

Слово —
академику
6

Ядерная
медицина
8

Честные
цифры
14

Как гены
лягут
18

**ЭВОЛЮЦИЯ
ЛЕЧЕНИЯ
ГЕМОФИЛИИ**

стр. 20



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration>

№ 3 (09) 2020



ОТ РЕДАКЦИИ

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА



**Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ**

Академик Российской академии наук, д.м.н.,
президент ФБГУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

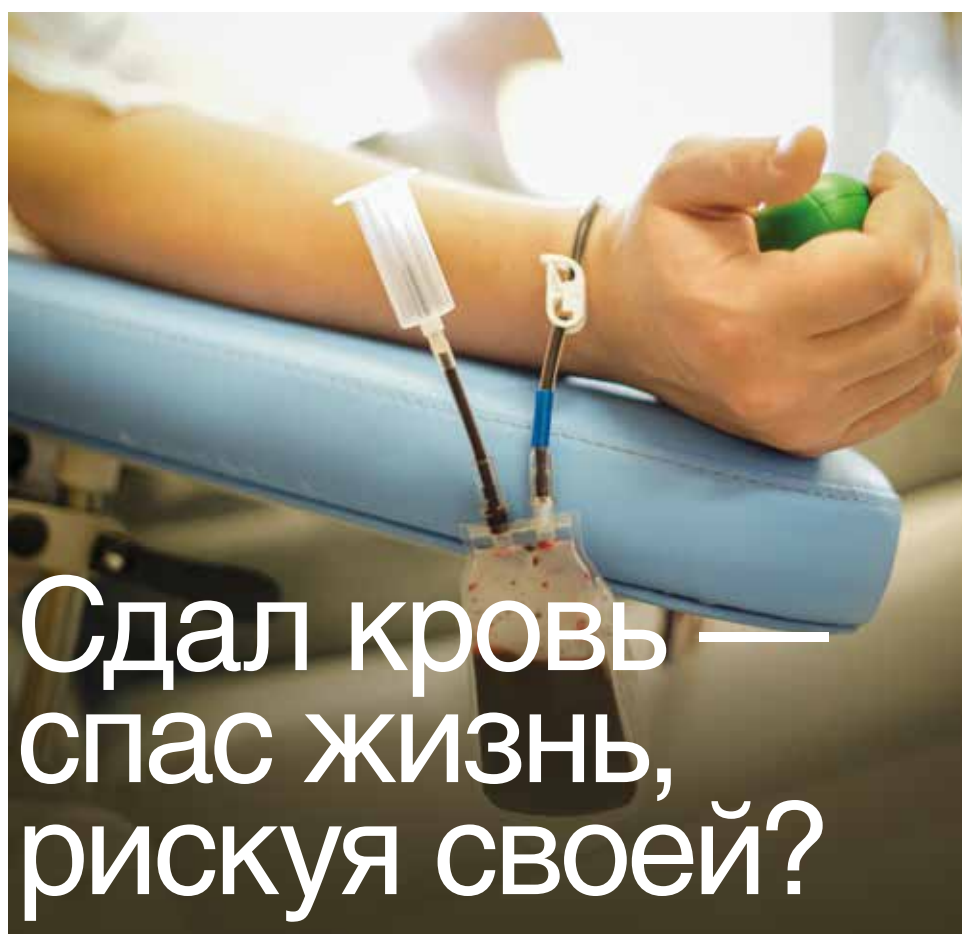
Уважаемые коллеги!

Этот номер газеты был подготовлен к XI Объединенному конгрессу НОДГО и РОДО в мае 2020 года. Пандемия COVID-19 нврнула наши планы, но она удивительным образом выявила болевые точки децентрализованных систем здравоохранения и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Мы оказались в плену старых представлений об этиотропных статичных вирусах, бактериях, грибах, археях и других патогенах.

Изучение происхождения и генома SARS-CoV-2, его мутировавших штаммов так и не прояснило, почему дети и старики по-разному реагируют на эту инфекцию, почему у одних она протекает легко, а у других — с тяжелыми осложнениями, почему специфический иммунитет формируется не у всех и как получить молекулярные доказательства прямого или опосредованного участия вируса в неблагоприятных исходах.

Недочет ответов на воздействие бета-коронавируса вызвал посиндромную полипрагмазию с использованием более чем 30 лекарств разного действия, включая пассивную иммунотерапию плазмой выздоровевших больных. Полгода борьбы с COVID-19 привели, как и следовало ожидать, к доказанному эффекту только жестких противоэпидемических мероприятий, мер индивидуальной защиты и гигиены. Сейчас мы вступили в следующую фазу эмпирического выбора национальных и международных протоколов лечения с комбинацией неспецифических посиндромальных лекарств.

Классический подход к новой инфекции приведет к разочарованиям. Ключ к успеху — в изучении клеточной регуляции многоклеточного организма хозяина, его ответа на пришельца, нарушившего его устойчивое отношение с микробиотой. История жизни на земле — это летопись борьбы человека и его микробиологического окружения с новыми пришельцами — возбудителями болезней. Победить новые инфекции и держать под контролем старые сможет тот врач, который научится управлять иммунной системой.



Сдал кровь — спас жизнь, рискуя своей?

Понедельник, 16 марта, 11.00. Со всех сторон доносятся шокирующие новости о растущей заболеваемости и смертности в Европе и США. В России все еще полны людьми аэропорты и магазины, однако коридоры отделений и станций переливания крови... абсолютно пусты. Из-за призыва властей оставаться дома и сократить посещение лечебных учреждений пациенты оказались под угрозой остаться без компонентов крови. Как поддержать их запасы на прежнем уровне в период пандемии, обеспечив безопасность доноров и реципиентов? И какой вклад могут сделать трансфузиологи в разработку методов лечения новой коронавирусной инфекции? Давайте разберемся!

НОВЫЙ КОРОНАВИРУС

Для оценки рисков донации и переливания крови прежде всего необходимо понимать природу заболевания. Коронавирусы — важные патогены человека и животных. Как известно, в конце 2019 г. в Ухане, столице провинции Хубэй, обнаружили новый коронавирус, вызвавший вспышку пневмоний. Он стал причиной эпидемии в Китае, а затем и в других странах. В феврале 2020 г. ВОЗ назвала новое заболевание COVID-19. После установления его основных симптомов и секвенирования генома вируса он получил название «коронавирус, вызывающий тяжелый респираторный синдром — 2» — SARS-CoV-2.

ЛЕТУЧИЙ И ЖИВУЧИЙ

Передача вируса от человека к человеку, по-видимому, происходит главным обра-

зом воздушно-капельным путем (через отделяемое из дыхательных путей), как при гриппе. При кашле, чихании или разговоре частицы слюны и слизи больного могут попасть на слизистые оболочки здорового человека. Заражение происходит и контактным путем: коснулись

инфицированной поверхности, а потом потерли глаза, нос или рот.

Капли редко распространяются на расстояние больше 2–3 метров и не могут долго находиться в воздухе. Однако в одной публикации в экспериментальных условиях вирус оставался

жизнеспособным в аэрозоле в течение 3 часов. Получается, что мы имеем дело с возбудителем, достаточно устойчивым во внешней среде и с высокой степенью вирулентности, поэтому обеспечение безопасности в пункте переливания крови, который в течение дня могут посетить до ста доноров, в условиях пандемии становится весьма непростой задачей.

ГАРАНТИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Подозревать COVID-19 следует в первую очередь у пациентов с лихорадкой или респираторными симптомами (кашель, одышка). Хотя они могут возникать и при других болезнях, скрининг на входе в банк крови — самая эффективная мера для того, чтобы не допустить потенциально инфицированных людей к донации.



**Павел
Евгеньевич
ТРАХТМАН**

Заведующий отделением трансфузиологии,
заготовки и процессинга гемоплазматических
стволовых клеток ФБГУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России

Сдающих кровь можно приравнять к сотрудникам критически важных инфраструктурных отраслей. Своим донорством они вносят неизмеримый вклад в общественное здравоохранение

Близким считается продолжительный контакт на расстоянии менее 2 метров без защитных средств или контакт с выделениями больного без средств индивидуальной защиты. Важно выяснить, посетил ли донор места вспышки инфекции в последние 28 дней, а также проследить

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

за самочувствием и состоянием донора после сдачи крови.

Точный диагноз требует вирусологического исследования, но дефицит и высокая стоимость тест-систем плюс нагрузка на лаборатории не позволяют проверять на коронавирус всех и каждого при любом подозрении. Поэтому рекомендаций тестировать доноров в мире нет. В первую очередь на коронавирус проверяют госпитализированных пациентов, поскольку это определяет меры инфекционного контроля.

Чтобы уменьшить распространение COVID-19, необходимо проводить дезинфекцию; стандартной достаточно для лечебных учреждений, сообщает Центр по контролю заболеваемости (США).

НЕ СТРАШНЕЕ ПОХОДА В МАГАЗИН

Получается, что риск сдачи крови в период пандемии не намного выше, чем в обычное время. Дело остается за малым — доступно рассказать об этом населению. О том, что сегодня донорство несет в себе не больше угроз, чем поход в магазин. Люди, сдающие кровь, находятся в том же положении, что и работники критически важных инфраструктурных отраслей. Доноры вносят большой вклад в общественное здравоохранение, как и сотрудники банков крови, которые трудятся в усиленном режиме. Персонал тоже уязвим для вируса, поэтому противоэпидемические меры направлены и на его защиту. Помимо дезинфекции и раннего выявления симптомов COVID-19 важен посменный график работы: в случае контакта или заболевания в одной бригаде на смену ей приходит другая, чтобы банк не останавливал свою работу.

Стоит отметить незаменимый вклад благотворительных фондов, различных частных организаций и волонтеров, активно включающихся в пропаганду донорства. Кто-то может эффективно донести информацию, кто-то — привезти донора на машине, кто-то устраивает стимулирующие акции. Это очень важно и нужно. В период пандемии поддержка медицины извне ощущается очень сильно.

РИСК ДЛЯ РЕЦИПИЕНТА

В мировой практике пока не зарегистрировано ни одного случая трансфузионной передачи каких-либо респираторных вирусов, включая грипп, MERS, SARS или SARS-CoV-2. А раз четких доказательств возможности их трансмиссивной передачи нет, с высокой долей вероятности делается вывод о том, что люди не подвержены риску заражения COVID-19 в процессе донорства или переливания крови.

Однако вирусная РНК в плазме или сыворотке крови может обнаруживаться у пациентов с COVID-19 уже в первые 2 или 3 дня после появления симптомов. При этом у большинства пациентов, особенно молодых, которые могут быть донорами, инфекция зачастую протекает в стертой или бессимптомной форме, что значительно увеличивает вероятность того, что больной COVID-19 или вирусоноситель все-таки будет допущен к сдаче крови. То же самое касается тех, кто находится в инкубационном периоде. Данные о вирусной нагрузке в плазме, сыворотке или лимфоцитах у таких людей отсутствуют, поэтому оценить степень риска в случае их донорства не представляется возможным.

Коронавирусы чувствительны к уровню pH, однако сохраняют стабильность при низких температурах. Инфекцион-



ЕСЛИ ВЫЗДОРОВЕЛ САМ — ПОДЕЛИСЬ ПЛАЗМОЙ, ПОМОГИ ДРУГИМ

С апреля в клиниках Москвы тяжелым пациентам с COVID-19 переливают гипериммунную плазму крови с антителами переболевших данной инфекцией. Плазма одного выздоровевшего способна спасти жизнь трем больным. Сдать ее могут реконвалесценты 18–55 лет с официально поставленным диагнозом без хронических заболеваний, ВИЧ-инфекции и гепатита в анамнезе. За 2–3 суток до процедуры нельзя курить, принимать лекарства и алкоголь. Эти требования сужают круг потенциальных доноров вдвое, но из них лишь треть пригодны к сдаче крови — ведь лишь у 30% реконвалесцентов обнаруживается достаточный уровень противовирусных антител. Их титр у переболевших COVID-19 сохраняется высоким в течение 1–3 месяцев. После плазмафереза наблюдается ребаунд-эффект: удаляя антитела из крови, мы провоцируем клетки, продуцирующие их, делать это более активно. За неделю концентрация антител в крови донора возрастает, а на 10–12-й день их титр в 2–3 раза превышает соответствующие цифры до забора плазмы.

ный титр вируса не показал значительного снижения после 25 циклов оттаивания и замораживания донорской плазмы.

После вспышек SARS и MERS были исследованы технологии инактивации/редукции патогенов для снижения или полного устранения потенциального риска передачи коронавирусов через продукты крови или препараты, полученные из нее. Использование технологии «сольвент/детергент» позволяет эффективно удалять коронавирус из компонентов донорской крови, однако данная технология может использоваться лишь при промышленном производстве препаратов из донорской плазмы.

Облучение ультрафиолетом с различной длиной волны с добавлением рибофлавина или амтосалена показало хороший эффект в инактивации вирусов SARS и MERS в донорской плазме и концентратах тромбоцитов. Однако широкому внедрению подобных технологий мешает их высокая стоимость.

ПЛАЗМА ВЫЗДОРОВЕВШИХ

Оборотная сторона определения вируса в плазме человека — наличие в ней же антител к SARS-CoV-2 у перенесших заболевание людей. Систематический обзор и метаанализ, проведенные учеными из Англии еще в 2015 году, показали потенциальную эффективность плазмы реконвалесцентов в лечении SARS, MERS и других вирусных заболеваний. В начале апреля 2020-го Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разрешило ее экстренное использование у тяжелых больных с подтвержденным COVID-19. Американские пациенты могут получить плазму реконвалесцентов при включении в клинические исследования по программе расширенного доступа, а также в рамках оказания помощи больным в критическом состоянии (Single Patient Emergency).

Однако у такого способа лечения имеются свои трудности: только тест на антитела может ответить на вопрос, сталкивал-

ся ли человек с COVID-19 раньше и есть ли у него иммунитет к инфекции. В Китае публикации о первых тестах на антитела появились в конце февраля, а сейчас существует уже множество вариантов такого анализа, однако большинство из них либо еще не сертифицированы, либо коммерчески недоступны за пределами стран-производителей.

В России группы ученых из Москвы и Новосибирска уже создали тест-системы, и мы с нетерпением ждем возможности применить их на практике.

Также стоит отметить, что иммунный ответ и выработка антител в достаточном титре развиваются не раньше чем на 10-й день заболевания, в связи с чем установлены достаточно четкие требования к срокам забора плазмы у доноров. И, конечно же, для такого необычного способа лечения нужны добровольцы, которые, так же как и доноры цельной крови, должны решиться на посещение больницы в эти непростые дни.

ГЛОБАЛЬНАЯ УГРОЗА

Существует мнение, что число пандемий в будущем увеличится. Мир давно не сталкивался с глобальной вспышкой инфекции, и неизвестно, сколько раз мы еще окажемся в такой ситуации.

Сегодня мы имеем дело со многими неизвестными задачами, для решения которых приходится принимать быстрые решения. В каждом отдельном пункте переливания крови — как обеспечить безопасные донации в нужном объеме, как привлечь доноров, как защитить персонал. В глобальном смысле — как создавать коллаборации, обмениваться опытом, инициировать исследования для разработки методов профилактики и лечения, которые могут спасти жизни. К сожалению, многие вещи приходят только с опытом, и крайне важно извлечь его сейчас, чтобы в будущем оказаться готовыми к любой неординарной ситуации.



**Александр
Исаакович
КАРАЧУНСКИЙ**

Д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Химия и жизнь: как научно оптимизировать лечение рака

В первые десятилетия после Второй мировой войны развитие химиотерапии онкобольных было эмпирическим процессом, основанным на личном опыте врачей, а не на точных формулах и научных исследованиях. Новые лекарства против рака зачастую открывали случайно. Да и сегодня они появляются в результате проверки разных химических соединений на цитотоксичность путем простого отбора. Прохождение через такую проверку — главное и единственное правило для всех вновь синтезированных химических веществ.

НЕДАВНЕЕ ПРОШЛОЕ

В клинической практике выбор комбинаций химиопрепаратов для лечения конкретных пациентов основывался только на результатах морфологического исследования опухоли и данных о распространенности заболевания, но не на определении индивидуальной чувствительности опухолевых клеток конкретного человека к конкретным химиопрепаратам.

Дозы противоопухолевых лекарств рассчитывали одинаково для всех, как правило, исходя из площади тела (у маленьких детей — из их веса), без учета достижения индивидуальных терапевтических концентраций (ИТК) препаратов в плазме у конкретных больных. Сроки повторного применения противоопухолевых средств (так называемый тайминг) также определялись без учета ИТК.

1950–1960-е гг. были периодом хаотичного применения химиопрепаратов с плохими результатами лечения злокачественных заболеваний (в том числе у детей). Перед врачами и учеными встал серьезный вопрос: можно ли улучшить химиотерапию рака и как это сделать?

КРИВЫЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ

На первом рисунке представлены кривые выживаемости в США при самой частой форме детского рака — острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей — начиная с 1968 г., полученные американской научно-клинической группой по исследованию этой проблемы. В таблице справа

представлены медикаменты для лечения ОЛЛ и начало их использования. Из нее следует, что к концу 1960-х гг. были открыты все базовые препараты для лечения ОЛЛ у детей и что в последующие 35 лет ни одного принципиально нового лекарства из данной группы не было создано. Несмотря на отсутствие новых химиопрепаратов, выживаемость детей с ОЛЛ возросла с 7,8% в 1968–1970 гг. до почти 90% в 2000–2005 гг. Появление в начале XXI века новых медикаментов, представленных в нижней части таблицы, существенного влияния на этот показатель оказать уже не могло.

Что же такое произошло между 1970 и 2005 годами, благодаря чему кривая выживаемости устремилась вверх, хотя ни одного принципиально нового препарата за эти 35 лет не появилось? Единственным объяснением этого феномена может быть оптимизация терапии ОЛЛ у детей благодаря технологии контролируемых клинических исследований.

ВОЛШЕБНЫЕ ПИЛЮЛИ

До середины XX века никаких контролируемых мультицентровых исследований в медицине провести было просто невозможно из-за отсутствия активных лекарств и недостаточности финансовых средств. Лекарственная терапия определялась исключительно авторитетом врача, а ее благоприятный исход в значительной степени объяснялся способностью организма больного к выздоровлению и везе-

нием самого доктора. Одинаковые строгие правила для многих случаев были установлены лишь в хирургии. Никто не знал, как правильно анализировать результаты клинических наблюдений и личного опыта врачей, поскольку стандартов такого анализа попросту не существовало. И, наконец, в ту эпоху никто еще полностью не осознавал, что одному человеку не под силу исследовать болезни, что для этого необходимо собрать команду врачей и ученых — специалистов из разных областей биологии и медицины. Как и в предшествующие века, медицина первой половины XX века по-прежнему оставалась особым искусством, пусть и самым благородным из всех искусств.

Ситуация стала постепенно меняться после окончания Второй мировой войны. Открытие пенициллина Александром Флемингом вдохновило многих ученых на поиски активных медикаментов — «волшебных пилюль» против всех болезней. После страшной трагедии, которую пережило человечество, стала больше цениться человеческая жизнь. И наконец пришло понимание, что надо уметь работать вместе. Были открыты лекарства против рака. Первым опытом химиотерапии стало успешное применение в 1948 г. Сидни Фарбером антагониста фолиевой кислоты — аминоптерина — у 9-летнего мальчика с ОЛЛ. В 1952 г. открыли меркаптопурин, а чуть позже начали использовать стероидные гормоны как антилейкемические средства.

НОВЫЕ ЗАДАЧИ

Повышенный интерес к лечению неинфекционных болезней, прежде всего злокачественных опухолей, привел к осознанию того факта, что:

- яркие успехи в их терапии менее вероятны, чем в терапии инфекций;
- в ходе лечения необходима достоверная регистрация умеренных положительных изменений, которые могут привести к значительному улучшению прогноза у определенных подгрупп пациентов.

Технологию контролируемых или рандомизированных клинических исследований (РКИ) разработал английский ученый, эпидемиолог и статистик сэр Остин Брэдфорд Хилл (рис. 2), прославившийся благодаря двум ключевым исследованиям. Одно из них касалось лечения туберкулеза стрептомицином (1948 г.). Оно считается первым РКИ в мире. Второй знаменательной работой была серия исследований, проведенных совместно с другим английским врачом и эпидемиологом Ричардом Доллом, о связи курения с раком легкого. Хилл знаменит как автор учебника «Принципы медицинской статистики» (рис. 2) и критериев эпидемиологических исследований Bradford Hill. За научные заслуги он стал командором ордена Британской империи (1951 г.) и был посвящен королевой Елизаветой II в рыцари (1961 г.), получив право именоваться сэром.

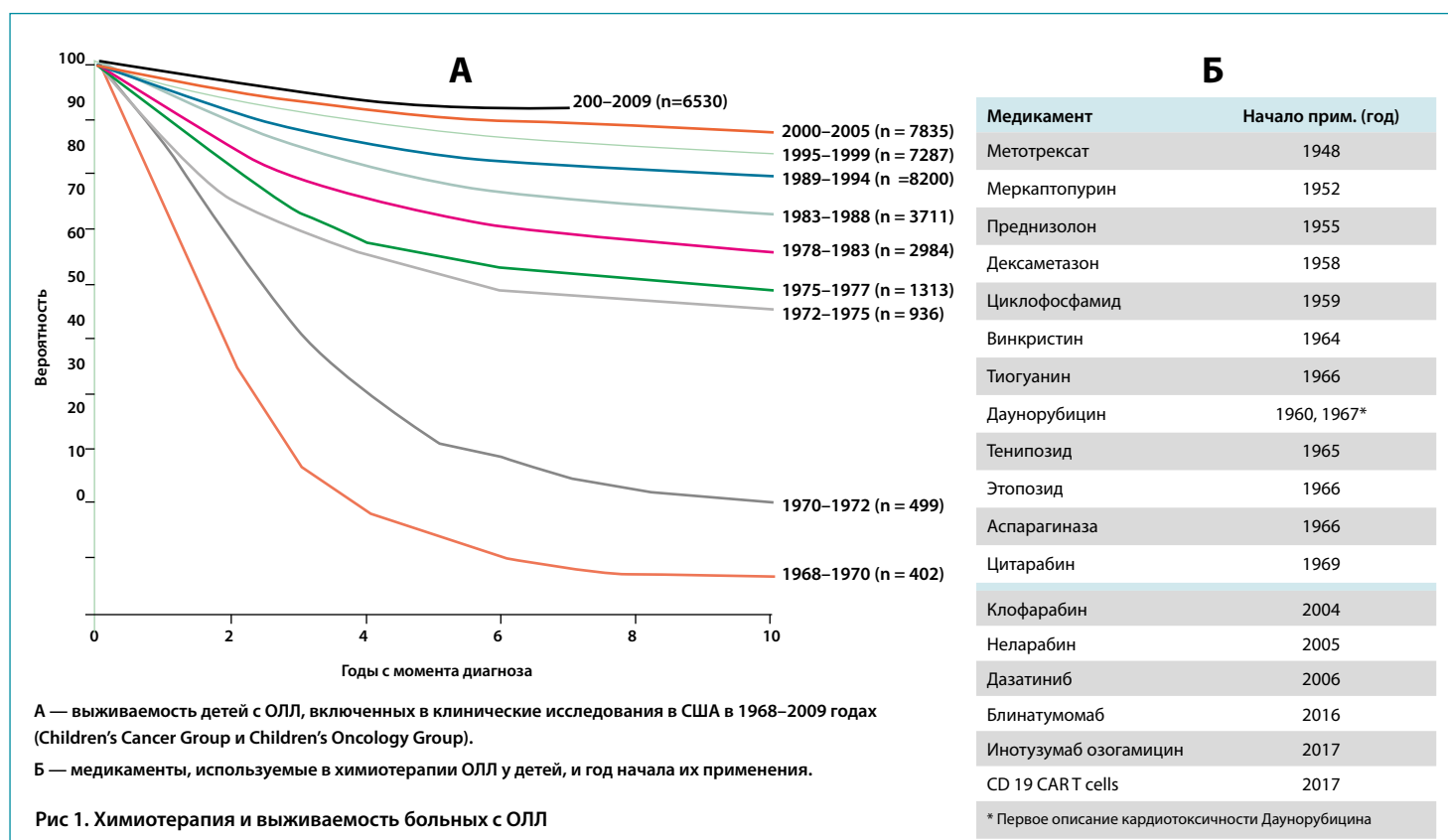
ПРИНЦИПЫ И ПОНЯТИЯ

Брэдфорд Хилл разработал основные принципы РКИ и ввел следующие понятия:

- сравнительные контроли (concurrent controls);
- рандомизированное распределение пациентов между группами (random allocation);
- пациенты, удовлетворяющие критериям исследования (eligible patients);
- программа лечения (treatment schedule);
- менеджмент данных и статистический анализ.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ

Первый опыт применения РКИ при лечении легочного туберкулеза стрептомицином (1948 г.), при изучении эффективности первой вакцины против полиомиелита в 1950-х гг. и методов лечения сахарного диабета в начале 1960-х, а также успехи в терапии злокачественных заболеваний показали их ключевую роль в общем прогрессе медицины. Поэтому в 1970 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был принят специальный закон о применении технологии РКИ в регулировании фармакологического бизнеса.



А — выживаемость детей с ОЛЛ, включенных в клинические исследования в США в 1968–2009 годах (Children’s Cancer Group и Children’s Oncology Group).

Б — медикаменты, используемые в химиотерапии ОЛЛ у детей, и год начала их применения.

Рис 1. Химиотерапия и выживаемость больных с ОЛЛ

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

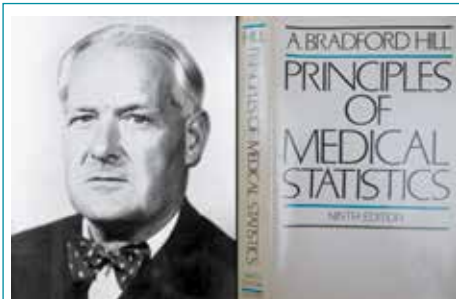


Рис 2. Сэр Остин Брэдфорд Хилл (Austin Bradford Hill, 1897–1991)

Отныне каждое новое лекарство должно было проходить несколько фаз клинических испытаний до выхода на рынок. Аналогичные законы приняли Германия, Франция и Великобритания.

ТИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
С 1970 г. РКИ стали выступать в двух разных ипостасях:

- контролируемые клинические испытания внутри фармацевтической индустрии для контроля фармбизнеса и вывода новых препаратов на рынок;
- рандомизированные научно-клинические исследования, инициированные врачами для оптимизации терапии хорошо известными, зарегистрированными на рынке «старыми» препаратами.

Разница между этими двумя типами исследований велика. У них разные цели, правила и технологии проведения, анализ результатов.

В первом случае исследование проводится ради вывода на рынок нового препарата, а главная задача состоит в определении профиля его токсичности с выполнением ряда строгих формальных процедур. Фармфирма берет на себя финансирование исследования и находится под контролем проверяющих организаций. Терапевтическая эффективность препарата в таком исследовании становится вторичной задачей и не может быть определена окончательно, ведь для этого требуются многие десятилетия наблюдений за тысячами пациентов.

Главная задача контролируемых исследований 2-го типа, то есть инициированных врачами, — оптимизация терапии известными зарегистрированными лекарствами и точное определение места каждого из них в лечении конкретной болезни. В международной литературе эта методология называется исследованиями, оптимизирующими терапию, — ИОТ (therapy optimized studies — TOS). Именно они являются основой научно-клинической, или доказательной, медицины.

Такое исследование возможно лишь при одном очень важном условии — точном определении конечного результата лечения или исхода заболевания (англ. clearly defined endpoint) независимо от личности исследователя. Его достаточно просто выполнить, когда речь идет об угрожающей жизни патологии вроде рака, сердечно-сосудистых заболеваний или особо опасных инфекций, где основной критерий эффективности терапии — выживаемость больных. В других областях медицины (хирургия, внутренние болезни, неврология, дерматология) при исследовании медикаментов, улучшающих состояние или самочувствие больного и уменьшающих клинические проявления болезни, организовать и провести контролируемые оптимизирующие терапию клинические исследования либо очень и очень сложно, либо попросту невозможно. Поэтому сферы применения РКИ, инициированных врачами для оптимизации лечения, весьма ограничены. Детская онкология/гематология — одна из областей медицины, где такие исследования не просто возможны, а абсолютно необходимы.

ПЛАНИРОВАНИЕ И ПРОВЕДЕНИЕ

РКИ — единственный способ улучшения лечения онкобольных детей и оптимизации химиотерапии, эмпирической по своей природе. Для успеха РКИ важно соблюдать принципы его планирования и проведения.

1. Четкое определение конечного результата (clearly defined endpoint). В контексте оптимизации химиотерапии злокачественных заболеваний у детей конечный результат (primary endpoint) — выживаемость.
2. Грамотная постановка вопросов для рандомизации. Процесс рандомизации — центральный момент РКИ. По сути рандомизированное исследование — то же самое, что и контролируемое исследование. Все остальные типы контроля (исторический, case-control study и т. д.) дают очень большую систематическую ошибку.

Задача рандомизации — разделение больных на две абсолютно одинаковые группы, отличающиеся лишь типом терапии. Необходимо, чтобы группа больных для рандомизации была максимально однородной. Отсюда важное правило: стратификация, или разделение больных на группы риска, должна происходить до рандомизации. Точно так же, если предполагается анализ зависимости результата от возраста, пола, массы опухоли и т. д., пациентов нужно разделить

на соответствующие однородные подгруппы до рандомизации и затем производить ее отдельно внутри каждой из подгрупп.

Формулировки вопросов для рандомизации должны быть чрезвычайно интересными, направленными на оптимизацию лечения детей и в то же время реально выполнимыми и соответствующими этическим нормам.

Исследователь имеет право на рандомизацию лишь в том случае, если на просьбу мамы: «Доктор, предоставьте моему ребенку наилучшую терапию», — честно ответит: «Я не знаю, какое лечение лучше, — выбирайте сами». Если врач внутренне, даже без всяких на то оснований, считает, что один метод лучше, чем другой, он не имеет права на рандомизацию.

3. Размер популяции пациентов в детской онкологии — особая проблема, имеющая несколько аспектов.

- Все злокачественные заболевания у детей являются редкими (орфанными), но по разным причинам часто возникает дополнительная необходимость в разделении больных на однородные подгруппы.
- Чем выше исходная выживаемость (чем ближе она к условным 100 %), тем больше нужно больных в каждой из рандомизированных групп, чтобы достоверно доказать преимущество одного метода над другим. Для подтверждения достоверных различий выживаемости в 20 % и 50 % в первом исследовании Дональду Пинкелю достаточно было иметь всего по 45 больных с ОЛЛ в каждой группе, а в современных исследованиях оптимизации терапии при этом диагнозе не хватает и тысячи пациентов.
- Наконец, в детской онкологии все чаще проводятся исследования в формате non-inferiority, когда важно показать, что новый метод лечения, заведомо менее токсичный, чем контрольный, не хуже по выживаемости. В этом случае необходимо рекрутировать в 2 раза больше больных, поскольку используются односторонние критерии определения достоверности

Решение проблемы селекции пациентов. Она зависит не столько от личности врача, сколько от внешних обстоятельств. Например, в армянской диаспоре выше частота Т-клеточных вариантов лейкемии, а на Урале, где проводились испытания ядерного оружия, больше миелодиспластических предлейкемических состояний. В федеральные центры чаще попадают больные из семей с достаточно высоким уровнем социализации по сравнению с

такими в региональных центрах или очень тяжелые пациенты (негативная селекция).

4. Исследование по возможности должно быть мультицентровым. Мультицентровые исследования и воспроизводимость результатов в каждой отдельно взятой участвующей клинике, как и в центральном институте, выступают в качестве не только фактора надежности, но и контроля выполнимости протокола и качества сопроводительной терапии. В этом смысле мультицентровые РКИ, инициированные врачами для оптимизации терапии, рассматриваются уже как форма организации службы детской онкологии/гематологии в стране. Классический пример — Германия, где 98 % онкобольных зарегистрированы в мультицентровых исследованиях. Лишь при условии их участия в таких исследованиях стоимость лечения покрывается немецкими страховыми компаниями.

5. Контролируемое оптимизирующее исследование должно быть не только мультицентровым, но и проспективным. Это означает, что больной должен быть зарегистрирован в центральном офисе исследования сразу после установления диагноза. При солидных опухолях (головного мозга, саркомы костей) — в идеале сразу после результатов визуализации. Это важно для планирования биопсии, например при саркомах костей, и этапов локального контроля, дальнейшей логистики больных после операций по поводу опухолей головного мозга, а также для своевременного выявления и предупреждения осложнений в процессе индукционной терапии у больных с лейкомиками.

6. Для успеха любого мультицентрового РКИ необходим центральный референс морфологического диагноза и визуализации, причем в динамике, а также молекулярно-генетического анализа опухоли и иммунофенотипирования и, что очень важно для России, референс планов лучевой терапии. Опыт НИИЦ ДГОИ им. Рогачева (который соответствует международному) говорит о том, что такая тактика позволяет обеспечивать всем детям со злокачественными заболеваниями в стране диагностику практически со стопроцентной точностью, предотвращая до 30 % диагностических ошибок.

Система контролируемых мультицентровых исследований (МЦИ) в стране выступает как форма организации службы детской онкологии/гематологии. При этом система клинических рекомендаций создается на основе результатов собственных исследований с использованием отече-

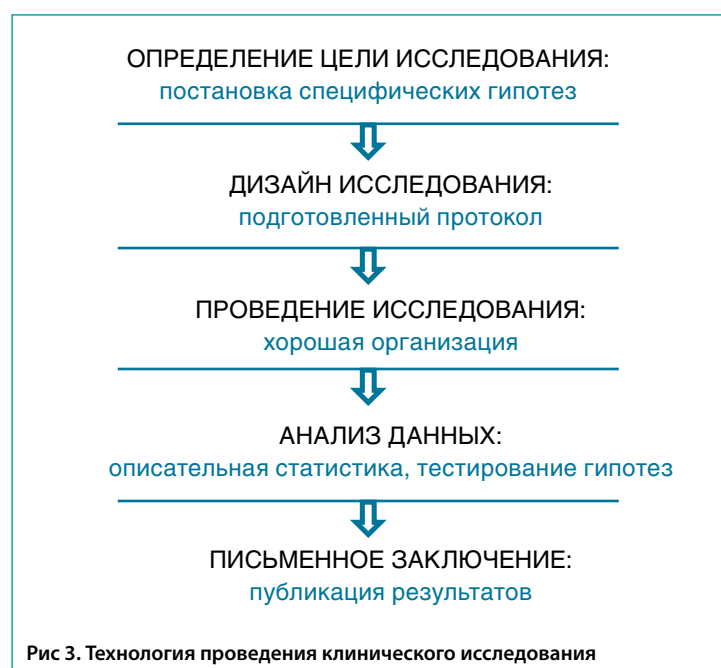


Рис 3. Технология проведения клинического исследования

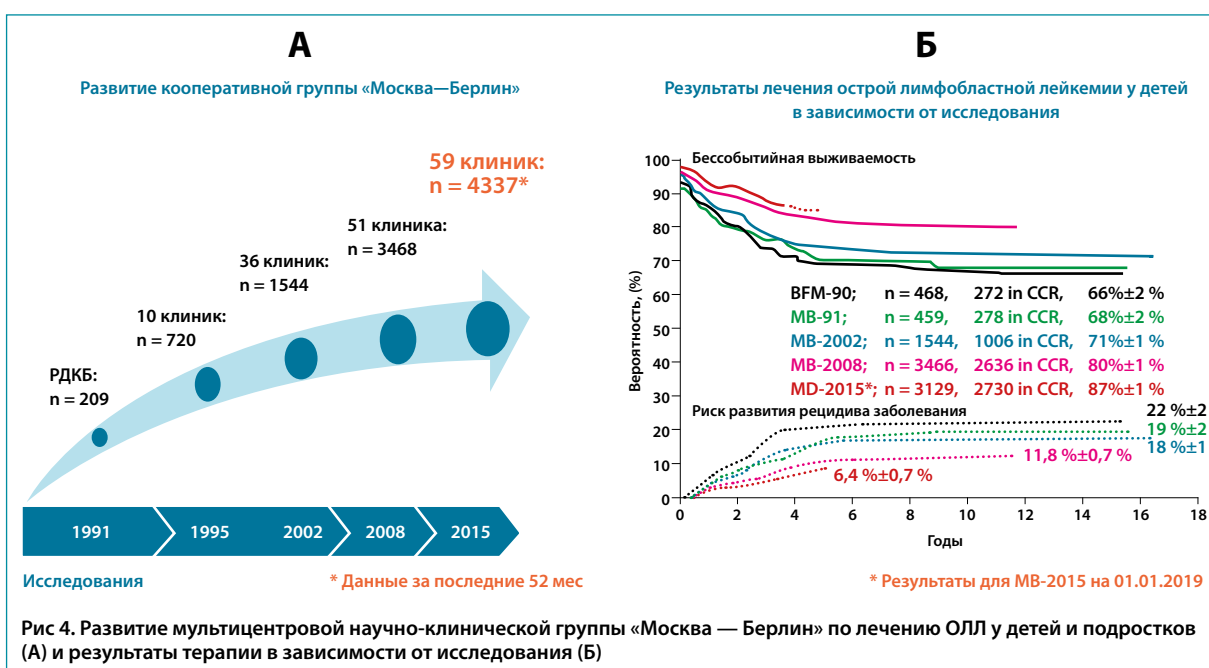


Рис 4. Развитие мультицентровой научно-клинической группы «Москва — Берлин» по лечению ОЛЛ у детей и подростков (А) и результаты терапии в зависимости от исследования (Б)

Лучи добра: радиотерапия в детской онкологии и гематологии



Алексей Владимирович НЕЧЕСНЮК

К.м.н., заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Лучевая терапия (ЛТ) — один из главных методов лечения в детской онкологии, широко применяемый в программах комплексной терапии. Около 30–40% онкопедиатрических больных проходят такое лечение. По неофициальным данным, в нашей стране это около 1600–1800 детей в год. Эффективность ЛТ надежно подтверждается анализом результатов исследований начиная с 1980-х годов. Выживаемость онкобольных детей и подростков за последние 30 лет выросла с 50% до 80% не в последнюю очередь благодаря ЛТ.



Норманн ВИЛЛИХ

Профессор, консультант ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, генеральный секретарь Немецкого общества радиационной онкологии (DEGRO)

С острой токсичностью приходится сталкиваться с первых недель от начала ЛТ и до нескольких недель после ее завершения. Эти эффекты специфичны (зависят от типа ткани) и обычно хорошо переносятся пациентами, но иногда бывают настолько серьезными, что для их лечения могут потребоваться медикаментозная коррекция, наложение гастростомы и т.п., а также перерыв в терапии. Острые эффекты в основном носят временный характер и не вызывают стойкого повреждения тканей и органов.

Поздние эффекты ЛТ серьезнее острых. Они обычно прогрессирующие, необратимые и постоянные, способные вызывать недостаточность органов, могут представлять опасность для жизни и развиваются в течение нескольких месяцев или даже лет после завершения облучения. В их основе лежит тромбоз мелких артериол и капилляров с последующим фиброзом и гиалинизацией тканей и органов.

Точное подведение рассчитанной дозы к патологическому очагу не только уменьшает число детерминированных (дозозависимых) нежелательных последствий облучения, но и снижает риск развития вторичных опухолей

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ

Поскольку детские органы находятся в состоянии роста и развития, они более уязвимы для воздействия радиации. В США провели комплексный анализ результатов обследования хронических состояний более 10 тысяч пациентов, лечившихся с 1970 по 1986 год, в сравнении с их братьями и сестрами, не получавшими такое лечение. Преодолевшие рак в 8 с лишним раз чаще сталкивались с тяжелыми или угрожающими жизни хроническими заболеваниями, причем риск осложнений со временем лишь увеличивался.

73% выживших через 30 лет после лечения имеют хроническое заболевание

(в более чем 40% случаев — тяжелое или угрожающее жизни), а у трети выздоровевших онкопациентов таких болезней несколько. Относительные риски тяжелых или опасных для жизни поздних последствий ЛТ у таких людей по сравнению с их братьями и сестрами увеличиваются в 4–54 раза.

Наибольшие относительные риски связаны с поражением опорно-двигательного аппарата, сердца и сосудов, а также с когнитивными нарушениями. У проходивших ЛТ риск развития хронических проблем со здоровьем 3-й или 4-й

Продолжение на стр. 19 ▶

ПРОБЛЕМА РАДИОТОКСИЧНОСТИ

С одной стороны, детским опухолям свойственны высокая химио- и радиочувствительность, с другой — здоровые органы и ткани ребенка более восприимчивы к радиации. Хотя, используя современные методы ЛТ, можно уменьшить дозу облучения здоровых тканей вокруг опухоли, значительное их количество неизбежно подвергается радиационному воздействию. А в результате возникает острая и поздняя радиотерапевтическая токсичность. Ее проявления определяются теми органами и тканями, которые были облучены.

ственных протоколов лечения, а не путем прямого копирования западных протоколов, как правило, не адаптированных к условиям нашей страны.

ДОСТОИНСТВА МЦИ

- Интенсивный набор пациентов ⇒ результаты получаются быстрее.
- Отсутствие селекции пациентов ⇒ с большей уверенностью можно использовать результаты для выбора оптимального режима терапии.
- Сотрудничество врачей и ученых различных клиник ⇒
 - установление стандартов *de facto* в организации работы и лечения;
 - установление стандартов *de facto* в анализе и представлении данных.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ МЦИ

- Добровольное согласие руководителей и большинства врачей каждой клиники.
- Централизованная координация всех действий и централизованная проспективная регистрация больных.
- Хорошо организованный центр обработки данных (data management).
- Регулярные общие встречи и обеспечение информацией о первых успехах — прямые контакты не только между руководителями клиник, но и между врачами.
- Адекватное финансирование программы. Не только в России, но и во всех развитых странах мира финансирование

мультицентровых контролируемых оптимизирующих терапию клинических исследований, инициированных врачами, а не фармкомпаниями, должно происходить из специально созданных для этого благотворительных фондов.

На рис. 3 представлена схема проведения мультицентрового контролируемого исследования. Центральным ядром этой технологии является создание и ведение базы данных исследования. Для этого по ряду причин нужен специалист — научный исследователь, врач (лучше два) высочайшей квалификации в проведении подобной работы и специалист по медицинской статистике.

1. Внесение целого ряда параметров в базу данных предполагает принятие довольно сложных клинических решений.
2. Ведение базы данных требует регулярного обсуждения конкретных случаев с лечащими врачами из центральной и региональной клиники. Их точки зрения могут не совпадать, врачи на местах способны заблуждаться, что требует выяснения истины.
3. Исследователь — врач, ведущий базу данных, часто выступает в роли не только контролера, но и специалиста, способного оказать консультативную и логистическую помощь в сложных случаях.
4. В задачи центрального офиса МЦИ и врача-исследователя входят непрерывное повышение квалификации врачей в клиниках, участвующих в исследовании,

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

РКИ — единственный способ улучшения лечения онкобольных детей и оптимизации химиотерапии, эмпирической по своей природе

улучшение качества сопроводительной терапии и предупреждение осложнений. 5. Важнейшая часть работы центрального офиса (координатора — врача-исследователя и статистика) заключается в регулярной (как минимум ежегодной) подготовке отчета по базе МЦИ с промежуточным анализом проблем, связанных с регистрацией больных, получением информации из центров, анализом ошибок в ведении пациентов и летальности.

Такая научная группа во главе с главным исследователем складывается постепенно в течение не одного года (иногда многих лет), становясь центральным звеном в оптимизации терапии конкретного злокачественного заболевания в стране. В России в подавляющем большинстве случаев врачи и чиновники под клиническим исследованием понимают исключительно испытания препаратов внутри фарминдустрии. А мультицентровых контролируемых исследований, оптимизирующих терапию заболеваний, выполняется крайне мало.

Пример такой работы — проект «Москва — Берлин» по исследованию и лечению ОЛЛ у детей и подростков (рис. 4), проводимый с 1991 г. с выполнением всех важнейших условий мультицентро-

вого контролируемого исследования для оптимизации терапии:

1. Четкая формулировка вопросов для рандомизации и детально написанный протокол исследования.
2. Наличие центрального офиса исследования и центральной научной группы.
3. Детально продуманная база данных с регулярным активным обновлением (апдейтом).
4. Строго проспективная регистрация всех больных сразу после установления диагноза.
5. Мультицентровая научно-клиническая группа из 59 центров — отделений детской гематологии/онкологии, включая 3 центра в Беларуси.
6. Регулярные (1 раз в год) мультицентровые встречи с детальным отчетом по базе данных, анализом летальности и ошибок вместе со всеми участниками исследования. Регулярные (2–3 раза в год) собрания научного комитета исследования.
7. Централизованная диагностика всех пациентов, включая иммунофенотипирование и молекулярно-генетический анализ.
8. Ежедневные обсуждения сложных больных со всеми клиниками, которые участвуют, МЦИ.



Владимир
Георгиевич
ПОЛЯКОВ

Академик РАН, профессор, д.м.н., советник директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи), заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО

И это все о нем: рак щитовидной железы

Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) становится все более актуальной в силу истинного роста его частоты. На счету РЩЖ — 1–3% всех онкобольных детей и до 8–15% злокачественных солидных опухолей головы и шеи. В последние годы получены новые данные о строении щитовидной железы и ее многогранной функциональной деятельности, разделенной между различными группами клеток.

НОВЫЕ ДАННЫЕ

Исследователи опровергли мнение о едином гистогенезе опухолей щитовидной железы, связанных только с фолликулярными А-клетками, синтезирующими тироксин при низкой активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Опухоли другой группы клеток — Ашкенази (Гюртле), или В-клеток, напротив, характеризуются высокой метаболической активностью. Опухоли еще одной, третьей, группы часто генетически связаны с парафолликулярными клетками, или С-клетками, обеспечивающими образование кальцитонина и характеризующимися наличием в строме и клетках рака амилоида с высокой активностью неспецифической эстеразы и низкой СДГ. Из фолликулярных клеток и клеток Ашкенази могут развиваться папиллярная, фолликулярная аденокарциномы и недифференцированный рак, а из парафолликулярных — солидный рак, в строме которого содержится амилоид, поэтому его называют медуллярным.

ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

РЩЖ чаще встречается у девочек (соотношение — 3,6:1). Средний возраст начала заболевания — 8–14 лет, но около 3% случаев приходится на детей до 3 лет. Большинство (61%) заболевают в пубертатный период, при этом соотношение девочек к мальчикам составляет 4,6:1.

Наряду с общим ростом заболеваемости отмечается значительный прирост пациентов младшего возраста, что объясняется неблагоприятной экологией, дефицитом йода, повышением уровня радиации и канцерогенных веществ, провоцирующим действием предшествовавшего облучения области головы и шеи при различной патологии, приеме антигипертензивных препаратов и т.д.

У детей обычно встречается РЩЖ из А-клеток. По нашим данным, в 75% случаев это папиллярный рак во всех его морфологических разновидностях (типичного строения, фолликулярный, диффузносклерозирующий и диффузный фолликулярный), который развивается достаточно медленно. Девочки преобладают над мальчиками (5:1).

В 20% случаев обнаруживается фолликулярный рак (соотношение девочек и мальчиков — 2,5:1), а медуллярный у детей бывает крайне редко (2–6% наблюдений). Последний возникает спорадически и в виде семейного эндокринного синдрома.

Недифференцированный рак в педиатрической практике — казуистика, он встречается в единичных случаях наравне с другими неэпителиальными злокачественными опухолями ЩЖ (тератома, лимфосаркома, ангиосаркома и др.).

Основной симптом РЩЖ у детей — визуально заметная асимметрия и деформация в области щитовидной желе-

зы. Впоследствии могут появиться дискомфорт и ощущение инородного тела при глотании, неудобство при поворотах головы и чувство стеснения одеждой в области шеи.

При пальпаторном исследовании, как правило, на фоне увеличения ЩЖ прощупывается небольшой безболезненный узелок с тенденцией к росту и уплотнению. Поначалу образование имеет плотноэластическую консистенцию и легко смещается при глотании. Зачастую ребенка лечат педиатры или детские хирурги по поводу предполагаемых шейных лимфаденитов различной этиологии, и только спустя некоторое время (порой через 2 года и более) ставят диагноз первичного ракового поражения ЩЖ с метастазами в шейные лимфоузлы.

Реже встречаются варианты быстрого и агрессивного течения с инфильтрацией и прорастанием окружающих тканей и обширным метастазированием. Увеличенные регионарные лимфатические узлы — второй по частоте симптом РЩЖ. Чаще всего поражаются те из них, что расположены по ходу сосудисто-нервного пучка. В некоторых случаях при длительном течении заболевания у детей появляется затруднение дыхания из-за врастания опухоли в трахею, ее смеще-

Международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ

I. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

А. Доброкачественные: фолликулярная аденома и пр.

Б. Злокачественные: фолликулярный, папиллярный, плоскоклеточный, недифференцированный и медуллярный рак

II. НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

А. Доброкачественные

Б. Злокачественные: фибросаркома и пр.

III. СМЕШАННЫЕ ОПУХОЛИ

А. Карциносаркома

Б. Злокачественная гемангиоэндотелиома

В. Злокачественные лимфомы

Г. Тератомы

IV. ВТОРИЧНЫЕ ОПУХОЛИ

V. НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ

VI. ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЩЖ

ТИПЫ КАРЦИНОМ:

1. Папиллярная
2. Фолликулярная
3. Медуллярная
4. Гюртлеклеточная
5. Низкодифференцированная
6. Недифференцированная (анапластическая)

ния и сдавления первичной опухолью и метастазами.

Дыхательная недостаточность может быть связана с метастазами в легкие при диссеминации процесса. Прорастанием возвратного нерва вызваны изменения голоса — от осиплости до афонии. В большинстве случаев даже при обширных поражениях тканей ЩЖ сама она функционирует достаточно активно и дети находятся в эутиреоидном состоянии.

РЕГИОНАРНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи отмечают в 84% наблюдений, а в 54% из них регионарные метастазы визуально определяются раньше, чем изменения в ЩЖ. Причем двустороннее поражение лимфоузлов регистрируют у 66% всех больных с метастазами.

Чаще всего в процесс вовлекаются глубокие яремные лимфоузлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи. Поражение этой группы узлов обнаруживается у 98% больных с метастазами. Отмечают частое метастазирование в паратрахеальные (27,5%), добавочные (21,1%) и лимфоузлы латерального треугольника шеи (23,7%).

Относительно редко РЩЖ метастазирует в надключичные узлы (11,5%) и еще реже — в узлы верхнего средостения (9,6%). Отдаленные метастазы в легкие и кости выявляют у 20–22% детей. Чаще всего встречается сочетанное поражение регионарных лимфоузлов и легких. Иногда оно оказывается рентгенологической находкой при обследовании ребенка по поводу простудных заболеваний.

СКРЫТЫЙ РАК

Особый интерес представляют дети со скрытым РЩЖ — небольшой опухолью, не выявляемой доступными методами исследований, когда первым клиническим признаком становится «хроническая шейная лимфаденопатия». Педиатры должны проявлять онкологическую настороженность по отношению к таким «лимфаденопатиям», направив

усилия на своевременную диагностику РЩЖ. К сожалению, большинство детей попадают к детскому онкологу с развернутыми клиническими проявлениями, когда уже произошло значительное поражение самой ЩЖ, лимфатического коллектора шеи и отдаленных органов.

Анализ анамнестических данных показывает, что от первых симптомов заболевания до его диагностики проходит от 1 месяца до 2,5 года, причем в 56% случаев это происходит через 1,5–2 года. В 17% случаев увеличение шейных лимфоузлов рассматривают как результат хронического тонзиллита с лимфаденитом и проводят физиотерапевтическое лечение.

В связи с этим необходимо усиление профилактической работы в детских учреждениях, повышение онкологической настороженности врачей педиатрической сети, систематический контроль за детьми из групп риска (из эндемичных по йоду районов, с гипотиреозом, гиперплазиями щитовидной железы, узловым зобом, проживающими и проживавшими в районах с неблагоприятной радиационной обстановкой, детьми ликвидаторов аварий на АЭС).

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

1. Сбор анамнеза (проживание в зонах с йодной недостаточностью или неблагоприятной радиационной обстановкой, случаи РЩЖ в семье, лучевая терапия на область головы и шеи по поводу доброкачественных или воспалительных заболеваний в раннем детстве).

2. Осмотр и пальпация ЩЖ и зон регионарного метастазирования (деформации, асимметрии, плотные узлы, увеличение и уплотнение лимфоузлов, ограничение смещаемости ЩЖ).

3. Визуализация: УЗИ органов шеи, компьютерная томография (КТ) грудной клетки, скинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc, костей скелета, по показаниям — КТ и МРТ-ангиография шеи и верхнего средостения.

- Эхографические исследования крайне важны в первую очередь как неинвазивный скрининг, позволяющий заподозрить объемный процесс с тремя типами поражения узлов: солидным, кистозным и смешанным. При этом 21% плотных, 12% смешанных и только 7% кистозных образований бывают злокачественными. Сольные опухоли часто оказываются доброкачественными (но с высоким риском малигнизации), а вот кистозные — не всегда, но все же чаще, чем солидные.

- При КТ у 10% детей обнаруживается смещение или сужение трахеи. Возможны также сдавление, смещение или поражение пищевода растущей в него опухолью ЩЖ, метастазы в легких и вовлечение в процесс медиастинальных лимфоузлов.

- Для радиоизотопного исследования ЩЖ у детей используют короткоживу-

щий изотоп технеция ^{99m}Tc. Пораженная ткань накапливает его хуже, что на сканограмме выглядит как «холодный» узел, наиболее характерный для раковых поражений. Метод ценен также при обследовании нерадикально оперированных детей и выявлении отдаленных метастазов в легких и костях. Метастазы и рецидивы медуллярного рака можно визуализировать с помощью таллия (²⁰¹Tl): его успешно применяют для исследования органов с высокой степенью кровоснабжения, почему он и концентрируется в ЩЖ и опухоли.

• МРТ-ангиография позволяет оценить распространенность опухоли, особенно при загрудинном расположении ЩЖ и поражении верхних загрудинных лимфоузлов. Артериография выявляет связь опухоли или ее метастазов с магистральными сосудами шеи, помогает уточнить распространенность опухолевого поражения, синтопию органов и уточнить хирургическую тактику. Для опухоли характерны смещение, сужение просвета сосудов, их ампутация. Эндоскопическое исследование гортани отвечает на вопросы о вовлечении в процесс возвратного нерва или его повреждении во время предыдущих операций, врастании опухоли в стенку трахеи.

4. Для диагностики опухолевых заболеваний и оценки функционального состояния ЩЖ применяют радиоиммунные методы определения маркеров, уровня тиреоидных гормонов и тиротропного гормона гипофиза. Концентрация тиреоглобулина может быть повышена у больных с папиллярным и фолликулярным раком. Кроме того, контроль уровня тиреоглобулина используют при наблюдении за детьми, подвергшимися облучению и находящимися в группе риска по заболеваниям ЩЖ, а также оперированным по поводу рака. Раково-эмбриональный антиген может быть повышен при медуллярном раке, но более точным исследованием считается определение содержания кальцитонина — специфического опухолевого маркера.

5. Необходимо подтверждение злокачественности процесса методом тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием аспирата. Дети постарше легко переносят манипуляцию без анестезии, а больным младшего возраста и испытывающим страх перед процедурами дают кислородно-закисный наркоз. При небольших или глубоко расположенных опухолях ТАБ проводят под УЗИ-контролем. Обязательно цитологическое исследование увеличенных шейных лимфатических узлов с определением тиреоглобулина в смыве из иглы.

ДРУГАЯ ПАТОЛОГИЯ

Дифференциальную диагностику РЩЖ проводят:

1. С доброкачественными новообразованиями — аденомой и узловым зобом. В этих случаях контуры железы более гладкие и ровные, консистенция эластическая. Появление уплотнения и деформация ЩЖ вызывают подозрение на малигнизацию процесса.
2. С острыми и хроническими тиреоидитами. Для первых характерно острое начало с повышением температуры, возможным болевым синдромом в области ЩЖ и шеи. Динамика развития вторых не столь активна, ЩЖ безболезненна, диффузно увеличена, уплотнена.
3. Значительно реже у детей развиваются специфические стромиты (туберкулез, актиномикоз, эхинококк).

4. Регионарные метастазы РЩЖ чаще всего принимают за банальные лимфаденопатии, туберкулез, срединные и боковые кисты шеи, лимфогранулематоз и др.

Решающая роль принадлежит цитологическому исследованию, а при неудачах — верификации диагноза после срочного интраоперационного или планового морфологического исследования. Вспомогательным методом диагностики при аутоиммунном тиреоидите Хасимото может быть радиоиммунное исследование гормонов ЩЖ.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основной — хирургический. Все операции при РЩЖ проводят экстракапсулярно, а их объем зависит от стадии рака, локализации и количества узлов в ЩЖ, темпов роста и гистологического строения новообразования. Минимальным объемом вмешательства считается гемитиреоидэктомия (ГТ) с резекцией перешейки ЩЖ. При этом необходим широкий доступ для адекватной ревизии всей железы и зон регионарного метастазирования. Обязательно контролируют ход возвратных нервов до их вступления в гортань. Верхний гортанный нерв может быть поврежден при высоком расположении верхнего полюса ЩЖ при перевязке верхней щитовидной артерии. Тогда возникают проблемы с глотанием жидкой пищи из-за потери чувствительности надгортанника.

Согласно Международным клиническим рекомендациям, объем хирургического вмешательства на ЩЖ и лимфатическом коллекторе шеи зависит от размеров опухоли и наличия метастазов. Из-за тенденции к более активному течению РЩЖ у детей органосохраняющие операции при папиллярном раке проводят только на стадии T1a N0M0. В остальных случаях выполняют тиреоидэктомию с последующей радиойодоблацией и супрессивной терапией левотироксином.

Кроме того, необходимо иссекать центральную (преларингеальную, претрахеальную и паратрахеальную) клетчатку шеи: при ее гистологическом исследовании у 10–20% больных могут быть обнаружены скрытые метастазы.

При фолликулярном раке можно ограничиться гемитиреоидэктомией с резекцией перешейки на стадиях T1a-T3N0M0 в связи с крайне редким регионарным и отдаленным метастазированием этого варианта опухоли. На более высоких стадиях проводится тиреоидэктомия с профилактическим иссечением центральной клетчатки шеи, а при подтвержденных регионарных метастазах — фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с одной или обеих сторон.

После тиреоидэктомии для подавления синтеза тиротропного гормона гипофиза, стимулирующего опухолевый рост, назначают супрессивную терапию левотироксином, и в последующем проводится лечение радиоактивным йодом. Всем детям с IV стадией заболевания необходима комбинированная терапия: операция (радикальная или нет) и лечение радиоактивным йодом: 50–100 мКи с интервалом 3–6 мес, максимальная суммарная доза — до 500 мКи.

В практике отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ у 25% больных проводились повторные операции после выполненных в других лечебных учреждениях. Причины — в неадекватности первоначальных вмешательств, появлении новых метастазов или локальных рецидивов. Повторные операции техни-

Международная классификация по системе TNM

Используется для оценки степени поражения органа, распространенности РЩЖ и объема хирургического вмешательства

- T — первичная опухоль
- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 — первичная опухоль не определяется
- T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ
- T1a — менее 1 см, ограниченная тканью ЩЖ
- T1b — более 1 см, но менее 2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ
- T2 — более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ
- T3 — более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в грудино-щитовидную мышцу или мягкие ткани около ЩЖ)
- T4a — опухоль прорастает капсулу ЩЖ и распространяется на любую из структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв
- T4b — распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии

Все анапластические раки рассматриваются как T4-опухоли

- T4a — опухоль (любого размера), ограниченная ЩЖ
- T4b — то же самое + распространение за пределы капсулы ЩЖ

Символ «N» указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах (РЛУ)

- Nx — недостаточно данных для оценки РЛУ
- N0 — нет признаков метастазов в РЛУ
- N1 — поражение РЛУ метастазами
- N1a — метастазы в лимфоузлах VI уровня (претрахеальные и паратрахеальные, преларингеальные)
- N1b — метастазы в шейных лимфоузлах с одной или обеих сторон либо на противоположной стороне, верхние/передние медиастинальные

Символ «M» характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

- M0 — нет признаков отдаленных метастазов
- M1 — есть отдаленные метастазы
- pTNM — гистологическое подтверждение РЩЖ

чески трудновыполнимы и влекут за собой больше осложнений: в 8% случаев — повреждение внутренней яремной вены, в 6% — возвратного нерва, в 2% временный, а в 3% — постоянный гипопаратиреоз, в 1% — повреждение трахеи, в 0,5% — пневмоторакс.

Результаты лечения РЩЖ зависят от стадии заболевания и адекватности терапии. Оценка 5-летней выживаемости указывает на благоприятный прогноз: живы все больные с I и II стадиями, при III стадии — 93,7% оперированных детей, при IV стадии — 78%.

Жизнь «П» с **Гемате® П**
Комплекс фактора Виллебранда и фактора VIII

Для заместительной терапии комплексом фактора Виллебранда и фактора VIII

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Высокая эффективность терапии: 95-100% при всех типах БВ³
- Высокое содержание высокомолекулярных мультивмеров vWF: 94%¹ особенно важно для пациентов с БВ типа 2A и 2B
- Высокая концентрация vWF: соотношение vWF:FVIII составляет 2,4:1² особенно важно при тяжелых формах БВ
- Высокие показатели безопасности применения: ни одного подтвержденного случая передачи вирусов или прионов⁴
- Долгосрочная профилактика БВ препаратом Гемате® П является оправданной у большинства пациентов^{3,5}

vWF — фактор Виллебранда
 FVIII — фактор свертывания крови VIII
 * с БВ 3 типа, 2A и 2B типов, а также у пациентов с тяжелыми формами БВ 1 типа

Эффективная защита от кровотечений для пациентов с болезнью Виллебранда

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П
 Международное непатентованное или группировочное наименование: фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
 Состав: 1 флакон с лиофилизатом содержит:
 Действующие вещества:
 Фактор свертывания крови VIII 200-300 (250) МЕ 400-600 (500) МЕ 810-1200 (1000) МЕ
 Фактор Виллебранда 360-840 (600) МЕ 720-1680 (1200) МЕ 1440-3360 (2400) МЕ
 Показания к применению. Профилактика и лечение кровотечений, а также кровоточивость во время операций у пациентов с болезнью Виллебранда, если монотерапия десмопрессинном неэффективна или противопоказана. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII). Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII и у пациентов с наличием антител к фактору свертывания крови VIII. Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 МЕ + 600 МЕ, 500 МЕ + 1200 МЕ или 1000 МЕ + 2400 МЕ. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя с фильтром («Mix2Vial™ 20/20») с инструкцией по применению в картонную пачку. Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения препарата. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГЕМАТЕ® П ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.

Список литературы: 1. Humate-P (Prescribing Information). Kankakee, IL: CSL Behring LLC. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемате® П от 26.11.2019 г. Регистрационный номер: ПП-000596. 3. Lillicrap D et al. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):224-230. 4. Miesbach W et al. *Thrombosis Research* 2015;135:479-484. 5. Bontrop E. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:621-625. 6. Ettingshausen C.E., Kreuz W. *Haemophilia* 2014; 20: 333-339.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ»
 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80
 Эл. почта: info.russia@csllbehring.com
 Тел.: +7 (495) 788-52-89

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Особенности использования методов ядерной медицины в педиатрии



Юрий
Николаевич
ЛИХАРЬ

Д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Методы ядерной медицины или, как их часто называют, функциональной диагностики, радиоизотопной или молекулярной визуализации, используются в педиатрической практике около 50 лет. Это очень интересная, динамически развивающаяся и захватывающая область, предоставляющая уникальную информацию о функциональном состоянии разных органов и систем, которую невозможно получить с помощью других методов диагностики.

НЕ МАЛЕНЬКИЙ ВЗРОСЛЫЙ

Диагностические методы ядерной медицины хорошо изучены, физиологичны, высокочувствительны, минимально инвазивны, безопасны и поэтому широко используются в разных возрастных группах (от новорожденных до подростков) и областях (онкология, урология, неврология, эндокринология, гастроэнтерология, хирургия и ортопедия, кардиология и другие сферы медицины).

Радиологи, как и педиатры, прекрасно понимают, что «ребенок — это не маленький взрослый». Для работы с детьми нужна специальная подготовка со знанием особенностей развития и возрастной патологии. Невозможно просто распространить методики ядерной медицины и дозы вводимых радиофармпрепаратов, используемые у взрослых, на педиатрическую практику, поэтому еще в 1970-х годах была выделена субспециальность «ядерная медицина в педиатрии».

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первое исследование с использованием ядерной медицины у ребенка провели еще в конце 1940-х. Однако ее бурное развитие в педиатрии началось только после внедрения в практику фармацевтических соединений, меченных короткоживущими радионуклидами, и создания высокочувствительного оборудования. В 1970-х годах произошел настоящий бум научных публикаций, посвященных этой теме.

Если радиолог понимает, что на поставленные врачом вопросы назначенное исследование не ответит или будет дублировать результаты выполненной ранее УЗИ-, КТ- или МРТ-диагностики, в таком исследовании следует отказать

В журнале «Семинары по ядерной медицине» (Seminars in Nuclear Medicine) за 1972 год были представлены четыре методики, используемые в педиатрии, а сейчас их насчитывается около тридцати. Эта сфера находится под пристальным вниманием мирового научного сообщества, что выражается в регулярном пересмотре и обновлении существующих рекомендаций и руководств, контроле доз лучевой нагрузки и образовательной деятельности.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

1. Из-за особенностей анатомии, физиологии и патологии детского возраста необходим ориентированный на пациента подход к протоколу визуализации, дозиметрии и интерпретации полученных изображений.

2. Врачи, медицинские сестры и рентгенлаборанты должны быть обучены работе с детьми, уметь находить подход к ребенку и общий язык с ним и его родителями. От медсестер, вводящих радиофармпрепараты, особенно детям до 5 лет, требуется высокая квалификация.

3. Многие процедуры, которые во взрослой практике могут выполняться одной медицинской сестрой, при работе с детьми часто требуют помощи второй медсестры или рентгенлаборанта. От персонала требуется больше терпения, да и само выполнение диагностических процедур у детей занимает больше времени.

ПОКАЗАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ

Не каждый педиатр исчерпывающе представляет себе возможности и недостатки методов ядерной медицины, так же как и врач-радиолог не имеет достаточной педиатрической подготовки. Взаимопонимание между первым и вторым помогает выбрать оптимальное исследование и его протокол.

Прежде всего радиологу необходимо:

- определить, на какие вопросы, указанные в направлении, хочет получить ответы лечащий врач;
 - ознакомиться с анамнезом заболевания и проводимой терапией на основании предоставленной краткой выписки.
- Лишь при наличии ясно сформулированных диагностических вопросов, интересующих лечащего врача, данных

анамнеза заболевания и проводимой терапии радиолог может выбрать самый подходящий протокол исследования.

Если радиолог понимает, что на поставленные врачом вопросы назначен-

ногом томограф, совмещенный с компьютерным томографом (ОФЭКТ/КТ).

Другой аппарат, на котором выполняются исследования, — позитронно-эмиссионный томограф, совмещенный с ком-

Разъяснить важность исследования и правила подготовки должен лечащий врач, а подробную информацию о процедуре, лучевой нагрузке и вводимом радиофармпрепарате родители получают в отделении ядерной медицины

ное исследование не ответит или что его результаты будут дублировать уже имеющиеся данные выполненной ранее УЗИ-, КТ- или МРТ-диагностики, то в проведении такого исследования следует отказать.

РАБОТА С РОДИТЕЛЯМИ

Не только сам ребенок, но и его родители имеют право и огромное желание знать все о процедуре исследования, ее диагностическом значении, лучевой нагрузке и т.д. Задача лечащего врача, направляющего ребенка на исследование, объяснить его важность и необходимость правильной подготовки. Родители обычно интересуются двумя главными вопросами: о потенциальном вреде от применения методов ядерной медицины в целом и опасности данной конкретной процедуры для ребенка и его родных. Из-за стресса и недостаточного понимания ее важности родителями подготовительные рекомендации часто не выполняются, что приводит к отмене некоторых исследований и необходимости их переноса на другую дату.

Очень важно сообщить ребенку и родителям, что они могут находиться вместе в комнате, где выполняется исследование. Присутствие мамы и/или папы в некоторых случаях позволяет отказаться от введения анестетиков. При проведении гибридных методов визуализации у детей до 5 лет нужно заранее предусмотреть возможность анестезиологического пособия для уменьшения артефактов, связанных с движениями ребенка во время исследования, и повышения качества изображений.

ОБОРУДОВАНИЕ И ПРЕПАРАТЫ

Большинство исследований в педиатрической практике выполняются на гамма-камере с несколькими детекторами, чаще всего двумя. Они дают возможность получать не только планарные, но и 3D-изображения. Такие гамма-камеры могут дополнительно совмещаться с компьютерным томографом — это так называемый однофотонный эмиссионный компьютерный

пьютерный или магнитно-резонансный томограф (ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ соответственно). В свою очередь, существуют радиофармпрепараты для исследования на гамма-камере/ОФЭКТ/КТ и на ПЭТ/КТ.

О ВРЕМЕНИ И БОЛИ

Исследование длится до 30–40 минут, если не требуется выполнять протокол ОФЭКТ/КТ; в противном случае оно может затянуться в два раза или дольше. Самое неприятное ощущение для ребенка обычно связано с установкой периферического катетера для введения радиофармпрепарата. Психоэмоциональные нарушения и болевой синдром, а также усиление болевых ощущений или дискомфорт во время сканирования могут привести к необходимости прервать исследование. Чтобы этого не случилось, лечащий врач должен обсудить с радиологом возможность обезболивания или анестезии у такого пациента до начала исследования.

ЛУЧЕВАЯ НАГРУЗКА

Распространенная среди населения фобия перед методами диагностики с использованием ионизирующего излучения (ИИ) основана на убеждении, что любая доза ИИ ведет к развитию рака. Утверждение Германа Мюллера из его Нобелевской лекции 1946 года о том, что любое излучение наносит вред независимо от того, насколько низкие дозы используются, известно как линейная беспороговая модель. С тех пор было неоднократно показано, что зависимость «доза — ответ» может обоснованно считаться линейной, но только до определенного порога, ниже которого доказательства вредного воздействия ИИ отсутствуют. Это не повод к бесконтрольному и необоснованному проведению исследований, но если они выполняются строго по показаниям, то польза значительно превышает любые потенциальные риски.

УНИКАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Лучевая нагрузка при ПЭТ/КТ значительно превышает таковую при использовании других методов ядерной медицины,



Рис 1. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (проекция максимальной интенсивности) у ребенка с ЛХ: А) инициальное исследование, Б) после двух блоков терапии, признаки метаболической ремиссии (Deauville score 3)

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

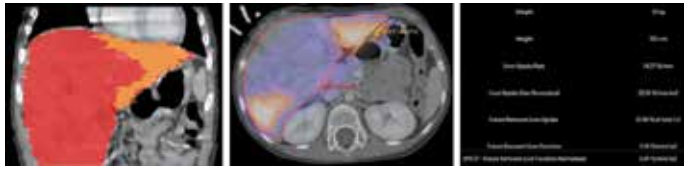


Рис 2. Гепатобилиарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -mebrofenin: перед выполнением расширенной правосторонней гемигепатэктомии для оценки функции планируемого остатка печени (S2 и S3). Полученное значение функции печени в S2 и S3 составило 3,4 %/мин/м², что выше предельно допустимого



Рис 3. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -бифосфонатами для полуколичественной оценки накопления в области височно-нижнечелюстного сустава: А) и Б) томосцинтиграммы, В) ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения. Относительное накопление радиофармпрепарата R / L = 36 / 64 %

КТ позволяет выполнить количественную оценку функции отдельных сегментов печени (рис. 2).

Выраженные функциональные и эстетические нарушения челюстно-лицевой области из-за патологического чрезмерного роста головки и/или шейки мышечкового отростка нижней челюсти сильно влияют на психоэмоциональный статус ребенка и его социальную адаптацию. При гемимандибулярной гиперплазии показано хирургическое лечение. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -бифосфонатами и протоколом ОФЭКТ/КТ позволяет выполнить полуколичественную оценку патологической активности зоны роста головки мышечкового отростка и тем самым определить показания (при разнице накопления больше 10%) к хирургическому лечению (рис. 3).

но даже эта доза не идет в какое-либо сравнение с дозой от ЛТ.

Развитие послеоперационной печеночной недостаточности (ППН) — грозное осложнение, влияющее на выживаемость после обширных операций на печени. Поэтому предоперационная оценка функ-

ции планируемого остатка этого органа очень важна для определения тактики ведения таких пациентов. Множество лабораторных тестов, КТ-волюметрия и др. широко используются для предоперационной оценки функции печени. К сожалению, по их результатам можно кос-

венно судить только о функции печени в целом, но не об активности ее отдельных сегментов. Определяемый при КТ объем планируемого остатка печени не может достоверно отразить его функцию. Гепатобилиарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -mebrofenin с протоколом ОФЭКТ/

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Непонятная родинка: Центр патологии кожи

Центр патологии кожи НИИ ДОиГ оказывает помощь детям с пигментными и сосудистыми новообразованиями кожи, вызывающими серьезное беспокойство у родителей и врачей самых разных специальностей: педиатров, хирургов, онкологов и дерматологов — ведь маршрутизация таких пациентов до сих пор не разработана. Тревожить может изменение внешности ребенка из-за новообразования кожи, снижение качества жизни больного и членов его семьи, а в тяжелых случаях — угроза жизни маленького пациента.



Татьяна Сергеевна БЕЛЫШЕВА

Д.м.н., врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

РЕДКАЯ, НО АГРЕССИВНАЯ

В первую очередь сказанное выше относится к меланоме — одной из наиболее агрессивных злокачественных меланоцитарных опухолей, достаточно редкой в педиатрической практике: 1–3% всех злокачественных новообразований у детей. Это затрудняет анализ особенностей течения болезни, разработку рациональных методов диагностики и лечения, актуализирует необходимость раннего выявления признаков малигнизации.

Благодаря современным методам диагностики, в частности дерматоскопии, в Центре патологии кожи НИИ ДОиГ у детей осуществляются оценка меланоцитарных невусов в динамике и анализ критериев, позволяющих отнестись новообразование к группе риска по развитию меланомы кожи, а также идентифицировать признаки уже начавшегося перерождения. Учитывая частоту встречаемости и разнообразие пигментных невусов, это особенно актуально. По результатам обследования по показаниям выполняется удаление пигментных новообразований с последующим гистологическим исследованием.

ВРОЖДЕННАЯ И ПРИОБРЕТЕННАЯ
Еще одна немаловажная проблема, которой занимается Центр патологии

кожи, — это врожденная и приобретенная сосудистая патология, которая встречается у 1 из 100–1200 новорожденных и включает большое количество нозологических форм. Наиболее распространена среди них доброкачественная сосудистая опухоль — гемангиома. В первые месяцы жизни ребенка гемангиома находится в начале своего развития, в фазе пролиферации, и характеризуется бурным ростом. При локализации на лице, в ангенитальной зоне, осложненном течении и отсутствии своевременной адекватной терапии сосудистые опухоли могут представлять угрозу для жизни и приводить к серьезным функциональным нарушениям и косметическим дефектам.

ОПАСНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ

Особое место в работе центра занимает помощь детям с капиллярными мальформациями, поскольку отсутствие своевременного лечения этого порока развития приводит к необратимым изменениям мягких тканей лица и шеи. Это ведет к социальной дезадаптации, снижению качества жизни пациентов и членов их семей. Кроме того, сосудистые опухоли и мальформации могут быть частью синдромальной патологии и сопровождаться эпилепсией, тромбозами, ранним инсультом и другими критическими состояниями.

БЫЛ КАБИНЕТ, А СТАЛ ЦЕНТР

Центр патологии кожи был создан в 2019 году на базе кабинета лазерной хирургии, успешно функционировавшего в НИИ ДОиГ с 2010 г. на базе научно-консультативного отделения. В 2010 г. идея создания такого кабинета была продиктована необходимостью разработать алгоритмы диагностики

Продолжение на стр. 12 ▶



- **Первый и единственный** в России¹ рекомбинантный фактор свертывания крови VIII **4-го поколения**², полученный из клеточной линии **человека**
- Период полувыведения у взрослых пациентов **17 ч**³
- **Ни одного случая** развития ингибиторов у ранее леченых пациентов⁴
- **Может применяться у всех возрастных групп**⁵

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

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

1. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.norinszdrav.ru/Default.aspx> 2. Меморандум FDA (STN 12555510), 9 октября 2014 г. 3. T. Lissitzky, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuvis® (human-d rFVII) in adults with severe haemophilia A. <https://doi.org/10.1111/hae.13251>. 4. Данные опубликованных клинических исследований Clinical study report GENA-01, 15 February 2013, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, NCT00989196. Clinical study report GENA-03, 15 February 2013, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN71212110. Clinical study report GENA-08, 19 July 2012, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, NCT01125813. Clinical study report GENA-09, 14 December 2010, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN7293301. Clinical study report GENA-04, 22 March 2012, Octapharma AG, Lachen, Switzerland, ISRCTN90038418. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Нувик.

4 марта 2020 г.

г. Москва

Резолюция Экспертного совета

по вопросу «Клинические рекомендации по нутритивной поддержке в стационаре и амбулаторных условиях по нозологии «Недостаточность питания». Коды МКБ: E 40–E 46, включая естественное и искусственное питание в детской и взрослой клинической практике»

Экспертный совет проведен при участии ведущих экспертов медицинского сообщества, имеющих высокую квалификацию и многолетний опыт применения нутритивной поддержки у пациентов различного возраста, нозологического профиля и функционального статуса. Рассмотрены нормативно-правовая документация и клиническая практика по всем аспектам данной проблемы, включая педиатрию, терапию взрослых и гериатрию.

Термин «нутритивная поддержка» в настоящее время не применяется в законодательных актах РФ. Вместе с тем основной закон, формирующий отрасль законодательства о здравоохранении, — Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 08.01.2020) — содержит специальную статью «Лечебное питание» (статья 39), в которой дается следующее определение этого термина: «Лечебное питание — питание, обеспечивающее удовлетворение физиологических потребностей организма человека в пищевых веществах и энергии с учетом механизмов развития заболевания, особенностей течения основного и сопутствующего заболеваний и выполняющее профилактические и лечебные задачи». Лечебное питание включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность, состоят из определенных продуктов, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, подвергаемых соответствующей технологической обработке.

В соответствии с данной статьей специализированными продуктами лечебного питания являются пищевые продукты с установленным химическим составом, энергетической ценностью и физическими свойствами, доказанным лечебным эффектом, которые оказывают специфическое влияние на восстановление нарушенных или утраченных в результате заболевания функций организма, профилактику этих нарушений, а также на повышение адаптивных возможностей организма.

Термин «специализированные продукты лечебного питания» включает и нутритивные продукты, нутритивную поддержку.

Акты подзаконного уровня правового регулирования оказания медицинской помощи и медицинской деятельности определяют следующие виды нутритивной поддержки, используемые в лечебном процессе:

1. Естественное питание, включая специализированные диеты и питание с применением специальных компонентов смесей.
2. Парентеральное питание.
3. Искусственное энтеральное питание.

Постановление Правительства РФ от 09.03.2010 № 132 (ред. от 01.08.2015)

«Об обязательных требованиях в отношении отдельных видов продукции и связанных с требованиями к ней процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, содержащихся в технических регламентах Республики Казахстан, являющейся государством — участником Таможенного союза» содержит определение термина «энтеральное питание» — это вид нутритивной поддержки, при котором питательные вещества вводятся перорально в виде напитков или через зонд при невозможности адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей организма естественным путем при ряде заболеваний.

Статья 7 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ устанавливает приоритет охраны здоровья детей. Обращает на себя внимание часть 4 статьи 7, на наш взгляд, перспективная для разрабатываемой темы. Органам государственной власти субъектов Российской Федерации и органам местного самоуправления в соответствии с их полномочиями вменяется в обязанность разрабатывать и реализовывать программы, направленные на профилактику, раннее выявление и лечение заболеваний детей и принимать соответствующие меры по организации обеспечения детей лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания, медицинскими изделиями.

В соответствии со статьей 44 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ специализированными продуктами лечебного питания обеспечиваются лица, внесенные в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими

(орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности.

Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержден Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 (ред. от 20.11.2018) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожа-

ми заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности».

Кроме того, статья 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ устанавливает норму, в соответствии с которой стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе клинических рекомендаций. Эта законодательная новелла была введена Федеральным законом от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».

Необходимо обратить внимание на часть 15 статьи 37 ФЗ № 323, которая наряду с лекарственными препаратами

Клинические рекомендации и Стандарты медицинской помощи при диагнозе E40-E46 (МКБ-10), утвержденные Минздравом РФ стандарты медицинской помощи в настоящее время не найдены, что актуализирует начатую работу

и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»¹.

В рамках рассматриваемой темы обращают на себя внимание правовые нормы статей 80 и 37, регулирующие оказание медицинской помощи, обеспечение лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания исключительно с учетом стандартов медицинской помощи, а с 01.01.2022 го-

и медицинскими изделиями предусматривает возможность назначения и применения и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией при наличии медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Однако Положение о врачебной комиссии, утвержденное Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»², не содержит функции назначения специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией при наличии медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям).

Но наличие данной правовой нормы в законе позволяет врачебным комиссиям осуществлять эту функцию при клинических показаниях для ведения больных как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Дополнительно в рамках Федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» будут объединены меры, направленные на формирование системы мотивации граждан к ведению здорового образа жизни, включая здоровое питание (в том числе ликвидацию микронутриентной недостаточности, сокращение потре-

НА ОСНОВании ВЫШЕИЗЛОЖЕННОГО УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА КОНСТАТИРОВАЛИ:

1. Наличие неструктурированной и фрагментарной нормативно-правовой информации о нутритивной поддержке лечебного и реабилитационного процесса, ведении отдельных групп больных в медико-социальном сопровождении.
2. Наличие достаточного количества приказов и клинических рекомендаций по нозологиям, включающих нутритивную поддержку, требующих современного обновления и приведения к принятым мировым стандартам.
3. Наличие актуального проспективного запроса от профильных ассоциаций и обществ, как профессиональных, так и пациентских организаций, на наличие в рубрикаторе МЗ нормативного обоснования для назначения нутритивной поддержки в клинической практике по педиатрии, гериатрии и лечению взрослых.
4. Полное отсутствие нормативно-правовой регламентации нутритивной поддержки во внестационарных условиях и при оказании помощи на дому.
5. Потребность в едином документе для всех этапов лечения белково-энергетической недостаточности и профилактики ее развития.

ПРИ ОБСУЖДЕНИИ ПРЕДСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА РЕШИЛИ:

1. Утвердить потребность в актуализации и формировании федерального руководства в виде клинических рекомендаций по нутритивной поддержке белково-энергетической недостаточности, включая педиатрию, взрослую практику и гериатрию на всех этапах лечения и реабилитации.
2. Создать рабочую группу по написанию клинических рекомендаций по вышеуказанной нозологии под руководством профессора Шестопалова А. Е. и утвердить ведущей ассоциацией «Национальную ассоциацию клинического питания и метаболизма» с включением ряда экспертов из заинтересованных сообществ.
3. Сформировать «дорожную карту» работы по направлениям сбора информации и аккумулирования данных.
4. Сформулировать необходимость внесения изменений в текущее законодательство для получения государственного возмещения для пациентов касательно получения нутритивной поддержки при наличии или при угрозе развития белково-энергетической недостаточности на любом этапе лечения и реабилитации.
5. Апробировать пилотный проект по применению комплексной программы «Забота дома» в виде государственного обеспечения специализированными смесями для клинического питания и профессионального метаболического мониторинга пациентов с наличием или угрозой белково-энергетической недостаточности при помощи на дому.

бления соли и сахара), защиту от табачного дыма, снижение потребления алкоголя. Содержащиеся в проекте меры носят комплексный характер и предусматривают нормативно-правовое регулирование,

направленное на формирование пробиотической среды, в которой минимизировано негативное воздействие факторов риска, мониторинг состояния питания различных групп населения с приме-

нием научных исследований, мотивирование через таргетированные коммуникации, активное вовлечение гражданского общества, а также работодателей через корпоративные программы укрепления здоровья.

Федеральный проект предусматривает мероприятия, запланированные ранее приоритетным проектом «Формирование здорового образа жизни», включая преемственность финансового обеспечения этих мероприятий.

К 2024 году предполагается, что все субъекты Российской Федерации обеспечат внедрение новой модели организации и функционирования центров общественного здоровья, будет разработана и внедрена система мониторинга состояния питания различных групп населения в регионах, основанная на результатах научных исследований в области нутрициологии, диетологии и эпидемиологии, во взаимосвязи здоровья населения со структурой питания и качеством пищевой продукции. Будут разработаны и внедрены программы укрепления здоровья на рабочем месте (корпоративные программы укрепления здоровья).

Участники Экспертного совета обращаются с консолидированной позицией в Правительство РФ, Совет Федерации Федерального собрания РФ, Государственную думу Федерального собрания РФ, Министерство здравоо-

хранения РФ, Министерство труда и социальной защиты РФ.

В связи с вышеизложенным участники Экспертного совета предлагают законодательной власти рассмотреть указанные ниже инициативы.

На основе Постановления Правительства РФ от 21.11.2019 № 1491 «Об организации проведения субъектами Российской Федерации в 2019–2024 годах пилотной апробации проектов социального воздействия» (вместе с «Положением об организации проведения субъектами Российской Федерации в 2019–2024 годах пилотной апробации проектов социального воздействия») в настоящее время до утверждения разрабатываемых клинических рекомендаций сформировать проект социального воздействия (ПСВ) по возможности обеспечения нуждающихся амбулаторных пациентов специализированным лечебным питанием (дети, инвалиды I, II и III групп с дисфагией, пациенты с онкологическими и неврологическими заболеваниями, паллиативным статусом и граждане старше 65 лет) в Москве, Московской и Ярославской областях, Чеченской Республике и Республике Татарстан.

Участники Экспертного совета «Разработка и внедрение в практику клинических рекомендаций по применению нутритивной поддержки в условиях стационара и в амбулаторном звене» выражают согласие с тезисами резолюции, принятой 4 марта 2020 г.

1. Федеральный закон от 27.12.2019 № 452-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"». Начало действия документа — 01.01.2020. Официальный интернет-портал правовой информации <http://www.pravo.gov.ru>, 28.12.2019, «Российская газета», № 295, 30.12.2019, «Собрание законодательства РФ», 30.12.2019, № 52 (часть I), ст. 7770.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 июня 2012 г., регистрационный № 24516) с изменениями, внесенными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2013 г. № 886н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 декабря 2013 г., регистрационный № 30714). В данном виде документ опубликован не был. Первоначальный текст документа опубликован в издании «Российская газета», № 141, 22.06.2012.

НОВОСТИ

Арахис — с четырех месяцев!

Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует раннее введение в рацион ребенка продуктов, содержащих арахис, для профилактики аллергии. Одобрив еще в 2015 году политику раннего использования арахиса у детей с высоким риском аллергии, ААП опубликовала в апрельском номере журнала «Педиатрия» отчет под названием «Влияние ранних диетических вмешательств на развитие атопических заболеваний у младенцев и детей старше года: роль ограничений в питании матери, грудного вскармливания, гидролизованых формул и сроки введения аллергенных пищевых добавок».

«Некоторые дети предрасположены к аллергии из-за семейной истории. Порой питание способно сыграть ключевую роль в профилактике или минимизации аллергии, которая может быть опасной и даже смертельной для некоторых детей», — утверждает Фрэнк Грир, доктор медицины, соавтор отчета.

«Нет причин откладывать знакомство ребенка с аллергенными продуктами (арахис, яйца, рыба). Их можно вводить на ранней стадии, как и рис, фрукты или овощи, не являющиеся общими аллергенами», — поясняет другой соавтор — доктор Скотт Сичерер.

- Исключительное грудное вскармливание (ГВ) в первые 3–4 месяца помогает защитить ребенка от экземы в первые 2 года жизни. ГВ (даже если оно не исключительное) дольше 3–4 мес. также служит профилактикой астматических реакций в этот период и в последующем уменьшает риск бронхиальной астмы.
- Не доказано, что пищевые ограничения матери во время беременности или ГВ предотвращают развитие аллергии у ребенка.
- Согласно исследованиям, смесь на основе гидролизатов белка не предотвращает развитие аллергии у младенцев и детей, в том числе с высоким риском развития аллергических заболеваний (АЗ). Эти данные отличаются от представленных в клиническом отчете 2008 года, где говорилось о пользе такой смеси для профилактики дерматита у детей с высоким риском АЗ.
- Рекомендации по профилактике аллергии на арахис основаны главным образом на исследовании «Раннее изучение аллергии на арахис». Рекомендуется применять арахис в молотом виде, так как цельный представляет опасность для детей до 4 лет: если они вдохнут его, может возникнуть удушье.

Группа экспертов, организованная Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID), разработала руководство для раннего введения арахиса, одобренное ААП с рекомендациями включать безопасные для детей его формы в рацион большинства из них уже через 6 месяцев после введения других твердых продуктов при условии их хорошей переносимости ребенком.

Детям из группы высокого риска (тяжелая экзема, требующая медикаментозного лечения или аллергия на яйца) тестирование на аллергию на арахис и введение содержащих его продуктов осуществляется под наблюдением врача, причем уже в 4–6 месяцев.

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

Укрепляем здоровье

В ПЕРИОД БОЛЕЗНИ И ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

с 1 года

- Высокое содержания белка и калорий в малом объеме для нормального роста и развития
- Может являться единственным источником питания для детей с 1 года или в качестве дополнительного
- Может использоваться для перорального или зондового приема¹

1. Shaw V, Lawson M. Clinical Paediatric Diets, 2nd Edition. London: Blackwell Science; 2001. 2. Green CJ. J Clin Nutr 2001; 20: 23-39. 3. Koletzko B et al. Journal of prenatal medicine 2008 36: 5–14. 4. Chesney RW, et al J Adv Pediatr 1998; 45: 179–200. 5. Rock CL, et al. JADA 1996; 96:693–702.

Узнать больше: www.nutricia-medical.ru
ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 11150240009858). Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1. Телефон горячей линии: +7 (495) 228 33 88.

Начало на с. 9

Непонятная родинка: Центр патологии кожи

и лечения злокачественных и доброкачественных пигментных и сосудистых новообразований кожи на уровне мировых стандартов.

Для этого в 2012 г. в рамках V съезда детских онкологов России была проведена международная конференция с практическим курсом «Опухоли и пороки развития кожи у детей (клиника, диагностика, лечение)» с участием ведущих отечественных и мировых экспертов. С 2010 г. силами службы лазерной хирургии помощь была оказана более чем 10 000 пациентов.

Сейчас лечение пигментной и сосудистой патологии кожи проводится в амбулаторных условиях, за исключением хирургических этапов терапии меланомы. Возраст пациентов варьирует от 6 дней до 18 лет. Центр обеспечен самым современным оборудованием на уровне мировых стандартов.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В нашем центре диагностика сосудистых новообразований производится в соответствии с классификацией Международного общества по изучению сосудистых аномалий — ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies). В большинстве случаев диагноз ставится на основании клинической картины. По показаниям применяются дополнительные методы диагностики: УЗИ мягких тканей с измерением скорости кровотока, МРТ с контрастированием, КТ-ангиография, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. По показаниям применяют импульсный лазер на красителе, препарат пропранолол, хирургическое лечение. В результате индивидуального подхода к выбору метода лечения в большинстве наблюдений удается достигнуть хорошего косметического эффекта в виде полного или частичного разрешения сосудистого поражения кожи.

СОДРУЖЕСТВЕННАЯ РАБОТА

При пигментных новообразованиях кожи всегда выполняется дерматоскопическое исследование с возможностью записи на электронный носитель для наблюдения в динамике. Пациенты из регионов могут получить предварительную дистанционную консультацию сотрудников центра по фото. По показаниям лечение в Центре патологии кожи проводится в условиях медикаментозной седации. Анестезиологическое пособие осуществляется ведущими анестезиологами НИИ ДОиГ — докторами и кандидатами наук.

Содружественная работа специалистов Центра патологии кожи с мультидисциплинарной командой специалистов НИИ ДОиГ позволяет выполнять по показаниям все необходимые диагностические и лечебные процедуры. При подозрении на синдромальную патологию возможно медико-генетическое консультирование. Маленьким пациентам и членам их семей оказывают помощь профессиональные медицинские психологи.

ПРИДУМАНО В РОССИИ

Взгляд изнутри: эндохирургическая диагностика опухолей



Диана Вячеславовна РЫБАКОВА

К.м.н., детский онколог хирургического отделения опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Полад Акшин-оглы КЕРИМОВ

Д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Анатолий Петрович КАЗАНЦЕВ

Д.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

МЫ БЫЛИ ПЕРВЫМИ

История развития эндохирургических вмешательств у детей раннего возраста насчитывает более 50 лет. Первые сообщения встречаются в отечественной литературе и принадлежат хирургам общего профиля. Можно считать, что первым в России этот метод применил А. Аминев в 1947 г. у детей старше 6 лет. Из зарубежных авторов впервые о проведении малотравматичной операции сообщил в 1958 г. S. Zoetker, выполнивший диагностическую лапароскопию у ребенка старше двух лет.

В зарубежной практике большой вклад в развитие детской эндохирургии и создание специальных педиатрических инструментов внесли американские хирурги S. Gans и G. Berci. В 1973 г. они опубликовали две обзорные работы с описанием технических особенностей и опыта соответствующей диагностики у детей. К 2000 г. зарубежные авторы стали расценивать эндохирургию, применяемую для морфологической диагностики опухолей, которые поражают органы и ткани грудной и брюшной полости, а также забрюшинного пространства у детей, как альтернативу лапаротомии и торакотомии.

Так, в 2007 г. опубликованы данные о проведении 301 операции у 276 детей с онкопатологией. У 90 пациентов операции были выполнены лапароскопическим способом, из них у 41 ребенка проведена лапароскопическая биопсия опухоли. В 6 случаях потребовалась конверсия в связи с возникшими осложнениями. Авторы пришли к выводу о надежности лапароскопической биопсии в качестве диагностического инструмента при опухолевом поражении брюшной полости в педиатрической практике.

Проблема точной диагностики объемных образований в детской онкологии очень актуальна. Особенно важный этап обследования — получение опухолевого материала для морфологической верификации диагноза. Информативность открытой биопсии — от 90 до 100%. Однако доступ к объемному образованию занимает столько же или даже больше времени, чем сама биопсия, при этом хирургическая травма бывает более значительной, чем на основном этапе операции. С появлением эндохирургии лапаро- и торакотомные доступы постепенно отошли на второй план и выполняются в исключительных случаях.

БОЛЬШИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

При оценке пятилетнего опыта применения эндохирургии у детей со злокачественными новообразованиями установлено, что ее необходимо включить в комплекс диагностических методов обследования при опухолевом процессе. Ведь она позволяет не только визуализировать опухоль, но и выполнить биопсию, оценить распространенность процесса. При этом в сравнении с диагностической лапаротомией эндохирургия снижает риск послеоперационных осложнений, уменьшает болевой синдром и ускоряет восстановительный период. Все это со-

тате сроки реабилитации укорачиваются по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами. К преимуществам относится и косметический эффект, что важно для детей.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Несмотря на малую (по сравнению с открытыми вмешательствами) травматичность эндохирургических операций и быструю реабилитацию пациентов, сохраняется риск осложнений в послеоперационном периоде (до 5%). Они могут быть типичными для любых оперативных вмешательств (интра- и послеоперационные

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

1. Биопсия новообразований:
 - медиастинальные, забрюшинные и мезентериальные лимфоузлы;
 - опухоли средостения, плевры и легкого, органов брюшной полости и малого таза;
 - забрюшинные опухоли.
2. Определение резектабельности: четкое соотношение опухоли с анатомическими структурами (соседними органами и сосудами, выявление диссеминации процесса).
3. Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний (бактериальной, грибковой природы), неопухолевой патологии с прогрессированием основного заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ У ДЕТЕЙ ТЕ ЖЕ, ЧТО И У ВЗРОСЛЫХ:

- крайне тяжелое состояние пациента (нестабильность основных жизненных показателей — артериального давления, пульса, сатурации);
- некорректируемая коагулопатия;
- непереносимость однолегочной вентиляции (для торакокопии);
- облитерация плевральной полости;
- выраженный спаечный процесс в брюшной полости.

кращает сроки начала специального лечения — будь то химио- и лучевая терапия или повторное оперативное вмешательство в радикальном объеме.

Эндохирургия стала стандартным методом диагностики и лечения в детской онкологии. Все чаще в зарубежных обзорах обращают внимание на строгое соблюдение онкологических принципов при ее использовании, а также перечисляют преимущества данного метода: низкую травматичность, минимальную кровопотерю, минимум осложнений в послеоперационном периоде. В резуль-

кровотечения, послеоперационные грыжи и эвентрации) и характерными только для эндохирургических вмешательств (ранения сосудов и органов иглой Вереша или троакаром, имплантационные метастазы в местах стояния портов). Важно отметить, что до- и постэндохирургические осложнения отмечаются реже, чем после традиционных открытых операций. Таким образом, актуальность внедрения минимально инвазивных хирургических вмешательств в диагностике опухолевых заболеваний у детей чрезвычайно высока.

Список литературы находится в редакции

Спасти и сохранить: особенности лечения детей с саркомами костей



**Аслан
Зелимханович
ДЗАМПАЕВ**

К.м.н., заведующий отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Органосохраняющее лечение детей раннего возраста у онкологов в приоритете. Успехи химиотерапии, совершенствование хирургической техники и внедрение в онкоортопедию новейших технологий расширили показания к эндопротезированию. Но ребенок растет, несоответствие в длине конечностей увеличивается, функциональные результаты операции ухудшаются. Например, резекция дистального отдела бедренной кости у детей до 10 лет дает разницу до 1,6 см в год. К периоду скелетной зрелости она достигает 10–20 см.



**Денис
Борисович
ХЕСТАНОВ**

Старший научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

или занимает большую часть длины кости, а также при нагноении в области операции. Некоторые клиники в таких случаях идут на ампутацию, мотивируя это высоким риском рецидива опухоли и других осложнений.

РАСТУЩИЙ ПРОТЕЗ

У детей применяются растущие эндопротезы неинвазивного и малоинвазивного типа. Это позволяет в дальнейшем производить поэтапную коррекцию длины конечности, избегая ее укорочения с деформацией позвоночника и улучшая качество жизни ребенка. Ранний возраст теперь — не противопоказание к эндопротезированию.

Раздвижные эндопротезы, состоящие из стебля и суставной части, начали использовать в конце 1970-х. В первых моделях для этого последовательно вставляли так называемые «воротнички». Удлинение системы осуществлялось только при полной мобилизации эндопротеза во время операции, и это было главным его недостатком.

Второе поколение раздвижных эндопротезов стало малоинвазивным. Ногу или руку удлиняют через небольшой разрез в проекции конструкции с последующим раскручиванием или выдвиганием раздвижного механизма (винтовой и «червячный» варианты). Такие эндопротезы применяются и сегодня, но у них есть один недостаток: манипуляции с механизмом можно проводить только в условиях оперблока под наркозом.

Эндопротезы третьего поколения — неинвазивные. Конечность теперь удлиняют без хирургического вмешательства и, как правило, без анестезиологического пособия.

КАК ЭТО БЫЛО

Впервые в истории НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» раздвижной эндопротез установили ребенку с остеогенной саркомой дистального отдела бедренной кости в 1988 г. Это была металлическая конструкция в виде раздвижного штифта. А первое в мире эндопротезирование коленного сустава механизмом аналогичного типа произведено доктором Левисом (Lewis, США) в 1983 г. больному 14 лет с тем же диагнозом. Раздвижной эндопротез коленного сустава неинвазивного типа впервые в НИИ ДОиГ установили в 2003 г. ребенку 11 лет с той же проблемой (рис. 1).

Удлиняют конечность, протезированную конструкцией неинвазивного типа, с помощью электромагнитного прибора без операции и наркоза.

Девочки быстрее всего растут в период от 11 до 13 лет, а мальчики — между 13 и 15 годами: средняя прибавка — 14 см и 17,8 см соответственно. На долю ног приходится от 40 до 60 %



Рис 1.



Рис 2.



Рис 4. Индивидуальный имплантат по антропометрическим данным пациента



Рис 3. Рентгенологическая картина остеосаркомы: а) дистального отдела лучевой кости; б) костей левой половины таза

Ранний возраст больше не противопоказание к эндопротезированию. У детей применяются растущие эндопротезы неинвазивного и малоинвазивного типа, чтобы в дальнейшем производить поэтапную коррекцию длины конечности, избегая ее укорочения с деформацией позвоночника и улучшая качество жизни ребенка

С 1979 года в нашем учреждении выполнено более 600 резекций или экстирпаций длинных трубчатых костей с установкой эндопротезов (в более чем 400 случаях — растущих).

Коррекция длины осуществлялась в зависимости от темпов роста ребенка, в среднем 3 раза в год, в стационаре и амбулаторно (рис. 2).

Сейчас органосохраняющее лечение выполняется более чем 90% наших пациентов. Разработан и внедрен в практику метод изготовления индивидуального имплантата по антропометрическим данным больного. Это необходимо при

редких локализациях опухолей (кости таза, предплечья, стопы и т.д.— рис. 3).

На первом этапе производится обработка КТ-реконструкции и создание виртуальной анатомической модели, далее — проектирование и изготовление индивидуального эндопротеза. Затем выполняется органосохраняющая операция.

Сейчас органосохраняющее лечение выполняется более чем в 90% случаев у пациентов, получающих лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» НИИ ДОиГ.

Список литературы находится в редакции

АЛЬТЕРНАТИВА АМПУТАЦИИ

Достижения последних десятилетий в разных дисциплинах позволили выстроить современную концепцию органосохраняющей хирургии. При этом после резекции пораженной опухолью кости вместе с одним или двумя прилежащими суставами устанавливается эндопротез. Правда, до сих пор считается, что эндопротезирование — не для маленьких детей, потому что потом будет невозможно увеличить конечность на нужную длину. То же самое касается и ситуаций, когда опухоль затрагивает сосудисто-нервный пучок

БОЛЕЗНЬ ПО СТАТИСТИКЕ

Честные цифры: детский госпитальный канцер-реестр как инструмент аудита



Алина
Анатольевна
МАЛАХОВА

Заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медархивом НИИ ДОГ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Современное состояние медицины, интеграция данных и аналитических методик позволяют оценивать качество медицинской помощи числовыми величинами. Понять, что и как необходимо измерять в онкологии, помогают регистры, ставшие мощным инструментом в изучении рака. Мы провели исследование, в котором проанализировали основные показатели работы НИИ детской онкологии и гематологии, используя возможности госпитального канцер-регистра (ГКР) для оценки качества лечения пациентов детского возраста.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПРОГРАММА

Одна из целей государственной программы «Развитие здравоохранения 2013–2020» вообще и подпрограммы «Онкология» в частности — повышение доступности и качества оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. Огромное внимание в концепции программы уделено утверждению целевых показателей работы онкологической службы и совершенствованию раковых регистров. Цель — не просто собирать сведения об онкобольных, но и давать достоверные статистические данные для анализа качества диагностики и лечения, планирования дальнейшего развития онкологии и совершенствования системы здравоохранения в целом.

ДОСТОВЕРНАЯ СТАТИСТИКА

Повышение внимания к проблемам онкологии выявило недостатки канцер-регистров Российской Федерации, особенно детских. Качественная регистрация случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в раковых регистрах необходима не только для эпидемиологических и клинических исследований. Это также возможность получать достоверную статистику за любой период времени, чтобы своевременно выявлять ошибки в работе и оперативно принимать необходимые решения для ее совершенствования.

В 2009 г. был разработан и внедрен в практику НИИ ДОГ детский госпитальный канцер-регистр (ГКР) с основной целью — иметь полные и честные цифры. За 10 лет удалось собрать информацию о 6300 пациентах от 0 до 19 лет, лечившихся в отделениях НИИ ДОГ.

СИСТЕМА КРИТЕРИЕВ

Для оценки лечебного процесса использовали систему критериев, показателей и понятий. Мы выбрали показатели, которые чаще всего встречались в публикациях о раковых регистрах.

1. Число впервые диагностированных больных.
2. Удельный вес пациентов, диагностированных на I–II стадиях заболевания.
3. Удельный вес пациентов, диагностированных на III–IV стадиях.
4. Количество редких опухолей, диагностированных за год в стационаре: герминогенные, опухоли костей, щитовидной железы и сетчатки.
5. Количество органосохраняющих операций и манипуляций за год: эндопротезирование, внутриартериальная химиотерапия (СИАХТ), интравитреальная химиотерапия (ИВХТ).
6. Процент пациентов, включенных в клинические испытания (протоколы клинических апробаций).

Исследование проводилось с целью оценить уровень диагностической, лечебной и организационной работы в НИИ детской онкологии и гематологии, используя данные госпитального канцер-регистра

7. Показатель одногодичной летальности (%).
8. Общая выживаемость в зависимости от стадии, нозологии и возраста.

ФРОНТ РАБОТЫ

Была сформирована выборка из базы данных ГКР НИИ детской онкологии и гематологии.

В нее вошли все первичные пациенты от 0 до 19 лет, не леченные ранее в других ЛПУ, а именно граждане России с датой установленного диагноза с 01.01.2013 по 31.12.2017 г., с любым новообразованием, включенным в «Международную классификацию рака детского возраста, третье издание» (ICCC-3). Все больные после завершения терапии находились на динамическом контроле в Консультативно-диагностическом отделении НИИ детской онкологии и гематологии или по месту жительства у районного онколога с постоянным обновлением статуса.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы R-Statistics. Наблюдаемую выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера.

Общую выживаемость (ОВ) определяли как время с момента установления диагноза до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за ним.

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Общее число первичных случаев в исследуемой группе составило 1204. Оказалось, что мальчики болели немного чаще девочек — 606 (52,8%) и 598 (47,2%) человек соответственно. Максимум эпизодов ЗНО — 368 (30,5%) — пришлось на возрастную группу 1–4 года.

О своевременности выявления заболевания, определяющей его прогноз, говорит стадия распространенности опухолевого процесса. У 482 (40%) пациентов диагноз был установлен на III и IV стадиях и у стольких же — на ранних стадиях ЗНО (40%).

Эффективность противоопухолевой терапии в значительной степени зависит от состава больных. Их структура по нозологиям в исследуемой группе НИИ ДОГ выглядела так: солидные опухоли — 72%, лейкозы/лимфомы — 22% и опухоли ЦНС — 6% случаев. В популяции около половины всех опухолей у детей до 19 лет приходится на долю лейкозов/лимфом, второе место по распространенности занимают опухоли ЦНС (20%) и третье — новообразования брюшинного про-

странства (нефро- и нейробластомы), а также опухоли костей и мягких тканей.

Перераспределение потоков пациентов объясняется улучшением диагностики и методов лечения, ростом профессионализма детских онкологов НИИ ДОГ. Так, редкая детская опухоль сетчатки — ретинобластома (не более чем 3,5% случаев в популяции) в НИИ ДОГ — абсолютный лидер в структуре солидных новообразований у детей 0–19 лет (14,9%) (рис. 1).

Удельный вес первичных случаев рака щитовидной железы — 14,2%, что свидетельствует не о росте заболеваемости,

ты ОВ получены у больных с I стадией — 99%; со II стадией — 86%, с III стадией — 84%, с IV стадией — 51%.

Уровень ОВ был также связан с возрастом больных и морфологией опухоли (рис. 2). Например, при нейробластоме прогноз значительно лучше у младенцев до года по сравнению с детьми постарше, а при лейкозах наблюдается обратная закономерность.

Сравнительный анализ эффективности и качества лечения обнаружил улучшение ОВ в период 2013–2017 гг. по сравнению с более ранним временем (2010–2011 гг.) (рис. 3).

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОДНОГО ГОДА

Важный критерий своевременности диагностики — показатель одногодичной летальности (ОЛ). Чем выше качество и доступность медицины в стране, тем лучше

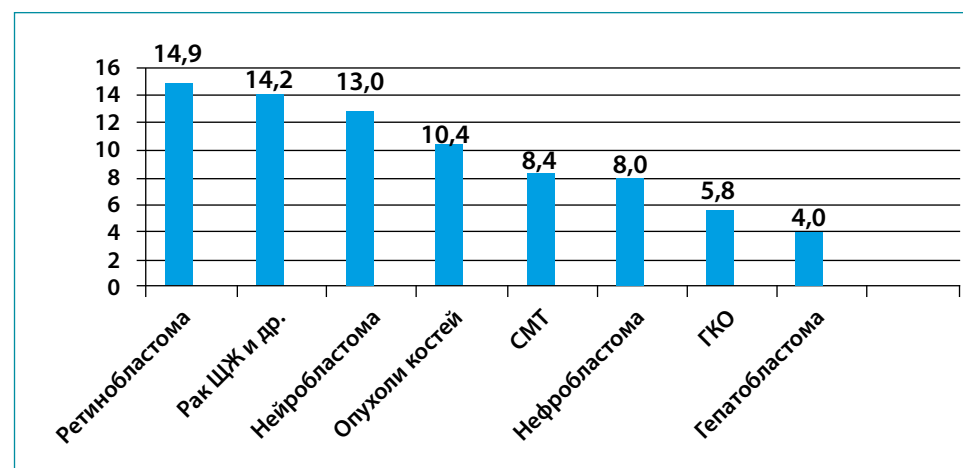


Рис. 1. Структура солидных ЗНО (%) у пациентов исследуемой группы НИИ ДОГ

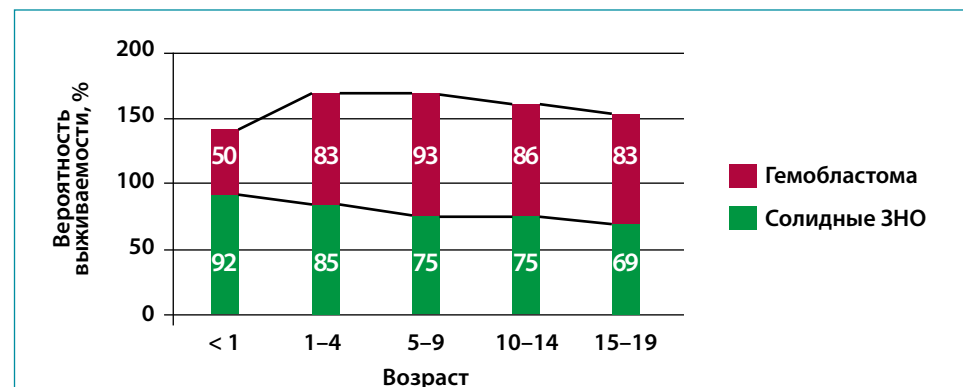


Рис. 2. Общая выживаемость (%) пациентов НИИ ДОГ разных возрастных групп по нозологиям

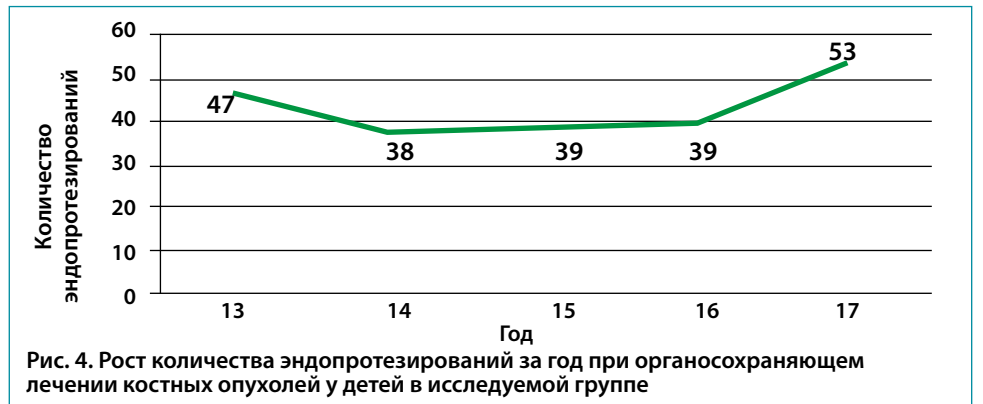
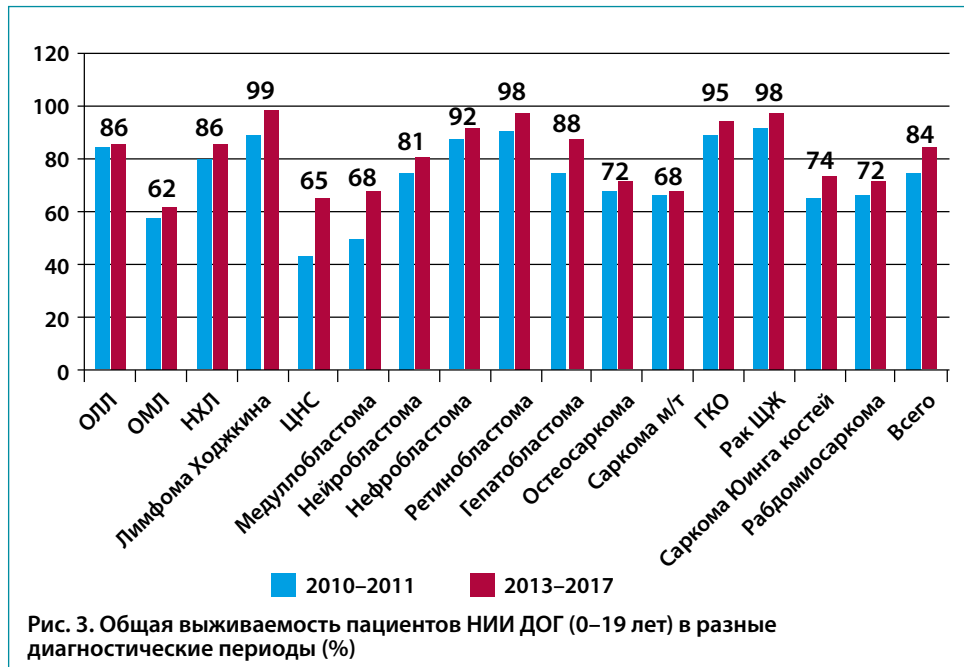
а о перераспределении потока пациентов туда, где лучше лечат. Процент первичных случаев нейробластомы (13%), опухолей костей (10,4%), герминогенных опухолей (5,8%) также значительно превысил соответствующий уровень в популяции.

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Естественный ожидаемый результат противоопухолевого лечения — общая выживаемость пациентов. Наилучшие результа-

ты достигаются при ранней диагностике, а значит, ниже ОЛ. Ее медиана за 5-летний период для всех нозологий в нашем учреждении составила 5,4%, а в среднем по РФ — 9,4%. Для сравнения: в Англии — 8% (по данным Национального регистра детских опухолей — The National Registry of Childhood Tumors).

Высокие технологии в медицине и мгновенное их внедрение в практику НИИ ДОГ позволили совершить прорыв в лечении некоторых редких опухолей.



1–4 года с преобладанием солидных опухолей над гемобластомами (72/22%), что является спецификой НИИ ДОГ.

- Эффективность терапии ЗНО на 1-й стадии продемонстрировала 5-летнюю ОВ 99%, на 2-й стадии — 86%, на 3-й стадии — 84% и на 4-й стадии — 51%, что соответствует самым высоким международным стандартам.
- Общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 75% для пациентов, которым диагноз был поставлен в 2010–2011 гг., до 84% в диагностический период 2013–2017 гг. Факторы более высокой ОВ: возраст при постановке диагноза (до 1 года, но старше 15 лет), локализованные стадии процесса (I–III).
- Медиана общего показателя одногодичной летальности по всем нозологиям составила 5,4% за 2013–2017 гг., что сопоставимо с мировыми данными.
- Значительное увеличение числа случаев некоторых нозологий отражает процесс перераспределения пациентов, что говорит о качестве лечения (удель-

ный вес больных ретинобластомой в НИИ ДОГ вырос до 14,9% в 2017 г.).

ПРОВЕРКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

В проведенном исследовании ГКР подтвердил свою эффективность для оценки количественных и качественных аспектов лечения онкологических больных. Такие показатели, как удовлетворенность пациентов качеством оказанной помощи, заболеваемость, распространенность ЗНО и смертность, не являются предметом изучения госпитального учета пациентов.

ГКР — не единственный инструмент оценки качества лечения рака, однако он необходим для обеспечения контроля за этим процессом. Используя преимущества ГКР современного типа, можно приступить к качественно новому типу статистического анализа, результаты которого помогут в работе онкологам и организаторам здравоохранения.

Список литературы находится в редакции

Таблица 1. Количество редких манипуляций (операций) за год у больных ретинобластомой в НИИ ДОГ

	ИВХТ	СИАХТ
2013	24	39
2014	49	31
2015	84	53
2016	229	163
2017	138	231

Например, применить органосохраняющие методы лечения ретинобластомы — локальную химиотерапию (СИАХТ, ИВХТ) (табл. 1). Они позволяют сохранить не только орган зрения, но нередко и его функцию. Американский колледж хирургов рекомендует, чтобы 6% пациентов с раком были включены в клинические исследования. В нашей исследуемой группе 182 (15%) пациента получили специализированное лечение по протоколам клинических апробаций.

ОПТИМИСТИЧНЫЕ ВЫВОДЫ

- Большинство первичных случаев ЗНО пришлось на возрастную группу

Всероссийское общество гемофилии реализует проект по диагностике болезни Виллебранда

Уважаемые коллеги!

В рамках проекта предполагается провести бесплатную для пациентов диагностику по определению:

- Активности фактора Виллебранда
- Антигена фактора Виллебранда
- Активности фактора VIII

Диагностика будет осуществляться путем взятия крови у пациентов по месту жительства и транспортировки образцов в лаборатории Москвы и Барнаула.

Результаты лабораторных исследований помогут в дальнейшей постановке/исключении болезни Виллебранда. Количество исследований в рамках программы ограничено. Взятие крови и дальнейшая транспортировка в лаборатории будет осуществляться на основании направления врача.

5 этапов диагностики болезни Виллебранда

1. Связаться с Всероссийским обществом гемофилии (ВОГ) по телефону горячей линии 8-800-550-49-21 с 10 до 16 часов по Москве в рабочие дни. По лабораторным вопросам — по телефону: 8-495-287-65-70 (добавочный 5442/5444) с 10 до 16 часов по Москве в рабочие дни.
2. Получить от ВОГ анкету и инструкцию по электронной почте.
3. Собрать биоматериал по присланной ранее инструкции.
4. Сообщить ВОГ о готовности биоматериала и сопроводительных документов к отправке.
5. Получить по электронной почте результаты проведенного исследования.

После проведения диагностики для уточнения диагноза или получения рекомендаций по ведению пациента возможно проведение консультации в рамках телемедицинской системы:

- НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева telemed@fnkc.ru (Жарков П.А.)
- НМИЦ Гематологии telemedicine@blood.ru

По всем вопросам врачам-гематологам просьба звонить на горячую линию: 8-800-550-49-21. Контактное лицо — Дубинина Марина Викторовна. Часы работы — с 10.00 до 16.00 (по Москве в рабочие дни). По лабораторным вопросам — 8-495-287-65-70 (по Москве в рабочие дни).

Бесплатная диагностика болезни Виллебранда 8-800-550-49-21. Телефон горячей линии ВОГ с 10 до 16 часов по Москве в рабочие дни.

Научные разработки, меняющие жизни пациентов

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

Bristol Myers Squibb™

Подробнее узнать о нас вы можете на сайте BMS.com.

NORU2002495-01

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Химиотерапия ретинобластомы: как избежать осложнений



Нуне Вануниевна МАТИНЯН

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



Леонид Александрович МАРТЫНОВ

Анестезиолог-реаниматолог того же отделения



Екатерина Игоревна БЕЛОУСОВА

Анестезиолог-реаниматолог того же отделения



Иван Андреевич ЛЕТАГИН

Анестезиолог того же отделения



Татьяна Леонидовна УШАКОВА

Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

ЖИВОЙ И ЗРЯЧИЙ

Цель лечения РБ — сохранить ребенку жизнь и зрение при минимизации системных осложнений и косметического дефекта (в том числе после лучевой терапии). Каждый из множества вариантов лечения имеет свои преимущества и недостатки, но с появлением методов комбинированной терапии выживаемость детей с РБ увеличилась до 95%. Успехи органосохраняющего лечения во многом связаны с высокотехнологичной методикой селективной интраартериальной терапии, в ходе которой химиопрепарат доставляется непосредственно к опухоли — к сетчатке глаза, пораженной РБ. При этом заметна снижается суммарная доза химиопрепарата, которую получает ребенок. Включение СИАХТ в протоколы лечения РБ позволило уменьшить частоту и выраженность системных побочных эффектов и одновре-

Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) у детей с ретинобластомой (РБ) — эффективный метод лечения в составе различных схем комбинированной терапии. Однако при этом возможны угрожающие жизни острые дыхательные и гемодинамические осложнения. Быстрое и эффективное их лечение должны обеспечить анестезиологи и интервенционные хирурги, участвующие в СИАХТ.

менно увеличить эффективность химиотерапевтических препаратов.

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ

Анестезиологическое обеспечение на всех этапах диагностики и лечения РБ зависит от:

- возраста детей (95% из них — от 3 месяцев до 2 лет);
- кровоснабжения и иннервации органа зрения и орбиты, наличия в зоне операции триггерных зон рефлексов, запускающих жизнеугрожающие гемодинамические и дыхательные нарушения;
- частоты масочных ингаляционных анестезий (при диагностических манипуляциях) и эндотрахеальных наркозов (сеансы СИАХТ, органосохраняющие операции);
- высокой вероятности послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР);
- особенностей психологии и развития детей с патологией органа зрения.

ТРЕБОВАНИЯ К АНЕСТЕЗИОЛОГУ

При работе с пациентами с РБ требуется владение всем арсеналом современных методов анестезии (включая регионарную), а также способность оперативно реагировать на возникновение жизнеугрожающих осложнений и проводить адекватную интенсивную терапию.

Во время сеансов СИАХТ при повторном проведении микрокатетера в устье глазной артерии (*a. ophthalmica*) может сработать тригемино-пульмонарный рефлекс, приводящий к остановке дыхания (бронхоспазму и альвеолоспазму), а при отсутствии или запаздывании интенсивного лечения — к остановке кровообращения (брадикардии и асистолии). Угроза таких осложнений ограничивает распространение высокоэффективного органосохраняющего лечения.

СОБСТВЕННЫЙ ПРОТОКОЛ

Нашим коллективом разработан протокол анестезии при СИАХТ для эффективной профилактики и терапии осложнений. Он позволяет уменьшить риск кардиореспираторных нарушений при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза и лечить детей с тяжелыми осложнениями, в том числе младенцев до 6 месяцев, а также предотвращать включение тригемино-пульмонарного рефлекса и снижать его силу. Во всем мире возраст до полугода накладывает ограничения на СИАХТ.

На основе протокола получен патент на изобретение «Способ анестезиологического обеспечения при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей».

Разработанная методика — результат анализа более 500 операций СИАХТ, проведенных в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» у детей с ретинобластомой в 2013–2019 гг.

Ретинобластома — самая частая внутриглазная злокачественная опухоль у детей. В последние 10 лет случаев РБ стало больше: один случай на 10 000–20 000 новорожденных

Критический момент: триггер запуска тригемино-пульмонарного рефлекса связан с заведением микрокатетера в устье глазной артерии. При первом дыхательном движении со снижением объема/комплаенса легких развивается бронхоспазм (например, начальный объем вдоха 101 мл, а через 15 сек после введения микрокатетера в устье глазной артерии и затем с каждым дыхательным движением показатель последовательно снижается до 80, 70, 50, 30 мл).

АЛГОРИТМ ПОМОЩИ

Необходимо одномоментно:

- ввести 0,5 мкг/кг адреналина болюсом и начать хронометраж;
- повысить давление на вдохе (Pinsp), чтобы дыхательный объем (ДО) был не менее 50% от исходного (обычно до 22–24 см водн. тт.), повысить частоту дыхания (ЧД) в 1,3–1,5 раза;
- постоянно контролировать АД, ЧСС, сатурацию венозной крови (SpO₂), ДО и форму плетизмограммы.

При положительной динамике с постепенным увеличением ДО, нормализацией плетизмограммы (возвращением выраженной пульсовой волны), стабильном АД и SpO₂ не менее 90% параметры вентиляции постепенно возвращают к исходным. Если улучшения нет, производятся повторный болюс адреналина.

- При первых же признаках уменьшения ДО необходимо немедленно повысить давление на вдохе.

- Хирург должен прекратить все манипуляции с микрокатетером до нормализации параметров дыхания и гемодинамики.

Одновременно с бронхоспазмом резко падает АД (на 20% от исходных показателей), возникает тахикардия, снижается пульсовая волна (по данным плетизмографии). Кожа головы и шеи ярко краснеет из-за прилива крови. При отсутствии интенсивного лечения или запаздывании с ним развивается клиника шока с критическим падением АД, брадикардией, асистолией.

Как можно более раннее (при первых признаках снижения ДО) введение адреналина болюсом в дозе 0,5 мкг/кг эффективно останавливает развитие кардиореспираторных осложнений. Иногда для стабилизации дыхательной функции и гемодинамики приходится вводить адреналин дважды или трижды болюсом и в виде продленной инфузии его раствора со скоростью 0,1–0,3 мкг/кг/мин.

После устранения бронхоспазма и стабилизации гемодинамики повторного запуска патологических рефлексов во время процедуры не происходит даже при заведении микрокатетера в контрлатеральную глазную артерию при лечении двусторонней РБ. Бронхоспазм при СИАХТ возникает

Анестезиолог должен четко знать все этапы операции и проявлять бдительность в отношении резкого снижения податливости легких во время катетеризации глазной артерии

При снижении уровня среднего АД (АДср) ниже перфузионного (менее 60 мм рт. ст.) после исчезновения бронхоспазма необходимо поддерживать гемодинамику инфузией раствора адреналина, придерживаясь целевых показателей АДср — 60–65 мм рт. ст.

КЛИНИКА ШОКА

При манипуляциях с микрокатетером в бассейнах общей сонной или глазной артерий резко снижаются податливость легких (бронхоспазм) и объем вдоха (до 10% от исходного за 5–15 сек). Забудьте: внезапное изменение биомеханики дыхания происходит у ребенка с медикаментозной миоплегией (на миорелаксантах) в условиях полностью управляемой ИВЛ. Чаще всего рефлекс включается через 5–10 сек после введения контраста через микрокатетер в глазную артерию.

у детей без бронхиальной астмы или острого респираторного заболевания в анамнезе.

К ВОПРОСУ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ

В литературе пока нет убедительных патофизиологических описаний жизнеугрожающих кардиореспираторных осложнений. Мы полагаем, что это вегетативный рефлекторный ответ, сходный с тригеминокардиальным и окулоореспираторным рефлексом, вызываемыми стимуляцией ветвей тройничного нерва.

В случае тригеминокардиального рефлекса эти стимулы вызывают сердечную дизритмию (от синусовой брадикардии до асистолии) с системной гипотензией.

В классических случаях сердечно-сосудистые изменения обусловлены главным образом повышением парасимпатии

Симоктоког альфа — новый рекомбинантный фактор свертывания крови VIII, произведенный из клеточной линии человека.

Препарат Симоктоког альфа зарегистрирован в России 24 марта 2016 г. для лечения и профилактики кровотечений у всех возрастных групп пациентов с гемофилией А, включен в клинические рекомендации по лечению гемофилии А Национального гематологического общества и Национального общества детских гематологов и онкологов (КР127) и с 2021 года будет доступен для всех пациентов, получающих обеспечение за счет федерального бюджета в рамках программы «14 нозологий».

Резолюция

Совета экспертов по вопросу применения препарата Симоктоког альфа у пациентов с гемофилией А

14 марта 2020 г. в городе Москве состоялась встреча Совета экспертов по вопросу применения препарата Симоктоког альфа у пациентов с гемофилией А в следующем составе:

Председатель — Румянцев Александр Григорьевич (академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, г. Москва).

Эксперты:

Андреева Татьяна Андреевна (кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей категории, заведующая центром ГУЗ «Городская поликлиника № 37», городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург);

Вдовин Владимир Викторович (врач-гематолог высшей категории отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва);

Жарков Павел Александрович (доктор медицинских наук, врач-гематолог консультативного отделения, врач-педиатр стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва);

Зозуля Надежда Ивановна (доктор медицинских наук, заведующая отделением лечения коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва);

Кучин Антон Александрович (врач-гематолог, куратор наследственных коагулопатий по Республике Карелия ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В. А. Баранова», г. Петрозаводск);

Перина Фарида Галимовна (врач-гематолог высшей категории ГАУЗ Свердловской области «Областная клиническая больница», главный специалист по гемофилии Свердловской области, г. Екатеринбург);

Петров Виктор Юрьевич (доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей категории отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва);

Солдатенков Виталий Евгеньевич (кандидат медицинских наук, врач высшей категории, руководитель клинического отделения хирургической гематологии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», г. Санкт-Петербург);

Шиллер Екатерина Эдуардовна (врач высшей категории, врач клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Одинцовская областная больница ДЗ МО», г. Одинцово).

Препарат Симоктоког альфа 7 ноября 2019 г. был одобрен для включения в перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра), а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей.

Симоктоког альфа — 1-й рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (rFVIII), произведенный из клеточной линии человека нового, 4-го, поколения.

Симоктоког альфа показан для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII), может применяться у всех возрастных групп пациентов.

В проведенных клинических исследованиях были доказаны более низкая в сравнении с другими rFVIII, полученными из клеточных линий хомяков, иммуногенность, высокая эффективность и безопасность Симоктокога альфа.

Кроме того, на сегодняшний день официально зарегистрированная цена в Государственном реестре лекарственных средств на препарат Симоктоког альфа является самой низкой по сравнению с другими rFVIII, зарегистрированными в РФ.

Учитывая указанные особенности препарата, Советом экспертов был рассмотрен вопрос применения препарата Симоктоког альфа у пациентов с гемофилией А с 2021 года и выделены следующие критерии для его назначения:

- ранее леченные пациенты, получающие терапию разными плазматическими концентратами факторов свертывания крови VIII, для обеспечения схожим по характеристикам рекомбинантным фактором свертывания крови VIII Симоктоког альфа;
- ранее леченные пациенты, которым требуется сокращение частоты введения концентратов факторов свертывания крови VIII;
- снижение риска развития ингибиторов и других нежелательных реакций у всех ранее леченных пациентов, в том числе при хирургических вмешательствах, представляющих потенциальный риск ввиду необходимости введения повышенных доз FVIII;
- применение у пациентов, испытывающих трудности при проведении инъекций, за счет сокращенного объема растворителя — 2,5 мл;
- применение у пациентов с нежелательными реакциями на любые другие FVIII;
- при сохранении более 4 спонтанных кровотечений в год при проведении профилактической терапии другими препаратами свертывания крови.



Издательский дом «АВВ-пресс»

**НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы



ОНКОУРОЛОГИЯ
Специальный научно-практический рецензируемый журнал



Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
научно-практический рецензируемый журнал



Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



КЛИНИЦИСТ



УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Научно-практический рецензируемый журнал



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



ОНКО ПАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
Специальный научно-практический рецензируемый журнал



НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal



Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
Специальный научно-практический рецензируемый журнал



МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ
Журнал о достижениях мировой медицины. Творчество в лечении

Г А З Е Т Ы



Онкология Сегодня
Специализированное издание для онкологов



Урология сегодня
Специализированное издание для урологов



СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ



НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
Специализированная газета для неврологов



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
Специализированная газета для педиатров



Московская Эндокринология СЕГОДНЯ



Акушерство и гинекология

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

«Зло», записанное в генах: синдромы онкологической предрасположенности



Наталья
Валерьевна
МЯКОВА

Д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

В последнее время накопилось достаточно данных о том, что вариабельность различных генов и особенно мутации в генах предрасположенности к опухолям связаны с возникновением злокачественных заболеваний (ЗЗ), в том числе лейкозов и неходжкинских лимфом (НХЛ). У 8–10% детей и подростков с ЗЗ обнаруживаются подобные патогенетические изменения генома.

ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

К развитию лейкозий и лимфом располагают первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — синдромы нарушения репарации ДНК, например: атаксия-телеангиэктазия (АТ), синдромы Ниймеген и Блума или конституционального нарушения репарации неспаренных оснований — КНРНО (Constitutional mismatch repair-deficiency — CMMRD), тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН), синдром Ди Джорджи и др.

В большом европейском исследовании по выявлению частоты синдромальной патологии у детей и подростков с лимфомами из 213 пациентов у большинства (124 ребенка) были обнаружены предрасполагающие синдромы: Ниймеген (26%), Луи-Бар (21%), CMMRD (17%), X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (9%).

27 больных страдали ПИДС, 40 — генетическими заболеваниями (муковисцидоз, дефициты G6PD и антитрипсина и т. д.), 22 — различными неклассифицируемыми состояниями (аутоиммунными, мальформациями, задержками развития и т. д.).

Общая 5-летняя выживаемость во всей этой группе пациентов не превышала 50%, тогда как в стандартных случаях у детей и подростков с лимфомами она составляет не менее 85%.

КАК ВОЗНИКАЕТ ОПУХОЛЬ

Механизм развития гематологической опухоли при иммунодефицитных синдромах (ИДС) многогранен. Это могут быть подлежащие дефекты развития стволовых, лимфоидных или миелоидных клеток, а также нарушения апоптоза, цитотоксических свойств лимфоцитов, метаболизма, активности теломераз, репарации ДНК и хромосомной стабильности. Все это ведет к потере иммунокомпетентности в распознавании опухолевых клеток и борьбе с ними.

Возможные факторы риска — хроническое воспаление, персистирующая вирусная инфекция (ЭБВ) и неспособность к элиминации трансформированных клеток или инфекционных агентов. При лимфомах основная причина злокачественной трансформации, по-видимому, заключается в нарушении развития, созревания и апоптоза лимфоцитов.

Так, при нарушениях апоптоза и дифференцировки у пациентов с FAS/FAS лиганд-ассоциированным аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS) повышается вероятность возникновения Т-клеточных лимфом, притом что устойчивость Т-эффекторов к инфекциям сохраняется. Нарушение созревания В-клеток при общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) может стать причиной развития В-клеточных

новообразований. Синдромы нарушения репарации ДНК, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XLP, синдром Дункана) тоже сопровождаются иммунодефицитом.

К ЧЕМУ ВЕДУТ НАРУШЕНИЯ РЕПАРАЦИИ

Отдельно обсуждается синдром нарушения репарации ДНК (mismatch-repair syndrome — MMR), т.е. процесса восстановления ее исходной нативной структуры. Осуществляется он специализированными ферментативными системами, в том числе вышеупомянутой системой репарации неспаренных оснований (MMR).

При двуаллельных мутациях гена MMR, когда его дефекты наследуются от обоих родителей, возникает CMMRD с рецессивным типом наследования — редкий синдром предрасположенности к онкозаболеваниям у детей с наиболее частым развитием глиом головного мозга, неходжкинских лимфом и колоректального рака. Первые диагностируются в среднем в 9,5 года, вторые и третий — в первые 5 и 16 лет жизни соответственно.

Выявление синдрома CMMRD играет важную роль в выборе тактики ведения данных пациентов и позволяет обнаруживать генетически скомпрометированных членов семьи для скринингового наблюдения. Однако диагностика часто запаздывает, а в некоторых случаях не производится вовсе из-за отсутствия четких специфических для данного заболевания клинических признаков, которые объединяли бы набор опухолей, характерных для CMMRD. Такие признаки имеются у синдромов Ниймеген и Луи-Бар (АТ), а для того, чтобы заподозрить синдром CMMRD и определить показания к тестированию, создан специальный европейский консорциум под названием Care for CMMRD — «Внимание к КНРНО» (табл. 1, 2).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Информация о возможных злокачественных новообразованиях и их наиболее частых проявлениях в определенных патологических подтипах ПИДС поднимает крайне интересные вопросы.

- Почему линия злокачественных клеток в ПИДС-ассоциированной опухоли часто идентична типу клеток, пораженных иммунодефицитом?
- Почему злокачественная опухоль обусловлена тем же основным молекулярным дефектом, а не просто нарушением представления или распознавания опухолевого антигена?
- Почему меланома, почечно-клеточная карцинома и немелкоклеточный рак легкого, достаточно частые в популяции, относительно редки у пациентов с ПИДС, а преобладают здесь В-НХЛ, ЛХ, ОЛЛ?

Таблица 1. Основные критерии показаний к CMMRD-тестированию

Критерии	Необходимо более 3 баллов
Линч-ассоциированные карциномы до 25 лет	3 балла
Множественные аденомы кишечника или единичная диспластическая аденома до 25 лет	3 балла
Глиома III/IV стадии до 25 лет	2 балла
Неходжкинские Т-клеточные лимфомы до 18 лет	2 балла
Любая злокачественная опухоль у пациента до 18 лет	1 балл

Таблица 2. Дополнительные критерии показаний к CMMRD-тестированию

Критерии	Баллы
Клинический диагноз «нейрофиброматоз 1-го типа» или более двух гипо-/гиперпигментных пятен крупнее 1 см	2 балла
Диагностированный синдром Линча у родственников 1–2-й линии	2 балла
Сиблинги с онкологическими заболеваниями в детском возрасте	1 балл
Множественные пиломатрикомы	2 балла
Агенезия мозолистого тела или кавернома, не спровоцированная терапевтическими вмешательствами	1 балл
Близкородственный брак родителей	1 балл
Дефицит/снижение уровня IgG 2/4 и/или IgA	1 балл

- Почему среди всех возможных вариантов предрасположенности к развитию опухолей иммунодефициты сами по себе занимают совсем не первое место? Исключения составляют NBS, АТ и ALPS-связанные аутоиммунные заболевания.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ БЕСПРИЗОРНОСТЬ

«Здоровая» иммунная система вовсе не означает отсутствие онкологического риска. Вероятно, именно дефекты репарации ДНК играют ведущую роль в возникновении злокачественных новообразований.

Например, анемия Фанкони (ФА), не связанная с клинически значимым иммунодефицитом, повышает вероятность недостаточности костного мозга с лейкоэмической трансформацией в детстве или подростковом возрасте, а также с появлением опухолей ЛОР-органов и других карцином в молодости.

В основе ФА лежит дефект репарации ДНК того же типа, что и при АТ и NBS, но при этом не нарушается продукция иммуноглобулина и не определяется Т-клеточная дисфункция. При анемии Даймонда—Блэкфана также существует предрасположенность к злокачественным новообразованиям (миелодиспластический синдром и миелобластный лейкоз, редко — лимфома или

остеосаркома), не связанная с иммунодефицитом.

Это значит, что сам по себе иммунологический надзор, возможно, не вносит существенного вклада в развитие опухоли. Вероятно, основными факторами риска следует считать нарушение репарации и биогенеза рибосом, онкогенез и уже в дополнение к этому — ИДС.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

Химиотерапия — главный метод лечения злокачественных новообразований, ассоциированных с синдромами нарушения репарации ДНК и ИДС. При этом для уменьшения риска вторичных опухолей обычно редуцируются препараты, способные стать источником накопления соматических мутаций, в частности, 6-меркаптопурин и темозоломид, алкиляторы, ингибиторы топоизомераз. Кроме того, интенсифицируется сопроводительная терапия для максимального предотвращения тяжелых побочных эффектов. Результаты лечения при редукции доз и состава химиопрепаратов не всегда бывают оптимальными.

Однако все, что ограничивает использование стандартного лечения, может стать стимулом к применению новых методов терапии. Большинство опухолей у пациентов с дефектами репарации относятся к числу ультрагипермутативных. Они экспрессируют неоантигены, что

Таблица 3. Клинические исследования развития опухолей у пациентов с ИДС и предрасполагающими синдромами

Первичный иммунодефицит	Наиболее частая опухоль	Основные особенности	Другие выводы
NA (100 % AT)	В-НХЛ, ЛХ, ОЛЛ у детей и подростков, аденокарциномы у молодых взрослых	Частота лимфом и лейкомий выше, чем в популяции, прогноз хуже	Иммунодефицит (снижение IgG, IgA, В-клеток) связан с повышением частоты опухолей, тип ATM мутации не влияет на риск
NA (100 % NBS)	В-НХЛ, Т-НХЛ, ЛХ, Т-ОЛЛ у детей и подростков, медуллобластома, нейробластома	Частота лимфом и лейкомий выше, чем в популяции, прогноз хуже	Возможно применение ТГСК, клинических или лабораторных факторов риска развития опухолей нет
Преимущественный дефицит образования антител	Солидные опухоли (базальноклеточный, плоскоклеточный рак, лимфома, лейкомиа)	Риск опухолей в 2–3 раза выше, чем в популяции, а лимфом — в 11 раз	Рак возникает чаще и в более молодом возрасте, чем в популяции, лимфомы чаще у мальчиков
NBS (также и гетерозиготы), дефицит GATA2, AT, тяжелая врожденная нейтропения, синдром Блума	Лейкемии, НХЛ, ЛХ, медуллобластома и др.	Чаще всего лейкомии и лимфомы	Среди синдромов онкологической предрасположенности иммунодефициты встречаются редко
AT, NBS, CMMRD, неспецифицированный ПИДС, XLP, WAS, ОВИН, с-м Ди Джорджи и другие	В-НХЛ, Т-НХЛ	Снижение выживаемости по сравнению с пациентами без синдромов предрасположенности из-за токсичности терапии	Высокий уровень рецидивов и второй опухоли, можно применять ТГСК
AT, NBS, другие не-ПИДС	Только ОЛЛ	То же	Химиотерапия должна быть адаптирована, сопроводительная терапия — интенсифицирована
XLP1, AT	НХЛ, ЛХ	Частота выше, чем в популяции	Необходимы рекомендации по химиотерапии для таких пациентов

XLP1 — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; AT — атакия-телеангиэктазия; NBS — синдром Ниймеген; ПИДС — первичный иммунодефицитный синдром; WAS — синдром Вискотта–Олдрича; ОВИН — общая вариабельная иммунная недостаточность; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

позволяет использовать это в иммунотерапии онкозаболеваний.

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Важную роль в реализации иммунного надзора, препятствующего развитию злокачественных новообразований и иммунологической толерантности при прогрессировании опухоли, играет семейство рецепторов и лигандов, называемое иммунными контрольными точками (ИКТ). Они необходимый элемент активации и, что не менее важно, ограничения иммунного ответа. С применением их ингибиторов (иИКТ, checkpoint inhibitors) связан перспективный метод лечения,

основанный на одном из механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного надзора. Положительный ответ на ингибиторы ИКТ коррелирует с мутационной нагрузкой опухоли, которая, как ожидается, будет выше в опухолях с геномной нестабильностью (как CMMRD) и при других дефектах репарации. При этом у больных обнаруживаются ИДС разной степени выраженности и, следовательно, неэффективный противоопухолевый иммунитет.

Наиболее изучен и важен в клиническом отношении белок программируемой клеточной гибели-1 (PD-1), экспрессируемый на Т-клетках и других иммунных клетках микроокружения опухоли.

А также соответствующие ему лиганды программируемой клеточной гибели (PD-L1 и/или PD-L2, CTLA-4) на опухолевых клетках. Разработан ряд моноклональных антител, блокирующих эти белки, что приводит к восстановлению цитотоксической функции Т-клеток.

Ингибиторы ИКТ применяются при лечении различных онкологических заболеваний (меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, глиобластомы, лимфомы, в первую очередь ЛХ). Оказалось, что в опухолевых клетках классической лимфомы Ходжкина выявляется амплификация

9p24.1. Эта область находится на коротком плече 9-й хромосомы и содержит локусы генов PD-L1, PD-L2 и JAK2. Их экспрессия составляет около 95 % в исследуемых гистологических образцах. Опухоль-ассоциированные макрофаги микроокружения также играют роль в ответе на терапию иИКТ за счет экспрессии коингибирующих лигандов ИКТ.

Есть данные о значительной эффективности лечения ЛХ с помощью анти-PD-1-антител. Общий ответ на терапию в группах с рефрактерными и рецидивными ЛХ был до 70 %.

Таким образом, опухолевый иммунологический надзор и защиту от аутоиммунитета можно рассматривать как две стороны «толерантности». По всей вероятности, ингибирование ИКТ окажется чрезвычайно полезным дополнением к традиционной терапии при наличии ИДС или онкологической предрасположенности. Успех этой стратегии станет основным доказательством того, что потеря иммунологического надзора за опухолями как причина рака у пациентов с ПИДС не является доминирующей. Напротив, если больные с опухолями и ИДС покажут худшие результаты после терапии иИКТ, чем «здоровые» с теми же типами злокачественных новообразований, несмотря на запрограммированную экспрессию лиганда-1, это свидетельствовало бы о том, что пациенты должны обладать соответствующим иммунным механизмом для уничтожения опухолевых клеток.

Опухоль сама по себе служит диагностическим маркером ИДС или синдрома предрасположенности, но, к сожалению, до сих пор дети даже с известными и клинически выраженными синдромами предрасположенности попадают в поле зрения врача только при развитии злокачественного заболевания. Другая крайность — длительные перерывы в скрининговых обследованиях таких пациентов и обнаружение опухоли уже на запущенных стадиях. Необходимо помнить, что особенности фенотипа, семейного анамнеза, известного ИДС или генетического заболевания у ребенка требуют тщательного наблюдения и онкологической настороженности.

Список литературы находится в редакции

Начало на с. 5

Лучи добра: радиотерапия в детской онкологии и гематологии

степени в 7–10 раз выше по сравнению с братьями и сестрами, а в сочетании с химиотерапией он возрастает в 10–13 раз. Облучение грудной клетки, таза или брюшной полости ассоциировано с более чем 10-кратным увеличением опасности тяжелых или угрожающих жизни состояний.

Исследование переживших рак в детском возрасте (Childhood Cancer Survivor Study — CCSS) 2010 года показало, что кумулятивная частота развития вторичных новообразований через 30 лет после диагностики онкозаболевания составила 21 %, из них злокачественных вторичных опухолей — 8%. Следует отметить, что вышеуказанные исследования проводились на основании данных, полученных при использовании «старых» методов облучения.

Поздние побочные эффекты облучения, качество жизни пациентов и их социальная интеграция так же важны, как и лечение. Уменьшение вклада ра-

диотерапии в комплексную программу медицинской помощи таким больным достигается широким применением лекарственной терапии и использованием возможностей современной хирургии.

МИНИМАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Снижение количества и тяжести осложнений достигается точным подведением заданной дозы к патологическому очагу при минимальной дозовой нагрузке на здоровые органы и ткани. Для точного определения мишени облучения используются современные диагностические возможности МРТ, ПЭТ/КТ и других методов визуализации патологического очага.

Уменьшение отступов на субклиническое распространение от видимых границ опухоли опирается на анализ проведенных ранее исследований. Контроль положения патологического очага во время лечения осуществляется при помощи лазерного или инфракрасного сканирования, различных рентгеновских систем, в том числе компьютерных томограмм на лечебном столе радиотерапевтической установки. В некоторых ситуациях для минимизации

облучения здоровых тканей при расположении мишени в области грудной клетки аппарат включается в определенные фазы дыхательного цикла. Обеспечить высокий градиент дозы на границе опухоли и здоровой ткани позволяет современное высокотехнологичное оборудование.

Современная радиотерапия обладает обширным арсеналом технических методов: брахитерапия, трехмерное конформное облучение, ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT/VMAT, томотерапия) и контролируемая по изображениям (IGRT), стереотаксическое облучение, радиохирургия, интраоперационная ЛТ (IORT), адронная терапия (протонная и тяжелая ионная) и т.д. Современные компьютерные системы планирования предоставляют инструменты для точного расчета дозы во всех областях тела, а также для обеспечения качества ЛТ.

УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Развитие радиационной биологии вооружило нас обширными знаниями о влиянии излучения на опухоль и нормальные ткани, взаимодействию с лекарственными средствами с учетом вероятности кон-

троля опухоли и ожидаемой токсичности общего лечения. Со временем молекулярные данные лабораторной диагностики и радиологической визуализации (протомика, радиомика) также будут использоваться при планировании ЛТ. Даже сегодня можно с большой точностью прогнозировать и, следовательно, планировать общий эффект облучения относительно контроля опухоли и ожидаемой токсичности. Это обеспечивает высокую степень безопасности ЛТ для пациента.

Современные методы планирования и доставки дозы ионизирующего излучения позволяют добиваться успеха в лечении опухолей у детей и подростков. ЛТ проводится в тесном сотрудничестве между онкологами и хирургами, включена в междисциплинарные концепции. Их выбор основан на результатах совместных исследований, проводившихся в течение последних 40 лет. Для дальнейшего увеличения вероятности выздоровления, снижения частоты рецидивов и токсичности ЛТ нужны новые кооперированные исследования.

Список литературы находится в редакции

ОБМЕН ОПЫТОМ

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА



Вениамин Михайлович ЧЕРНОВ

Член-корреспондент РАЕН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Ирина Станиславовна ТАРАСОВА

Д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отдела педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

Гемофилия у детей: эволюция лечения в России

Гемофилия — одно из наследственных нарушений свертывания крови (коагулопатий), занимает второе место после болезни Виллебранда по частоте выявления. Возможности лечения гемофилии менялись по мере развития медицины от полной неспособности помочь больному до пожизненной заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови. В XX веке болезнь перестала быть загадочной, а зачастую и смертельной. Сегодня для этого полностью расшифрованного в результате генетических и молекулярно-биологических исследований состояния существует простое, рациональное и эффективное лечение.

затраты на амбулаторное лечение больного с тяжелым течением гемофилии А — 103 870 долл. в год. Терапия в стационаре и лечение ингибиторной формы гемофилии еще более затратны.

твенных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В протоколе содержатся все необходимые требования и рекомендации по ведению пациентов с указанными заболеваниями, приводятся образцы документации, определены контролируемые организации. Принципиально важно включение в протокол профилактического и домашнего лечения. Больные тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии (дети с 14 лет) после соответствующего обучения и получения письменного информированного согласия могут самостоятельно распознавать ранние признаки кровотечений и вводить необходимое количество концентратов факторов свертывания крови дома.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

Идея профилактического лечения гемофилии предложена в Швеции в 1965 году. А. Ahlberg доказал, что хронические изменения суставов редко наблюдаются у больных гемофилией средней тяжести с активностью фактора VIII или IX 1–4%. Так возникла теоретическая предпосылка превращения тяжелой формы болезни в более легкую, чтобы избежать поражения суставов.

Профилактическое лечение пациентов с гемофилией стартовало в 1972 г. в Швеции. Важно начать его как можно раньше, до поражения суставов. Сейчас к нему приступают в возрасте 1–2 лет и продолжают по меньшей мере до 20 лет, а нередко и дольше. Болезнь с точки зрения свертывающей активности может быть переведена из тяжелой формы в среднетяжелую, а в некоторых случаях и в легкую.

МОДЕЛИ НА ВЫБОР

Разработаны 3 модели профилактического лечения гемофилии.

- **Шведская** предусматривает постепенное введение профилактики начиная с раннего возраста. Концентраты факторов вводят в дозе 25–40 МЕ/кг 3 раза в неделю при гемофилии А и 2 раза в неделю при гемофилии В. Эта модель лечения гемофилии наиболее распространена в России.
- **Голландская** предусматривает начало профилактического лечения как можно раньше после первого кровотечения. Доза препарата зависит от тяжести геморрагического эпизода, составляя от 15 до 30 МЕ/кг.
- **Канадская** основана на идее индивидуализированной профилактики. Лечение начинают с введения препаратов раз в неделю. При неэффективности частоту введений и дозу повышают. Эта модель наиболее целесообразна с точки зрения стоимости/эффективности, если

ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактическая заместительная терапия бывает первичной и вторичной и может проводиться до окончания роста ребенка или пожизненно.

Первичную начинают у детей без признаков поражения суставов и их хронического воспаления (синовита) до первого кровоизлияния в сустав или после однократного кровоизлияния в один-два сустава.

Вторичную профилактику проводят после повторных кровоизлияний в суставы.

средства, выделяемые на лечение больного гемофилией, ограничены.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Критерием эффективности профилактического лечения служит частота геморрагических эпизодов. Если на его фоне у пациента возникает более двух спонтанных кровотечений/кровоизлияний в год, заместительная терапия считается неэффективной и требует индивидуального изменения режима введения или дозы препаратов.

Благодаря профилактическому лечению дети могут посещать детский сад и школу, заниматься спортом, учиться в вузах, сохранять социальную активность. Улучшаются здоровье и качество жизни, уменьшаются опасность кровотечений, повреждения суставов, количество госпитализаций и риск развития тяжелой инвалидизации.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Это основной документ, которым руководствуются гематологи в диагностике и лечении гемофилии. Он подготовлен в соответствии с приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103Н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Рекомендации были доступны в интернете для обсуждения специалистами и направлены для рассмотрения в Минздрав России.

Специализированную помощь больным гемофилией оказывают в отделениях гематологии, федеральных и национальных центрах гематологического



ЧТО НУЖНО ДЛЯ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ?

1. Система учета таких пациентов (регистр), особенно с тяжелой формой заболевания.
2. Врач-гематолог, прошедший специальную подготовку.
3. Протокол лечения больных гемофилией.
4. Центр по лечению гемофилии или отделение гематологии.
5. Современные препараты.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эпидемиологические аспекты гемофилии хорошо изучены. Результаты таких исследований многократно публиковались в России и за рубежом. В большинстве стран заболеваемость гемофилией А (дефицит фактора VIII, антигемофильного глобулина) и В (дефицит фактора IX, фактора Кристмаса) составляет соответственно один случай на 10 000 и 50 000 мальчиков, рожденных живыми. Нарушения, распространенность которых не превышает 1:10 000 населения, называются редкими. Таким образом, гемофилия относится к редким заболеваниям.

Случаи гемофилии могут быть семейными с определенной мутацией в гене, кодирующем фактор VIII/IX, и спорадическими — с точечной мутацией гена, кодирующего фактор VIII/IX, которая затрагивает один нуклеотид, делецией частей гена, мутацией, нарушающей регуляцию активности гена, кодирующего фактор VIII/IX. Количество спорадических мутаций способно достигать 30–40%.

ДАННЫЕ РЕГИСТРА

Регистр больных гемофилией в РФ на 25.10.2018 содержал сведения о 7433 пациентах, из них с гемофилией А — 6525 человек. Примерно у 400 пациентов была ингибиторная форма заболевания. Ингибитор преимущественно появлялся у детей и молодых людей до 20 лет.

Регистр позволяет не только провести эпидемиологические исследования, но и обобщать опыт специализированной помощи больным гемофилией. Это важно для практики, ведь пожизненная заместительная терапия факторами свертывания крови стоит дорого. Например,

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ

Диагностика и лечение нарушений гемостаза требуют от врачей специальных знаний, которые гематолог может получить в системе непрерывного медицинского образования и на сертификационных циклах для специалистов. В дальнейшем планируется введение аккредитации и самостоятельного изучения материала по специальным образовательным модулям.

Большим достижением стало создание группой специалистов и утверждение Минздравсоцразвития России 30 декабря 2005 г. «Протокола ведения больных. Гемофилия», опубликованного в журнале «Проблемы стандартизации в здравоохранении» в 2006 г., а затем выпущенного отдельным изданием. Позднее на основе этого документа был подготовлен ГОСТ Р 52600.3–2008 «Гемофилия» и приказ № 705 от 14 ноября 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда».

Эти документы решили ряд задач:

- установили единые требования к диагностике и лечению больных гемофилией;
- рекомендовали алгоритмы диагностики и лечения;
- определили набор препаратов для лечения гемофилии;
- унифицировали расчеты стоимости медицинской помощи;
- сформировали лицензионные требования и условия осуществления медицинской деятельности;
- осуществили контроль объема, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой больному в медицинском учреждении в рамках государс-

Препараты для лечения гемофилии бывают плазматические — из донорской плазмы и рекомбинантные — полученные благодаря рекомбинантной ДНК-технологии

профиля. Значительно улучшить ее позволили внедрение государственной программы «7 высокочастотных нозологий» (с 2020 г. программа расширена до 14 нозологий) и активная работа гематологов. В РФ достигнуто высокое обеспечение концентратами факторов свертывания крови для лечения гемофилии — 8,1 МЕ на душу населения по фактору VIII в 2018 г., что соответствует градации «полная интеграция больных гемофилией в общество» по шкале, предложенной Всемирной федерацией гемофилии (World Federation of Hemophilia — WFH).

К нерешенным проблемам специализированной помощи следует отнести несовершенную лабораторную базу для диагностики коагулопатий, отсутствие ежегодной диспансеризации больных гемофилией, недоступность восстановительного лечения (кинезитерапия, санаторное лечение).

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Основные преимущества рекомбинантных факторов свертывания крови:

- возможность выработки любого количества препарата;

- независимость производства от донорской плазмы;
- высокая степень очистки препаратов;
- высокая специфическая активность препаратов (более 1000 МЕ на 1 мг белка);
- абсолютная вирусная безопасность.

В связи с этим во многих странах изменилось соотношение препаратов, применяемых для лечения гемофилии: 70–90% приходится на долю рекомбинантных и 10–30% — на долю плазматических.

СИТУАЦИЯ В РОССИИ

Плазматические препараты высокого качества и в количестве, достаточном для лечения больных гемофилией, в РФ никогда не выпускались. Исключение составляют Агемфил А и В, разработанный в Гематологическом научном центре РАМН (ныне — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России) и выпускаемый для собственных нужд этого учреждения. В связи с этим плазматические препараты до сих пор приходится закупать за рубежом. В России также не производились и рекомбинантные

препараты для пациентов с гемофилией, хотя сама технология была известна и использовалась для производства инсулина, эритропоэтина, колониестимулирующих факторов и некоторых гормонов.

Впервые в России выпуск рекомбинантных препаратов для лечения гемофилии наладили в ЗАО «ГЕНЕРИУМ». В кратчайшие сроки удалось разработать и выпустить 3 рекомбинантных фактора:

- VII активированный — эптакон альфа (Коагил-VII®) для больных с ингибиторной формой гемофилии — в 2010 г.;
- VIII — мороктоког альфа (Октофактор®) для больных гемофилией А — в 2012 г.;
- IX — нонаког альфа (Иннонаког®) для больных гемофилией В — в 2013 г.

Сейчас в России зарегистрировано несколько десятков плазматических и рекомбинантных препаратов для лечения гемофилии. Совершенствование технологии их производства с включением нескольких стадий элиминации (преципитация с полиэтиленгликолем, гелевая хроматография, иммуноаффинная хроматография и др.) и двух стадий инактивации вирусов (солювент/детергент и обработка при температуре 80–100°C) сделало препараты вирусобезопасными. Проблема трансмиссии инфекций (прежде всего вирусных гепатитов) утратила актуальность, ведь за последние 18 лет не зарегистрировано ни одного случая их пере-

дачи с препаратами для лечения гемофилии.

УПРАВА НА ИНГИБИТОР

Актуально высказывание Дж. Эпштейна: «Сегодня СПИД и другие вирусные инфекции взяты под контроль, в то время как развитие ингибитора (антител к вводимым извне факторам свертывания крови) — самое серьезное осложнение, связанное с заместительной терапией гемофилии».

Благодаря достаточной обеспеченности факторами свертывания крови можно проводить элиминацию ингибитора путем индукции иммунной толерантности. Лечение с применением антиингибиторного коагулянтного комплекса и эптакон альфа (активированного) требует хорошего венозного доступа для частых введений препаратов и не всегда бывает эффективным.

У 67% взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии при низком титре ингибитора результаты лечения остаются неудовлетворительными (более четырех кровотечений в год). При высоком титре ингибитора те же результаты отмечаются более чем у трети больных, несмотря на профилактическую терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия.

Продолжение на стр. 23 ▶



Беззаботная жизнь

под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана:

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

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ:

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю
- 3 мг/кг 1 раз в две недели
- 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА®. Торговое наименование: Гемлибра®. Международное непатентованное наименование: Эмицизумаб. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. Показания к применению: В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII, тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1% без ингибиторов фактора VIII). Противопоказания: Гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью: Нарушение функции почек и печени тяжелой степени. Способ применения и дозы: Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра®. Рекомендуемый режим дозирования: Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в две недели, или 6 мг/кг один раз в четыре недели. Поддерживающую дозу следует выбирать на основании предпочтений врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии. Побочное действие: очень частые (≥10%): головная боль, артралгия, реакции в месте введения; частые (≥1% и <10%): диарея, миалгия, пирексия, нечастые (≥0,1% и <1%): тромбоз кавернозного синуса, тромботическая микроангиопатия, тромбоз поверхностных вен, некроз кожи. Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра®, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбоз поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Реакции в месте введения: В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%). Особые указания: Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®»). Тромбозомболия, связанная с применением препарата Гемлибра® и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены аКПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра® и аКПК, следует наблюдать на предмет развития тромбозомболии. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра® при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра® на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра®. Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра®. Препарат Гемлибра® повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра®. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применение аКПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра®, показано применение аКПК, начальная доза аКПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удается остановить с помощью начальной дозы аКПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы аКПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза аКПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии аКПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбозомболии и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра®. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра®. Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу: 107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. Регистрационные удостоверения: ЛП-005110. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Гемлибра® от 11.12.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА, РУ ЛП-005110-11.12.2019.
2. Oldenburg J. et al. Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 Study // Haemophilia, 2019 Jan;25(1):33-44.
3. G. Young et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors // Blood, 2019.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ТРИУМФ

Параменингеальная локализация — трансназальная навигация



Олег
Александрович
МЕРКУЛОВ

Д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Татьяна
Викторовна
ГОРБУНОВА

К.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, отоларинголог консультативно-поликлинического отделения Института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Владимир
Георгиевич
ПОЛЯКОВ

Академик РАН, профессор, д.м.н., советник директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи), заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО

Малоинвазивное эндоскопическое трансназальное удаление злокачественных опухолей — новое перспективное направление в онкопедиатрии

В ЧЕМ ОПАСНОСТЬ?

Злокачественные опухоли параменингеальной локализации (ЗОПЛ) могут разрушать кости черепа и распространяться на соседние органы (нос, орбита) и головной мозг. При этом появляются соответствующие симптомы поражения. Подобные новообразования могут метастазировать в лимфатические узлы шеи и/или отдаленные органы: легкие, кости, печень и др. Некоторые доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания хотя и не способны давать метастазы, но зато обладают инфильтративным ростом, способностью разрушать кости черепа и прорастать в соседние органы и анатомические пространства.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Основные методы диагностики параменингеальных опухолей у детей — это МРТ, КТ и эндоскопический осмотр. Исследования проводят с контрастным усилением для более четкой визуализации кровоснабжения, границ и структуры опухоли. Диагностика метастазов включает УЗИ мягких тканей шеи, органов брюшной полости, КТ грудной клетки и радиоизотопные методы исследования. Для установления природы новообразований необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. Получение образцов тканей проводится путем эндоскопического исследования, чтобы не прибегать к открытой биопсии.

Злокачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух, носоглотки и основания черепа — это морфологически разнообразная группа новообразований. В медицинской литературе их обозначают как синоназальные опухоли или опухоли параменингеальной локализации. К ним относятся саркомы мягких тканей и костей, рак носоглотки, опухоли нейrogenной природы и др. Подобные новообразования, как правило, протекают скрыто и диагностируются лишь тогда, когда возникают видимые изменения контуров лица, орбит, ротовой полости или глотки с нарушениями зрения, слуха, дыхания, глотания и других функций.

ЛУЧОМ И СКАЛЬПЕЛЕМ

Лечение детей со злокачественными параменингеальными опухолями зависит от морфологического диагноза. В большинстве случаев проводятся химиолучевая терапия и операция в соответствии с протоколами лечения конкретной онкологической патологии.

Глубокое расположение параменингеальных опухолей предполагает широкие травматичные и малофункциональные вмешательства с повреждением кожи, мягких тканей лица, лицевого скелета и черепа. Современные методы трансназальной эндоскопии позволяют удалять опухоль в условиях хорошей видимости операционного поля, минимизировать травматическое воздействие на здоровые ткани, добиваясь отличного функционального и косметического результата.

МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК

Малоинвазивные хирургические подходы позволяют получить ткань опухоли для морфологического исследования. Удаляют ее после химиотерапии или химиолучевого лечения. Во всех случаях эндоскопическое трансназальное удаление новообразования основания черепа сопряжено с риском травматизации окружающих сосудов и нервов. Учитывая нечеткие границы опухолей, их тесное прилегание к жизненно важным анатомическим структурам, малые размеры операционного поля у детей, эндоскопические хирургические подходы требуют применения навигации.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Современные компьютер-ассистированные (безрамочные) навигационные системы не требуют фиксации к костям черепа. Перед эндоскопической трансназальной операцией с навигационной под-

держкой выполняют КТ/МРТ с толщиной среза 0,5–1 мм. Данные загружают в навигационную систему и координируют с текущим расположением инструментов. Для их распознавания перед началом операции система регистрирует индивидуальные параметры пациента и формирует сетку привязки, чтобы отслеживать положение инструментов относительно анатомических структур. Управление навигацией несложное: графически запрограммированные маркеры (указки) отображают информацию для хирурга.

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Опыт применения навигационных систем в онкопедиатрии доказал их эффективность при операциях на труднодоступных анатомических структурах, в том числе параменингеальных. Эндоскопические трансназальные вмешательства с навигацией выполнены у 17 пациентов со злокачественными опухолями и у 15 — с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями. Возраст больных — от 1 до 17 лет, преобладали дети 5–12 лет.

В первую группу вошли пациенты с рабдомиосаркомой (n = 12), эстезионеробластомой (n = 2), гемангиоперцитомой (n = 2) и остеосаркомой (n = 1). Во вторую — с юношеской ангиофибромой носоглотки (n = 9), гигантоклеточной опухолью верхней челюсти (n = 1), глиальной гетеротопией (n = 2) и дисплазией костей основания черепа (n = 3). Во всех случаях основание черепа было вовлечено в опухолевый процесс.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Подготовка навигационного оборудования занимает в среднем 12±7 минут. За это время его подключают, загружают данные КТ/МРТ, прикрепляют электроды к коже головы пациента, регистрируют его в системе и формируют сетку привязки в течение 14±4 минут.

Эндоскопическое трансназальное удаление опухоли состоит из трех этапов: формирование хирургического доступа, резекция новообразования и восстановление анатомических структур, в том числе закрытие дефектов твердой мозго-

вой оболочки. Улучшение ориентации благодаря навигации в условиях их смещения и деформации позволяет точнее манипулировать инструментами.

Сочетание оптического увеличения эндоскопа и навигации позволяет действовать точно и тщательно, с четким представлением о границах опухоли. При приближении хирурга к критическим (опасным) зонам система подает звуковой сигнал. Для профилактики кровотечений в полость носа устанавливали гемостатические тампоны. Удаляли их на 3-и сутки.

БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Операция в среднем длилась 127±21 мин в зависимости от возраста ребенка и характера опухоли. Им же определялся объем кровопотери (20–570 мл). Не было случаев нераспознанного кровотечения, ранения орбиты и повреждений оболочки головного мозга.

Послеоперационный период протекал гладко. Все пациенты получали антибиотики цефалоспоринового или пенициллинового ряда. Выписывали больных на 4–7-е сутки после операции. Благодаря короткому восстановительному периоду не надо было откладывать начало химиотерапии, что улучшило результаты лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

За пациентами, прооперированными с использованием навигации, наблюдали 12–36 месяцев. При доброкачественных и опухолеподобных заболеваниях эндоскопическое трансназальное удаление новообразования было единственным методом лечения. Рецидивы в этой группе возникли у 2 пациентов. Их прооперировали повторно. У больных со злокачественными опухолями рецидивы наблюдались в 4 случаях. Общая двухлетняя выживаемость в этой группе составила 59%, что сопоставимо с данными ведущих мировых клиник.

Компьютер-ассистированные навигационные системы хорошо зарекомендовали себя в онкопедиатрии. При этом не было повреждений жизненно важных анатомических образований и нераспознанных кровотечений. Использование навигационного оборудования при эндоскопических трансназальных операциях у детей с опухолями параменингеальной локализации позволило повысить точность управления инструментами в узких анатомических пространствах, подвергшихся опухолевой деформации. Этот подход оказался полезным как при удалении доброкачественных, так и при злокачественных опухолях, что отразилось на показателях выживаемости.

НАВИГАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ:

- повышают точность обнаружения анатомических ориентиров;
- дают возможность удаления опухоли в пределах анатомически не измененных тканей;
- позволяют избежать травматизации сосудисто-нервных пучков и оболочек головного мозга;
- предоставляют точную информацию в реальном времени о расположении инструментов.

◀ Начало на с. 20

Гемофилия у детей: эволюция лечения в России

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ

Несмотря на широкую доступность препаратов для лечения гемофилии, необходимость инновационных подходов для решения ряда проблем очевидна: сохраняющиеся кровотечения, развитие и прогрессирование артропатии на фоне проведения профилактического лечения, сложности проведения внутривенных инъекций из-за затрудненного венозного доступа у пациентов. Проводятся клинические исследования принципиально новых препаратов для лечения гемофилии, вводимых подкожно, в том числе и ингибиторной формы, таких как:

- эмицизумаб — моноклональное антитело (миметик фактора VIII — т.е. в системе свертывания крови имитирует действие фактора VIII);
- фитусиран — малая интерферирующая РНК (олигонуклеотид, препятствующий синтезу антитромбина III);
- концизумаб — моноклональное антитело против ингибитора пути тканевого фактора.

Последние два препарата пока не зарегистрированы ни в одной стране мира.

Эмицизумаб (Roche, Швейцария) представляет собой биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный фактор IX с фактором X для выполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII. Препарат не нейтрализуется ингибиторами к фактору VIII, что позволяет с успехом использовать его при ингибиторной форме гемофилии А.

Препарат эмицизумаб (Гемлибра®) в России зарегистрирован в качестве рутинной профилактики для предотвра-

щения или снижения частоты кровотечений у пациентов:

* с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII;

* тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, активность фактора VIII 1 %) без ингибиторов к фактору VIII.

По первому показанию препарат был зарегистрирован в октябре 2018 г., в декабре 2019 г. инструкция по применению была расширена и препарат был разрешен к использованию при ингибиторной форме гемофилии.

Эффективность и безопасность эмицизумаба изучали в клинических исследованиях. Оказалось, что по своей эффективности препарат превосходит как препараты с шунтирующим механизмом действия у пациентов с ингибиторной формой гемофилии, так и препараты фактора VIII у пациентов без ингибитора.

По результатам исследований HAVEN1 и HAVEN2, у 71 % взрослых и у 90 % детей с ингибиторной формой гемофилии А, получавших эмицизумаб, наблюдалось полное отсутствие кровотечений, требующих лечения, в то время как кровотечения отсутствовали только у 12,5 % пациентов, получавших препараты с шунтирующим механизмом действия.

В исследовании HAVEN 3 с участием пациентов с гемофилией А без ингибитора профилактическое лечение препаратом эмицизумаб обеспечило статистически значимое снижение количества кровотечений, требующих гемостатической терапии, по сравнению с предшествующим профилактическим лечением препаратами фактора VIII.

Отдельно следует отметить уменьшение количества эпизодов внутрисуставных кровотечений на фоне профилактического лечения эмицизумабом как у пациентов с

Сегодня в России для лечения гемофилии зарегистрирован только один препарат, вводимый подкожно, — эмицизумаб (Гемлибра®) для применения у пациентов с ингибиторной формой и с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов (активность фактора VIII < 1 %) в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений

ингибиторной формой гемофилии А, так и у пациентов без ингибитора по сравнению с предшествующей терапией, что особенно важно для сохранения суставов и предотвращения инвалидизации пациентов (результаты HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3).

Эмицизумаб включен в клинические рекомендации по лечению гемофилии во многих странах, одними из первых были американские рекомендации MASAC. Всемирная федерация гемофилии поддержала решение MASAC рекомендовать использование данного препарата как у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, так и у пациентов без ингибиторов еще в 2018 г.

Решением профессионального гематологического сообщества эмицизумаб был включен в обновленные в 2018 г. «Российские клинические рекомендации по лечению гемофилии» в рамках зарегистрированного на тот момент показания «ингибиторная форма гемофилии А».

Эмицизумаб зарегистрирован в 95 странах мира, а на конец марта 2020 г. его получают уже более 6500 пациентов. В России есть собственный опыт применения препарата как в рамках клинических исследований, так и в реальной клинической практике. Более широкое внедрение препарата в практику ожидается начиная с 2021 г. в рамках программы «14 высокочастотных нозологий» (решение комиссии Минздрава России от 07.11.2019 эмицизумаб был включен

в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и программу «14 высокочастотных нозологий»).

СМЕНА ПАРАДИГМЫ

Сейчас происходит смена парадигмы лечения гемофилии. Старая предполагала:

- лечение по требованию;
- применение плазматических препаратов (1980-е);
- применение рекомбинантных препаратов (1990-е годы).

Новая парадигма означает:

- переход на профилактическую терапию с раннего детства;
- домашнее лечение гемофилии;
- продление периода полураспада факторов;
- терапия без кровотечений;
- успешные результаты генной терапии гемофилии В.

Революционный прорыв в лечении гемофилии ожидается благодаря генной терапии, до которой важно дать шанс пациентам дожить без кровотечений и с сохраненными суставами. Это возможно при регулярной оценке течения заболевания, совершенствовании специализированной помощи, проведении профилактической терапии со своевременной коррекцией дозы препаратов, а также за счет применения инновационных более эффективных препаратов с оригинальным механизмом действия.

НОВОСТИ

Пятикратный риск: рак не знает карантина

Пандемия или нет, злокачественные новообразования перерыва на карантин не делают. Онкологические пациенты, особенно дети, нуждаются в продолжении курса лечения по соответствующему протоколу. При этом риск осложнений вплоть до летального исхода при заражении коронавирусной инфекцией повышается для них в 5 раз по сравнению с теми, кто не страдает онкологической патологией. Вероятность заражения таких пациентов из-за необходимости более частого посещения медицинских учреждений, повторных госпитализаций и из-за иммуносупрессии, вызванной основным заболеванием, химио- и лучевой терапией, а также хирургическими вмешательствами, тоже выше, чем в популяции, а прогноз выздоровления от COVID-19 хуже.

Эта закономерность подтверждена наблюдениями китайских ученых, пусть и сделанными на небольшой выборке онкологических пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Результаты этих исследований опубликованы в журнале «Ланцет» (The Lancet). После анализа историй болезни выяснилось, что половина заболевших COVID-19 в Ухане страдали хронической патологией, чаще всего сердечно-сосудистой или цереброваскулярной, а также сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями.

Об этом же заявил в интервью китайской газете Global Times директор больницы Уханя Чжан Дин. Причем на первое место по уровню риска он поставил не злокачественные опухоли или ХОБЛ, что было бы ожидаемо, ведь наиболее жизнеугрожающее осложнение коронавирусной инфекции — это пневмония. Чжан Дин заявил, что наибольшую опасность COVID-19 представляет для кардиоваскулярной системы: коронавирус наносит сердцу гораздо больше вреда, чем атипичная пневмония (SARS) 2002–2003 годов. Директор больницы Уханя также подчеркнул, что любой онкологический больной в стадии активного противоопухолевого лечения либо подлежащий ему по результатам проведенного обследования находится в группе повышенного риска. При развитии осложнений на фоне лечения основного заболевания уровень риска возрастает.

Понятно, что ни о каком продолжении противоопухолевой терапии при обнаружении коронавирусной инфекции у онкобольного не может быть и речи. Он должен быть изолирован и получать обычное поддерживающее лечение на дому при легком течении заболевания либо быть госпитализирован в инфекционный стационар при более серьезных формах COVID-19 во избежание тяжелых осложнений (вплоть до смерти), вероятность которых слишком высока.

Поскольку пока ни один из противовирусных препаратов не подтвердил свою эффективность в плане профилактики и лечения коронавирусной инфекции,

назначать их онкобольным было бы неоправданно. Основная профилактика заключается в соблюдении социальной дистанции, изоляции, частом мытье рук, обработке контактных поверхностей антисептиками и т.д.

Среди возможных методов профилактики и лечения COVID-19 как у пациентов без сопутствующей патологии, так и с онкологическими заболеваниями перспективным представляется предложенный отечественными учеными метод чрескожного лазерного облучения крови или сокращенно, ЧЛОК. Методика воздействия на кровь лазерным излучением была разработана в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения под руководством академика Е.Н. Мешалкина еще в 1980 г. Исследования ее эффективности для профилактики осложнений химиотерапии у детей с различными онкологическими заболеваниями (опухоль ЦНС, остеогенная саркома, саркома Юинга, рабдомиосаркома, нейро-, нефро- и ретинобластома, фибро-, хондро- и ангиогенная саркома, герминома, десмопластическая опухоль, саркома почки и яичника) в последние годы проводились профессором Л.И. Гусевым с хорошими результатами на базе ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения Москвы.

Исследование показало, что лазерное облучение крови до начала химиотерапии, а также в ее процессе стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов и тромбоцитов (которые могут действовать как истинные фагоциты), достоверно расширяет сосуды и способствует раскрытию резервных капилляров. Доставка кислорода к тканям и органам активизируется также благодаря выделению гепарина тучными клетками и разжижению крови, что улучшает кровообращение, особенно в микрососудистом русле. Учитывая безопасность ЧЛОК и все вышеперечисленные эффекты, специалистам следует обратить внимание на возможность его применения при лечении коронавирусной инфекции.

БОЛЕЗНЬ ПО СТАТИСТИКЕ

Начало на с. 16

Химиотерапия ретинобластомы: как избежать осложнений

ческого тонуса из-за симуляции блуждающего нерва и обычно купируются атропином. Но при окулореспираторном рефлексе со снижением ЧД и ДО, что в конечном итоге может привести к апноэ и остановке дыхания, атропин не помогает.

Почему так происходит? Дело в том, что состав эфферентной части окулореспираторного рефлекса известен не полностью. Предполагается, что в его про-

Поэтому все пациенты с РБ, которым проводится СИАХТ, находятся в группе риска по таким осложнениям. Анестезиологи и интервенционные хирурги, участвующие в процедурах СИАХТ, должны быть готовы быстро и эффективно купировать данные осложнения при их развитии.

ФАКТОРЫ РИСКА

Клинические и экспериментальные исследования выявили ряд факторов, предположительно влияющих на частоту и степень выраженности тригеминокарди-ального и окулореспираторного рефлексов:

- гиперкапния и гипоксия, которые могут развиваться вслед за окулореспираторным рефлексом;

Кардиореспираторные нарушения разной степени тяжести — от легких до потенциально опасных для жизни ребенка — при СИАХТ наблюдаются часто, обычно во время повторных процедур (2, 3, 4-й и т. д.). В нашем исследовании 58 % последующих катетеризаций (n = 177) требовали активного лечения

дящих путей блуждающий нерв не задействован, поэтому ни антихолинэргические препараты, ни ваготомия не оказывают влияния, а атропин способен даже усиливать и усугублять проявления данного рефлекса.

Сенсибилизация проводящих путей рефлексов, судя по всему, формируется во время первоначальной процедуры, а во время последующих происходит запуск рефлекса.

- тип и глубина анестезии;
- природа стимула (в том числе воздействие химиопрепарата и/или контраста на эндотелий с его сенсибилизацией);
- детский возраст (возможно, из-за повышенного тонуса блуждающего нерва в состоянии покоя).

Неясно, способствуют ли эти факторы или любые другие (и в какой мере) развитию реакций, которые мы наблюдали.

Список литературы находится в редакции

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок С. восьми месяцев весом 9 кг с диагнозом «ретинобластома правого глаза» поступил в операционную 17.01.2018 г. для лечения методом СИАХТ. 16.01.2018 выполнены пункция и катетеризация центральной вены с рентгенографическим контролем.

Индукция: севофлюран — 7 об.% в потоке кислорода — 7 л/мин, фентанил 0,005% — 1,0 мл, круарон 5 мг в/в.

Интубация: оротрахеальная ЭТТ № 3,5 с манжетой без технических трудностей, установлен назогастральный зонд.

Начата пневмопротективная ИВЛ с умеренной гипервентиляцией в режиме Press Mode: P_{insp} — 16 см H₂O, ДО — 40 мл, ЧДД — 26 в мин, РЕЕР — 4 см вод. ст., FiO₂ — 65%.

Мониторинг после индукции: АД — 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 116 в мин, SpO₂ = 99–100%, EtCO₂ — 28–30 мм рт. ст.

Поддержание анестезии: севоран — 2,5–3 об.%.

Инфузионная терапия: стерофундин — 8 мл/кг/ч.

После пункции и катетеризации хирургом бедренной артерии начали гепаринопрофилактику: 30 ЕД/кг микроструйно в ЦВК, вторая доза — 30 ЕД/кг гепарина в 20 мл раствора NaCl 0,9% в микрокатетер со скоростью 20 мл/час.

За 3 мин до катетеризации глазной артерии FiO₂ увеличили до 100%, повысили давление на вдохе (P_{insp}) до 19 ед.

При катетеризации глазной артерии отмечено снижение дыхательного объема до 35 мл, для компенсации уменьшившегося объема легкого повысили P_{insp} до 30 см H₂O, ЧДД — до 35 в мин см H₂O. Ввели 0,5 мг/кг адреналина болюсом, дексаметазон — 1 мг в/в.

Мониторинг при развитии кардиореспираторных нарушений: АД — 66/30 мм рт. ст., ЧСС — 86 в мин, SpO₂ — 89%, EtCO₂ — 38–40 мм рт. ст.

Несмотря на введение болюса адреналина, сохранялась гипотония (АД ср. — 36 мм рт. ст.), что потребовало подключения постоянной инфузии раствора адреналина в дозе 0,15 мг/кг/мин. Время восстановления — 260 сек.

Мониторинг после купирования кардиореспираторных нарушений: АД — 106/50 мм рт. ст., ЧСС — 158 в мин, SpO₂ — 98%, EtCO₂ — 36–38 мм рт. ст. Перед пробуждением для анальгезии введен анальгин (0,1 мл в/в).

IV Всероссийская конференция

30 июня – 2 июля 2020 года
Москва

FLORES VITAE

Педиатрия
и неонатология

В научной программе

Общие вопросы

- Десятилетие детства в России: проблемы, задачи, перспективы. Итоги первого года.
- Клинические рекомендации. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Преемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы. Обсуждаем болевые точки.
- Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: как изменить привычный, но ошибочный образ действий в практике неонатолога и педиатра?
- Вакцинация детей с отклонениями в состоянии здоровья: от теории к практическим результатам.
- Школа. УЗ-критерии внутриутробной инфекции.

От синдрома...

- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Метаболический синдром и ожирение: принципы индивидуализированной тактики пищевого поведения.
- Синдром функциональных нарушений ЖКТ у детей. Хронический болевой абдоминальный синдром.
- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Внутриутробное инфицирование: критерии постановки диагноза и принципы рациональной антибиотикотерапии. Синдром гепатоспленомегалии как отправное звено диагностического поиска.
- Синдром повреждения легких: каковы «безопасные» концентрации и режимы? Современные технологии респираторной поддержки.

...к диагнозу и тактике

- Дети с перинатальными повреждениями ЦНС и корригированными пороками развития.
- Ребенок, родившийся недоношенным, в практике педиатра. Как обеспечить «догоняющий рост»?
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Орфанология и паллиативная помощь в неонатологии и педиатрии: если вылечить нельзя, то помочь — можно!
- Питание детей раннего возраста — общее решение широкого спектра проблем.
- Болезни кожи у детей: диагноз как детектив.
- Школа детской гастроэнтерологии.
- Школа детской кардиологии.
- Онкозащитность в педиатрии.
- Семейно-ориентированные технологии в ОРИТ.
- Лечение питанием — посиндромная нутритивная коррекция в неонатологической практике.

Место проведения:

«AZIMUT Отель Олимпик Москва» (Олимпийский пр-т, д. 18/1)

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens



Реклама



StatusPraesens



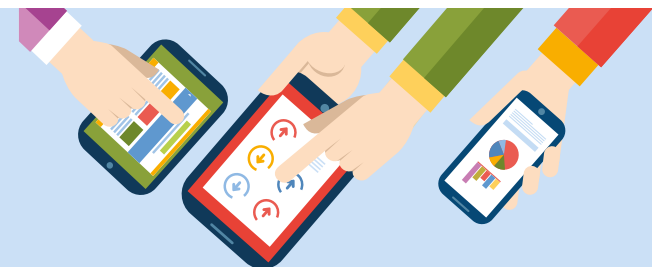
MAPC



SP

spnavigator

PUBLISHING HOUSE



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.
- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ

3 (09) 2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор: Леонид Маркович Наумов

Бесплатная подписка на газету

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: М.В. ГуркинаРедакционная группа:
проф. д.м.н. С.Р. Варфоломеева
проф. д.м.н. А.И. Карачунский
д.м.н. Д.Ю. Качанов
акад. РАН, д.м.н. В.Г. Поляков
член-корр РАЕН, д.м.н. В.М. ЧерновВыпускающий редактор: И.В. Ковалева
Ответственный секретарь: Ю.Ю. ШирабоковаДизайн и верстка: Ю.В. Перевисла
Корректор: И. Г. БурдДиректор по рекламе: А.Г. Прилепская
Руководитель проекта: О.А. Строковская<http://abvpress.ru/registration>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»
Заказ 200929.

Общий тираж 10 000 экз.

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.