапия. По результатам контрольных исследований в отделении отмечался гематологический ответ в виде повышения уровня тромбоцитов. С учетом стабилизации гематологических показателей рекомендованы консультация челюстно-лицевого хирурга и рассмотрение вопроса о проведении уранопластики. При повторной госпитализации подтвердилась ремиссия аутоиммунных проявлений на фоне терапии микофенолатом мофетила. Одной из ведущих проблем пациента было хроническое бронхолегочное поражение.

Клинический случай 2

Мальчик Б. (2009 г.р.) от первой физиологической беременности, первых самостоятельных родов, с нормальными антропометрическими показателями. Ранний период жизни протекал без особенностей. В 5 лет после перенесенного инфекционного мононуклеоза появились выраженный лимфопролиферативный синдром (спленомегалия до +13 см из-под края реберной дуги, лимфаденопатия) и умеренная тромбоцитопения. Ребенок длительно наблюдался в профильном онкогематологическом отделении по месту жительства, где исключили гемобластоз. При пересмотре результатов биопсии лимфатического узла в НМИЦ ДГОИ выявлены реактивные изменения.

Таблица. Основные показатели пациентов

Показатель	Пациент А.	Пациент Б.	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	22,900	6,600	7–12
Гемоглобин, г/л	132	121	115–160
Тромбоциты, г/л, $\times 10^9/\text{л}$	42	153	150–400
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	15,400	2,300	2,270–5,660
Прямая проба Кумбса	1+	Отрицательная	Отрицательная
Иммуноглобулин А, г/л	0,816	Менее 0,257	0,300–1,500
Иммуноглобулин М, г/л	1,110	Менее 0,181	0,600–1,800
Иммуноглобулин G, г/л	9,990	31,800	4,000–14,600
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	3,190	1,800	1,400–2,500
CD3+/CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1,814	0,270	0,900–2,000
CD3+/CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,907	0,770	0,600–1,900
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	0,562	0,421	0,700–1,300
CD19+/CD27+, Ig D, %	0,138	–	8,700–25,600
CD3/CD16/CD56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,560	0,263	0,276–0,896
TREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	743	–	1200–11 000 копий на 100 тыс.
KREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	462	–	1300–14 000 копий на 100 тыс.

В 10 лет впервые проконсультирован иммунологом. При иммунофенотипировании выявлено значительное повышение дубль-негативных лимфоцитов TCRab CD3⁺CD4⁻CD8⁻ — около 19,95 %, гипергаммаглобулинемия (IgG — 31,8), повышение циакобаламина в крови — более 5000 пг/мл. Полученные данные соответствуют диагностическим критериям аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома. Ребенок поступил в отделение СКЛ НМИЦ ДГОИ для подтверждения

ПИДС и выбора тактики лечения. При поступлении в СКЛ наблюдалась выраженная лимфаденопатия: при пальпации в шейных группах — до 3 см, в подмышечных (больше слева) — до 2 см, паховых — до 2 см. Лимфоузлы подвижные, безболезненные, плотностяжистой консистенции; гепатоспленомегалия (печень +3,5 см и селезенка +8 см из-под реберной дуги). Выявлены легкая тромбоцитопения, повышение уровня витамина В₁₂ до 5119 пг/мл, снижение

иммуноглобулинов классов А < 0,257 г/л, М < 0,181 г/л, при этом иммуноглобулин G повышен до 30,4 г/л. В расширенном иммунофенотипировании лимфоцитов обращало на себя внимание увеличение популяции дубль-негативных лимфоцитов CD3/TCRab⁺ CD4⁻CD8⁻ до 16,50 %. Обнаружены признаки гепатоспленомегалии, внутрибрюшной лимфаденопатии, увеличение всех основных групп лимфоузлов вплоть до 3 см. Также в отделении было проведено молекулярно-генетическое исследование путем секвенирования по Сенгеру гена FAS и выявлена мутация в нем с.568+1G>A в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, ребенку с длительно существующим лимфопролиферативным синдромом (увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов более 6 месяцев), со значимым повышением содержания биологических маркеров в крови (общего витамина В₁₂ — более 1500 пг/мл, ДНТ-клеток [TCRab⁺ CD3⁺CD4⁻CD8⁻] — более 6 %), изменениями в гене FAS, что удовлетворяет диагностическим критериям ESID, был диагностирован первичный иммунодефицит — аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Учитывая выраженность клинических проявлений, в отделении ребенку была инициирована патогенетическая терапия сиролимусом из расчета 2–3 мг/м², побочных реакций на лечение не отмечалось, была достигнута адекватная концентрация препарата в крови. На этом фоне отмечено сокращение лимфопролиферативного синдрома, однако предстоит оценить эффективность терапии в динамике.

Для диагностики АЛПС используют критерии ESID. На фоне медикаментозного контроля лимфопролиферативных и аутоиммунных проявлений с использованием нестероидных препаратов при своевременном начале терапии прогноз у пациентов с АЛПС достаточно неплохой. При АЛПС активно применяется сиролимус (рапамацин) — ингибитор белка mTOR. Также в качестве эффективной базисной иммуносупрессивной терапии в литературе описано применение микофенолата мофетила. В тяжелых, рефрактерных к консервативной терапии случаях у пациентов с АЛПС следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

К ПИДС относятся гетерогенные заболевания с очень вариабельными клиническими проявлениями, диагностика и лечение которых представляют определенные сложности. В большинстве случаев пациентам с ПИДС требуются высокотехнологичная медицинская помощь, дорогостоящие методы диагностики и патогенетического лечения. В зависимости от тяжести состояния значительная часть пациентов не нуждается в длительной госпитализации, им можно помочь и в условиях СКЛ.

На примере двух представленных клинических случаев пациентов с разными нозологическими формами ПИД показано, что в условиях СКЛ больные могут пройти комплексное обследование, подтвердить диагноз и получить необходимое патогенетическое лечение.

КАРЗИБА (динутуксимаб бета) – единственный анти-GD2 иммуноотерапевтический 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 неиммуноотерапевтическим 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 4000 пациентов в мире³
- Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России, ЛП-008352 от 15.07.2022⁴



1. CARZIBA® (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=динутуксимаб%20beta&m=mn.

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: антиопластические средства, моноклональные антитела. Фармакологические свойства: динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисахаридгликозида 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» (БТХ) 3-й или 4-й степени тяжести или распространенная хроническая БТХ. 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 °С 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 истечении 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 SE, 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 Хелскаер 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

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Контроль кровотечений с рождения

Представленные в 2022 году на конференции Американского общества гематологов промежуточные данные третьей фазы исследования HAVEN 7 показывают, что эмицизумаб обеспечивает значимый контроль кровотечений у детей с рождения.

- Исследование HAVEN 7 проводилось для дальнейшего подтверждения преимуществ профилактического лечения препаратом эмицизумаб младенцев с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов фактора VIII с рождения, ранее не получавших терапии или получавших минимальное лечение.
- В исследовании у 77,8 % участников не наблюдалось эпизодов кровотечения, требующих лечения.

12 января 2023 года в Москве компания Roche объявила промежуточные результаты третьей фазы исследования HAVEN 7, показавшего, что эмицизумаб (торговое наименование Гемлибра®) продолжает демонстрировать благоприятный профиль безопасности и эффективный контроль кровотечений у мла-

денцев (от рождения до 12 месяцев) с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к фактору VIII. У 77,8 % участников не наблюдалось требующих лечения кровотечений, а у 42,6 % их не было вовсе. Эти результаты свидетельствуют в пользу применения эмицизумаба в данной популяции пациентов, для которой он уже одобрен во многих странах мира. Новые данные были представлены на 64-й ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH), прошедшей в Новом Орлеане с 10 по 13 декабря 2022 года.

Бремя ухода за младенцами с тяжелой формой гемофилии А значительно для их родителей и людей, которые ухаживают за ними. В руководстве Всемирной федерации гемофилии стандартом лечения

считается регулярная профилактика, начатая в раннем возрасте, поскольку исследование показали, что ранняя профилактика улучшает долгосрочные результаты, снижая при этом риск внутричерепного кровоизлияния. Однако многим детям с гемофилией А профилактику начинают только после первого года жизни из-за высокой терапевтической нагрузки. Эмицизумаб применяется с рождения подкожно с разной частотой введения, позволяя выбрать один из вариантов лечения.

«Эти первоначальные результаты подтверждают пользу начала терапии эмицизумабом с рождения, учитывая, что раннее профилактическое лечение имеет важное значение для младенцев, — отметил Леви Гаррауэй, доктор медицинских наук, главный медицинский директор и руководитель отдела глобального развития продукции компании Roche. — Гемофилия может существенно снизить качество жизни пациентов с самого раннего возраста, что особенно тяжело для родителей и людей, осуществляющих уход за ними. Мы продолжаем изучать потенциальные преимущества эмицизумаба для широкого круга пациентов с гемофилией А».

HAVEN 7 — это многоцентровое открытое исследование III фазы, оценивающее эффективность, безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику эмицизумаба у младенцев с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к фактору VIII. Результаты этого промежуточного анализа, включающего данные 54 участников, показали, что у 77,8 % из них (n = 42) не было требующих лечения кровотечений, а у 42,6 % (n = 23) вообще не было кровотечений. Ни у одного из участников не было спонтанных кровотечений, требующих лечения, а все те, что потребовали терапии, были травматическими. Всего было 77 кровотечений у 31 (57,4 %) участника, и 88,3 % были травматическими. Среднегодовая частота кровотечений на основе модели (95 % ДИ) на момент промежуточного анализа составляла 0,40 (0,23–0,65) для кровотечений, потребовавших лечения.

Профиль безопасности эмицизумаба соответствовал предыдущим исследованиям, новых сигналов в отношении безопасности не наблюдалось. Девять человек (16,7 %) сообщили о нежелательных явлениях (НЯ), связанных с эмицизумабом, все они были местными реакциями в месте инъекции. Восемь (14,8 %) участников сообщили о 12 серьезных НЯ, не связанных с введением эмицизумаба. Случаев смерти, тромбозомболических явлений или случаев тромботической микроангиопатии не наблюдалось, что

подтверждает благоприятный профиль безопасности эмицизумаба. Внутричерепных кровоизлияний не было.

Первичный анализ будет проводиться на 52-й неделе. У исследования также есть дополнительный семилетний период последующего наблюдения для сбора долгосрочных данных по безопасности и исходам в отношении здоровья суставов, что еще больше поможет понять преимущества эмицизумаба для этой популяции пациентов.

Эмицизумаб одобрен для лечения больных гемофилией А с ингибиторами к фактору VIII более чем в 110 странах и для людей без ингибиторов к фактору VIII — более чем в 100 странах, включая РФ. Он изучался в рамках одной из крупнейших программ клинических исследований у людей с гемофилией А с ингибиторами к фактору VIII и без них, включая 8 исследований III фазы.

О ПРЕПАРАТЕ ЭМИЦИЗУМАБ

Эмицизумаб — это биспецифическое антитело к факторам IXa и X. Он связывает факторы IXa и X, белки, участвующие в естественном каскаде коагуляции, и восстанавливает процесс свертывания крови у пациентов с гемофилией А. Эмицизумаб представляет собой профилактический препарат в форме готового раствора, который можно вводить подкожно инъекцией раз в неделю, каждые две недели или каждые четыре недели (после начальной дозы раз в неделю в течение первых четырех недель). В России эмицизумаб зарегистрирован с октября 2018 года (рег. уд. № ЛП-005110–151018). Препарат включен в клинические рекомендации Всемирной федерации гемофилии. Общее количество пациентов, получивших эмицизумаб в клинических исследованиях и клинической практике во всем мире, превысило 15 тысяч человек.

О ГЕМОФИЛИИ А

Гемофилия — серьезное наследственное заболевание, связанное с нарушением функции свертывания крови, что приводит к неконтролируемым и часто спонтанным кровотечениям. Гемофилией А болеют приблизительно 900 тысяч людей во всем мире. В зависимости от тяжести заболевания у пациентов с гемофилией А могут часто возникать кровотечения, особенно в суставах или мышцах. Эти кровотечения представляют значительную проблему для здоровья, поскольку они нередко вызывают боль и могут привести к хроническому отеку, деформации, снижению подвижности и постоянному поражению суставов.

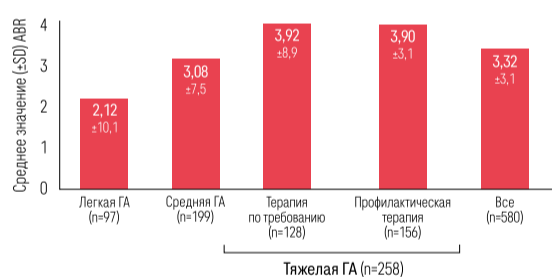
Список литературы находится в редакции

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ на пациентов с гемофилией А без ингибиторов FVIII

Несмотря на хорошее обеспечение концентратами FVIII, сохраняются нерешенные медицинские проблемы у пациентов с гемофилией А без ингибиторов^{1,2}

Результаты исследования CHES-II

Средняя годовая частота кровотечений (ABR) > 2 у пациентов с ГА без ингибиторов



Проблемы, которые испытывают пациенты с ГА:



Наибольшее влияние гемофилии А на качество жизни ощущали пациенты с тяжелой ГА, вне зависимости от профилактики кровотечений³

Цель эффективной терапии — 0 кровотечений⁴

СПРОСИТЕ У ПАЦИЕНТА ПРО КРОВОТЕЧЕНИЯ. ВОЗМОЖНО, ЕМУ ТРЕБУЕТСЯ СМЕНА ТЕРАПИИ

*Среднее значение ABR оценивалось на 12 месяцев терапии
1. Nissen F, et al. ISTH 2020 (OC D9.3); 2. Nissen F, et al. ISTH 2020 (poster PB0943); 3. Noone D, et al. ASH 2020 (poster 3449); 4. Bertamino et al. Hemophilia Care in the Pediatric Age. J. Clin. Med. 6, 54 (2017)

АО «Рош-Москва»
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглинная»
Тел. +7 (495) 229-29-99 www.roche.ru
Для специалистов здравоохранения
M-RU-00007415 Май 2022 г.

Реклама