

Лучи
добра
3

Вместе против
сепсиса
4

Ключик
к щитовидке
6

Аллогенная
трансплантация
8

**МЕЖДИЦИПЛИНАРНАЯ
КОМАНДА
СПЕЦИАЛИСТОВ
В ДЕТСКОЙ
ОНКОХИРУРГИИ
РАЗДВИГАЕТ
ГОРИЗОНТЫ
ВОЗМОЖНОГО**

стр. 10



www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 6 (25) 2022

ОТ РЕДАКЦИИ

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ



Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

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

Уважаемые коллеги!

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое распространенное злокачественное заболевание системы кроветворения у детей и подростков. В развитых странах мира для его лечения используют протоколы с элементами высокодозной химиотерапии (ХТ). Уже 30 лет в РФ применяются эффективные терапевтические протоколы лечения ОЛЛ российской научно-клинической мультицентровой группы «Москва — Берлин». Отличаясь меньшей токсичностью, они представляют собой двухлетнюю программу ХТ с применением различных цитостатиков, что связано у значительной части больных с рядом побочных эффектов (асептический аваскулярный некроз тазобедренных суставов, инфекции, нейропатии, тромбоэмболии и инсультоподобные синдромы, панкреатит, нарушения эндокринных функций). Новые возможности в лечении ОЛЛ появились благодаря препарату для иммунотерапии В-линейного ОЛЛ блинатумомабу, биспецифическому активатору Т-лимфоцитов, связывающемуся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности опухолевых В-лимфоцитов. Опосредованное блинатумомабом образование цитолитического синапса между Т-лимфоцитом и опухолевой клеткой приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих клетки-мишени на стадиях пролиферации и покоя. В 2019 г. блинатумомаб официально зарегистрирован в РФ и включен в список жизненно важных препаратов. В результате пилотного исследования группы «Москва — Берлин» по применению блинатумомаба у больных ОЛЛ в первой линии терапии после индукции ремиссии все дети уже в течение трех лет находятся в ремиссии без побочных эффектов. Повторные исследования остаточного лейкоемического пула (MRD) подтвердили MRD-негативную ремиссию у всех больных. Удалось резко редуцировать системную ХТ, отказавшись от повторных курсов винкристина, дексаметазона, аспарагиназы, и сократить общую длительность лечения больных на целый год.

Продолжение эры детской онкоиммунологии.

«Рогатая» мишень или обманка?

С развитием навыков, появлением множества школ и возрастанием интереса к детской онкологии меняются каноны и традиции системного лечения. Все большее внимание уделяется молекулярно-биологическим характеристикам опухоли. Картина терапии стала объемнее за счет появления профиля новообразования.



Светлана
Александровна
КУЛЁВА

Д.м.н., главный внештатный детский онколог
Комитета по здравоохранению
Санкт-Петербурга, ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных методов
терапевтической онкологии, зав. детским
онкологическим отделением ФБГУ «НМИЦ
онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
зав. кафедрой онкологии, детской онкологии
и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ»
Минздрава России, Санкт-Петербург



Елизавета
Андреевна
ПРОСЕКИНА

Биолог патологоанатомического отделения
ФБГУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург



Мария
Михайловна
ЕФИМОВА

Детский онколог хирургического отделения № 3
(опухолей опорно-двигательного аппарата)
НИИ детской онкологии и гематологии
им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФБГУ
«НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

ческой мембране нервных и других клеток организма, ганглиозиды входят в структуру мембранных микродоменов, что делает большинство их подтипов непригодными в качестве мишени для противоопухолевого лечения. Исключение составляет дисialogанглиозид GD2, который имеет ограниченную экспрес-

сью на нормальных тканях организма человека, но при этом высоко экспрессирован в большом количестве солидных опухолей. Ассоциированные с опухолью ганглиозиды гиперэкспрессированы в клетках меланомы, нейробластомы (GD3, GD2 и GM2), карциномы (GD1a, GM1,

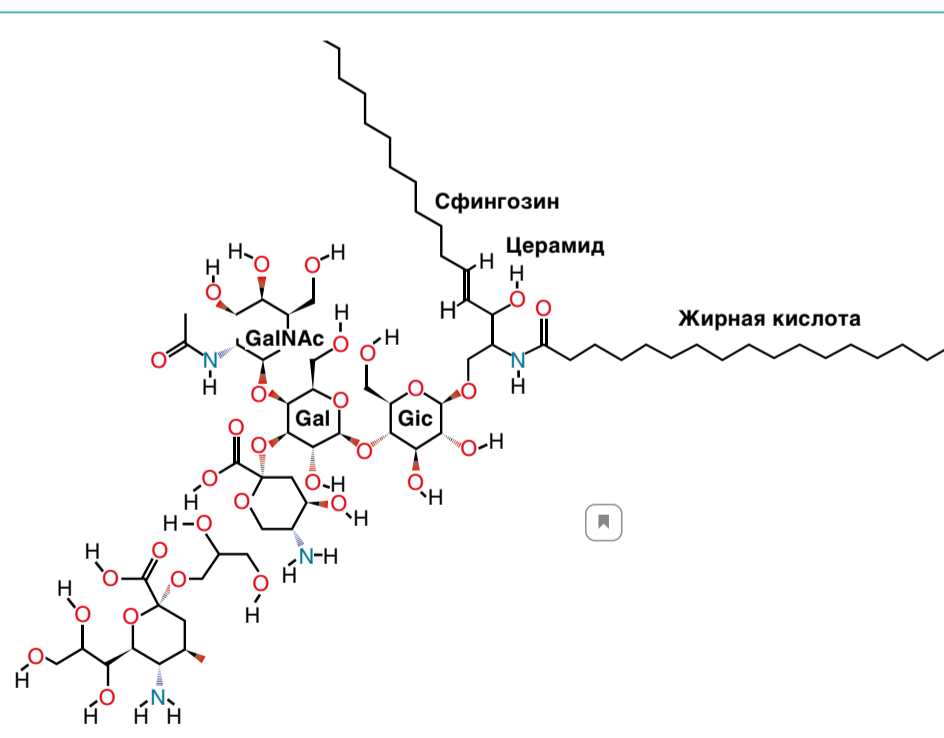


Рисунок 1. Молекулярная структура GD2 ((2S,4S,5R)-5-ацетиамидо-6-[(1S,2R)-2-[(2S,4S,5R)-5-ацетиамидо-2-карбоксо-4-гидрокси-6-[(1R,2R)-1,2,3-тригидрокси-пролил]оксан-2-ил]окси-1,3-дигидропролил]-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-2-(гидрокси-метил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-[[Z]-тетрако-15-еноил]амино]октадекокси]оксан-3-ил]окси-5-[(2S,3R,4R,5R,6R)-4,5-дигидрокси-6-(гидрокси-метил)-3-(2-оксипролил)оксан-2-ил]окси-3-гидрокси-6-(гидрокси-метил)оксан-4-ил]окси-4-гидроксиоксан-2-карбоксилатная кислота)

ЧТО ТЫ ТАКОЕ?

Ганглиозиды (углеводосодержащие сфинголипиды) относятся к группе сложных гликолипидов (от греч. γλυκός [glyko s] — сладкий и λίπος [lipos] — жир), образующихся в результате соединения липидов с углеводами. Локализуясь в плазматиче-

ского эффекта, степени экспрессии, иммуногенности и процента антиген-специфичных клеток.

В основе классификации ганглиозидов, предложенной шведским ученым

Продолжение на стр. 2

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Продолжение эры детской онкоиммунологии. «Рогатая» мишень или обманка?

◀ Окончание, начало на стр. 1

Л. Свеннерхольмом (L. Svennerholm), лежат длина и строение углеводной (олигосахаридной) цепи. Ганглиозиды обозначают буквой G, подстрочные буквы M, D, T, Q и P говорят о числе молекул N-ацетилнейраминаовой кислоты (M — одна, D — две, T — три, Q — четыре и P — пять), которая входит в состав олигосахаридных цепей. Цифры у подстрочной буквы обозначают специфическую последовательность углеводов в ганглиозиде, а литеры a, b и c — число молекул N-ацетилнейраминаовой кислоты (a — одна, b — две и c — три), связанных с остатками центральной галактозы. Для обозначения остатков галактозы, глюкозы, N-ацетил-галактозамина, N-ацетилнейраминаовой кислоты и церамидной части ганглиозидов используются латинские буквосочетания GaL, GLc, GaLNAc, NeuAc (NANA) и Cer соответственно.

Подтип GD2 ганглиозидов содержит два остатка сиаловой кислоты, то есть является дисиаialogанглиозидом, и связан с тремя моносахаридными единицами (рис. 1).

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ

Внутриклеточный синтез ганглиозидов начинается с образования церамидного ядра с последующим добавлением моносахаридного блока и транслокацией на плазматическую мембрану. Прикрепляясь к наружной плазматической мембране своей церамидной частью для регулирования чувствительности сигнальных молекул и функционирования в качестве медиаторов и модуляторов передачи сигналов, ганглиозиды взаимодействуют с мембранными белками и другими оболочечными липидами. Их моносахаридные единицы распространяются во внеклеточное пространство, где взаимодействуют с комплементарными гликан-связывающими белками для участия в распознавании клеток.

Ганглиозиды, сверхэкспрессируемые и активно высвобождаемые опухолевыми клетками, могут регулировать функцию нормальных клеток, присутствующих в микроокружении опухоли. Несколько исследований продемонстрировали модуляцию сигнальных путей фактора роста (ФР) через следующие его факторы:

- эпидермальный ФР (epidermal growth factor, EGF);
- ФР фибробластов (fibroblast growth factor, FGF);
- тромбоцитарный ФР (platelet derived growth factor, PDGF);
- семейство киназ рецептора тропомозина (tropomyosin receptor kinase, Trk);
- * рецепторы инсулина.

Было обнаружено, что усиление мембран эндотелиальных клеток пупочной вены человека ганглиозидом GD1a приводит к индуцированию ФР эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), сигнализации и связанных с ней клеточных реакций пролиферации и миграции, важных для ангиогенеза. Ганглиозиды опухоли могут способствовать ее развитию, подавляя функцию иммунных клеток и способствуя механизмам иммунного уклонения и иммуносупрессии. Механизмы, с помощью которых ганглиозиды подавляют иммунную систему,

до конца не поняты. Ганглиозиды могут ингибировать специфичную клеточную цитотоксичность, подавляя цитолитическую активность CD8⁺ Т-клеток, а также цитотоксичность, опосредованную НК-клетками. Развитие и функционирование дендритных клеток (ДК) имеет решающее значение на этапе инициации любого специфичного к антигенам иммунного ответа против опухоли. Есть много указаний на то, что опухолевые ганглиозиды регулируют развитие иммунитета опухоли посредством ингибирования функции ДК. Ганглиозиды способствуют формированию популяции ДК, характеризующейся снижением экспрессии CD86 (костимулирующий сигнал), а также продукции интерлейкинов 12 и 6.

ТАМ, ГДЕ ОПУХОЛЬ

Дисиаialogанглиозид GD2 — основной ганглиозид, присутствующий в клеточных линиях нейробластомы человека, — синтезируется в большом количестве первичных опухолей и обнаруживается в плазме крови и самой нейробластоме независимо от стадии заболевания. Быстрое прогрессирование опухолевого процесса и низкие цифры выживаемости пациентов, как правило, связаны с более высокими уровнями циркулирующего GD2, полученного из опухоли, которые снижаются в ответ на терапию и снова повышаются при возникновении рецидива. Экспрессию GD2 на клетках нейробластомы можно обнаружить с использованием различных технологий, включая иммуноферментный анализ, окрашивание замороженных тканей иммунопероксидазой и жидкостную хроматографию высокого давления/тандемную масс-спектрометрию.

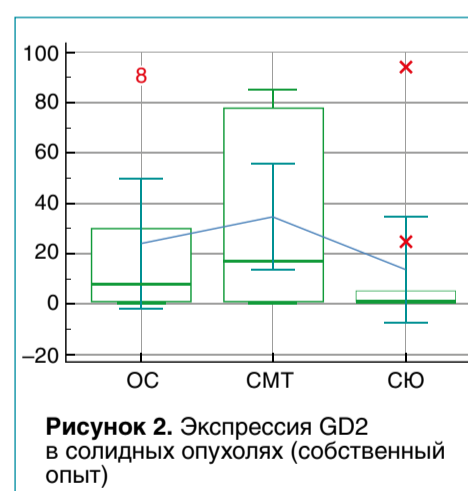


Рисунок 2. Экспрессия GD2 в различных типах опухолей (собственный опыт)

Саркома Юинга (СЮ) также изучалась на предмет экспрессии GD2. Результаты варьировали от отсутствия обнаруживаемой поверхностной экспрессии до диффузного и (или) интенсивного окрашивания в некоторых опухолях. Количественно экспрессия ранжировалась от 40 до 90%. В исследованиях S. Kailayangiri и соавт. (2016) GD2 обнаружен в 100% клеточных линий СЮ, что дало авторам публикации основание характеризовать GD2 как антиген СЮ, таргетный для терапевтических опций.

Остеогенная саркома (ОС) — наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование (ЗНО) кости у детей и подростков. Основными методами лечения здесь служат

нео- и адьювантная химиотерапия в сочетании с хирургической резекцией. Попытки международных кооперативных групп интенсифицировать режимы консервативного лечения у пациентов с диссеминированной формой заболевания, проводимые с 1970-х, не имели успеха. Добавление биологического агента — липосомального мурамилтрипептида фосфатидилэтанолamina (L MTP PE) — привело к увеличению показателя выживаемости у пациентов с локализованным либо регионарным заболеванием, но абсолютно не изменило этот показатель у больных с метастатическим процессом. Вследствие чего необходимо развить новое таргетное направление, нацеленное на терапию микрометастатического и субклинического заболевания.

Национальный институт рака США отшел дисиаialogанглиозиду 12-е место из 75 мишеней противоопухолевой терапии

Имуногистохимические (ИГХ) исследования обнаружили aberrантную экспрессию GD2 на опухолевых образцах, взятых у больных ОС, при этом экспрессия антигена сохранялась и в образце рецидива опухоли. К сожалению, в отличие от нейробластомы, GD2-экспрессия в саркомах гетерогенна как среди пациентов, так и внутри отдельных опухолей. Чтобы избежать антиген-негативного уклонения, GD2-специфическая иммунотерапия при этих видах ЗНО должна сочетаться со стратегиями, которые повышают экспрессию мишени до однородных уровней.

M. Roth и соавт. (2014) использовали ИГХ-анализ для изучения экспрессии GD2 в клеточных линиях ОС 44 пациентов. Авторы наблюдали более высокую интенсивность окрашивания в образцах, полученных из рецидивной опухоли, по сравнению с образцами из первичного новообразования. Было высказано предположение о роли GD2 в приобретении опухолью химиорезистентности.

W. Zhu и соавт. (2018) выявили синергический эффект анти-GD2 моноклональных антител (МА) и цисплатина по сравнению с их моновоздействием на клетки ОС. Результаты показали, что цисплатин в сочетании с анти-GD2 МА может быть эффективной терапевтической стратегией для ОС. J.P. Heineg и соавт. (1987) протестировали образцы ОС 17 пациентов на наличие в них GD2 после воздействия анти-GD2 МА и обнаружили, что в 15 из 17 (88,2%) опухолей более чем 95% клеток имели высокую интенсивность окрашивания (3+ или 4+). Две опухоли со слабой интенсивностью окрашивания оказались вариантами злокачественной фиброзной гистиоцитомы.

E.R. Butch и соавт. (2019) использовали позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для оценки способности нового радиомаркированного гуманизированного анти-GD2 МА ([⁶⁴Cu]Cu-Bn-NOTA-hu14.18K322A) к определению экспрессии GD2 в мышинной модели ОС *in vivo*. Поглощение опухолью меченого радиоактивного вещества МА было в 7 раз выше при умеренно GD2-экспрессирующих ОС, чем при GD2-отрицательной опухоли. ПЭТ-сканирование позволило идентифицировать поражения размером

до 29 мм³ в 34% GD2-положительных моделей метастатической ОС (pulm⁺). Эти результаты подтверждают ценность экспрессии GD2, возможность ее качественного и количественного определения на клетках ОС с помощью визуализирующих методик.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В публикации R.H. Chang и соавт. (1992) при исследовании тканей 56 свежемороженых образцов СМТ человека методом ИГХ-окрашивания обнаружена экспрессия GD2 в 52 (93%) образцах. В противоположность нейробластоме наиболее слабая экспрессия была выявлена в более агрессивных опухолях (эмбриональная рабдомиосаркома и синовиальная саркома). В 2019 году A.J. Saqaf и соавт. среди 16 образцов рабдомиосаркомы диагностировали лишь 25% GD2-позитивных опухолей. Возможно, что небольшой процент экспрессии был связан с малой выборкой пациентов (всего 16) и использованием архивных замороженных тканей, что не исключает увеличения числа ложноотрицательных результатов. В двух федеральных центрах (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова и НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина) для количественного определения GD2-антигена был создан протокол исследования GD2 в солидных опухолях с помощью проточной цитометрии, который включает два этапа — пробоподготовку (выделение клеточной суспензии из опухолевого фрагмента, криоконсервация опухолевых клеток) и определение GD2 на поверхности опухолевых клеток с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto™ II. Анализ подверглись 35 образцов опухолевой ткани ОС (n = 10), СЮ (n = 11) и СМТ (n = 13). Процент GD2-положительных опухолевых клеток оценивался как непрерывный параметр (от 0 до 100%).

Положительная экспрессия GD2 была найдена в 32 (94,1%) из 34 опухолевых образцов. Результаты экспрессии GD2 в клеточных линиях ОС, СМТ и СЮ варьировали от отсутствия до интенсивного окрашивания в некоторых образцах. Клеточные культуры ОС и СМТ имели количественную экспрессию GD2 от 0,0 до 91,6% (среднее значение — 23,8 ± 11,4%) и от 0,1 до 84,9% (среднее значение — 34,5 ± 9,8%) соответственно. Результаты экспрессии GD2 в клеточной линии СЮ несколько уступали вышеназванным типам неоплазий — от 0,2 до 94,0%; среднее значение составило 13,2 ± 9,3% (рис. 2).

Учитывая успехи анти-GD2-направленной терапии, используемой во время постконсолидации при нейробластоме, на наш взгляд, необходимо рассмотреть возможность включения данной опции при лечении других GD2-позитивных опухолей, например ОС, СЮ и СМТ. В последние несколько лет в детской клинической практике актуализировался вопрос применения иммунотерапии. Но для действительного ускорения процесса развития в данной области нужно осознать важность не только самой модуляции иммунной системы, но и противодействия иммуносупрессивной микросреде. Чтобы реализовать весь потенциал иммунотерапии, вероятно, потребуются разработать стратегии или методы лечения, нацеленные на использование синергизма активации иммунной системы и торможения микроокружения опухоли. 🌟

Возможности радиационной иммуномодуляции в лечении онкологических заболеваний

Лучевая терапия — неотъемлемая часть лечения более чем половины пациентов с солидными опухолями и четверти — с гемобластомами. Если первичную опухоль не удастся контролировать с помощью текущих методов лечения, серьезную проблему представляют локальные рецидивы или образование метастазов. Поговорим о том, как бороться с рецидивом заболевания и метастазированием на современном уровне.



Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ

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



Алексей Владимирович НЕЧЕСНЮК

К.м.н., заведующий отделением лучевой терапии ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Зрелые дендритные клетки не только передают ОА в CD4⁺ Т-лимфоциты посредством представления МНС класса II, но и могут также кросс-представлять ОА в CD8⁺ Т-лимфоциты через экзогенное представление МНС класса I. Активированные антиген-специфические цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) способны системно передвигаться, проникая в первичные и метастатические опухоли, и вызывать гибель опухолевых клеток. Таким образом, воздействие сублетальных доз облучения на различные подтипы злокачественных новообразований (ЗНО) может сделать клетки опухоли более восприимчивыми к Т-клеточно-опосредованной гибели. Иммуногенная модуляция, вызванная облучением, способствует развитию общего иммунного ответа, включающего в себя положительную регуляцию ОА, МНС класса I, ICAM-1 и FAS, и представляет собой дополнительный механизм, посредством которого облучение может повысить эффективность иммунотерапии.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА

Гибель опухолевых клеток вследствие ЛТ предполагает высвобождение не только ОА, но и «сигналов опасности», в том числе HSP, кальретикулина и HMGB1, каждый из которых способен вызывать созревание дендритных клеток и их дифференцировку. Эти «сигналы опасности» наряду с ОА, выброшенными из погибших опухолевых клеток, могут быть использованы антигенпрезентирующими клетками (АПК) и привести к эффективному представлению антигена опухоли Т-клеткам. Поскольку представление антигена при химиотерапии часто бывает дефектным, усиленная облучением обработка антигена позволяет АПК процессировать и представлять большее количество ОА, тем самым увеличивая разнообразие активированных ЦТЛ. Кроме того, поврежденные и умирающие опухолевые клетки транслоцируют кальретикулин из эндоплазматического ретикулума к клеточной мембране, что служит сигналом для фагоцитов, включающих АПК и в дальнейшем повышающих противоопухолевый иммунитет.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что излучение может повысить восприимчивость опухолевых клеток к иммунному распознаванию через увеличение экспрессии молекул МНС класса I, которые диверсифицируют представленный антигенный репертуар. Хотя точную природу этих эффектов еще предстоит уточнить, не исключено, что излучение может вызывать транскрипцию молчащих генов и новые мутации, то есть повреждения ДНК. Возникающие в результате таких повреждений неоантигены способны, в свою очередь, служить мощной целью для высокоаффинных ЦТЛ.

ВЛИЯНИЕ НА МИКРОСРЕДУ

При использовании ЛТ для иммунотерапии необходимо учитывать несколько факторов, ослабляющих эндогенную противоопухолевую иммунную реакцию.

Во-первых, многие ОА являются слабоиммуногенными, в то время как ЛТ может усиливать представление неоантигенов, фактически демонстрируя новый подход к персонализированной терапевтической вакцинации против рака.

Во-вторых, из-за относительного локального дефицита зрелых АПК неоантигены не всегда могут быть эффективно представлены иммунной системе. Поэтому усилия по увеличению числа и функций АПК в сочетании с ЛТ способны повысить противоопухолевые иммунные реакции.

В-третьих, еще предстоит полностью изучить эффективность, с которой облучение способствует созреванию АПК.

самым препятствуя устойчивым иммунным ответам. Эти соображения могут применяться к нескольким типам физической абляции опухоли (микроволновая, лазерная, радиочастотная, а также криотерапия и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук).

Вывод состоит в том, что потенциально каждый шаг противоопухолевого иммунного ответа может быть усилен или ослаблен путем применения определенных терапевтических методов. Например, можно повлиять на медленное и длительное высвобождение ОА при помощи облучения опухоли, но не путем хирургического вмешательства или ее физического удаления (например, криотерапии, фотодинамической или тепловой терапии). Достаточное количество циркулирующих дендритных клеток может быть синхронизировано с высвобождением неоантигенов через управление определенными цитокинами в соответствующие моменты времени в течение курса

ГИБЕЛЬ ОТ ЛУЧА

К числу наиболее эффективных методов борьбы с рецидивом заболевания относится иммунотерапия, в частности блокада антителами Т-клеточных контрольных точек, таких как CTLA и PD-1. Лучевая терапия (ЛТ) влияет на врожденный и приобретенный иммунитет с помощью различных механизмов.

Во-первых, она вызывает гибель клеток опухоли, представляющих собой источник опухолевых антигенов (ОА) для иммунокомпетентных клеток.

Во-вторых, это мощный индуктор цитокинов, которые изменяют профиль и функции иммунных инфильтратов.

В-третьих, ЛТ перестраивает стромальные и ангиогенные отделы микросреды опухоли.

В-четвертых, опухолевые клетки, выжившие после ЛТ, более чувствительны к иммуноопосредованному убийству.

В результате гибели опухолевых клеток от ЛТ высвобождаются ОА, которые захватываются иммунными клетками (макрофагами и дендритными клетками) для процессирования и представления антигена. После поглощения они перерабатывают ОА в короткие пептиды, представленные на поверхности клеток в контексте молекул МНС (главного комплекса гистосовместимости). Дополнительные стимуляторные взаимодействия между зрелыми дендритными клетками и клетками Th и обеспечение интерферонами и интерлейкином (IL) могут стимулировать ответ Th1, который, в свою очередь, поддерживает пролиферацию и дифференцировку противоопухолевого CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов.



В-четвертых, опухоли секретируют иммуносупрессивные цитокины, такие как TGF- β и IL-10, а определенные дозы радиации могут также увеличить их производство, что способно укрепить локальные иммуносупрессивные сети. Таким образом, доза и схема ЛТ являются важными факторами, которые необходимо учитывать при ее комбинации с иммунотерапией.

В-пятых, функция Т-клеток ослабляется путем передачи сигналов через отрицательные костимуляторные молекулы, такие как CTLA-4, которые активируются после активации Т-клеток, вызванной ЛТ.

В-шестых, решающее значение имеет время применения иммунотерапии относительно ЛТ, так как хирургическое вмешательство или быстрое удаление первичной опухоли с помощью физических средств устраняет источник антигена, тем

лечения ЗНО. Созревание дендритных клеток обеспечивается путем введения CD40L. Кроме того, после инициации иммунного ответа размер опухоли может быть уменьшен посредством физических, химических или молекулярных методов воздействия таким образом, что иммунный ответ не ослабляется локальной IL-10-секрецией. Также и фармакологическая блокада CTLA-4 на активированных Т-лимфоцитах способна продлить костимуляцию APC-Th1, что может привести к более интенсивному и устойчивому иммунному ответу.

ПРОБЛЕМНЫЕ ТОЧКИ

Технические достижения аппаратного лечения и навигации позволили осуществлять доставку конформного излучения через гипофракционирование (высокие дозы доставляются в одну или несколько фракций, тем самым уменьшая

ОСНОВА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Мультидисциплинарный подход к лечению сепсиса у детей с онкогематологическими заболеваниями

Мультидисциплинарный подход, то есть совместное ведение пациента врачами разных специальностей для оптимизации диагностики и лечения, дает существенное преимущество в борьбе с инфекционными осложнениями у детей с онкогематологическими заболеваниями в септическом состоянии.



Нуне Вануниевна МАТИНЯН

Д.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Наталья Юрьевна ЭПИФАНОВА

Д.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, профессор кафедры последипломного образования врачей (по направлению «детская онкология») ДПО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Татьяна Викторовна ГОРБУНОВА

К.м.н., главный врач, старший научный сотрудник хирургического отделения №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ОПАСНЫЙ ДИАГНОЗ

В современной онкологии, как и в любой другой медицинской специальности, основой для принятия решения о тактике ведения больного и залогом его успешного лечения является мультидисциплинарный консилиум, включающий онкогематологов, анестезиологов-реаниматологов, клинического фармаколога, микробиологов, врачей лабораторно-инструментально-диагностического отделения, экстракорпоральных методов детоксикации, трансфузиологов, хирургов, иммунологов. Данная стратегия — неотъемлемый атрибут лечебного процесса.

Сепсис считается ведущей причиной заболеваемости, смертности и обращения за медицинской помощью в педиатрии во всем мире. Тревожная статистика, публикуемая Всемирной организацией здравоохранения, свидетельствует о том, что с этим синдромом комплексом ежегодно сталкиваются не менее 1,2 млн новорожденных и 3 млн детей старше одного месяца жизни. Более 4 %

госпитализированных пациентов младше 18 лет и 8 % поступивших в отделение интенсивной терапии в развитых странах страдают сепсисом.

Смертность детей в результате неконтролируемого течения сепсиса колеблется от 4 до 50 % и зависит от активности заболевания, факторов риска, которые имеются у пациентов онкогематологического профиля. Большинство детей погибают в первые 48–72 часа от начала заболевания, находясь в состоянии рефрактерного шока и (или) полиорганной недостаточности. Летальность при сепсисе зависит также от количества пораженных органов с развившейся дисфункцией. Так, при диагностированной дисфункции одного-двух органов летальность составляет 1–11 %, двух-трех — 30–54 %, четырех и более — 70–75 %. Чаще всего возникают дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, печеночной, свертывающей и центральной нервной систем.

ОТ ГРИБОВ ДО ВИРУСОВ

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии, грибы, простейшие и вирусы. На долю бактерий приходится более 95 % случаев. Среди грамположительных бактерий наибольший вклад в развитие как внебольничного, так и госпитального сепсиса вносят стрептококки, стафилококки и энтерококки. При этом среди популяций различных видов стафилококка в последние годы наблюдается рост метициллин- и оксациллин-резистентных штаммов. Среди грамотрицательных возбудителей сепсиса возрастает роль неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*), а также *Klebsiella pneumoniae* и других энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином третьего и четвертого поколения за счет продукции β-лактамаз расширенного спектра, а также устойчивых к карбапенемам за счет продукции карбапенемаз. Ряд патогенов обладают множественными механизмами устойчивости к антимикробным препаратам. В последнее время наблюдается рост тяжелых респираторных инфекций, сепсиса и нозокомиальных менингитов, вызванных *S. maltophilia*. Наличие *S. maltophilia* в качестве потенциального возбудителя внутрибольничного сепсиса можно ожидать у пациентов с лекарственной иммунодепрессией, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), получающих курсы лучевой терапии, с трахеостомой и центральным венозным катетером.

РИСК В ОНКОЛОГИИ

Клиническая оценка состояния пациента должна быть сконцентрирована на определении риска развития тяжелых

осложнений. К числу факторов, ассоциированных с повышенной вероятностью тяжелого течения, относятся:

- цитотоксическая терапия, обладающая достаточным миелосупрессивным эффектом, который может привести к глубокой (с уменьшением абсолютного числа нейтрофилов ниже уровня $500 \times 10^9/л$) и длительной (более 7 дней) нейтропении;
- наличие коморбидных состояний;
- мукозит ротовой полости и (или) гастроинтестинального тракта, затрудняющий глотание или приводящий к диарее;
- развитие других гастроинтестинальных симптомов (боль, тошнота, рвота);
- внутрисосудистый доступ с признаками воспаления;
- инфильтративные изменения в легких или гипоксемия;
- сопутствующие хронические заболевания легких и другие инфекции;
- неконтролируемый опухолевый процесс;
- выявление у пациентов признаков сепсиса или септического шока (гемодинамическая нестабильность, изменение ментального статуса, респираторная дисфункция, олигурия).

Развитие неотложных состояний в детской онкологии также может быть следствием первичного иммунодефицита, декомпенсации сопутствующей патологии, органических изменений, возникающих на фоне течения опухолевого процесса (сдавления внутренних органов, прорастания крупных сосудов, нарушения кровоснабжения или лимфооттока). Нельзя забывать и про калечащий характер большинства хирургических манипуляций, которые могут приводить к возникновению urgentных ситуаций.

Известно, что на фоне цитостатической терапии, подавленного миелопоэза и деактивированного ответа на воспаление, опосредованного нейтрофильным компонентом, возможно нарушение целостности слизистой оболочки (СО) и повышение риска инфекции за счет транслокации бактерий и грибов через ставшие проницаемыми барьеры.

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ

Для анализа степени полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом и риска смертности больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) широко используется шкала оценки органной дисфункции SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — динамическая оценка органной недостаточности). Число систем, вовлеченных в полиорганную недостаточность (обозначаемых как сумма баллов), определяет тяжесть органной дисфункции и коррелирует с риском летальности.

Сейчас доступен к использованию адаптированный с учетом возрастных особенностей вариант педиатрической шкалы SOFA — pSOFA (pediatric SOFA).

В качестве теста «ранней тревоги», позволяющего вне ОРИТ выявить детей с высоким риском развития органной дисфункции либо летального исхода целесообразно использовать шкалу qSOFA (quick SOFA, или экспресс-SOFA). Если пациент набрал 2 или 3 балла, это говорит о смертельном риске и служит показанием к его экстренному переводу в ОРИТ! Шкала qSOFA включает следующие симптомы: нарушение сознания (по шкале комы Глазго [GCS] менее 15) — 1 балл, гипотензия — 1 балл, тахипноэ — 1 балл.

РАСПОЗНАТЬ ВОВРЕМЯ

Современная диагностика сепсиса основана на анализе уровня следующих биомаркеров — прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, активности эндотоксина EAA (Endotoxin Activity Assay). «Золотой стандарт» лабораторной диагностики сепсиса — идентификация микроорганизма в крови. К сожалению, даже при наличии явных клинических признаков септического процесса вероятность обнаружения патологического агента низкая и зависит от многих факторов: техники забора биологического материала, предшествующей антибактериальной терапии (АБТ), опыта персонала и т.д. Чувствительность бактериологического исследования (даже при соблюдении всех возможных условий) варьирует от 20 до 60 %. Кроме того, для получения результатов бактериологического анализа крови требуется не менее 48 часов, а любая задержка АБТ способна повлиять на исход сепсиса.

Сбор биологических образцов для определения патогенов из непосредственных или предполагаемых очагов инфекции (моча, спинномозговая и перитонеальная жидкость, трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, содержимое дренажей и др.) должен происходить как можно раньше. Вероятность детекции возбудителя из этих сред зачастую оказывается выше, чем из крови. Ограничения в получении стандартных культур из крови связаны с временем, необходимым для роста и последующей идентификации патогенов с определением их чувствительности к антибиотикам, а также влиянием предыдущей антимикробной терапии (АМТ) на диагностический результат.

Учитывая обязательное наличие краткосрочных или долгосрочных центральных венозных катетеров РИСС (венозные порты, туннелируемый центральный венозный катетер Broviac) у детей с онкогематологическими заболеваниями, при

подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию кровотока необходимо проводить одновременный забор крови для гемокультивирования из периферической вены и из катетера с интервалом не более 5–10 минут. Для гемокультивирования необходимо обязательно использование аэробного флакона за исключением тех случаев, когда подозревается анаэробная инфекция.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Назначение АМТ в детской онкологии базируется на стратегии контроля АМТ (2018), предполагающей стратификацию пациентов, госпитализированных с инфекцией, с учетом вероятности наличия у них полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза. Больные подразделяются на четыре типа, каждый из которых имеет свои особенности.

- **Тип I.** Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей — эффективны традиционные схемы АБТ внебольничных инфекций.
- **Тип II.** Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей, а именно с риском продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) энтеробактериями, устойчивостью к фторхинолонам урогенитальной кишечной палочки, с полирезистентными пневмококками, схема эмпирической АБТ которых должна включать препараты, активные в отношении антибиотикорезистентных возбудителей.
- **Тип III.** Нозокомиальные инфекции с двумя подтипами — а и б:



- ✓ **Ша:** вне ОРИТ, без предшествующего применения антимикробных препаратов (АМП) с риском БЛРС;
- ✓ **Шб:** длительная госпитализация (более 7 дней) и (или) нахождение в ОРИТ более 3 дней, и (или) предшествующее применение АМП с риском выработки БЛРС, наличием карбапенемрезистентных энтеробактерий, полирезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), метициллинрезистентного золотистого стафилококка.
- **Тип IV.** Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза.

У пациентов с иммунодефицитами онкогематологического профиля, относящихся к IV типу, помимо *Candida spp.* также необходимо учитывать возможность присутствия других видов грибов

(*Aspergillus spp.*, *Mucorales*, *Fusarium spp.* и др.).

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Действие противомикробных препаратов непосредственно направлено на первопричину сепсиса. У детей с сепсисом или септическим шоком АМТ следует начинать не позднее первого часа после постановки диагноза. Эмпирическая АМТ сепсиса должна охватывать широкий спектр патогенов, которые могут вызвать инфекционный процесс, и может включать в себя несколько антимикробных препаратов. Эмпирическую терапию следует оценить повторно не позже, чем через 48 часов после ее начала. У детей с нейтропенией АМТ часто продолжается до восстановления показателей нейтрофилов. После определения вида патогена и чувствительности рекомендуется сузить охват эмпирической терапии и перейти

к целенаправленной, или таргетной, АМТ. Как и в случае с эмпирической терапией, таргетная терапия может включать один или несколько антимикробных препаратов (зависит от выявленного возбудителя).

Выявление инфекционного очага и его адекватная хирургическая санация должны быть осуществлены по возможности в течение первых 12 часов (исключение представляет лишь деструктивный панкреатит, когда вмешательство откладывается до формирования демаркационной зоны). При выполнении хирургического вмешательства у пациента с тяжелым сепсисом необходимо использовать минимально инвазивные методики (например, чрескожное дренирование абсцесса). Когда источником инфекции при тяжелом сепсисе или септическом шоке служит сосудистый катетер, последний должен быть удален сразу после установки другого сосудистого катетера (смена места установки обязательна).

Важно отметить необходимость раннего начала нутритивной поддержки, поскольку отсутствие поступления нутриентов приводит к нарушению барьерной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что ведет к атрофии слизистой оболочки и нарушению проницаемости кишечной стенки. Изменения в ЖКТ развиваются в течение 3–4 суток вынужденного голодания и тем быстрее, чем тяжелее состояние ребенка. Парентеральное питание не может предотвратить атрофию СО кишечника, которая,

Продолжение на стр. 12 ▶

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 2, 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=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:** антинеопластические 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, а 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: Миллмонт 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

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Рак щитовидной железы у детей: ключевые рекомендации

В статье обсуждаются комментарии к разделу руководства Европейской тиреоидологической ассоциации 2022 года, посвященному радиойодтерапии детей с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ).



**Борис
Иванович
ДОЛГУШИН**

Д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



**Владимир
Георгиевич
ПОЛЯКОВ**

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



**Тамара
Мамуковна
ГЕЛИАШВИЛИ**

К.м.н., онколог, радиолог, заведующая отделением радионуклидной терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



**Эмина
Хасбулатовна
ГАДЖИЕВА**

Радиолог, аспирант отделения радионуклидной терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ДЕТСКИЙ РАКУРС

Дети — это не маленькие взрослые. Большинство специалистов признают различия между раком щитовидной железы (РЩЖ) у взрослых и детей и подчеркивают необходимость разработки специальных рекомендаций для педиатрической популяции. В 2015 году Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) впервые разработала отдельное «Руководство по лечению детей с узлами и РЩЖ», которое до сих пор не пересматривалось.

В сентябре 2022 года Европейская тиреоидологическая ассоциация (ЕТА) опубликовала собственное «Руководство по лечению детей с узлами и РЩЖ». В преддверии пересмотра российских клинических рекомендаций по лечению детей с РЩЖ хотелось бы ознакомить профильных специалистов с ключевыми рекомендациями ЕТА в области радиойодтерапии (РЙТ).

ДРЩЖ — редкое заболевание с растущей распространенностью, оно включает в себя несколько гистологических подтипов, 90 % которых представлено папиллярным раком. В отличие от взрослых, у детей в первичном диагнозе вдвое чаще наблюдаются мультифокальное поражение, опухоль размером более 4 см, метастазы в лимфатических узлах и (или) легких, а также в 2 раза чаще возникает рецидив заболевания. Несмотря на более агрессивное течение, прогноз при ДРЩЖ у детей лучше, чем у взрослых.

Из-за отсутствия доказательной базы, основанной на хорошо спланированных ретро- и проспективных исследованиях с большой выборкой педиатрических пациентов, большинство концепций лечения ДРЩЖ у детей заимствованы из опыта терапии взрослых пациентов. Однако более агрессивное течение ДРЩЖ у детей при общем благоприятном прогнозе и длительной продолжительности жизни, в течение которой могут проявиться негативные эффекты РЙТ, требует персонализированного подхода к терапии таких пациентов и разработки специальных рекомендаций для детской популяции.

В связи с разницей в особенностях оказания медицинской помощи в США и Европе появилась необходимость создания европейских рекомендаций по лечению детей с ДРЩЖ. Над ними работала группа из 14 международных экспертов в различных областях, включая детскую и взрослую эндокринологию, патоморфологию, эндокринную хирургию, ядерную медицину, клиническую генетику и онкологию. При подготовке руководства ЕТА использовалось руководство АТА 2015 года, на основе которого эксперты определили области разногласий и сформулировали клинические вопросы, по которым провели на портале PubMed систематический поиск литературы, опубликованной по май 2020 года. Из 3251 исследования было отобрано лишь 45 полных статей.

РЙТ У ДЕТЕЙ

За более чем 80-летний мировой опыт применения РЙТ доказана эффективность, а во многих случаях и безальтернативность этого метода лечения как взрослых, так и детей с ДРЩЖ. Однако экспертная группа ЕТА указывает на необходимость особых рекомендаций в отношении РЙТ педиатрических пациентов, отличающихся от таковых для взрослых. Рекомендации должны быть другими из-за особенностей метаболизма, меньшей массы тела и высокой чувствительности к ионизирующему излучению детей.

Несмотря на отсутствие доказательной базы по эффективности, риску и пользе адьювантной РЙТ детей с ДРЩЖ, экспертная группа ЕТА рекомендует всем

педиатрическим пациентам выполнять тиреоидэктомию с последующей РЙТ. Исключение может быть сделано только при опухоли менее 1 см в размере — микрокарциноме. Основной аргумент в пользу такого подхода состоит в том, что у детей изначально гораздо чаще встречаются поражение лимфоузлов и отдаленное метастазирование, что требует более агрессивного подхода не только к хирургической, но и адьювантной терапии.

Данная рекомендация ЕТА в отношении назначения РЙТ существенно расходится с руководством АТА 2015 года, где алгоритм принятия решения о назначении адьювантной РЙТ основывается на послеоперационном стадировании, проведенном на основании диагностической сцинтиграфии с изотопом йода ¹²³I и тиреотропин-стимулированным уровне тиреоидного гормона (ТТ). Такая тактика отражает третий принцип Мартиники (консенсусного документа из девяти принципов РЙТ больных ДРЩЖ, разработанных 18 экспертами из четырех ведущих организаций — АТА, ЕТА, Европейской ассоциации ядерной медицины и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации). Этот принцип гласит, что «актуальная цель РЙТ (абляция остатка, адьювантное лечение или лечение известной болезни) может быть определена только после оценки послеоперационного статуса болезни, и, вне зависимости от первичной группы риска, большие без признаков персистенции опухоли могут быть кандидатами как для абляции тиреоидного остатка или адьювантной терапии, так и для наблюдения без дополнительного лечения». Однако, на наш взгляд, в алгоритме АТА по назначению адьювантной РЙТ детям с ДРЩЖ из групп умеренного и высокого рисков прогрессирования данный принцип носит не рекомендательный, а в большей степени обязательный характер.

Таким образом, ЕТА рекомендует проводить РЙТ всем детям с ДРЩЖ, а послеоперационное стадирование осуществлять на основании высокочувствительной в отношении отдаленных метастазов посттерапевтической сцинтиграфии с ¹³¹I. АТА же, напротив, советует практиковать персонализированный подход к назначению РЙТ, основанный на послеоперационном стадировании по данным низкочувствительной в отношении отдаленного метастазирования сцинтиграфии с использованием изотопа ¹²³I. По нашему мнению, педиатрическим пациентам с ДРЩЖ не стоит отказываться в назначении более активной, чем у взрослых, адьювантной РЙТ ввиду более агрессивного течения детского ДРЩЖ и до проведения исследований, свидетельствующих об отсутствии снижения риска рецидива после адьювантной РЙТ.

Рекомендация 14А. Экспертная группа ЕТА считает, что РЙТ показана всем

детям после тиреоидэктомии для лечения персистирующего локорегионального заболевания, которое не может быть радикально удалено, а также для йод-авидных отдаленных метастазов.

Общеизвестно, что при лечении пациентов с отдаленными метастазами ДРЩЖ наилучшей стратегией является проведение повторных курсов РЙТ либо до достижения полного биохимического/клинического ответа, либо до констатации отсутствия дальнейшего ответа на предыдущий курс РЙТ. Однако есть свидетельства о том, что даже у пациентов, которые больше не отвечают на РЙТ, эффект от этого метода лечения может наблюдаться в течение нескольких лет. Спустя длительное время после последнего курса РЙТ у таких больных сохраняются признаки ремиссии заболевания (снижение накопления ¹³¹I при диагностической сцинтиграфии всего тела или дальнейшее снижение уровня ТТ). Это главный аргумент в пользу рекомендации как ЕТА, так и АТА выжидать как минимум 12 месяцев между курсами РЙТ. Более длительный период между ними может снизить риск поздних побочных эффектов.

Рекомендации 14В и С. Экспертная группа (В) считает, что для пациентов с персистирующим заболеванием решение о проведении повторного курса РЙТ должно приниматься индивидуально в зависимости от ответа на предыдущий курс РЙТ, и (С) рекомендует, чтобы минимальный интервал между курсами РЙТ у детей с ДРЩЖ составлял около одного года.

ВЫБОР АКТИВНОСТИ ¹³¹I

При РЙТ детей с ДРЩЖ в качестве стандарта лечения используются фиксированные активности ¹³¹I, а терапия повторяется по мере необходимости. Выбор активности может быть обусловлен распространенностью заболевания и должен быть оптимально скорректирован в зависимости от массы тела пациента (по крайней мере, у больных препубертатного возраста). Так, в немецком протоколе лечения детей с радиационно-индуцированным ДРЩЖ после Чернобыльской аварии применяли активности ¹³¹I по 50 МБк на 1 кг массы тела для абляции остаточной тиреоидной ткани (адьювантной терапии) и 100 МБк/кг — для лечения подтвержденных метастазов.

Так как использование фиксированных активностей не учитывает индивидуальные особенности организма пациента, в качестве альтернативы в последние десятилетия были введены дозиметрические стратегии. Эксперты считают, что в отношении полученной опухолью поглощенной дозы облучения такие параметры, как йод-авидность опухольевой ткани, время жизни ¹³¹I, эффективный период полураспада ¹³¹I, а также размер и форма опухоли, имеют не менее или

Цели будущих исследований детского ДРЩЖ на основе существующих в ядерной медицине пробелов, предлагаемые экспертами ЕТА

- Оценить результаты лечения небольших карцином, не подвергшихся терапии ^{131}I , по сравнению с карциномами, подвергшимися лечению ^{131}I .
- Определить наиболее оптимальную кривую эффекта активности ^{131}I при лечении ДРЩЖ у детей с наименьшими побочными эффектами.
- Определить чувствительность ^{124}I , ^{123}I и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) для выявления остаточной тиреоидной ткани и рецидива ДРЩЖ при наблюдении пациентов детского возраста.

даже более важное значение, чем вводимая активность ^{131}I . А поскольку эти параметры индивидуально очень изменчивы, это ставит под сомнение осуществимость поиска единственной лучшей терапевтической активности ^{131}I .

Таким образом, экспертная группа ЕТА вопрос о выборе активности ^{131}I оставляет открытым, поскольку в литературе отсутствуют данные о наиболее оптимальной кривой «доза — эффект ^{131}I » с наименьшими побочными действиями, рассчитанной по весу тела, фиксированной активности или дозиметрии.

Рекомендация 15. Экспертная группа ЕТА предлагает для расчета оптимальной активности ^{131}I использовать индивидуальный подход к пациенту, принимая во внимание потенциальные побочные эффекты ^{131}I при увеличении активности. Предпочтительная активность препарата должна обсуждаться мультидисциплинарной командой.

Подготовка пациентов к РЙТ. Общеизвестно, что для эффективной РЙТ необходима адекватная стимуляция тиреотропного гормона (ТТГ), что достигается одним из двух методов: отменой L-тироксина или введением рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ). Применение рчТТГ широко изучалось у взрослых, тогда как опыт его использования у детей ограничен. Препарат пока не зарегистрирован для педиатрических пациентов и не прошел официальных испытаний на безопасность и эффективность в этом отношении. Кроме того, использование рчТТГ при РЙТ пациентов с персистирующим местным или метастатическим ДРЩЖ остается применением не по показаниям, к которому следует прибегать со всей осторожностью.

Второе условие подготовки к РЙТ — соблюдение диеты с низким содержанием йода, влияние которой на результаты терапии не является общепризнанным. Стандартной длительностью диеты признан интервал от 7 до 14 дней до РЙТ. Однако недавнее исследование показало, что в районах с нормальным потреблением йода достаточно четырехдневной низко-йодной диеты.

Рекомендация 16 (А, В, С). Экспертная группа ЕТА (А) рекомендует перед РЙТ для улучшения поглощения ^{131}I проводить стимуляцию ТТГ (более 30 мМЕ/л). Однако эксперты не пришли к единому мнению относительно оптимального способа подготовки и (В) считают, что стимуляция ТТГ может быть достигнута либо с помощью отмены тиреоидного гормона, либо

с помощью рчТТГ. Решение о выборе способа стимуляции ТТГ зависит от клинического опыта лечащей команды. Экспертная группа ЕТА (С) предполагает, что диета с низким содержанием йода в течение как минимум четырех дней перед РЙТ может способствовать поглощению йода.

ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ЛЕГКИХ

Метастазы ДРЩЖ в легких встречаются у детей в два раза чаще, чем у взрослых. При этом на фоне РЙТ у педиатрических пациентов чаще достигаются полные ремиссии, поскольку в подавляющем большинстве случаев метастазы в легких носят милиарный (микрOMETASTATический) характер и, будучи хорошо дифференцированными и йод-авидными клетками, лучше отвечают на терапию ^{131}I . Эксперты ЕТА напоминают, что структурный и биохимический ответ на первый курс РЙТ может сохраняться до 15–18 месяцев после терапии [8], и считают, что перед повторным лечением, даже в редких случаях прогрессирования заболевания, следует выдерживать длительные интервалы — не менее 12 месяцев. Также эксперты ЕТА подчеркивают, что при решении вопроса о проведении повторного курса РЙТ, помимо соблюдения адекватного интервала, важна оценка ответа на предыдущий курс РЙТ. С тераностической целью при выявлении уровня ТГ, указывающего на персистенцию или рецидив заболевания после тиреоидэктомии и РЙТ, пациентам с предыдущим позитивным посттерапевтическим сканом с ^{131}I может быть полезным проведение диагностического сканирования с ^{123}I . Однако не стоит забывать, что легочные метастазы не всегда визуализируются при сканировании с ^{123}I . Таким образом, повторные курсы РЙТ всегда должны назначаться с осторожностью и после адекватного интервала, а также тщательной оценки ответа на предыдущий курс РЙТ.

Рекомендация 26 (А, В, С). Экспертная группа ЕТА (А) рекомендует терапию ^{131}I в качестве первой линии для пациентов с метастазами в легких, (В) предлагает проводить исследование функции легких перед повторным лечением больных с диффузными метастазами в легких, (С) рекомендует проводить с особой осторожностью РЙТ у детей, ранее принимавших препараты с легочной токсичностью, такие как блеомицин, учитывая риск развития легочного фиброза.

Экспертная группа ЕТА указывает на необходимость действия особых рекомендаций в отношении РЙТ у детей. 🇷🇺

Список литературы находится в редакции



СКОПИНФАРМ



МЫ ПРОИЗВОДИМ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕЛАЯ ДОСТУПНЫМИ ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПРОИЗВОДСТВО

современное и эффективное изготовление оригинальных препаратов в жидких и твердых лекарственных формах

ДИСТРИБУЦИЯ

поставки продукции, в том числе незарегистрированных лекарственных препаратов, во все регионы Российской Федерации

ПРОДУКЦИЯ

вывод новых инновационных препаратов на Российский рынок

Рязанская область,
Скопинский район,
Промышленная зона
№1 тер., здание 1

+7 (49156) 2-28-44
info@skopinpharm.com
skopinpharm.com

Аллогенная трансплантация костного мозга: не только при лейкозах

В последние десятилетия мы стали свидетелями бурного развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В прошлом трансплантация помогала избежать смертельной токсичности тотального облучения тела и химиотерапии (ХТ), но по мере расширения наших знаний и совершенствования сопроводительной терапии она стала самостоятельным способом лечения и универсальной платформой для других методов, в первую очередь иммунотерапии.



Илья
Викторович
КАЗАНЦЕВ

К.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

КОМУ ОНА ПОКАЗАНА

С одной стороны, показания к ТГСК сужаются в тех случаях, когда находится новый, более эффективный и безопасный метод. С другой стороны, иногда приходит время вспомнить о старых показаниях, если новые методы работают как синергисты и усиливают эффект ТГСК. Одним из таких направлений стала аллогенная трансплантация у детей с солидными опухолями.

Традиционно ТГСК рассматривали как метод выбора при заболеваниях, вовлекающих систему кроветворения или иммунную систему. Первые аллогенные трансплантации применялись у детей с врожденной и приобретенной аплазией кроветворения, врожденными иммунодефицитами (ИД) и, естественно, лейкозами. До сих пор лейкозы остаются основным показанием к ТГСК. Спектр показаний при ИД расширяется. Выполняются трансплантации при аутоиммунных заболеваниях в попытке перезагрузить иммунную систему. Развиваются направления применения ТГСК при тяжелых гемоглобинопатиях (например, талассемиях и серповидноклеточных

анемиях), болезнях обмена — в тех случаях, когда донорские гемопоэтические клетки способны обновить необходимую ткань или заместить продукцию дефектного белка (синдром Гурлера, остеопетроз).

Показания к ТГСК у детей с солидными опухолями традиционно были более узкими. До сих пор в качестве метода выбора и стандарта лечения рассматривается аутологичная ТГСК. При этом виде лечения пациенту возвращаются ранее заготовленные и криоконсервированные собственные гемопоэтические клетки после введения высоких доз химиопрепаратов (миелоаблативного режима кондиционирования). Попыток трансплантации донорских клеток было сравнительно мало, и далеко не всегда они были успешными. С чем это было связано и что изменилось за последнее время?

КТО БУДЕТ ДОНОРОМ

Первые успешные трансплантации выполнялись от одного близнеца к другому. В дальнейшем, когда были исследованы механизмы гистосовместимости и появились первые методы HLA-типирования, оптимальными донорами продолжали считаться полностью совместимые брат или сестра. К сожалению, совместимый родственник донор находился не у всех пациентов. Начали появляться регистры неродственных доноров, объединенные в глобальную базу данных, в которой можно найти потенциального донора для больного. В частности, колоссально важную роль играет стремительно развивающийся в последние годы Российский регистр неродственных доноров. Но даже в этом случае подходящий вариант находится не для каждого пациента.

Спасти ситуацию может гаплогенный (наполовину совместимый) донор.

Несмотря на очевидные недостатки (значительно более высокий риск иммунных осложнений), в последние годы гаплогенная ТГСК становится все ближе к тому, чтобы превратиться в стандарт лечения. Гаплогенные доноры для ребенка — это в первую очередь его родители, а также братья и сестры, которые бывают наполовину совместимы в два раза чаще, чем полностью совместимые. Гаплогенный донор есть почти у каждого пациента, он постоянно находится рядом с ним и мотивирован на участие в пересадке стволовых клеток. Это обстоятельство играет важнейшую роль в тех случаях, когда не удается найти совместимого донора или времени на поиски просто нет, а риск рецидива или развития серьезных осложнений, связанных с компрометированным иммунным статусом пациента, в период поиска донора крайне высок.

По мере накопления данных становится понятно, что у гаплогенной ТГСК есть и определенные преимущества. За счет неполной совместимости иммунные клетки донора способны обеспечить более мощный ответ против антигенов реципиента. Более того, потеря опухоли экспрессии HLA I класса может происходить за счет других субпопуляций клеток, в частности NK-клеток и Т-лимфоцитов. Потенциально это имеет особое значение для лечения детей с солидными опухолями, клетки которых часто подавляют экспрессию HLA, чтобы уйти из-под иммунного контроля, что особенно часто происходит после алло-ТГСК. По мере того как при трансплантации делается все больший акцент на иммунный эффект, в значительной части случаев начинают использоваться менее интенсивные (немиелоаблативные) режимы кондиционирования. Это позволяет снизить токсичность процедуры и избежать ряда

отсроченных нежелательных эффектов. Подобные режимы начинают применяться все чаще (рис. 1).

Ранее более мощный иммунный ответ против опухоли после гаплогенной ТГСК в значительной степени нивелировался большим риском осложнений, в первую очередь реакциями «трансплантат против хозяина» и отторжения трансплантата, которые не позволяли добиваться долгосрочных результатов, сравнимых с ТГСК от совместимого донора. Тем не менее за последнее десятилетие гаплогенная ТГСК стала значительно безопаснее. Помимо совершенствования сопроводительной терапии, широкое применение нашли методы модификации трансплантата, позволяющие удалить из него наиболее агрессивные популяции лимфоцитов донора.

Это может осуществляться двумя путями:

- вне организма реципиента при использовании методов иммуномагнитной селекции (донорские клетки смешиваются с бусинами ферромагнетика, покрытыми антителами, которые способны прикрепляться к отдельным субпопуляциям, что позволяет изъять их из трансплантата с помощью магнита);
- in vivo* — за счет введения через несколько дней после трансплантации циклофосфана, подавляющего наиболее активно пролиферирующие клетки (рис. 2).

Хотя первый метод позволяет сохранить в трансплантате нужные в посттрансплантационном периоде клетки (например, NK-клетки и $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты), второй привлекателен относительной простотой и отсутствием необходимости в дополнительном оборудовании

Продолжение на стр. 12 ▶

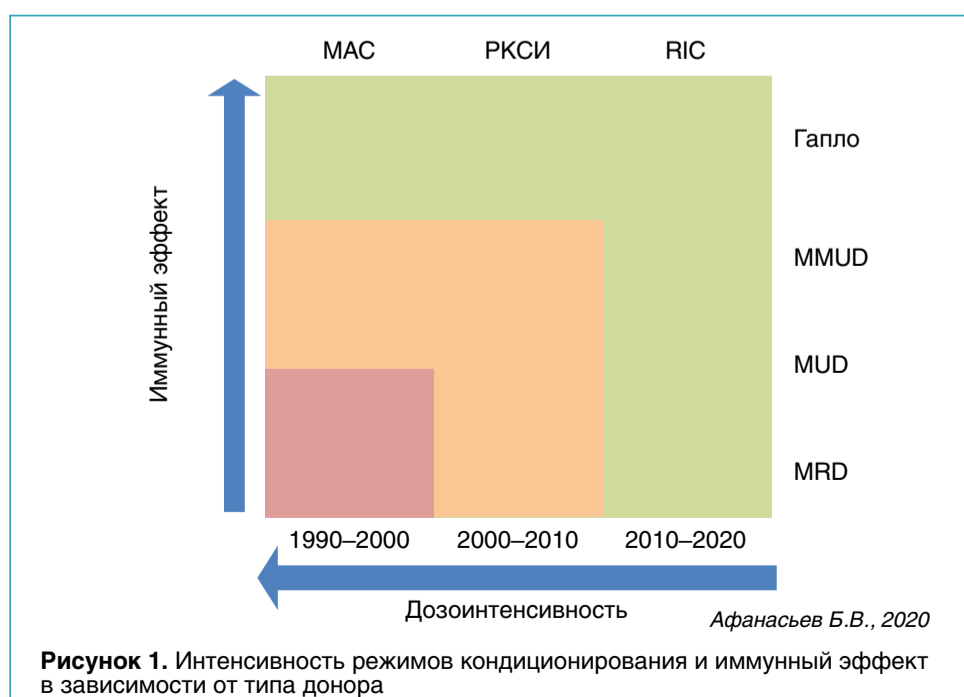


Рисунок 1. Интенсивность режимов кондиционирования и иммунный эффект в зависимости от типа донора

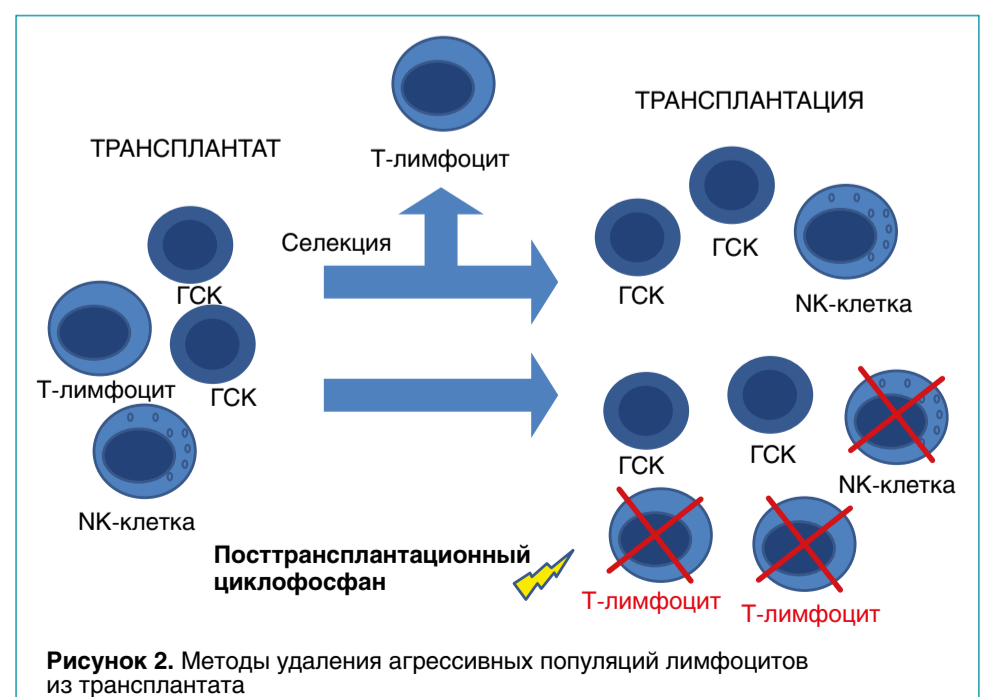


Рисунок 2. Методы удаления агрессивных популяций лимфоцитов из трансплантата

Иммуноглобулины для подкожного введения — новая эра иммуномодулирующей терапии

Препараты человеческого иммуноглобулина (ИГ) применяются в медицинской практике с 1950-х. Первое их использование закономерно связано с лечением пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) — большой группой заболеваний, в основе которых лежат генетически обусловленные дефекты иммунитета, в частности количественного или качественного антителообразования.



Анна
Юрьевна
ЩЕРБИНА

Д.м.н., профессор РАН, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

ШИРОКИЙ СПЕКТР

При большинстве ПИД имеются показания к заместительной терапии с применением ИГ. Дальнейшее развитие идея заместительной терапии приобрела в применении ИГ при вторичных иммунодефицитах, например при иммуносупрессивной терапии злокачественных новообразований (ЗНО), у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также при ВИЧ-инфекции. Спектр вторичных ИДС, нуждающихся в заместительной терапии ВВИГ, все больше расширяется. Например, использование моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) в лечении опухолей и аутоиммунных заболеваний приводит к гибели В-лимфоцитов и временной агаммаглобулинемии.

Параллельно продолжает пополняться список иммуноопосредованных и воспалительных заболеваний, при которых высокодозовое введение ИГ выполняется с иммуномодулирующей целью. Публикации результатов клинических исследований и отдельных наблюдений говорят о том, что эти препараты стали незаменимой терапевтической модальностью при большом списке патологий, особенно в педиатрии, где безопасность препаратов ИГ была многократно доказана.

ДОЛГИЙ ПУТЬ

За длительную историю своего существования препараты ИГ прошли путь от внутримышечных до внутривенных (ВВИГ) и подкожных. Препараты ИГ для подкожного введения (ПКИГ) имеют ряд преимуществ перед ВВИГ. Очевидно, что препараты ВВИГ требуют венозного доступа, который бывает нередко затруднителен даже у взрослых, и почти всегда — у детей младшего возраста. По мере совершенствования технологий обработки плазмы появилась возможность создания концентрированных и безопасных препаратов ВВИГ, обеспечивающих введение больших объемов антител класса IgG с небольшим числом побочных эффектов. Тем не менее у коргорты пациентов, получающих ВВИГ, отмечаются системные реакции в виде повышения температуры, озноба, головной боли, боли в животе, рвоты и т.д. С 1990-х годов проведено

множество клинических исследований с использованием подкожного пути введения иммуноглобулина, которые показали низкий уровень системных реакций. Так, одно из недавних исследований препарата Кьютаквиг (16,5 %) показало отсутствие значимых реакций, а число легких нежелательных явлений (НЯ) составило лишь 12 %. Частично такая низкая частота НЯ объясняется тем, что в цикле очистки ПКИГ, представляющих собой препараты последнего поколения, используют наиболее современные технологии.

Другим фактором безопасности ПКИГ является их фармакокинетика. При внутривенном введении пиковая концентрация IgG достигается через 15 минут после окончания инфузии, а при подкожном — только через 4–6 дней. Показано, что выраженность системных реакций на введение ИГ коррелирует с уровнем пиковой концентрации IgG. При внутривенном введении концентрация IgG в сыворотке крови в течение месяца может колебаться в значительных пределах: от высокой пиковой сразу после введения до относительно низкого претрансфузионного уровня. При подкожной инъекции колебания уровня IgG составляют лишь 1 г/л, что является более физиологичным. Таким образом, меньший разброс концентраций сывороточного иммуноглобулина объясняет не только меньшую частоту системных реакций при подкожном введении, но и меньшую инфекционную заболеваемость при применении ПКИГ при ПИД.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Очевидно и еще одно преимущество данных препаратов — снижение медицинских затрат на осуществление заместительной терапии в связи с тем, что подкожное введение может производиться на дому самими пациентами. Исследования, оценивавшие удовлетворенность заместительной терапией и качество жизни пациентов, также показали преимущества подкожных инъекций за счет возможности более гибкого планирования лечения и введения препарата на дому. Одно из таких исследований инициировано Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) в РФ и охватывает сотни педиатрических и взрослых пациентов, которые начали получать препарат Кьютаквиг в 2022 году.

Результаты этого исследования обеспечат нас российскими данными о качестве жизни больных при данном пути введения ИГ. Первые результаты проекта уже известны, они касаются безопасности домашнего введения ПКИГ. Несмотря на обширный зарубежный опыт, у скеп-

тиков возникали сомнения в способности родителей или пациентов производить введение ПКИГ в асептических условиях. Указывали также на риск возникновения НЯ и невозможности оказать пациенту быструю помощь и т.д. Тем не менее российский опыт подтверждает отсутствие значимых реакций на подкожное введение ИГ, а проводимые по инициативе НАЭПИД школы введения ПКИГ обеспечивают адекватное обучение пациентов и родителей.

Еще одним положительным аспектом российского исследования является опыт со способом введения ПКИГ. Исторически после появления первых ПКИГ в медицинской практике их вводили с помощью электрических или механических помп, требовавших определенных узкопрофильных расходных материалов (шприцы, удлинители, иглы). Использование помп усложняет и удорожает терапию с использованием ПКИГ, а также затрудняет их применение в странах, где помпы не зарегистрированы для медицинского использования (как, например, в России).

Иммуноглобулины для подкожного введения — перспективная группа препаратов для иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии с медико-социальными и экономическими преимуществами



Рисунок. Самостоятельное введение ПКИГ подростком с первичным иммунодефицитом методом rapid push

В связи с этими аспектами в мире был апробирован и отлично зарекомендовал себя способ введения ПКИГ rapid push (дословно «быстрый толчок»), когда ПКИГ вводится вручную без применения помп пациентом и (или) его родственниками. Недостаток этого метода состоит в необходимости более частого введения препарата, обусловленной ограничением разового объема.

Как правило, в одну точку удается ввести (по переносимости) до 20 мл у маленьких детей и 30–40 мл у подростков и взрослых. Таким образом, при использовании метода rapid push можно вводить препарат 2–3 раза в неделю и более в зависимости от дозы и веса пациента. Однако использование этого метода позволяет сократить время, затраченное на одно введение, в среднем до 9 минут (по сравнению с 49 минутами при использовании помпы).

Показано, что применение метода rapid push не только не уменьшает эффективность заместительной терапии, но и приводит к формированию более высоких уровней IgG, чем при использовании помпы, а также является предпочтительным, по мнению многих пациентов. Так, 72 % из них при использовании ПКИГ предпочли метод rapid push использованию помпы.

По данным проведенных исследований, использование метода rapid push привело к еще более выгодным фармакоэкономическим характеристикам по сравнению с применением помпы для введения ПКИГ и использованием ВВИГ. Соответствующие российские данные будут получены только по завершении проводимого исследования, однако уже сейчас можно констатировать, что большинство пациентов или их родителей с успехом освоили домашнее введение ПКИГ методом rapid push (см. рис.).

Интересно, что параллельно с расширением показаний к применению ВВИГ сегодня расширяются показания к применению подкожных иммуноглобулинов. Опубликованы исследования эффективности и безопасности подкожного иммуноглобулина в терапии вторичных иммунодефицитов, демиелинизирующих заболеваний, миодистрофии, иммунной тромбоцитопении и другой аутоиммунной патологии.

Таким образом, ПКИГ являются перспективной группой препаратов для иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии, а перспектива их внедрения в широкую медицинскую практику несет медицинские, социальные и экономические преимущества. 🌐

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Междисциплинарное взаимодействие в детской онкохирургии

Злокачественные новообразования (ЗНО) были спутниками людей на протяжении всего существования человечества, но только сейчас накопленные знания позволили нам ответить на вопрос, как лечить рак. Расскажем об этом применительно к детской онкологии и хирургии на основании собственного опыта.



Николай
Сергеевич
ГРАЧЕВ

Д.м.н., заместитель генерального директора, заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва



Денис
Валериевич
ШЕВЦОВ

Детский онколог отделения онкологии и детской хирургии ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

С течением веков накапливались знания сначала о клинических, а затем и биологических особенностях тех или иных опухолевых процессов. Современная онкология (в том числе детская) представляет собой сложный синтез большого массива научных знаний и дисциплин, клинических наблюдений и методик воздействия на процесс роста опухоли, заключающих в себе множество ответов на вопрос, как же лечить рак. Однако, как известно, объем накопленных знаний обратно пропорционален объему незнания, или тому количеству вопросов, которые встанут перед мировым медицинским сообществом.

В древности ввиду крайне скудного научного инструментария разделение медицины на более мелкие дисциплины просто-напросто не требовалось. Сегодня же основополагающей проблемой лечения ЗНО является не желание и возможность добиться исцеления сию секунду, а необходимость продлить эффект проводимой терапии на годы и десятилетия. Для решения этой задачи требуется не только применение всех имеющихся в нашем распоряжении методик воздействия на бурный рост опухолевой ткани, но и точное понимание причин и триггеров опухолевого роста, а также запущенных ими процессов с возможностью дальнейшего предсказания моделей биологического поведения клеток, перенесших то или иное воздействие. Результаты огромного количества клинических исследований структуры детских ЗНО, их гистологических и биологических особенностей помогли нам сформулировать главный принцип диагностики и лечения таких новообразований — мультидисциплинарный подход.

В рамках реализации мультидисциплинарного подхода современная детская

онкологическая хирургия рассматривается как один из этапов многокомпонентной терапии детских ЗНО, включающих в себя полихимиотерапию, лучевую терапию (ЛТ), радиоизотопное воздействие, клеточные технологии лечения (таргетную и иммунотерапию). Для успешного лечения ЗНО и достижения максимальных результатов у ребенка необходима не просто реализация качественного хирургического пособия, но и возможность его оптимального встраивания в тайминг всей терапии в целом. При подозрении на ЗНО на этапе постановки диагноза практически во всех случаях хирургическое вмешательство и вовсе является единственным методом гистологической верификации диагноза и получения материала для проведения сложных молекулярно-биологических и цитогенетических исследований ткани опухоли.

ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА

На этапе инициальной диагностики ЗНО детский хирург-онколог прини-

распространенности опухолевого процесса и возможностей хирургического вмешательства, с дальнейшим коллегиальным обсуждением необходимых сроков и дальнейших опций терапии. Также проводится онлайн-консультирование при участии специалистов лучевой диагностики, главная задача которых — предоставить полные данные о факторах хирургических рисков (например, IDRF) и наиболее полное представление о распространении опухолевой ткани. В таком обсуждении обязательно участвует детский онколог, координирующий группу специалистов относительно вектора развития диагностического процесса.

СТАЦИОНАРНЫЙ ЭТАП

В отделение онкологической хирургии больной попадает на разных этапах — постановки диагноза, стационарного лечения или системной терапии с уже установленным диагнозом для проведения повторной операции (second-look). Каждый такой пациент проходит несколько фаз коллективного обсуждения.



На этапе реабилитации, который следует после операции, важную роль играет привлечение к разработке плана восстановительного лечения и его осуществлению мультидисциплинарной команды специалистов. При участии детских неврологов, офтальмологов, инфекционистов, онкологов и реабилитологов выполняются необходимые данному конкретному ребенку восстановительные программы, а также проводится целенаправленная подготовка педиатрического пациента к продолжению этапного лечения — отсроченному контролю и реконструктивным операциям

мает самое непосредственное участие в выборе тактики ведения больного. Посредством современных информационных технологий удаленно проводится первичный анализ характеристик опухоли, включающий оценку

Первая фаза — это междисциплинарный консилиум. Речь идет о фактически еженедельных встречах детских онкологов, онкохирургов, врачей отделений лучевой диагностики (компьютерной и магнитно-резонансной томографии,

КТ и МРТ), радиотерапевтов, приглашенных специалистов. Во всех подробностях представляется клинический случай с описанием уже проведенных этапов лечения, актуального соматического статуса, характеристикой возникших осложнений и сопутствующей патологии. Задача хирургической бригады на данном этапе — формирование подробного плана хирургического вмешательства с обсуждением доступа, объема резекции, прогнозированием потенциальных осложнений и возможности применения высокотехнологичных устройств (в том числе эндоскопа, хирургического микроскопа, микрохирургического пособия), проведением консультаций с детским онкологом в режиме реального времени. Очень важен диалог онкохирурга и радиотерапевта в планировании ЛТ и интраоперационного формирования меток — ориентиров для планирования лучевой терапии в будущем.

Вторая фаза — хирургическое планирование с учетом соблюдения тайминга терапии и уже определенного на первом этапе объема хирургического вмешательства, а также тяжести состояния пациента, возможностей формирования специализированной бригады. Такое обсуждение проводится путем ежедневного утреннего редактирования операционного плана.

Третья фаза — подготовка к операции. В зависимости от локализации опухолевого процесса и объема хирургического вмешательства подробно обсуждается вопрос о необходимости протезирования и 3D-моделирования структур человеческого тела, подготовка биологического или технического материала для полного или частичного замещения функции удаляемого органа или группы тканей. Для этого организован ряд междисциплинарных научных групп с привлечением коммерческих организаций, разрабатывающих биологические импланты, протезы и т.д. Производятся 3D-модель анатомической области (в том числе с использованием 3D-принтера), подбор и изготовление необходимых частей. Также осуществляется тщательная подготовка самого пациента и его семьи как в плане подробного разбора хода и целей хирургического лечения при участии законных опекунов, так и в отношении соматического статуса (переливание компонентов крови, восстановление костномозгового кровотока, санация очагов инфекции). При этом к консультированию приглашаются детские онкологи, гематологи, специалисты инфекционного контроля и т.д.

Четвертая фаза — хирургическое вмешательство. Несмотря на проведение всех этапов планирования и подготовки, хирургическое лечение ЗНО сопряжено с высоким риском интраоперацион-

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Отделение онкохирургии — пример междисциплинарного взаимодействия и реализации мультимодального лечения

ных осложнений и выявлением особенностей роста опухоли, которые могут существенно повлиять на разработанный план вмешательства. В подобных случаях проводится так называемый интраоперационный консилиум с привлечением детского онколога и всех необходимых специалистов. Непосредственно в процессе операции обсуждаются возможные изменения в ее плане с учетом всех «за» и «против» того или иного решения.

Пятая фаза — восстановление. На данном этапе с привлечением неврологов, офтальмологов, инфекционистов, детских онкологов и реабилитологов выполняются все необходимые восстановительные опции, а также подготовка пациента к продолжению этапного лечения.

Шестая фаза — отсроченный контроль и реконструктивные операции. Большие объемы опухоли, особенно в области головы и шеи, зачастую требуют повторной госпитализации в отделение онкохирургии для восстановительных операций, закрытия дефекта, раздвижки протеза и т.д. В данном случае междисциплинарный подход реализуется с привлечением врачей смежных

специальностей, необходимых пациенту (ортопед, стоматолог, специалист по визуализации). Такие вмешательства проводятся с соблюдением всех принципов абластики и антиабластики ввиду работы в ложе удаленной опухоли с проведением обязательного патологоанатомического контроля иссеченных тканей (грануляции, фиброз).

Как можно увидеть из нашего опыта, сегодня отделение онкохирургии может быть примером междисциплинарного взаимодействия и реализации принципов мультимодального лечения ЗНО у детей. Не стоит забывать о периодической необходимости проведения сложных хирургических вмешательств у пациентов с метастатическим поражением, например, легких, когда проводятся одномоментные операции как в первичном очаге, так и в отношении удаления метастазов с привлечением комбинированной бригады хирургов. То же самое касается и опухолей мягких тканей, нейробластомы и тому подобных ЗНО с распространением в спинномозговой канал и необходимостью нейрохирургического пособия.

В завершение хочется подчеркнуть: лишь формирование научных групп по тому или иному виду онкологической хирургии с привлечением радиологов, радиотерапевтов, детских онкологов, узких специалистов поможет максимально повысить результаты лечения и качество жизни онкологически больных детей. Эта свобода осознанного принятия решений доступна уже сейчас в большинстве крупных стационаров РФ.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Возможности радиационной иммуномодуляции в лечении онкологических заболеваний

Окончание, начало на стр. 3

их количество) или другие модификации стандартного фракционирования (1,8–2,4 Гр на фракцию, подается в общей сложности в 25–40 фракций в течение всего времени лечения). Эти способы ЛТ могут способствовать иммунным ответам на ОА, но вопрос о полном определении точного воздействия этих стратегий на активацию Т-клеток и изменения в представленности ОА остается открытым.

На пересечении радиационной биологии и иммунологии рака лежат несколько важнейших вопросов для дальнейшего изучения. Вот наиболее важные темы будущих исследований:

1. понимание механизма, через который гипо- и специальная мультифракционированная ЛТ модулирует опухолевую иммуногенность. Необходимо прояснить влияние дозы облучения и графика фракционирования на функцию иммунного эффектора и выживаемость;
2. определение различий в противоопухолевых Т-клеточных ответах, стимулированных гибелью клеток от высоких доз облучения по сравнению с низкими дозами иммуногенной модуляции;
3. изучение роли макрофагов и дендритных клеток в механизме опосредованной ЛТ модуляции иммунных реакций;

4. разработка новых стратегий доставки с целью ограничения повреждений нормальной ткани при проведении ЛТ;
5. характеристика роли облучения при пусковом системном иммунитете, что может лежать в основе некоторых форм абскопального эффекта;
6. разработка моделей опухоли для определения лучших направлений, в которых ЛТ может быть объединена с другими разновидностями иммунотерапии. Эти модели также могут позволить определить условия, в которых для образования мощного противоопухолевого иммунного ответа достаточно будет только проведения ЛТ;
7. определение ключевых доклинических исследований, необходимых для продвинутой многообещающей комбинированной иммунорадиотерапии до клинических испытаний.

Таким образом, интеграция ЛТ с иммунотерапией открывает большие перспективы для усиления противоопухолевых ответов. Более глубокое понимание влияния облучения на гибель опухолевых клеток, представление антигена, производство цитокинов и динамику микросреды опухоли будет иметь важное значение при реализации потенциала этого локального метода для воздействия на заболевание в целом.

АБВ ПРЕСС НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

ЖУРНАЛЫ

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
- РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- Тазовая хирургия и онкология
- Российский Биотерапевтический Журнал
- КЛИНИЦИСТ
- САРКОМЫ
- СА A Cancer Journal for Clinicians
- MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
- Акушерство и гинекология
- Московская Эндокринология СЕГОДНЯ
- Гастроэнтерология СЕГОДНЯ
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Реклама

4 | тома 4500 | страниц – общий объем 22 | раздела 190 | глав

ЦЕЛЬ – унифицировать основные принципы оказания медицинской помощи детям групп риска, больным детям и подросткам

Под общей редакцией А.Г. Румянцева академика РАН и РАЕН, д.м.н., проф. и А.В. Картелишва академика РАЕН и ЛАН, д.м.н., проф.

«Руководство участкового и семейного врача-педиатра» — самое полное издание в области педиатрии на русском языке.

Первый том	Второй том	Третий том	Четвертый том
посвящен внутриутробному развитию плода, профилактическому наблюдению за здоровыми детьми, проблемам перинатального развития, неврологическим и психическим заболеваниям.	посвящен инфекционным заболеваниям, особо опасным инфекциям, дерматологическим заболеваниям, заболеваниям органов зрения, полости рта, уха, горла, носа.	посвящен эндокринным и метаболическим расстройствам, аллергическим заболеваниям, иммунологии, гематологии, онкологии, заболеваниям органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.	рассказывает о заболеваниях органов пищеварения, желчевыводящих путей, печени, мочеполовой системы, гинекологических заболеваниях, орфанных заболеваниях, неотложных состояниях, повреждениях и отравлениях.

Руководство адресовано участковым и семейным врачам-педиатрам. Будет также полезно врачам смежных дисциплин, студентам и аспирантам медицинских вузов.

По вопросам приобретения издания обращаться info@abvpress.ru +7 (499) 929-96-19

«Руководство участкового и семейного врача-педиатра» выпущено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию науки, образования, культуры и спорта «СПАРТАК-детям».

ГОРИЗОНТЫ НАУКИ

Аллогенная трансплантация костного мозга: не только при лейкозах

◀ Окончание, начало на стр. 8

и реагентах. Оба подхода продемонстрировали эффективность у детей с лейкозами и незлокачественными заболеваниями. Таким образом, гапло-ТГСК постепенно занимает свою нишу в рамках стандарта лечения, становясь более эффективным методом по сравнению с трансплантацией от частично совместимого неродственного донора, в том числе у детей с солидными опухолями.

ВОПРОС ПО СУЩЕСТВУ

Но почему же вновь поднимается вопрос об алло-ТГСК у пациентов с солидными опухолями? Хотя аутологичные трансплантации у таких детей до сих пор выполняются чаще и позволили добиться значительных успехов при отдельных показаниях, существуют подгруппы пациентов, у которых повышение дозоинтенсивности не оказалось эффективным. Для этих больных методы иммунотерапии, позволяющие обойти сформировавшиеся механизмы резистентности к химиопрепаратам, становятся особенно привлекательными.

Очень ярко преимущество иммунотерапии демонстрирует практика лечения пациентов с нейробластомой. Несмотря на успешное применение ауто-ТГСК в рамках комплексной терапии, до недавнего времени более половины пациентов из группы высокого риска умирали из-за развития рецидива заболевания. Тем не менее, учитывая присутствие на большинстве клеток нейробластомы относительно специфичной молекулярной мишени — GD2, можно использовать антитела, направленные на эту мишень. На больших группах больных уже продемонстрирована эффективность лечения антителами к GD2 в рамках поддерживающей терапии, направленной на уничтожение оставшихся после ауто-ТГСК отдельных химиорезистентных опухолевых клеток. Ведутся исследования

применения иммунотерапии на других этапах лечения, в том числе при рецидиве заболевания.

До недавнего времени рецидив нейробластомы у пациента из группы высокого риска считался практически неизлечимым. Методы лечения, используемые в большинстве случаев, фактически были направлены лишь на продление жизни ребенка. А первые успехи в этом направлении были связаны, в том числе в России, с применением гапло-ТГСК как способа

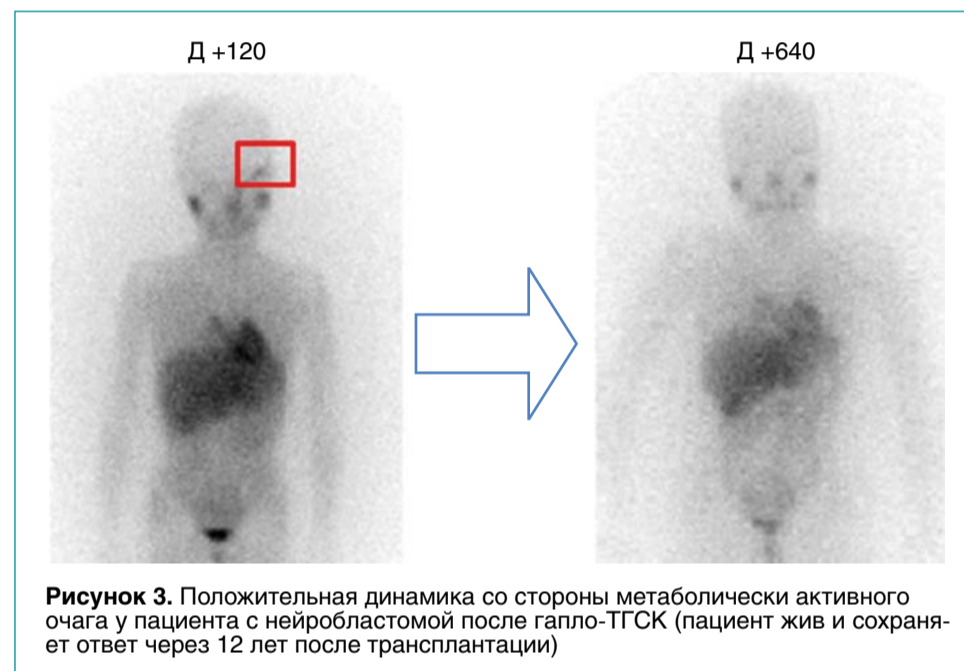


Рисунок 3. Положительная динамика со стороны метаболически активного очага у пациента с нейробластомой после гапло-ТГСК (пациент жив и сохраняет ответ через 12 лет после трансплантации)

закрепить эффект противорецидивной терапии. Более того, была продемонстрирована возможность длительного сохранения терапевтического эффекта с постепенным обратным развитием опухолевых очагов после трансплантации (рис. 3). Тем не менее у значительной части пациентов (около 80 %) рецидив после трансплантации все же развивался. В этой ситуации

использование дополнительных методов иммунотерапии, способных выделить клетки-мишени и усилить длительный иммунный эффект ТГСК, несмотря на низкую экспрессию этими клетками молекул, активирующих иммунный ответ, оказывается особенно привлекательным.

При использовании иммунотерапии после аллогенной трансплантации очень важно соблюдать правильный тайминг лечения. С недавних пор своевременное применение иммунотерапии стало возможным благодаря благотворительному фонду «Круг добра», помогающему детям с орфанными заболеваниями, к которым в силу своей относительной редкости принадлежит и нейробластома. Кроме того, помимо усилий экспертного сообще-

щества, огромную роль в привлечении общественного внимания к проблеме и в формировании текущих показаний сыграло объединение родителей детей с диагнозом «нейробластома» — «Энби». Многим детям с ее рецидивом уже открыт доступ к иммунотерапии, в том числе после гапло-ТГСК, а первый опыт можно назвать положительным.

Вероятно, наибольший опыт гапло-ТГСК в России накоплен отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (крупнейшей трансплантационной клиники, выполнившей уже более 5 тысяч ТГСК у детей и взрослых). Отделение ориентировано в первую очередь на выполнение трансплантаций, в том числе аллогенных, у детей с солидными опухолями.

В то же время значительный опыт в данной области накоплен и в других федеральных центрах, в первую очередь в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (одном из пионеров данного направления), НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева и НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. Учитывая трудности набора в исследования пациентов с редкими диагнозами, только совместная работа нескольких центров позволяет выработать оптимальные подходы к терапии.

Тот же принцип еще более применим к детям с другими диагнозами, у которых опыт использования ТГСК пока еще более неблагоприятный и для которых пока нет эффективных препаратов для иммунотерапии. В первую очередь это больные с саркомой Юинга. Несмотря на описание отдельных случаев эффективности иммунотерапии, пока непонятно, в каких именно подгруппах это преимущество будет максимальным. Учитывая еще большую редкость таких пациентов, межцентровое взаимодействие в рамках протоколов ТГСК становится критически важным.

В области применения гапло-ТГСК у детей с солидными опухолями мы до сих пор находимся в начале пути. Но, несмотря ни на что, уже с уверенностью можно утверждать, что данный метод будет развиваться и дальше. 🙌

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Мультидисциплинарный подход к лечению сепсиса у детей с онкогематологическими заболеваниями

◀ Окончание, начало на стр. 4

в свою очередь, приводит к транслокации микробов и их токсинов в кровь. Эффективная и относительно быстрая коррекция метаболических расстройств возможна при проведении гемосорбции.

В клинике НИИ детской онкологии применяется селективная гемосорбция с использованием полимиксиновой колонки (ТОРЕЙ) с целью дезинтоксикации при повышенном показателе ЕАА, на фоне течения резистентного сепсиса,

при сохраняющейся депрессии кровотока (постхимиотерапевтической и инфекционно-индуцированной), рефрактерной лихорадке, длительной лейкопении, тромбоцитопении, уровне лактата более 2 ммоль/л, олигоанурии, полиорганной недостаточности. При тяжелых инфекционных осложнениях и сепсисе, когда нет эффекта от интенсивной и адекватно подобранной АБТ, прибегают к переливанию донорских гранулоцитов, назначаемому в исключительных случаях,

поскольку срок их хранения не превышает 24 часов. Гранулоциты всегда собирают под конкретным пациентом.

У детей с сепсисом и септическим шоком на ранних стадиях следует рассмотреть применение поликлональных внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Сегодня основным показанием к применению ВВИГ (с содержанием IgG) в рутинной практике, в том числе у детей с онкогематологическими заболеваниями, является коррекция сниженного уровня сывороточных IgG, терапия аутоиммунных состояний и ряда вирусных инфекций. Сепсис у детей с онкогематологическими заболеваниями служит основной причиной смерти от инфекций,

причем летальность часто обусловлена задержкой диагностики и несоблюдением руководящих принципов терапии. Мультидисциплинарная команда специалистов, состоящая из онкогематологов, анестезиологов-реаниматологов, клинического фармаколога, микробиологов, врачей отделений лабораторно-инструментально-диагностического и экстракорпоральных методов детоксикации, трансфузиологов, хирургов, каждый из которых лидирует в своей области, позволяет оказывать индивидуальный подход к лечению пациента с сепсисом, прорабатывать все детали, чтобы никакие неучтенные нюансы не могли встать на пути к выздоровлению ребенка с онкогематологическим заболеванием. 🙌



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.

6 (25) 2022

Дата выпуска номера: 24 ноября 2022 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: С.А. Агафонова
Редакционная группа:
Д.м.н., академик РАН В.Г. Поляков
Д.м.н., профессор Б.И. Долгушин
Д.м.н., профессор Н.С. Грачев
Д.м.н., профессор Н.Ю. Елифанова
Д.м.н., профессор С.А. Кулёва
Д.м.н., профессор Н.В. Матинян

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширококова

Дизайн и верстка: Ю.В. Перевисла
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 № 23027

Общий тираж 10 000 экз.