

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

49

ТОМ 20
2024

ПЕДИАТРИЯ № 2

Эндомиокардиальное напряжение левого желудочка как важнейший показатель потребления кислорода миокардом

6

Оценка отдаленных последствий химиотерапии и радиотерапии у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями

10

Опыт применения отечественного энтерального питания у детей с орфанными заболеваниями

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 49.
Педиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления «Педиатрия»
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Педиатрия»
В. ЛОПАТКИНА
(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 49.
Pediatrics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor for Pediatrics
I.N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Pediatrics'
V. LOPATKINA
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н.
СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry

Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 17 500 экз. Выходит 5 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 17 500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Ретроспективные исследования

- К.А. АМИР-ЗАДЕ, В.М. ДЕЛЯГИН
Эндомиокардиальное напряжение левого желудочка
у детей первых трех лет жизни 6

Обзор

- М.Е. ПРОКОФЬЕВ, В.М. ДЕЛЯГИН, А.В. ПОПА
Кардиотоксичность в детской онкологии и гематологии 10
- Э.Р. СУЛТАНОВА, Ю.В. СКВОРЦОВА, В.М. ДЕЛЯГИН
Функция гонад после проведения аллогенной
трансплантации гемопоэтических клеток 16

Лекции для врачей

- А.Ж. ДОСИМОВ, Г.В. ТЕРЕЩЕНКО, В.М. ДЕЛЯГИН,
И.А. ИСМАИЛОВА
Радиологические исследования почек у детей 26

Медицинский форум

- Орфанные заболевания у детей: опыт применения
отечественного энтерального питания 34

Contents

Retrospective Studies

- K.A. AMIR-SADE, V.M. DELYAGIN
Endomyocardial Stress of the Left Ventricle
in Children of the First Three Years of Life

Review

- M.Ye. PROKOFYEV, V.M. DELYAGIN, A.V. POPA
Cardiotoxicity in Pediatric Oncology and Hematology
- E.R. SULTANOVA, Yu.V. SKVORTSOVA, V.M. DELYAGIN
Gonadal Fuction after Allogenic Hematopoietic Cell
Trasplantation

Clinical Lectures

- A.Zh. DOSIMOV, G.V. TERESHCHENKO, V.M. DELYAGIN,
I.A. ISMAILOVA
Radiological Examinations of Kidneys in Children

Medical Forum

- Orphan Diseases in Children: the Experience of Using Domestic
Enteral Nutrition

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

Эндомиокардиальное напряжение левого желудочка у детей первых трех лет жизни

К.А. Амир-Заде, В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Амир-Заде К.А., Делягин В.М. Эндомиокардиальное напряжение левого желудочка у детей первых трех лет жизни. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (49): 6–8.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-49-6-8

Актуальность. Эндомиокардиальное напряжение (σ), стресс задней стенки левого желудочка – важнейший показатель потребления кислорода миокардом. Нормативов для детей первых лет жизни, когда особенно важно раннее выявление постгипоксических расстройств, нет. В связи с этим актуально определение показателя эндомиокардиального напряжения на большой группе детей раннего возраста.

Цель – определить показатель эндомиокардиального напряжения у детей первых трех лет жизни.

Материал и методы. Проанализированы данные эхокардиографии 175 здоровых детей в возрасте от одного месяца до трех лет включительно, обследованных профилактически или при диспансерных осмотрах.

Показатель эндомиокардиального напряжения определяли исходя из морфометрических параметров левого желудочка на основании результатов эхокардиографии (эхоКГ), выполненной на аппарате GE Vivid S70 с датчиками M5Sc-D и 6S-D при сканировании по длинной оси желудочка в M-режиме.

Результаты. Средняя величина эндомиокардиального напряжения во всей группе без градации по возрасту $\sigma = 136,07 \pm 19,09$ кдин/см² при колебании по группам от $136,93 \pm 12,23$ до $151,11 \pm 16,43$ кдин/см².

Заключение. Определение величины эндомиокардиального напряжения, рассчитываемого на основании показателей данных эхоКГ, в клинической практике позволяет улучшить оценку состояния миокарда у здоровых детей и динамику его состояния у больных. Требуется дальнейшие исследования здоровых и больных детей и подростков.

Ключевые слова: эндомиокардиальное напряжение, левый желудочек, дети первых трех лет жизни

Актуальность

Эндомиокардиальное напряжение (σ), стресс задней стенки левого желудочка – важнейший показатель потребления кислорода миокардом, что было показано еще в 1960-х гг. в эксперименте и клинической практике [1, 2]. Впоследствии это было подтверждено данными клинических наблюдений и исследований [3–5], в том числе современных [6–8]. У детей этот показатель рассчитан на примере небольшой группы достаточно давно [9]. В исследовании участвовали дети школьного возраста. Нормативов для детей первых лет жизни, когда особенно важно раннее выявление постгипоксических расстройств, нет. В связи с этим определение

показателя эндомиокардиального напряжения на большой группе детей раннего возраста с помощью современной аппаратуры представляется крайне актуальным.

Цель – определить показатель эндомиокардиального напряжения у детей первых трех лет жизни.

Материал и методы

Проанализированы данные эхокардиографии (эхоКГ) 175 здоровых детей в возрасте от одного месяца до трех лет включительно, обследованных профилактически или при диспансерных осмотрах. Показатель эндомиокардиального напряжения [7] определяли исходя из морфометрических параметров



Параметры эндомикардиального напряжения (σ_s) у детей в возрасте от месяца до трех лет

Возраст	Число обследованных, абс.	σ_s ($X \times 10^3$ дин/см ²), $M \pm m$
1 месяц	13	134,37 \pm 10,73
2 месяца	12	129,23 \pm 13,15
3 месяца	10	135,17 \pm 9,29
4 месяца	11	127,93 \pm 12,23
5 месяцев	13	137,19 \pm 10,09
6 месяцев	15	140,31 \pm 15,25
7 месяцев	11	139,51 \pm 14,17
8 месяцев	14	143,29 \pm 17,19
9 месяцев	13	138,21 \pm 14,21
10 месяцев	12	134,93 \pm 9,27
11 месяцев	15	129,91 \pm 10,07
12 месяцев	15	151,11 \pm 16,43
2 года	10	129,24 \pm 12,28
3 года	15	135,41 \pm 21,03

левого желудочка на основании результатов эхоКГ, выполненной на аппаратах GE Vivid S70 с датчиками M5Sc-D и 6S-D при сканировании по длинной оси желудочка в М-режиме.

Показатель эндомикардиального напряжения (σ_s) рассчитывали по формуле:

$\sigma_s = (P \times Dd/2) / [2LVPWd(1 + LVPWd/Dd)]$ дин/см² $\times 10^3$, где P, дин/см² – максимальное давление в левом желудочке, мм рт. ст. $\times 1,333 \times 10^3$;

Dd – диаметр левого желудочка в диастолу, см;

LVPWd – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см.

Максимальное давление (P) в мм рт. ст. в полости левого желудочка определяли по формуле [9]:

P мм рт. ст. = $225 \times LVPWs / Ds$.

Формула выведена авторами [10] при сопоставлении результатов зондирования сердца у пациентов в возрасте от двух до 20 лет (средний возраст – семь лет). Коэффициент корреляции между ожидаемой величиной, рассчитанной на основании данных эхоКГ, и результатами зондирования при различных патологических состояниях колеблется от 0,87 до 0,89. Для перевода мм рт. ст. в дин/см² полученную величину умножали на $1,333 \times 10^3$.

Результаты

Согласно результатам исследований, величина эндомикардиального напряжения (σ_s) в различных возрастных группах приблизительно одинакова (таблица). В подтверждение этого положения величина эндомикардиального напряжения во всей группе без градации по возрастам составила $136,07 \pm 19,09$ кдин/см².

Заключение

Определение величины эндомикардиального напряжения на основании данных эхоКГ в клинической практике позволит улучшить оценку состояния миокарда у здоровых детей и динамику его состояния у больных. Определение эндомикардиального напряжения является доступным, эффективным, малозатратным и легко воспроизводимым методом оценки потребления кислорода миокардом в разных возрастных группах. Данный способ перспективен для оценки состояния миокарда в стационарных и амбулаторных условиях. Необходимы дальнейшие исследования с участием здоровых и больных детей и подростков. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Graham Th., Covell J., Sonnenblick E., et al. Control of myocardial oxygen consumption: relative influence of contractile state and tension development. J. Clin. Invest. 1968; 47 (2): 375–385.
2. Hood W., Rackley G., Rolett E. Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. Am. J. Cardiol. 1968; 22 (4): 550–558.
3. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. Am. J. Cardiol. 1971; 27 (4): 416–432.



4. Strauer B., Beer K., Heitlinger K., Hofling B. Left ventricular systolic wall stress as a primary determinant of myocardial oxygen consumption: comparative studies in patients with normal left ventricular function, with pressure and volume overload and with coronary heart disease. *Basic Res. Cardiol.* 1977; 72 (2-3): 306-313.
5. Strauer B. Left ventricular dynamics, energetics and coronary hemodynamics in hypertrophic heart disease. *Eur. Heart J.* 1983; 4 (Suppl. A): 137-142.
6. Wasfy M., DeLuca C., Weiner R., et al. Preserved myocardial metabolic efficiency in exercise-induced left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (13_Suppl): 1639.
7. Tsuda T. Clinical assessment of ventricular wall stress in understanding compensatory hypertrophic response and maladaptive ventricular remodeling. *Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021; 8: 122.
8. Делягин В.М., Докторова Н.М., Аксенова Н.С. и др. Внутримиокардиальное напряжение левого желудочка у детей и подростков. *Sonoace International.* 2022; 34: 22-25.
9. Исаева Л.А., Делягин В.М. Внутримиокардиальное напряжение в систолу и основные фазы диастолы при склеродермии. *Ревматология.* 1982; 2: 29-32.
10. Johnson G., Meyer R., Schwarz D., et al. Echocardiographic evaluation of fixed left ventricular outlet obstruction in children (pre- and postoperative assessment of ventricular systolic pressure). *Circulation.* 1977; 56 (2): 299-304.

Endomyocardial Stress of the Left Ventricle in Children of the First Three Years of Life

K.A. Amir-Sade, V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Relevance. Endomyocardial tension (σ), stress of the posterior wall of the left ventricle is the most important indicator of myocardial oxygen consumption. There are no standards for children of the first years of life, when early detection of posthypoxic disorders is especially important. In this regard, it is important to determine the endomyocardial tension indicator in a large group of young children.

Objective. To determine the endomyocardial tension indicator in children of the first 3 years of life.

Material and methods. The study used echocardiography data from 175 healthy children aged from 1 month to 3 years inclusive, examined prophylactically or during dispensary examinations. Endomyocardial tension was determined based on morphometric indices of the left ventricle according to the results of echocardiography performed on GE Vivid S70 devices with M5Sc-D and 6S-D sensors when scanning along the long axis of the ventricle in M-mode.

Results. The average value of endomyocardial tension in the entire group without gradation by age $\sigma = 136.07 \pm 19.09$ kdyn/cm² with fluctuations in groups from 136.93 ± 12.23 to 151.11 ± 16.43 kdyn/cm².

Conclusion. Determining the value of endomyocardial tension calculated on the basis of echocardiography data in clinical practice will improve the assessment of the myocardium in healthy children and the dynamics of its condition in patients. Further studies of healthy and sick children and adolescents are required.

Keywords: endomyocardial tension, left ventricle, children of the first three years of life



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

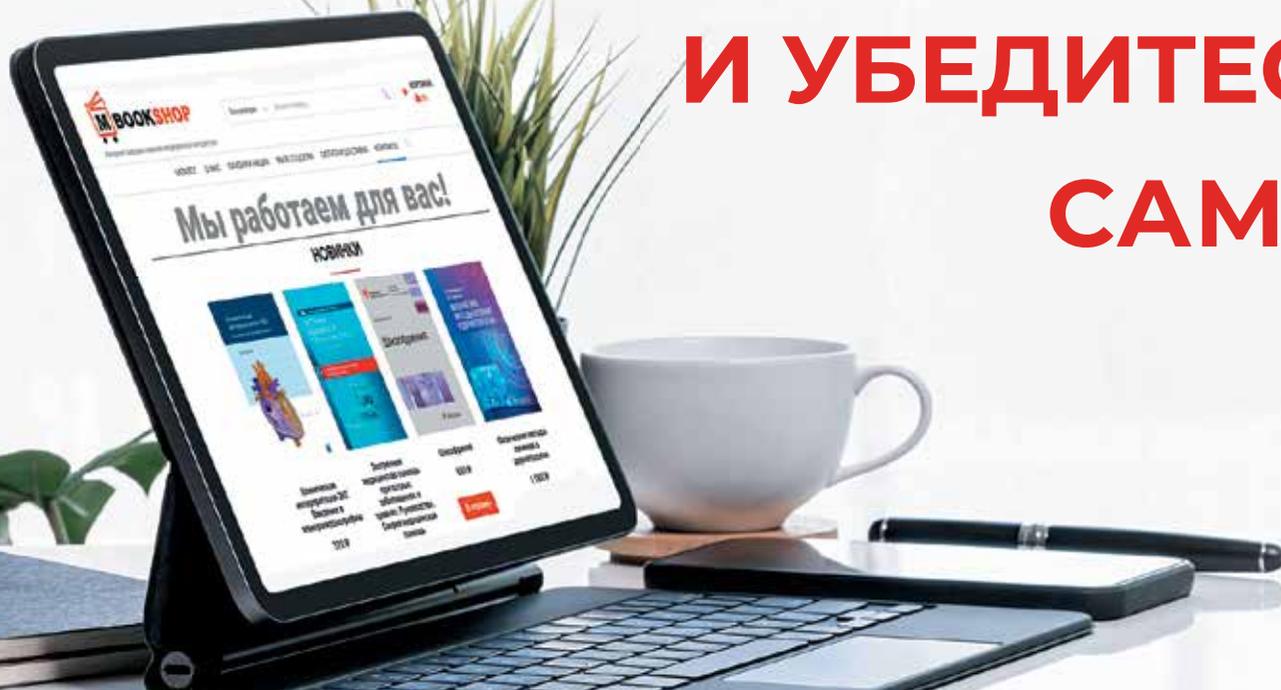
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Кардиотоксичность в детской онкологии и гематологии

М.Е. Прокофьев, В.М. Деягин, д.м.н., проф., А.В. Попа, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Деягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Прокофьев М.Е., Деягин В.М., Попа В.А. Кардиотоксичность в детской онкологии и гематологии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (49): 10–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-49-10-15

В статье проанализированы отдаленные последствия химиотерапии и радиотерапии у детей и подростков с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, влияние различных химических и биологических препаратов, спектр возможных кардиальных нарушений, их клинические и инструментальные проявления. Рассмотрены варианты диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: дети, подростки, онкология, кардиотоксичность, отдаленные последствия

Введение

Современные методы лечения злокачественных новообразований у детей обеспечивают выздоровление в 80% случаев [1, 2]. Однако хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия могут привести к долгосрочным последствиям, помимо тех, которые вызваны первичным заболеванием [3, 4].

Кардиотоксичность – основная причина смерти среди детей, перенесших онкологическое заболевание, в отдаленном периоде [5]. У выживших детей по сравнению с их здоровыми сверстниками в 15 раз выше риск развития сердечной недостаточности, в десять раз – риск развития ишемической болезни сердца и в девять раз – цереброваскулярной патологии [5, 6].

В соответствии с критериями STCAE Национального института рака США, на основании клинической оценки можно выделить пять степеней сердечной недостаточности. Первая степень отличается бессимптомным повышением уровня биомаркеров или бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Для второй и третьей степеней характерны проявления первой степени и симптомы от легких до умеренных при нагрузке. Четвертая степень

включает опасные для жизни симптомы, при которых необходима гемодинамическая поддержка. Пятая степень означает смерть [7]. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы входят в десятку проблем, с которыми сталкиваются пациенты, перенесшие злокачественные заболевания [8–10].

Анатомо-физиологические особенности сердца детей и подростков обуславливают полиморфизм клинической картины [11, 12].

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов

Внедрение в клиническую практику антрациклиновых антибиотиков (АА) в 1970-х гг. существенно расширило возможности химиотерапии онкологических заболеваний. Тем не менее их широкое применение сопровождается развитием серьезного побочного эффекта – кардиотоксичности [13].

Кардиотоксичность АА обусловлена рядом факторов, в частности повреждением ДНК, усилением окислительного стресса и прямым повреждением митохондрий. АА ингибируют топоизомеразу II бета, что приводит к повреждению ДНК и активации процессов апоптоза и некроза

кардиомиоцитов. Образование активных форм кислорода под воздействием АА вызывает перекисное окисление липидов, повреждение клеточных мембран. Негативный эффект этих процессов сказывается на эндотелиальных клетках [14]. Прямое взаимодействие АА с железом усиливает образование активных форм кислорода непосредственно в митохондриях, что усугубляет повреждение миокарда. Другие механизмы включают нацеливание на сигнальные молекулы, участвующие в апоптозе, такие как проапоптотический ген P53, ингибирование фактора выживания Т-клеток GATA-4 и деградация регулятора клеточного цикла p300 [15].

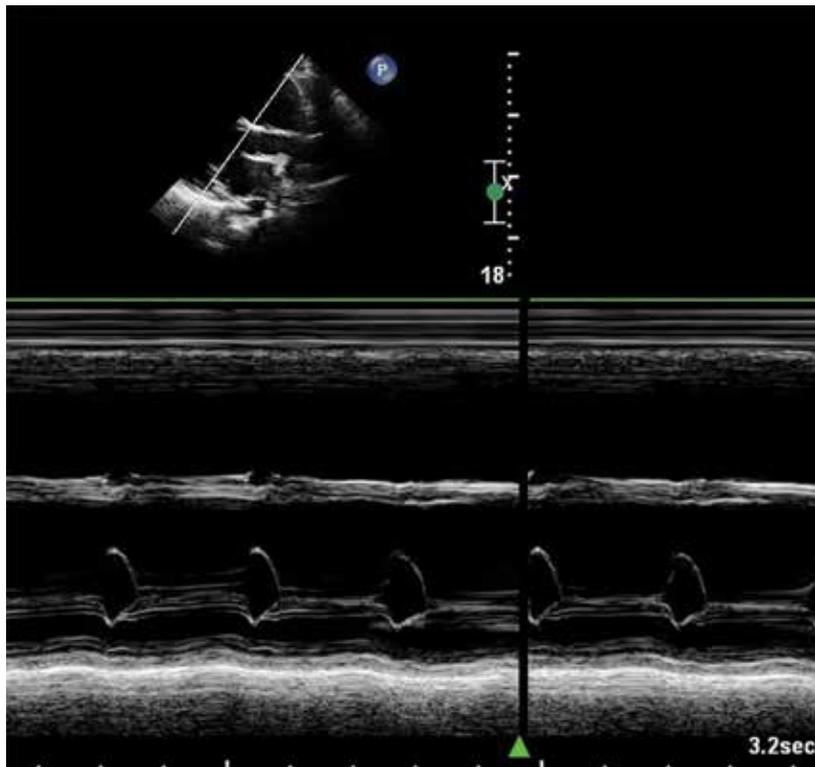
Изначально кардиотоксический эффект АА может проявляться диастолической дисфункцией и рассматривается как предвестник развития в дальнейшем систолической сердечной недостаточности [16]. Не исключено формирование картины дилатационной кардиомиопатии с резкой гипокинезией миокарда и расширением полостей сердца (рисунок).

Апоптоз и некроз миокарда характеризуются дозозависимым эффектом по мере накопления АА в клетках сердца. Как следствие – дисфункция миокарда и СН [17].

АА и их аналоги известны своей кардиотоксичностью и во многих случаях требуют снижения дозы или отмены. Существует прямая корреляция между дозой препарата и частотой кардиотоксичности [16, 18].

По данным литературы, частота сердечной недостаточности составляет 2,8% в первые шесть лет после использования кумулятивной дозы 300 мг/м². У пациентов, получавших АА, отмечаются снижение систолической функции левого желудочка и недостаточное диастолическое наполнение увеличенного левого желудочка. Такое нарушение вызвано уменьшением количества кардиомиоцитов и стволовых клеток, способных трансформироваться и давать начало новым кардиомиоцитам [19].

У 10–30% выживших пациентов, получавших АА, удлиняется интервал QTc, наблюдаются дисфункция синусового узла, желудочковая экстрасистолия и снижение вольтажа комплекса QRS [1]. При кумулятивной дозе препарата 120 мг/м² нарушения ритма носят преходящий характер [20]. Имеются также данные об ишемическом поражении сердца. Чувствительность к АА и плохая переносимость терапии пациентами могут повышаться в силу индивидуальной генетической предрасположенности, артериальной гипертензии, предшествующего или сопутствующего заболевания сердца, а также применения химиотерапии с лучевой терапией, алкилирующими и антимикротубулярными препаратами [21]. Алкилирующие агенты ингибируют транскрипцию ДНК и влияют на синтез белка, в низких дозах не связаны с токсичностью, но в высоких дозах могут ассоциироваться с развитием



Эхокардиографическая картина дилатационной кардиомиопатии как последствия кардиотоксичности

кардиальной патологии. Сердечно-сосудистые симптомы обычно возникают в течение первой недели или первого месяца терапии.

Применение в терапии молекулярно-направленных антител может отрицательно влиять на функцию сердечно-сосудистой системы, хотя данные о подобном влиянии получены ретроспективно, а объем выборки, в которой получены эти данные, незначителен [22].

Трастузумаб – моноклональное антитело, направленное на рецептор HER2. Препарат вызывает кардиотоксичность примерно у 4–7% взрослых пациентов при изолированном приеме и у 27% – при совместном приеме с антрациклинами [23]. После прекращения лечения эффекты обычно обратимы. Использование моноклональных антител подавляет процессы восстановления повреждений, вызванных антрациклинами [24].

По данным литературы, применение кризотиниба также ассоциировано с развитием аритмии [25]. VEGF играет важную роль в гомеостазе миокарда и сосудов. Анти-VEGF-препараты нарушают метаболизм миокарда, вызывая его дисфункцию. Показано, что бевацизумаб, моноклональное антитело против VEGF, снижает фракцию укорочения миокарда левого желудочка.

Тирозинкиназы катализируют перенос фосфата из аденозинтрифосфата к остаткам тирозина в полипептидах, участвующих в передаче сигнала через рецептор фактора роста. Ингибиторы

тирозинкиназы, такие как иматиниб и дазатиниб, часто используют в терапии онкологических заболеваний. Указанные препараты нередко вызывают дисфункцию левого желудочка, ишемию миокарда, окклюзионное заболевание периферических артерий и инсульт [26]. В этом случае у пациентов могут появиться периферические отеки и выпот в плевральных и перикардальной полостях [14, 27].

Токсичность, связанная с лучевой терапией

Механизмы развития поздней радиационной токсичности являются многоступенчатыми, затрагивают различные структуры облученного органа: паренхиму, сосудистую сеть, соединительную ткань и систему местного иммунитета [28]. Облучение тканей приводит к развитию фиброза, который может развиваться как в остром, так и в отдаленном периоде после облучения. В течение нескольких минут после облучения отмечается вазодилатация, повышаются проницаемость сосудов и экспрессия молекул адгезии и факторов роста [4]. В результате возникает острая воспалительная реакция, повышается уровень цитокинов. Как правило, в патологический процесс вовлекаются фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1, 6 и 8 [4]. После нескольких часов радиационного воздействия выделяются профиброзные цитокины [29]. Наиболее распространенные из них – фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста бета, основной фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста и фактор роста соединительной ткани [30]. Экспрессия протоонкогенов, включая *c-myc* и *c-jun*, способствует фиброзным изменениям. Повреждение эндотелия запускает коагуляционный каскад и приводит к отложению фибрина [29]. Острая фаза радиационно-индуцированного повреждения может длиться несколько дней.

Существуют и другие механизмы развития фиброза. Хроническая гипоксия и хронический окислительный стресс сопровождаются выработкой свободных радикалов. В свою очередь увеличивается количество медиаторов воспаления, протеаз и молекул адгезии, снижается концентрация оксида азота. Это приводит к дальнейшему повреждению эндотелия. Усиление выработки фактора транскрипции NF- κ B – ключевое звено между окислительным стрессом и воспалением. Хроническая гипоксия приводит к усилению активности фактора, индуцируемого гипоксией, стимулирующего трансформирующий фактор роста бета и приводящего к фиброзу [30].

Субэндотелиальный фиброз поражает микрососуды в большей степени, чем крупные артерии, которые обычно мало вовлечены в патологический процесс. При поражении коронарных артерий могут развиваться эндотелиальное повреждение, васкулопатия и ишемия [4]. Прогрессирующий

фиброз миокарда снижает эластичность тканей, в результате чего возникает диастолическая и систолическая дисфункция. Компенсаторное усиление функции бета-адренорецепторов позволяет сохранить и стабилизировать сердечный выброс, но по мере прогрессирования повреждения развивается застойная сердечная недостаточность. Может сформироваться фиброз клапанов, хотя точный механизм таких изменений не до конца понятен. Фиброз перикарда приводит к сдавлению сердца вплоть до тампонады и перикардиту [31]. Нарушения проводимости, вероятно, связаны с повреждением микрососудов, синусно-атриального и атриовентрикулярного узлов, что обычно проявляется блокадой сердца [31]. Фиброз левого желудочка может привести к желудочковым эктопическим нарушениям ритма, таким как желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия.

Взаимодействием факторов, таких как применение АА, возраст пациентов и доза лучевой терапии, объясняется высокая частота развития любых сердечных заболеваний [32].

По данным литературы, риск сердечных заболеваний увеличивается при использовании доз облучения, превышающих 35 Гр [33]. Низкие и умеренные дозы лучевой терапии (5,0–19,9 Гр) связаны с увеличением частоты сердечных заболеваний (в 1,6 раза) [34]. Применение доз радиации, превышающих 20 Гр, ассоциируется с повышением вероятности развития сердечных заболеваний [35]. Лучевое поражение сердца является серьезной проблемой, приводящей к высокой смертности. Необходимо более глубоко изучить патофизиологические механизмы этого процесса для разработки новых методов профилактики повреждения микрососудов, воспаления и фиброза в отдаленном периоде [36].

Мониторинг кардиотоксичности

Научно обоснованные протоколы мониторинга сердечно-сосудистой системы, которые можно было бы использовать как стандартные при лечении различных заболеваний, не разработаны. Такой мониторинг необходим, но нет единого мнения о способах или частоте его использования. По имеющимся данным, удлинение интервала QT может указывать на поражение сердца [37, 38]. Нарушения проводимости и гипертрофия сердца связаны с лекарственной или лучевой терапией онкологического заболевания [36].

Эхокардиография (эхоКГ) – необходимый инструмент оценки дисфункции сердца во время лечения пациентов онкологического профиля. Протоколы эхоКГ включают оценку диастолической дисфункции и деформации миокарда, поскольку нарушение этих параметров регистрируется до заметного снижения систолической функции. Прямой результат нарушения диастолической функции – повышение

значений индексированного объема левого предсердия, что обычно наблюдается у пациентов с ранним развитием кардиомиопатии, вызванной химиотерапией [39].

ЭхоКГ следует выполнять до начала терапии (для установления исходного уровня), периодически во время терапии и по ее завершении.

Допплеровское исследование диастолического кровотока, оценивающее трансмитральный кровоток и деформацию миокарда, позволяет прогнозировать развитие систолической сердечной недостаточности у пациентов, получающих химиотерапию [39]. Особое внимание уделяется оценке деформации миокарда. Наибольшую прогностическую значимость имеет снижение общей продольной деформации, коррелирующее с ухудшением сердечной функции [40].

Ввиду известной кардиотоксичности антрациклинов и лучевого облучения области грудной клетки регулярная эхоКГ стала обязательным компонентом лечебных протоколов.

Накапливаются данные о развитии гемодинамических нарушений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [41]. Сердечная дисфункция в этом случае рассматривается как прямое осложнение трансплантации, что подчеркивает необходимость регулярного эхоКГ-мониторинга [42].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца обладает более широкими возможностями для визуализации структуры миокарда по сравнению с эхоКГ и считается золотым стандартом оценки объемов и функции желудочков [39]. МРТ обеспечивает лучшую диагностику отека миокарда, воспаления и фиброза и по сравнению с эхоКГ позволяет более надежно идентифицировать кардиомиопатию.

Наличие в сыворотке крови повышенных уровней тропонинов I и C в первые 90 дней онкологического лечения ассоциируется с развитием долгосрочной дисфункции левого желудочка [38]. Отсутствие динамики уровня тропонина служит надежным маркером благоприятного прогноза. В то же время повышение уровня тропонина связано с высоким риском развития диастолической дисфункции, что подчеркивает важность мониторинга кардиальных биомаркеров у данной категории пациентов. Повышение уровня тропонина по окончании терапии считается прогностическим признаком последующей дисфункции левого желудочка. Концентрации BNP

и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) повышаются при напряжении стенок сердца из-за повышения давления или при перегрузке объемом. Они резко увеличиваются при сердечной дисфункции, но также являются предикторами ремоделирования левого желудочка. Концентрации этих ферментов повышаются при перегрузке миокарда и необязательно указывают на повреждение кардиомиоцитов [38].

Методы и способы диспансерного наблюдения

На сегодняшний день как отечественными, так и зарубежными специалистами разработан ряд рекомендаций [43, 44]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, всем взрослым пациентам, перенесшим онкологическое заболевание в детстве, рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая выполнение электрокардиографии, определение уровней натрийуретических пептидов, оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE2, SCORE2-OP), модификацию факторов риска и коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Лицам, перенесшим лучевую терапию, показаны дополнительные методы обследования. Так, следует рассмотреть неинвазивный скрининг на наличие патологии коронарных артерий (стресс-эхоКГ, КТ-ангиография, МРТ сердца и др.) каждые 5–10 лет у асимптомных пациентов, которые подверглись лучевой нагрузке дозой более 15 Гр, начиная с пятого года после завершения лечения [44]. Для педиатрических пациентов, перенесших онкологическое заболевание, методы оценки включают выполнение эхоКГ, электрокардиографию с оценкой интервала QTc, оценку уровня глюкозы и липидного профиля с учетом возраста, кумулятивной дозы АА и дозы лучевой терапии [45–48].

Для пациентов, у которых суммарная доза АА была больше 100 мг/м², но меньше 250 мг/м² и которые получили лучевую нагрузку более 15 Гр, рекомендовано проведение эхоКГ каждые пять лет. Пациентам, у которых суммарная доза АА превысила 250 мг/м², а лучевая нагрузка – 15 Гр, целесообразно выполнять эхоКГ каждые два года [49–51]. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Гранты, благодарности – неприменимо.

Литература

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., et al. Childhood and adolescent cancer statistics 2014. CA Cancer J. Clin. 2014; 64 (2): 83–103.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.

3. Hudson M., Ness K., Gurney J., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2371–2381.
4. Palmer J. Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. *Pediatr. Blood Cancer*. 2021; 68 Suppl 2: e28349.
5. Bottinor W. Mortality after major cardiovascular events in survivors of childhood cancer. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2024; 83 (8): 827–838.
6. Möller T. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19 (13): 3173–3181.
7. Health N. Cancer therapy evaluation program common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 5.0. 2018 // ctep.cancer.gov/protocol/Development/electronic_applications/CTC.htm.
8. Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023; 63 (7): 3–15.
9. Mertens A., Yasui Y., Neglia J., et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19 (13): 3163–3172.
10. Green D., Hyland A., Chung C., et al. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J. Clin. Oncol*. 1999; 17 (10): 3207–3215.
11. Неотложная помощь иммунокомпрометированным пациентам в детской онкогематологии / под ред. К.Н. Дункан, Д.-Э.М. Талано, Д.А. МакАртур. Пер. с англ. / под ред. Г.А. Новичковой, И.Г. Хамина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
12. Desai A., Macrae D. Cardiovascular physiology in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Congenit. Cardiol. Card. Surg. Int. Care*. 2022; 1–16.
13. Zamorano J., Lancellotti P., Rodriguez D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2016; 37 (36): 2768–2801.
14. Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail. Rev*. 2021; 26 (5): 1159–1173.
15. Belger C., Abrahams C., Imamdin, A., Lecour S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2023;50: 101332.
16. Lipshultz S., Lipsitz S., Sallan S., et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23 (12): 2629–2636.
17. Nousiainen T. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J. Intern. Med*. 2002; 251 (3): 228–234.
18. Kremer L. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19 (1): 191–196.
19. Lipshultz S., Adams M. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (8): 1276–1281.
20. Chow E., Aplenc R., Vrooman L., et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2022; 128 (4): 788–796.
21. Lipshultz S., Lipsitz S., Kutok J., et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013. 119 (19): 3555–3562.
22. Visscher H., Rassekh S., Sandor G. et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (10): 1065–1076.
23. Chow E., Antal Z., Constine L., et al. New agents, emerging late effects, and the development of precision survivorship. *J. Clin. Oncol*. 2018; 36 (21): 2231–2240.
24. Pansy J. Add-on-therapy with bevacizumab in children and adolescents with poor prognosis non-CNS solid tumors. *Anticancer. Drugs*. 2013; 24 (2): 198–203.
25. Force T., Krause D., Van Etten R. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat. Rev. Cancer*. 2007; 7 (5): 332–344.
26. Moslehi J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1457–1467.
27. Moslehi J., Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33: 4210–4218.
28. Quintas-Cardama A. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25 (25): 3908–3914.
29. Dörr W. Radiobiology of tissue reactions. *Ann ICRP*. 2015; 44 (1 Suppl): 58–68.
30. Rodemann H., Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother. Oncol*. 1995; 35 (2): 83–90.
31. Yarnold J., Brotons M. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother. Oncol*. 2010; 97 (1): 149–161.
32. Adams M., Hardenbergh P., Constine L., et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2003; 45 (1): 55–75.
33. Palmer J., Tsang D., Tinkle C., et al. Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. *Pediatr. Blood Cancer*. 2021; Suppl 2: e28349.

34. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C., et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr. Blood Cancer*. 2010; 55 (6): 1145–1152.
35. Bates J., Howell R., Liu Q., et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol*. 2019; 37 (13): 1090–1101.
36. Shrestha S., Bates J., Liu Q., et al. Radiation therapy related cardiac disease risk in childhood cancer survivors: updated dosimetry analysis from the childhood cancer survivor study. *Radiother. Oncol*. 2021; 163: 199–208.
37. Taunk N. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms *Front. Oncol*. 2015; 5: 39.
38. Nakamae H. QT dispersion correlates with systolic rather than diastolic parameters in patients receiving anthracycline treatment. *Intern. Med*. 2004; 43 (5): 379–387.
39. Markman T.M. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64 (11).
40. Lipshultz S. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30 (10): 1050–1057.
41. Nagueh S. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17 (12): 1321–1360.
42. Hare J. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am. Heart J*. 2009; 158 (2): 294–230.
43. Greenfield D., Snowden J. Cardiovascular diseases and metabolic syndrome. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M., et al. Eds. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019 // [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554003/doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_55](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554003/doi:10.1007/978-3-030-02278-5_55).
44. Dandoy C. Team-based approach to identify cardiac toxicity in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64 (10).
45. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (9): 152–233.
46. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J*. 2022; 43 (41): 4229–4361.
47. Hudson M., Bhatia S., Casillas J., et al. Section on hematology/oncology, Children's Oncology Group, American Society of Pediatric Hematology/Oncology. Long-term follow-up care for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Pediatrics*. 2021; 148 (3): e2021053127.
48. Shankar S., Marina N., Hudson M., et al. Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008; 121 (2): e387–e396.
49. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014; 4: 78–89.
50. Кондратьев Г.В., Мельников М.Е., Кулева С.А. и др. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность у ребенка с острым лимфобластным лейкозом на фоне новой коронавирусной инфекции. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2023; 22 (3): 166–176.
51. Smita B. Children's Hospital of Alabama, Birmingham, AL for her leadership in overseeing the initial development of the COG LTFU Guidelines as Chair of the COG Late Effects Committee, and for her continued oversight of all content in all versions of the COG LTFU Guidelines Version 6.0 – October 2023.

Cardiotoxicity in Pediatric Oncology and Hematology

M.Ye. Prokofyev, V.M. Delyagin, PhD, Prof., A.V. Popa, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

The authors analyze in detail the remote consequences of chemotherapy and radiotherapy of oncological and oncohematological diseases in children and adolescents. The influence of various chemical and biological drugs, the spectrum of possible cardiac disorders, their clinical and instrumental manifestations are considered. Options for dispensary observation are discussed.

Keywords: children, adolescents, oncology, cardiotoxicity, long-term effects

Функция гонад после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток

Э.Р. Султанова, Ю.В. Скворцова, д.м.н., В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Эльвира Ривалевна Султанова, elvira.sultanova@yahoo.com

Для цитирования: Султанова Э.Р., Скворцова Ю.В., Делягин В.М. Функция гонад после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (49): 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-49-16-24

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) существенно улучшает прогноз многих злокачественных и незлокачественных заболеваний. Предтрансплантационная подготовка (кондиционирование) перед ТГСК подразумевает проведение полихимиотерапии и/или облучение тела. Развитие осложнений после ТГСК зависит от состава кондиционирования. Ранняя токсичность – одна из ведущих причин смертности, связанной с трансплантацией, а поздние осложнения напрямую влияют на качество жизни пациентов, перенесших ТГСК. В структуре поздних эффектов после использования любого режима кондиционирования преобладают эндокринопатии, включая патологию репродуктивной системы. К одному из наиболее распространенных видов эндокринных осложнений относят гипергонадотропный гипогонадизм, потенциально приводящий к бесплодию. Регулярный мониторинг уровня половых гормонов позволяет вовремя назначить заместительную гормональную терапию, определить репродуктивное «окно» по мере взросления девочек, что вместе с заготовкой репродуктивного материала до ТГСК может улучшить фертильность реципиентов ТГСК. Миелоаблативные режимы, исторически включающие введение бусульфана/тотальное облучение тела, характеризуются высокой гонадотоксичностью. Осуществляется поиск менее токсичных режимов предтрансплантационной подготовки. В кондиционировании все чаще применяется тресульфан, алкилятор с миелосупрессивными и иммуносупрессивными свойствами. При хороших показателях выживаемости тресульфан-содержащий режим кондиционирования ассоциируется с меньшими проявлениями ранней токсичности по сравнению с историческими режимами. В настоящее время работ по изучению отдаленных эффектов тресульфана немного. В статье проанализированы различные режимы кондиционирования, представлена информация о нарушении продукции рилизинг-гормонов и функции гонад. Показано, что тресульфан обеспечивает быструю и устойчивую миелоабляцию, сопоставимую с таковой при использовании бусульфана, и при этом демонстрирует более сильное иммуносупрессивное и цитотоксическое действие против опухолевых клеток. К настоящему моменту накоплены данные об отсутствии выраженных проявлений ранней токсичности препарата, хороших показателях общей и бессобытийной выживаемости. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с целью изучения токсичности препарата, разработки подходов к сохранению фертильности до выполнения ТГСК и на этапе ее проведения с учетом сопутствующих рисков и осложнений для репродуктивной системы.

Ключевые слова: дети, аллогенная ТГСК, тресульфан-содержащий режим кондиционирования, эндокринные осложнения, репродуктивная система

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной куративной опцией при различных заболеваниях детского возраста: злокачественных заболеваниях крови, первичных иммунодефицитных состояниях, гемоглобинопатиях, синдромах костномозговой недостаточности и врожденных нарушениях метаболизма. Цель ТГСК – замена патологического гемопоэза донорским для коррекции основного заболевания при минимизации ранних и поздних осложнений.

Перед инфузией донорских гемопоэтических стволовых клеток у большинства детей проводится предтрансплантационная подготовка (кондиционирование). Режим кондиционирования обычно состоит из комбинации иммуносупрессивных, миелоаблативных препаратов и/или облучения тела. Кондиционирование направлено на подготовку ниш для донорских гемопоэтических стволовых клеток, подавление иммунитета хозяина и в случае злокачественных заболеваний элиминацию опухолевых клеток. Хотя необходимость предтрансплантационной подготовки не вызывает сомнений, поражение нецелевых тканей, в том числе половых органов, снижает качество жизни пациентов, перенесших ТГСК. Идет постоянный поиск способов оптимизации режимов кондиционирования для снижения токсических эффектов, быстрого приживания трансплантата при сохранении хороших показателей общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Актуальность

В настоящий момент 20% всех трансплантаций проводится в детской популяции [1]. Показания к ТГСК ежегодно расширяются, возрастает количество пациентов, успешно перенесших данное лечение, что приводит к увеличению частоты возникновения поздних осложнений. Эндокринопатии, включающие в себя прежде всего нарушения репродуктивной функции, а также заболевания щитовидной железы, отставание в росте и физическом развитии, остеопороз, гипокортицизм, – одна из наиболее частых проблем после ТГСК [2]. Следует отметить, что эндокринные нарушения в большинстве случаев поддаются терапии, а вовремя назначенное лечение улучшает качество жизни пациентов [3].

Развитие поздних осложнений определяется рядом факторов: возрастом пациентов; терапией, проводимой до ТГСК, включая иммунотерапию, CAR-T-клеточную терапию, кондиционирование; осложнениями после ТГСК, их профилактикой и лечением. Однако ключевую роль, безусловно, играет режим предтрансплантационной подготовки [4–6].

Анализ существующих режимов кондиционирования, проявлений гонадотоксичности терапии позволит практикующим врачам более полно оценить риски поражения половых органов, разработать стратегию сохранения репродуктивного материала

как до, так и на этапе ТГСК (плановая криоконсервация яйцеклеток и спермы), а также повысить информативность пациентов и их родителей о потенциальном вредном воздействии противоопухолевой терапии на фертильность. Как показали результаты исследований, только 27,2% пациентов перед выполнением ТГСК имели адекватное представление о ее последствиях [7].

Режимы кондиционирования и их эффекты

В настоящее время унифицированного подхода к кондиционированию не существует. Вместе с тем схемы можно разделить на миелоаблативные и схемы кондиционирования со сниженной токсичностью. Миелоаблативные схемы кондиционирования подразумевают применение бусульфана/треосульфана или тотальное облучение тела (ТОТ) в сочетании с этопозидом/алкилятором (мельфалан, тиотепа, циклофосфамид), введение флударабина и по показаниям использование серотерапии. Немиелоаблативные режимы исключают введение алкиляторов или выполнение ТОТ и, как следствие, менее гонадотоксичны. Режимы со сниженной токсичностью, предполагающие использование сниженных доз миелоаблативных препаратов, позволяют минимизировать побочные эффекты [7, 8].

ТОТ-содержащий режим кондиционирования

Облучение как терапия злокачественных заболеваний известно более 100 лет. Впервые ТОТ в сочетании с ТГСК применили в 1957 г. [9]. С тех пор ТОТ используют преимущественно у пациентов с лейкозами в рамках режима кондиционирования перед ТГСК [10]. За 70 лет собрано немало данных о токсичности данного метода. В структуре осложнений ТОТ лидирует интерстициальный пневмонит. Снижение суммарной лучевой нагрузки на легкие у детей даже в 1 Гр ассоциируется со значительным уменьшением частоты данного осложнения: 25% у детей с дозой 12 Гр на легкие по сравнению с 4,2% при использовании дозы 11 Гр [11]. Данные об эндокринных осложнениях разнятся в зависимости от методики ТОТ (фракционирование облучения, экранирование органов риска, модуляция интенсивности облучения в зависимости от органа). Разброс поражения щитовидной железы в анализируемых исследованиях составляет 2,5–57%, задержка темпа роста выявлена у 12,5% детей [11, 12].

При оценке гонадотоксичности ТОТ в различных исследованиях получены схожие результаты. Девочки подвержены риску длительного бесплодия меньше, чем мальчики (37 и 87% соответственно), если ТОТ проводится до первого менархе. Реципиентки ТГСК, которым назначено ТОТ в препубертатном возрасте, имеют меньший риск развития ранней дисфункции яичников (43 против 100%). Однако вероятность развития длительной дисфункции яичников одинакова в пре- и постпубертатном возрасте. У девочек, получивших ТОТ после менархе, иногда функция яичников восстанавливается даже более чем через десять

лет после ТГСК. При этом, несмотря на высокую частоту спонтанного менархе, у девочек, находящихся в пременопаузе на момент ТГСК, отмечается более высокий риск наступления ранней менопаузы [12]. С учетом достаточно широкого спектра токсичности строго определены показания к проведению ТОТ [13]. Одним из основных клинических показаний к назначению ТОТ в сочетании с этопозидом в рамках кондиционирования является острый лимфобластный лейкоз (группа высокого риска) у пациентов старше четырех лет (дети младшей возрастной группы имеют выраженные риски неврологической токсичности). В результате ТГСК отмечают более высокие показатели ОВ и снижение риска развития рецидива по сравнению с полихимиотерапией.

Бусульфан-содержащий режим кондиционирования

Альтернативой ТОТ со временем стали алкиляторы, в первую очередь бусульфан. Бусульфан – бифункциональный алкилятор алкилсульфонатного типа, гидролизует в водной среде и приводит к алкилированию ДНК, оказывает выраженное миелосупрессивное и слабое иммуносупрессивное действие [14]. Бусульфан изначально применяли в пероральной форме, внутривенная форма стала доступна в 2000 г. Впервые бусульфан был использован в 1953 г. у паллиативного пациента с хроническим миелоидным лейкозом [15]. Первый опыт применения бусульфана в сочетании с циклофосфамидом в составе предтрансплантационной подготовки описан в 1983 г. [16]. За прошедшее время накоплены данные и проведен анализ токсичности данного препарата, описаны поздние эффекты, включая гонадотоксичность сочетания бусульфана с циклофосфамидом [8, 17–21]. В исследовании А. Panasiuk и соавт. [8] при суммарных дозах бусульфана 16 мг/кг и циклофосфамида 200 мг/кг только 56% девочек достигли спонтанного пубертата в отличие от 100% девочек, получивших в составе кондиционирования только циклофосфамид (200 мг/кг) [18]. С. Teinturier и соавт. проанализировали ряд исследований функции яичников после введения бусульфана в детском возрасте [19]. Из 29 девочек, получавших бусульфан и циклофосфамид, у 26 имелись признаки недостаточности яичников.

К ранним проявлениям токсичности бусульфана относят гепатотоксичность, легочную и кожную токсичность, геморрагический цистит, судороги, энтероколит и мукозит [22].

С внедрением миелоаблативного режима кондиционирования, содержащего бусульфан и циклофосфамид, у мальчиков уменьшилась частота выявления аномальных уровней гонадотропинов и повысились шансы на спонтанное половое созревание. У девочек частота репродуктивных нарушений выражена в большей степени и после применения бусульфан-содержащего режима кондиционирования может достигать 70% [17, 19, 20].

В исследовании А. Vatanen и соавт. только у 29% из тех, кто получил ТОТ, и 25% из тех, кому вводили бусульфан в рамках кондиционирования, наблюдалась хорошая функция яичников и не применялась заместительная гормональная терапия [18].

Бусульфан может неблагоприятно влиять на рост за счет дисрегуляции взаимодействий между половыми гормонами и гормоном роста [17]. Кроме того, гипотиреоз и гиперпаратиреоз – частые осложнения на фоне применения режима кондиционирования на основе бусульфана и циклофосфамида [23].

Кондиционирование со сниженной токсичностью

Одной из схем кондиционирования со сниженной токсичностью является сочетание флударабина и мельфалана. В ходе сравнительного анализа поздних эффектов на фоне применения бусульфана и циклофосфамида, а также комбинации флударабина и мельфалана в последней группе отмечалась сохраненная функция яичников. При этом у мальчиков различий между двумя группами не выявлено. Спонтанное половое созревание наблюдалось у 56% девочек и 89% мальчиков после использования бусульфана и циклофосфамида, тогда как у 90% девочек и всех мальчиков группы комбинации «флударабин + мельфалан» половое созревание произошло спонтанно [8]. Однако из-за высокого риска дисфункции трансплантата и рецидива основного заболевания при недостаточно эффективной элиминации гемопоэтических и опухолевых клеток схема «флударабин + мельфалан» имеет ограничения к применению.

Треосульфан-содержащий режим кондиционирования

Другим подходом к снижению токсичности предтрансплантационной подготовки является использование треосульфана, который в течение многих лет использовался у пациентов с различными новообразованиями. Треосульфан – пролекарство, водорастворимый алкилятор с выраженным миелоаблативным и иммуносупрессивным эффектами. Треосульфан неферментативно в зависимости от pH среды превращается в моноэпоксид и диэпоксид, которые предположительно вызывают алкилирование ДНК [14]. Гидрофильные свойства треосульфана обеспечивают меньшее распределение в печени по сравнению с бусульфаном, что снижает тяжесть и частоту токсических поражений печени. Отсутствие печеночного метаболизма уменьшает риск взаимодействия с другими препаратами, например снижающими уровень глутатиона (циклофосфамид, парацетамол), индукторами печеночных ферментов (итраконазол) и субстратами (метилпреднизолон) [24]. Треосульфан обеспечивает быструю и устойчивую миелоабляцию, сопоставимую с таковой при использовании бусульфана, и при этом демонстрирует более сильное иммуносупрессивное и цитотоксическое действие против опухолевых клеток. Первая успешная аллогенная трансплантация ребенку с использованием треосульфана проведена

в 2002 г. [25]. К настоящему моменту накоплены данные об отсутствии выраженных проявлений ранней токсичности препарата, хороших показателях ОВ и БСВ, фармакокинетике [26–30].

Выраженность проявлений ранней токсичности (мукозит, энтероколит, кожная токсичность, гепатотоксичность) при использовании треосульфана меньше, чем на фоне применения бусульфана [14].

В последние годы появляются данные об отдаленных эффектах треосульфана. Чаще сравнивают бусульфан- и треосульфан-содержащие режимы кондиционирования. Так, в 2018 г. опубликовано сравнительное исследование оценки функции гонад у мышей, в котором треосульфан был менее токсичен для яичек, чем бусульфан; гонадотоксичность обоих препаратов у самок мышей была тяжелой и необратимой [31].

В ряде ретроспективных исследований сравнивали токсичность бусульфан- и треосульфан-содержащих режимов кондиционирования [32–34]. В целом поздняя токсичность после применения бусульфана проявлялась чаще, чем при использовании треосульфана, – 34 и 20% соответственно ($p = 0,01$). Гонадотоксичность зафиксирована у 10% пациентов, получавших треосульфан, и у 38% пациентов, использовавших бусульфан [34]. Частота развития спонтанного менархе в группе треосульфана была выше, чем в группе бусульфана ($p < 0,001$). Более того, у девочек, получавших треосульфан, статистически значимо зарегистрированы более низкие уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и 17-бета-эстрадиола по сравнению с девочками, получавшими бусульфан [32].

У 39% мальчиков постпубертатного возраста выявлены отклонения функций репродуктивной системы [33]. У мальчиков в развитии спонтанного полового созревания между группами не обнаружено статистически значимых различий, но уровень ЛГ в группе пациентов, получивших треосульфан, был значимо ниже [32].

Сегодня особое внимание уделяется оценке уровней антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В как маркеров репродуктивного потенциала. АМГ, вырабатываемый гранулезными клетками растущих пре- и ранних антральных фолликулов яичников, косвенно отражает оставшийся пул примордиальных фолликулов в яичнике [35]. Ингибин В, вырабатываемый клетками Сертоли в семенных канальцах, положительно коррелирует со сперматогенезом и служит маркером повреждения гонад [36].

А. Leireg и соавт. изучали концентрацию АМГ и ингибина В у детей с лейкозами и первичными иммунодефицитными состояниями после ТГСК в зависимости от режимов кондиционирования – треосульфан, флударабин + мельфалан, бусульфан + циклофосфамид. Средняя концентрация АМГ у девочек была значительно выше в группе треосульфана, а наименьший овариальный резерв выявлен в группе «бусульфан + циклофосфамид». У мальчиков концентрация ингибина В также была значительно выше в группе

треосульфана, худшие результаты зафиксированы в группе «флударабин + мельфалан» [37].

В исследовании W. van Dorp и соавт. уровень ингибина В восстанавливался с течением временем. Но у пациентов с критически низким уровнем ингибина В после применения высоких доз алкиляторов/ТОТ даже через 15 лет функции гонад не восстанавливались [38].

В некоторых исследованиях после применения треосульфан-содержащих режимов кондиционирования вовсе не отмечалось нарушений функции гонад [39, 40]. А. Cattoni и соавт. сравнивали половое созревание мальчиков на протяжении 30 лет после проведения ТГСК. В ретроспективный анализ были включены 130 мальчиков с ОВ более двух лет. Различная степень дисфункции гонад зарегистрирована у 85, 51, 32 и 0% пациентов после ТОТ, бусульфана, циклофосфамида и треосульфана соответственно [39].

В исследовании Ю.В. Скворцовой и соавт. по оценке влияния бусульфан- и треосульфан-содержащих режимов кондиционирования на поздние осложнения у пациентов со злокачественными заболеваниями после треосульфана отмечалось существенное снижение риска развития поздних эффектов со стороны эндокринной системы [40]. Кумулятивный риск гипергонадотропного гипогонадизма приблизился к нулю. В группе бусульфана аналогичный показатель составил 32,8% ($p = 0,012$). Между тем в группу треосульфан-содержащего режима кондиционирования входило лишь 19 пациентов, в частности три девочки, а медиана возраста на момент обследования составляла 11,4 (6–22) года. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в более крупной когорте пациентов.

Меры по снижению токсичности миелоаблативных режимов кондиционирования: лекарственный мониторинг, дозирование/фракционирование

Развитие ТГСК – безостановочный процесс. Каждый подход и препарат всесторонне изучаются в целях подбора оптимального режима дозирования с учетом максимального воздействия на клетки-мишени и минимизации токсичности.

Тотальное облучение тела

На этапе становления метода ТОТ его выполнение вызывало определенные трудности в силу большой площади облучения и различной плотности органов. Распределение облучения равномерно по всем тканям с минимальной нагрузкой на нецелевые органы – задача крайне сложная. Тем не менее начиная с 1980-х гг. метод постоянно совершенствовался. Так, был разработан метод ТОТ на основе лучевой терапии с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) [41]. Следующим шагом в оптимизации технологии облучения тела стало проведение ТОТ на аппарате TomoTherapy [42]. Данная методика обеспечивает максимальный контроль над распределением дозы

облучения при одновременном снижении нагрузки на критические органы [43].

Первоначально ТОТ проводили однократно в течение дня. Но при таком подходе наблюдались выраженные проявления токсичности (интерстициальный пневмонит). Были начаты исследования в области радиобиологии ТОТ, изучались вопросы снижения мощности и фракционирования ТОТ. В 1980-х гг. было показано, что фракционирование – более весомый фактор уменьшения токсичности нормальных тканей, чем мощность дозы [44, 45]. Но при фракционировании увеличивалась длительность лучевой терапии, поэтому ТОТ начали дозировать по 2 Гр два раза в день для сокращения времени аплазии и риска инфекционных заболеваний. В настоящее время наиболее распространенные схемы фракционирования ТОТ – 12 Гр по 2 Гр за фракцию или 13,5 Гр по 1,5 Гр за фракцию [46].

При анализе результатов лучевой терапии установлено, что облучение тела может вызвать временную азооспермию даже при низких дозах. Восстановление сперматогенеза может занять до 30 месяцев после однократной дозы 2–3 Гр и до пяти лет при дозе 4 Гр [47]. Поражение яичек может стать необратимым при облучении с дозой 6–8 Гр, даже несмотря на фракционирование по 2 Гр. Снижение дозы облучения яичек до 0,48 Гр почти устраняет риск длительной азооспермии [48]. Частота спонтанного менархе выше после фракционированного ТОТ по сравнению с проведением облучения одним сеансом [17]. LD50 человеческого ооцита составляет менее 2 Гр, а снижение дозы облучения на яичники до 1,66 Гр значительно уменьшает риск преждевременного истощения яичников [49].

В настоящий момент основные исследования в области лучевой терапии в рамках кондиционирования направлены на модификацию техники ТОТ для экранирования эндокринных желез, легких, сердца и снижения лучевой нагрузки, в том числе на область половых органов [50, 51].

Бусульфан

При исследовании фармакокинетики и фармакодинамики бусульфана отмечалась широкая вариативность его воздействия на пациентов при пероральном приеме в едином режиме дозирования. Выявлена связь между экспозицией препарата и клиническим исходом и токсичностью при внутривенном введении, что потребовало применения индивидуальных схем терапии бусульфаном на основе терапевтического лекарственного мониторинга [52].

Различная степень сперматогенеза у мальчиков после бусульфан- и циклофосфамид-содержащих режимов кондиционирования может зависеть от дозы препаратов и продолжительности наблюдения. При двухлетнем наблюдении за реципиентами ТГСК с дозой циклофосфамида 200 мг/кг только у 17% отмечался сперматогенез [53] в отличие от 80% пациентов при более чем пятилетнем наблюдении после ТГСК с применением бусульфан- и циклофосфамид-содержащих

режимов кондиционирования с дозами 16 и 120 мг/кг соответственно [20].

Треосульфан

Как у детей, так и у взрослых треосульфан используется в стандартной дозе, основанной на подсчете площади поверхности тела: 36 г/м² у детей до года, 42 г/м² – от года. Результаты ретроспективного исследования М. Slatter и соавт. не отмечали корреляции между общей дозой треосульфана и клиническим исходом ТГСК в детской популяции [30].

С учетом зависимости ранней токсичности бусульфана от экспозиции были проведены исследования треосульфана. Согласно данным М. Stoer и соавт., на фоне применения треосульфана экспозиция препарата коррелирует с возникновением ранней токсичности, но не оказывает существенного влияния на приживление, химеризм, реакцию «трансплантат против хозяина», ОВ и БСВ [54]. С учетом относительно мягкого профиля токсичности треосульфана дополнительная ценность и клиническая значимость введения индивидуального дозирования минимальны.

В Нидерландах проведено первое исследование концентрации и времени воздействия (экспозиции) бусульфана и треосульфана на репродуктивные органы после ТГСК у детей с незлокачественными заболеваниями. В группе бусульфана из 56 пациентов дисфункция половых желез была обнаружена у 35 (63%), меньшая концентрация бусульфана (AUC < 70 мг • ч/л) не приводила к снижению риска развития нарушений репродуктивной системы. В группе треосульфана (n = 32) недостаточность половых желез возникла у 9 (28%) пациентов. При этом низкая экспозиция препарата (AUC < 1750 мг • ч/л в первый день) не приводила к снижению риска дисфункции гонад. Таким образом, полученные данные не подтверждают предположение о том, что кондиционирование на основе бусульфана пониженной интенсивности уменьшает риск токсичности для гонад. Маловероятно, что снижение воздействия треосульфана на основе мониторинга терапевтических препаратов еще больше ограничит риск дисфункции гонад [55].

Проблемы эндокринопатий после аллогенной ТГСК

Доля эндокринных осложнений у реципиентов ТГСК – одна из наиболее значимых среди поздних осложнений [2] и может достигать 70% [4]. При ТГСК в детском возрасте частота данных нарушений увеличивается по мере взросления пациентов [17].

Основным нарушением репродуктивной сферы является гипергонадотропный гипогонадизм [4, 21]. Нельзя не отметить и повреждение других эндокринных органов в рамках поздней токсичности кондиционирования. Одним из наиболее частых осложнений является дислипидемия (22% реципиентов ТГСК), при этом сообщается как об избыточном, так и о недостаточном весе [4, 5]. Низкий рост и сахарный диабет в большей степени распространены в препубертатной группе, тогда как остеопороз

и дислипидемия – в пубертатной [4]. Нередко регистрируется патология щитовидной железы. У 51% пациентов, подвергшихся облучению щитовидной железы, развились узловые образования, в частности у 30% из них – злокачественные [5]. Воздействие радиации увеличивает риск низкого роста и гипотиреоза [4, 17].

Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется повышенными уровнями ФСГ и ЛГ при сниженных показателях тестостерона или эстрадиола. Определены факторы риска развития данного осложнения при проведении полихимиотерапии в рамках ТГСК: бусульфан-содержащий или ТОТ-содержащий режимы кондиционирования, диагноз злокачественного заболевания, облучение центральной нервной системы в анамнезе, женский пол, пубертатный возраст на момент ТГСК [4, 5, 17, 21, 40, 56]. При ТОТ риск развития бесплодия у мальчиков выше, чем у девочек, – 87 и 37% соответственно [12]. Однако при использовании комбинации «бусульфан + циклофосфамид» репродуктивные нарушения наиболее выражены у девочек [17, 19, 20].

Еще в 1988 г. S. Rivkees и соавт. проверили гипотезу о том, что повреждение гонад, вызванное химиотерапией, пропорционально степени активности гонад во время лечения. Как показали результаты исследования, повреждение гонад с большей вероятностью возникает у пациентов в половозрелом возрасте по сравнению с теми, кого лечили в препубертате, а также после химиотерапии с более высокими дозами алкиляторов [56].

При рождении в яичниках содержится определенное количество примордиальных фолликулов. Из них в течение жизни образуются первичные, вторичные или антральные фолликулы или происходит их гибель. Истощение резерва примордиальных фолликулов приводит в конечном итоге к менопаузе. Ооциты примордиальных фолликулов чувствительны к лучевой терапии и химиотерапии [14, 57].

Резерв ооцитов в яичниках у женщин, которые получают гонадотоксичную терапию в более молодом возрасте, больше [20]. Однако вероятность постоянной дисфункции яичников одинакова в пре- и постпубертатном возрасте. У девочек, получивших ТОТ после менархе, иногда восстанавливается функция яичников даже через десять лет после ТГСК. При этом, несмотря на высокую частоту спонтанного менархе у девочек в препубертате, существует риск наступления ранней менопаузы в очень молодом возрасте – 17–20 лет [12, 18]. Выявление таких пациенток – важная задача. Только при регулярном наблюдении можно определить период восстановления, который является «окном» возможности для зачатия, в частности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

В анализируемой литературе представлены случаи беременности и деторождения после ТГСК с миелоаблативными режимами (бусульфан, ТОТ), что, вероятно, связано с более длительным историческим применением данных режимов кондиционирования

и достижения пациентами фертильного возраста. В одном из исследований преждевременные роды возникли в двух случаях из четырех, и для достижения одной из четырех беременностей использовались донорские ооциты. В другом исследовании две беременности завершились рождением здоровых детей в срок. В третьем исследовании десять из 92 девочек – реципиентов ТГСК были суммарно беременны 14 раз и родили 12 детей, из которых трое родились недоношенными [8, 11, 18].

У мальчиков недифференцированные сперматогонии яичек характеризуются свойствами стволовых клеток, из которых после полового созревания формируются дифференцированные половые клетки. Степень обратимости гонадотоксического эффекта зависит прежде всего от воздействия на сперматогонию и их способности повторно колонизировать яички [58]. Клетки Лейдига в отличие от клеток Сертоли более устойчивы к алкиляторам и ТОТ, поэтому клинический дефицит тестостерона у молодых пациентов возникает реже ожидаемого [12, 20]. Однако после достижения спонтанного полового созревания наблюдается тенденция к снижению уровня тестостерона, компенсаторному повышению уровня ЛГ [39].

Обсуждение

Кондиционирование перед ТГСК связано со значительной заболеваемостью и смертностью как от прямых токсических эффектов химиотерапии, так и от оппортунистических инфекций, обусловленных глубокой иммуносупрессией после химиотерапии или на фоне терапии осложнений ТГСК. Исторические миелоаблативные режимы кондиционирования, включающие ТОТ, применение бусульфана и циклофосфамида, направлены на элиминацию опухолевых клеток и абляцию костного мозга, достижение полного приживания донорских клеток, но связаны со значительной трансплантационной смертностью и выраженными поздними эффектами, в том числе патологией репродуктивной сферы и развитием бесплодия. Именно этим объясняется поиск менее «интенсивных» подходов (замена алкиляторов иммуносупрессивными препаратами, снижение доз химиотерапии). Немиелоаблативные режимы менее токсичны, но могут ассоциироваться с отторжением или смешанным химеризмом, что потребует повторной трансплантации.

Одним из препаратов на стыке этих двух подходов стал треосульфат. Наряду с выраженными миелоаблативными и иммуносупрессивными эффектами он характеризуется сниженной ранней токсичностью. Возможно, он способен снижать частоту поздних осложнений.

Репродуктивная функция нуждается в систематическом мониторинге во всех возрастных группах пациентов после применения любого режима кондиционирования. Пациентам старшего возраста обязательно должны быть предложены методики сохранения фертильности до ТГСК. Своевременный контроль функции гонад после ТГСК поможет

своевременно оценить нарушения функции половых органов и совместно с узкими специалистами разработать стратегию дальнейшего контроля и терапии. Отдаленные эффекты треосульфана недостаточно изучены, период наблюдения за пациентами непродолжителен. Кроме того, отсутствуют данные о репродуктивных нарушениях при сочетании треосульфана с другими алкиляторами. В связи с этим

необходимы дальнейшие исследования в целях разработки подходов к сохранению фертильности до ТГСК и на ее этапе с учетом сопутствующих рисков и осложнений для репродуктивной системы. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Гранты, благодарности – неприменимо.

Литература

1. Snowden J, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57 (8): 1217–1239.
2. Hows J, Passweg J, Tichelli A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (12): 799–805.
3. Eissa H, Lu L, Baassiri M, et al. Chronic disease burden and frailty in survivors of childhood HSCT: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Blood Adv.* 2017; 1 (24): 2243–2246.
4. Hwang S, Lee Y, Yoon J, et al. Long-term endocrine sequelae after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2024; 29 (2): 109–118.
5. Lee S, Nguyen Q, Ho C, et al. The late effects of haematopoietic stem cell transplants in paediatric patients: a 25 year review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024.
6. Caserta S, Cancemi G, Murdaca G, et al. The effects of cancer immunotherapy on fertility: focus on hematological malignancies. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2106.
7. Assouline E, Crocchiolo R, Prebet T, et al. Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13 (6): 704–710.
8. Panasiuk A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br. J. Haematol.* 2015; 170 (5): 719–726.
9. Thomas E, Lochte H, Lu W, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257 (11): 491–496.
10. Thomas E, Buckner C, Clift R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301 (11): 597–599.
11. Schneider R, Schultze J, Jensen J, et al. Long-term outcome after static intensity-modulated total body radiotherapy using compensators stratified by pediatric and adult cohorts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 194–202.
12. Faraci M, Barra S, Cohen A, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (1): 1568–1575.
13. Peters C, Dalle J, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority Phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (4): 295–307.
14. Brink M, Zwaveling J, Swen J, et al. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (10): 1572–1586.
15. Haddow A, Timmis G. Myleran in chronic myeloid leukaemia; chemical constitution and biological action. *Lancet.* 1953; 264 (6753): 207–208.
16. Santos G, Tutschka P, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309 (22): 1347–1353.
17. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, et al. Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 89 (2): 108–121.
18. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 170 (2): 211–218.
19. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22 (10): 989–994.
20. Grigg A, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26 (10): 1089–1095.
21. Скворцова Ю.В., Папуша Л.И., Руднева А.Е. и др. Патология репродуктивной системы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62 (3): 124–134.

22. Otsuka America Pharmaceutical, Inc. BUSULFEX(R) IV injection, busulfan IV injection. Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD. 2011.
23. Bakker B., Oostdijk W., Bresters D., et al. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33 (10): 1049–1056.
24. Slatter M., Gennery A. Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity. *Ther. Adv. Hematol.* 2021.
25. Wachowiak J., Chybicka A., Boruczowski D., et al. Intravenous treosulfan in conditioning before allogeneic HSCT from MSD in children with high risk of toxic complications related to conventional preparative regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2002. 30 (Suppl 1): S12 (abstract 16).
26. Lum S., Hoenig M., Gennery A., Slatter M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19 (11): 52.
27. Slatter M., Rao K., Abd Hamid I., et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (3): 529–536.
28. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M., et al. European society for blood and marrow transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63 (1): 139–148.
29. Stoep M., Bertaina A., Ten Brink M., et al. High interpatient variability of treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric HSCT: a prospective multicentre study. *Br. J. Haematol.* 2017; 179 (5): 772–780.
30. Slatter M., Boztug H., Pötschger U., et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50 (12): 1536–1541.
31. Levi M., Stemmer S.M., Stein J., et al. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. *Oncotarget.* 2018; 9 (27): 19317–19327.
32. Faraci M., Diesch T., Labopin M., et al. Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (9): 1786–1791.
33. De Kloet L., Bense J., van der Stoep M., et al. Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57 (10): 1564–1572.
34. Saglio F., Pagliara D., Zecca M., et al. Long-term complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with treosulfan- or busulfan-based conditioning in pediatric patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome: results of an associazione Italiana ematologia oncologia pediatrica retrospective study. *Transplant. Cell Ther.* 2024; 30 (4): 433.e1–433.e10.
35. Anderson R. What does anti-Müllerian hormone tell you about ovarian function? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012; 77 (5): 652–655.
36. Pierik F., Vreeburg J., Stijnen T., et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (9): 3110–3114.
37. Leiper A., Houwing M., Davies E.G., et al. Anti-Müllerian hormone and Inhibin B after stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan-based chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55 (10): 1985–1995.
38. Van Dorp W., van der Geest I., Laven J., et al. Gonadal function recovery in very long-term male survivors of childhood cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (6): 1280–1286.
39. Cattoni A., Nicolosi M.L., Capitoli G., et al. Pubertal attainment and Leydig cell function following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a three-decade longitudinal assessment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1292683.
40. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан М.М. и др. Сравнительная оценка влияния треоульфана- и бусульфана-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования на поздние осложнения аллогенных ТГСК при злокачественных заболеваниях у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17 (2): 28–38.
41. Webb S. Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 1994; 39 (12): 2229–2246.
42. Hui S., Kapatoes J., Fowler J., et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med. Phys.* 2005; 32 (10): 3214–3224.
43. Peñagaricano J., Chao M., Van Rhee F., et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46 (7): 929–935.
44. Travis E., Peters L., McNeill J., et al. Effect of dose-rate on total body irradiation: lethality and pathologic findings. *Radiother. Oncol.* 1985; 4 (4): 341–351.
45. Tarbell N., Amato D., Down J., et al. Fractionation and dose rate effects in mice: a model for bone marrow transplantation in man. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13 (7): 1065–1069.
46. Логинова А.А., Нечеснюк А.А., Кобызева Д.А. и др. Эволюция метода тотального облучения тела: от истории к современности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17 (3): 133–139.

47. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 12–17.
48. Hall E., Giaccia A. Clinical response of normal tissue. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.
49. Wallace W., Thomson A., Kelsey T. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (1): 117–121.
50. Dibs K., Sim A.J., Peñagaricano J.A., et al. Gonadal-sparing total body irradiation with the use of helical tomotherapy for nonmalignant indications. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2021; 26 (1): 153–158.
51. Ashizawa M., Akahoshi Y., Nakano H., et al. Updated clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation using myeloablative total body irradiation with ovarian shielding to preserve fertility. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (12): 2461–2467.
52. Bartelink I., Lalmohamed A., van Reij E., et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (11): e526–e536.
53. Sanders J., Hawley J., Levy W., et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87 (7): 3045–3052.
54. Stoep M., Bertaina A., Moes D., et al. Impact of treosulfan exposure on early and long-term clinical outcomes in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective multicenter study. *Transplant. Cell Ther.* 2022; 28 (2): 99.e1–99.e7.
55. Stoep M., Bense J., de Kloet L., et al. Effect of busulfan and treosulfan on gonadal function after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with nonmalignant diseases is not exposure-dependent. *Transplant. Cell Ther.* 2023; 29 (8): 529.e1–529.e5.
56. Rivkees S., Crawford J. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA.* 1988; 259 (14): 2123–2125.
57. Meirrow D., Biederman H., Anderson R., Wallace W.H. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53 (4): 727–739.
58. Meistrich M. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180–1186.

Gonadal Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

E.R. Sultanova, Yu.V. Skvortsova, PhD, V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Elvira R. Sultanova, elvira.sultanova@yahoo.com

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) significantly improves the prognosis of many malignant and non-malignant diseases. Pretransplant preparation (conditioning) before HSCT involves polychemotherapy and/or body irradiation. The development of HSCT complications depends on the composition of the conditioning. Early toxicity is one of the leading causes of mortality associated with transplantation, and late complications directly affect the quality of life of patients who have undergone HSCT. Endocrinopathies, including reproductive system pathology, prevail in the structure of late effects after any conditioning regimen. One of the most common types of endocrine complications is hypergonadotropic hypogonadism, potentially leading to infertility. Regular monitoring of sex hormones allows for timely administration of hormone replacement therapy, determining the reproductive 'window' as girls grow older, which, together with the procurement of reproductive material before HSCT, can improve the fertility of HSCT recipients. Myeloablative regimens, historically including busulfan/total body irradiation, have been associated with high gonadotoxicity. Less toxic pretransplant regimens are being sought. Treosulfan, an alkylator with myelosuppressive and immunosuppressive properties, is increasingly being used in conditioning. Treosulfan-containing conditioning has good survival rates and lower early toxicity than historical regimens. There are few studies on the long-term effects of treosulfan. The authors provide a comparative analysis of different conditioning regimens, reporting impairment of releasing hormones and gonadal function. They report rapid and sustained myeloablation with treosulfan, comparable to busulfan, but with greater immunosuppressive and cytotoxic effects against tumor cells. There is evidence of the absence of pronounced manifestations of early toxicity of the drug, good indicators of overall and event-free survival. However, further studies are needed to study the toxicity of the drug, develop approaches to preserving fertility before and during HSCT, taking into account the associated risks and complications for the reproductive system.

Keywords: children, allogeneic HSCT, treosulfan-containing conditioning regimen, endocrine complications, reproductive system



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

² Западно-
Казахстанский
медицинский
университет
им. Марата Оспанова

Радиологические исследования почек у детей

А.Ж. Досимов, к.м.н.^{1,2}, Г.В. Терещенко, к.м.н.¹, В.М. Делягин, д.м.н., проф.¹,
И.А. Исмаилова¹

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Досимов А.Ж., Терещенко Г.В., Делягин В.М., Исмаилова И.А. Радиологические исследования почек у детей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (49): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-49-26-32

Рассмотрены возможности методов визуализации почек у детей разного возраста с различной патологией. На основании сопоставления методик и анализа их диагностической значимости можно разработать алгоритм обследования.

Ключевые слова: дети, подростки, почки, неинвазивная визуализация

Введение

Диагноз любого заболевания во многом зависит от возможностей применяемых методов визуализации патологии. Диагностическая радиология кардинально изменила врачебную тактику. Ранее в качестве радиологического золотого стандарта в детской нефрологии рассматривались экскреторная урография и микционная цистоуретрография. Сегодня они дополняются ультразвуковыми и изотопными исследованиями, компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) [1, 2].

В детской нефрологии чаще всего радиологические исследования проводятся при инфекции мочевыводящих путей и объемных образованиях в брюшной полости. Показаниями к проведению этих исследований также являются врожденные пороки, травма, артериальная гипертензия, ряд других заболеваний внутренних органов, влияющих на функцию и морфологию мочевыводящей системы.

Методические проблемы

Хотя диагностические возможности многих интервенционных методик при ряде патологических состояний практически одинаковы, нередко их выбор у детей определяется несколько иными критериями,

чем у взрослых. Цель и задачи диагностического поиска устанавливаются клиницистом и специалистом по диагностической радиологии. Выбор методик и очередность их применения обусловлены не только потенциальным диагнозом, но и возрастом пациента. Радиологические исследования требуют строгих показаний и соответствия всем требованиям безопасности. Очень часто гонады оказываются вне зоны анатомического интереса, доза облучения сводится к минимуму. Ребенок, неадекватно реагирующий на исследование, должен быть иммобилизован вплоть до применения седации. Максимум диагностической информации необходимо получать при минимуме материальных затрат, числа исследований и дискомфорта.

Экскреторная урография

Экскреторная урография часто единственное и завершающее исследование мочевыводящей системы [3]. Экскреторная урография показана после получения ультразвуковых заключений об аномалиях почек, уrolитиазе, минимальной (без разрыва) и изолированной травме почки, недержании мочи (при подозрении на экстравезикальную эктопию мочеточника).



Рентгенологу необходимо ознакомиться с анамнезом, клинической картиной, результатами инструментальных и лабораторных исследований, убедиться в отсутствии реакций на контрастные препараты в ходе предыдущих исследований, иметь четкое представление о состоянии водно-электролитного баланса.

Противопоказаниями к экскреторной урографии являются тяжелая дегидратация и шок, а также беременность (исключать у девочек-подростков).

Гломерулярная фильтрация у новорожденного в первые три-четыре дня жизни едва достигает 20% показателей взрослого, к четвертому-пятому дню – 30%, к десятому – 50%. Визуализация почек затруднена, экскреторная урография у новорожденных до двухнедельного возраста нерациональна. У детей раннего и младшего возраста никакой подготовки не требуется. У детей более старшего возраста иногда выполняется очищение толстого кишечника.

Ионные контрастные препараты гиперосмолярны, поэтому перед выполнением экскреторной урографии перерыв в приеме жидкости не может превышать три-четыре часа. Перед исследованием необходимо корригировать любое обезвоживание. Грудное кормление необходимо завершить за три-четыре часа до исследования. Этот интервал исключает обезвоживание и в то же время гарантирует освобождение желудка. Последнее снижает риск аспирации при возможной рвоте. Современные неионные препараты обычно не вызывают рвоты, характеризуются меньшим количеством побочных эффектов, улучшают визуализацию собирательной системы. Их осмолярность ниже (600–700 мОсм/л), чем ионных. В случае попадания препарата в окружающие ткани повреждающий эффект минимален. Однако стоимость неионных препаратов в 10–20 раз выше, чем ионных. На наш взгляд, неионные препараты следует применять у детей грудного возраста, пациентов с повышенной проницаемостью сосудов, в ходе поднаркозного исследования, на фоне критических состояний (гемодинамическая и дыхательная нестабильность, шок, дегидратация), а также если ранее имели место реакции на контрастные препараты. Кроме того, эти препараты целесообразно использовать:

- ✓ при атопии;
- ✓ астме;
- ✓ выполнении ангиографии;
- ✓ аритмии;
- ✓ врожденных пороках сердца синего типа;
- ✓ наличии катетера в центральной вене;
- ✓ диабете;
- ✓ гемолитическом кризе;
- ✓ нефротическом синдроме;
- ✓ почечной недостаточности;
- ✓ кистозных почках;
- ✓ состоянии после трансплантации (стволовых клеток, почек, сердца и т.д.).

Все контрастные средства являются гипертоническими относительно крови, поэтому перед внутривенной инъекцией надо убедиться в адекватной гидратации пациента.

Единого мнения о дозе контрастного препарата нет. Исходя из собственного опыта, рекомендуем ионный препарат в дозе 2 мл/кг массы тела, но не более 4 мл/кг. Неионный контрастный препарат можно вводить в дозе 1–2 мл/кг массы тела.

Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография выявляет анатомические особенности мочевого пузыря, уретры, наличие/отсутствие везикоуретрального рефлюкса. Показаниями к ее проведению являются инфекция мочевыводящих путей, уретроэктазия или уретропиелокаликоектазия (на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ)), аноректальные мальформации, синдром «чернослива», миктурия и анурия у новорожденных, неонатальный асцит, энурез. Иногда микционная цистоуретрография выполняется как часть экскреторной урографии. В таком варианте исследование более физиологично, нет риска развития катетер-ассоциированных инфекций и раздражения мочевого пузыря. Но в этом случае можно не обнаружить минимальный рефлюкс. Особой подготовки не требуется. Перед катетеризацией следует убедиться в отсутствии внешних повреждений (гипоспадия, фимоз, баланит, спайки половых губ), которые могут затруднить выполнение исследования. У подростков катетеризацию должен проводить исследователь того же пола.

Сцинтиграфия

Сцинтиграфия с технецием ^{99m}Tc – идеальная изотопная методика для детского возраста. Общая и локальная дозы радиации низкие, а время полураспада составляет шесть часов. Скорость выведения используемого носителя изотопа (диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПУК)) определяется гломерулярной фильтрацией, не зависит от тубулярной секреции или абсорбции. ДТПУК характеризуется высокой аффинностью к коре почек. Сцинтиграфия показана в целях диагностики псевдоопухоли почки, аномалий ее положения, артериальной гипертензии, инфекции мочевыводящих путей и везикоуретрального рефлюкса. Расширение верхних мочевыводящих путей существенно затрудняет дифференциальную диагностику наличия/отсутствия обструкции [4]. Ответ на вопрос дает ренография на основе фуросемида. Фуросемид (Лазикс) назначают внутривенно в дозе 1–2 мг/кг через 30 минут после введения изотопа. Снимки делают через две, четыре, шесть, восемь, десять и 20 минут после введения фуросемида. Изучают как сцинтиграммы, так и гистограммы (активность/время).

Компьютерная томография

Компьютерная томография – высокодостоверный метод выявления патологии почек. По сравнению с экскреторной урографией КТ позволяет получить пространственное изображение почек независимо от их функции. Применение контраста повышает точность диагностики. КТ в отличие от УЗИ



не зависит от газов или костных структур, точнее передает функциональные и анатомические особенности почек. КТ часто используется в дополнение к экскреторной урографии или УЗИ, когда требуется уточнить диагноз или выявить состояние окружающих тканей, наличие метастазов.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография особенно показана при диагностике опухолей почек и надпочечников.

Ангиография

Ангиография почек абсолютно показана при подозрении на стеноз почечной артерии или внутрипочечных ветвей, при травматическом повреждении сосудистой ножки, псевдоаневризме, артериовенозной фистуле. В настоящее время ангиография дополняется интервенционной ангиографией, позволяющей транслюминально стентировать стенозы. После операции пациент должен длительно получать блокаторы ангиотензинпревращающего фермента, снижающие риск рестенозирования.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование – первый и нередко завершающий этап диагностического поиска в детской уронефрологии. Методика основана на различии импеданса здоровых и патологически измененных тканей. В настоящее время используются аппараты УЗИ, работающие в режиме КТ или МРТ и создающие трехмерное изображение. Показаниями к проведению УЗИ являются объемные образования брюшной полости, инфекция мочевых путей, высокий риск аномалий почек и опухолей, обструктивная уропатия, неонатальный асцит и анасарка, «немые почки», лейкозная или лимфоматозная инфильтрация почек, локализация почек для биопсии, контроль трансплантата, опухоли и воспалительные заболевания таза и т.д. УЗИ предоставляет достоверную информацию о структуре почки. В норме кора почки выглядит как очень нежная тонкая эхоструктура, в то время как эхогенность мозгового вещества выше. Объективизация оценки плотности паренхимы почки достигается сравнением ее плотности с плотностью печени или селезенки. У новорожденных, особенно недоношенных, за счет небольшого числа клубочков и относительно большей доли паренхимы эхогенность почки несколько выше, чем у детей более старшего возраста. В норме эхогенность почки ниже, чем эхогенность паренхимы здоровой печени (первая степень эхогенности). В случае патологии эхогенность почки приближается к эхогенности паренхимы печени (вторая степень), превышает ее (третья степень) или даже соответствует эхогенности чашечно-лоханочной системы (четвертая степень эхогенности, фиброзированная почка, как правило, «рентгенологически немая»). Стенки чашечек и лоханки состоят в основном из достаточно плотной соединительной ткани. Поэтому плотность

чашечно-лоханочной системы, по данным УЗИ, при гломерулонефритах или интерстициальных нефритах, салиурии не меняется. Все заключения о повышении плотности чашечно-лоханочной системы, к сожалению, полностью субъективны и не должны интерпретироваться клиницистами.

Дуплексная доплерография

Для определения васкуляризации почек применяется дуплексная доплерография, во многих случаях заменяющая ангиографию. Почечные артерии наилучшим образом сканируются в поперечной проекции с использованием в качестве маркеров верхней мезентеральной артерии и почечной вены. Скорость доплеровской волны и индекс резистентности определяют при подозрении на стеноз основной почечной артерии или ее ветвей. Индекс резистентности трансплантата используется для оценки его жизнеспособности: повышение индекса свидетельствует об отторжении.

Клинические аспекты

Варианты изображения здоровой почки

Фетальная дольчатость почки считается ее возрастной особенностью. Почка – дольчатый орган, состоящий из семи передних и семи задних сегментов (долей), разделенных тонкими перегородками соединительной ткани. Иногда фиброзный тяж, ограничивающий передние и задние доли, визуализируется как внутрипочечная перегородка. В местах соприкосновения долей на поверхности почки возникает небольшое вдавление, что придает почке плода и новорожденного фестончатый вид. Наблюдая подобную картину, врач может заподозрить рубцевание почки при хроническом атрофическом пиелонефрите. Но в противоположность пиелонефритным рубцам точки естественного втяжения проецируются в пространство между чашечками, а не на чашечки, общие размеры почки не изменены, сами чашечки не деформированы.

При экскреторной урографии *аберрантный сосочек пирамидки* проецируется в просвет чашечки или лоханки. В этом случае сосочек пирамидки выглядит как круглый или овальный дефект наполнения. Но при многоосевом просвечивании, а также по результатам УЗИ он хорошо дифференцируется от опухоли, камня, тромба, некроза верхушки пирамидки, кистозного пиелита.

Псевдоопухоли почки

Хорошо известным симулятором опухоли почки является *гипертрофия столбиков Бертини*. В норме столбик (септа) Бертини представляет собой кортикальную ткань между пирамидками почки. При локальной гипертрофии столбик Бертини вдаётся в собирательную систему, обычно между чашечками верхней и средней третей почки. При экскреторной урографии плотность гипертрофированного столбика Бертини выше плотности мозгового вещества почки и соответствует плотности коркового слоя.



Компенсаторная гипертрофия здоровой почки развивается у пациентов с односторонним поражением противоположной почки. Это наблюдается при нефрэктомии, агенезии, гипоплазии. Компенсаторная гипертрофия не должна восприниматься как неоплазия. Иногда при уменьшенной почке противоположная здоровая почка воспринимается исследователем как увеличенная, что приводит к абсолютно необоснованному длительному и утомительному диагностическому поиску. Причина ошибки – субъективизация, нежелание исследователя пользоваться объективными показателями (номограммами).

Воспалительная псевдоопухоль почки (инфекционная нефруния) выглядит как внутрипочечная масса, нарушающая или деформирующая чашечно-лоханочную систему. В начальном периоде формирования очаг воспаления, по данным УЗИ, может быть гипохогенным или смешанной эхогенности, впоследствии – гиперэхогенным. Почка увеличивается в размерах, стирается граница между корковым и мозговым веществом, общая эхогенность увеличивается. Экскреторная урография наряду с увеличением почки демонстрирует слабое заполнение чашечек и лоханки. Воспалительная (инфекционная) псевдоопухоль наблюдается при флегмоне почки, карбункуле, ксантогранулематозном пиелонефрите, остром пиелонефрите, крайне редко при одностороннем гломерулонефрите. Диагноз проясняют общая интоксикация, лихорадка, боль в пояснице, мочевого синдром. При необходимости выполняется КТ или МРТ.

Врожденные аномалии почек

Двусторонняя агенезия почек встречается редко. Аномалия чаще регистрируется у плода мужского пола, обычно мертворожденного. Длительность жизни новорожденного с такой патологией не превышает нескольких дней. В подавляющем большинстве случаев отмечается маловодие. У плода с отсутствующими почками обнаруживаются характерные признаки синдрома Поттера (большие низко расположенные ушные раковины с дефицитом хряща, гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, гипоплазия легкого, нередко с пневмотораксом и пневмомедиастинумом). Почечные артерии отсутствуют. Мочеточники могут отсутствовать, Льютодиев треугольник не выражен, мочевого пузырь и мочеиспускательный канал гипоплазированы. Часты пороки гениталий и желудочно-кишечного тракта. Анурия у новорожденного служит показанием к немедленному радиологическому исследованию. По данным УЗИ, ткань почек не обнаруживается, почечные артерии не выявляются. При сцинтиграфии не обнаруживается функционирующая почечная паренхима. По результатам ультразвуковой аортографии, почечные артерии не визуализируются. Условием успешной реализации последней методики и получения достоверных результатов является достаточное заполнение аорты контрастом. Двусторонняя агенезия почек несовместима с жизнью.

Односторонняя агенезия почки встречается достаточно часто (1:500–1:1000 живорожденных). Почечная артерия отсутствует, но надпочечник сохранен, а у новорожденных может быть гипертрофирован. Увеличенный надпочечник иногда ошибочно принимают за почку. Ипсилатеральный мочеточник и соответствующая сторона Льютодиева треугольника отсутствуют. Единственная противоположная почка развивается нормально, компенсаторно гипертрофируется. Ребенок растет и развивается нормально, хотя возможны сопутствующие аномалии половых органов. Односторонняя агенезия почки выявляется, как правило, случайно. Однако заболевание единственной почки (рефлюкс, пиелонефрит, нефрит, травма, камни) крайне опасно. Следует отметить, что камни в единственной почке формируются чаще, чем у детей с обеими почками. Односторонняя агенезия хорошо выявляется при всех вариантах радиологических исследований. В случае левосторонней агенезии селезеночный изгиб толстой кишки занимает почечное ложе.

Гипоплазия почки – частое состояние, протекающее с уменьшением размеров почки.

Простая гипоплазия – врожденное уменьшение почки без признаков дисплазии (данное утверждение не разделяется многими авторами). Число долек почки уменьшено, что, по данным радиологических исследований, проявляется уменьшением числа чашечек. Гипопластичная почка может быть эктопичной или мальротированной и предрасположена к рецидивирующей инфекции.

Сегментарная гипоплазия – частичная односторонняя гипоплазия почки. Ее сочетание с артериальной гипертензией известно как синдром Аска – Упмарка. Почка уменьшена в размерах, основная почечная артерия сужена, число чашечек уменьшено. На контуре почки видно втяжение, паренхима в этом месте истончена, от лоханки вглубь почки по направлению к поверхностному втяжению тянется отросток. Отличить на основании данных радиологических исследований частичную гипоплазию почки от пиелонефритического рубцевания невозможно.

Олигонефроническая гипоплазия – редкая форма двусторонней гипоплазии с очень маленькими почками с одной-двумя чашечками. Число нефронов резко уменьшено, они расширены и гипертрофированы. В ранней фазе почечной недостаточности, по данным экскреторной урографии, визуализируется неразвитая собирательная система.

Дисплазия почек характеризуется дезорганизацией паренхимы с нарушением развития и незрелостью нефронов и канальцев. Гистологическая картина нормальна для плода, но атипична для зрелого новорожденного. Дисплазия может поражать всю почку или ее часть. Дисплазия почки неизменно сочетается с аномалиями мочеточника или нижних мочевыводящих путей. Радиологические исследования позволяют не только различить гипоплазию и дисплазию, но и выявить сопутствующие пороки.



Эктопия почки – атипичное положение почки без ее смещения на противоположную сторону или слияния с другой почкой. Эктопия почки может сочетаться с полирией (дополнительными почками). Последнее является частью так называемого реномаммарного синдрома: почки располагаются по маммарной (среднеключичной) линии. Гипертелоризм сосков сочетается с латерально расположенными

почками, дополнительные соски – с дополнительными почками. При эктопии почка крайне редко смещается вверх, в грудную полость. Обычно при эктопии она располагается в поясничной области, подвздошной, в тазу, пресакральном пространстве. Длина мочеточника соответствует расстоянию от фактического положения почки до мочевого пузыря. Это кардинальное отличие отптоза почки, когда длина мочеточника соответствует расстоянию от гипотетического поясничного положения почки до мочевого пузыря. Поперечная эктопия – расположение почки на противоположной стороне брюшной полости. Такая почка располагается ниже аутохтонной, обычно они сливаются, образуя подковообразную почку, L-образную и т.д.

Врожденный мегакаликоз – необструктивное расширение чашечек, сочетающееся с гипоплазией пирамидок. Последнее является радиологическим отличием врожденного мегакаликоза от обструктивного гидронефроза. Пирамидки хорошо дифференцируются, кортико-медулярная граница визуализируется, толщина коры почки не изменена. Мозговой слой почки несколько истончен. Сосочки пирамидок плоские. Почки больше возрастных размеров, сохраняется плодная дольчатость. Число чашечек увеличено, чашечки полигональные. По данным экскреторной урографии, нефрографическая фаза выражена, но мочеточники и мочевой пузырь контрастируются позже, так как контраст задерживается в расширенных чашечках. Врожденный мегакаликоз относительно благоприятное состояние, функции почек не нарушаются, может отмечаться некоторое ограничение их концентрационной способности, склонность к уролитиазу или гематурии. В отсутствие инфекции, мочекаменной болезни, гематурии лечения не требуется. Картина глубокого расщепления чашечно-лоханочной системы представлена на рис. 1, тотальной гидронефротической трансформации почки – на рис. 2.

Кистозная болезнь почек часто сочетается с кистами других органов. Существует несколько классификаций кистозной болезни:

- поликистоз почек и печени детского типа (тип I по Поттеру, а/р): новорожденных, инфантильный, ювенильный (эктазия почечных канальцев с гепатофиброзом);
- поликистоз почек и печени взрослого типа (тип III по Поттеру, а/д);
- мультикистозная дисплазия почек (тип II по Поттеру);
- фокальная и сегментарная дисплазия;
- кистозная дисплазия в сочетании с обструкцией нижних мочевыводящих путей (тип IV по Поттеру);
- кортикальные кисты (простые кисты, мультилокулярные кисты, гломерулокистоз);
- синдромы, ассоциированные с кистозной болезнью (синдромы Цельвегера, Конради, Меккеля, Тернера, туберозный склероз, болезнь Гиппеля – Линдау, многие трисомии);

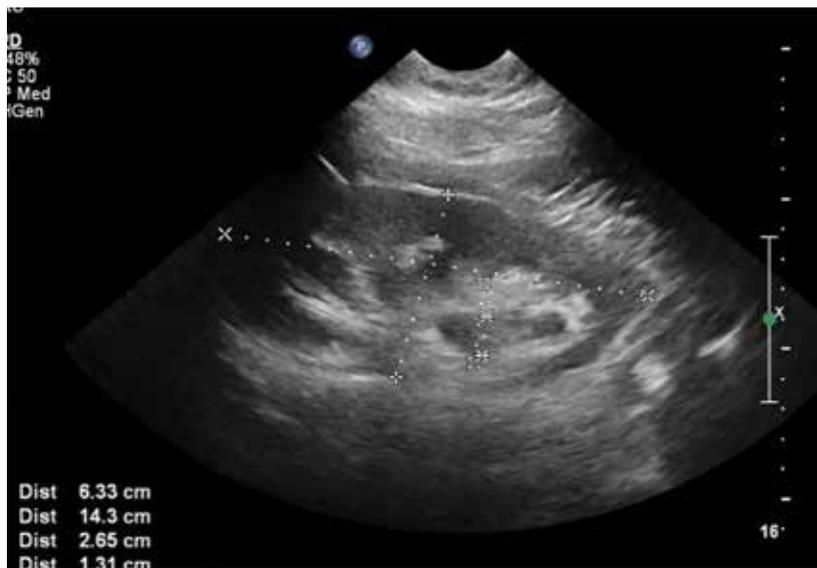


Рис. 1. Глубокое расщепление чашечно-лоханочной системы. Уролитиаз. Расширение собирательной системы и ее деформация как следствие рецидивирующих обструкций мочеточника и инфекции

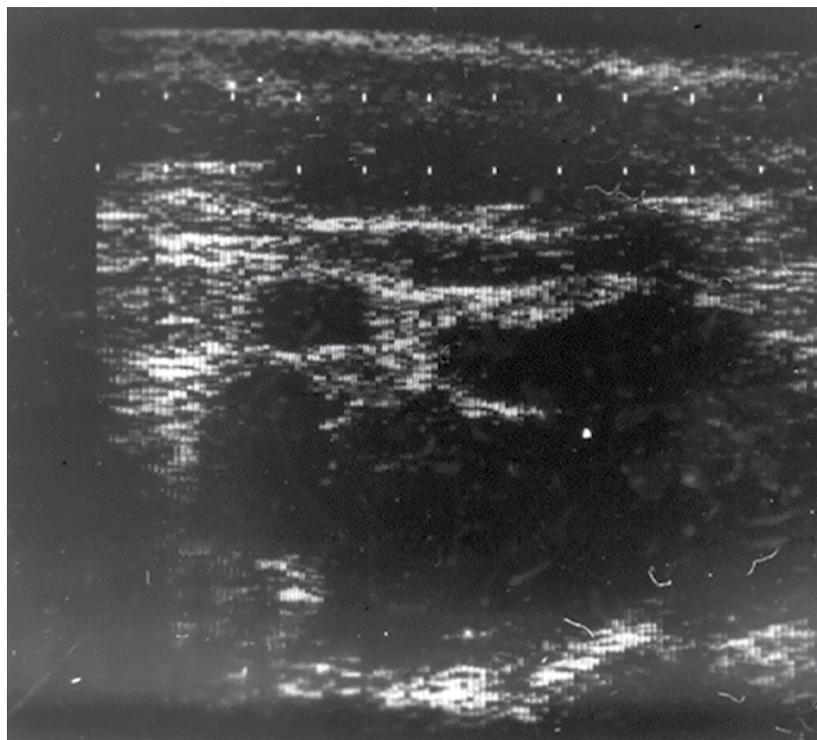


Рис. 2. Тотальная гидронефротическая трансформация почки



- тубулярная эктазия;
- ювенильный нефронофтиз;
- солитарные кисты;
- парапальвикальные кисты;
- псевдокисты (посттравматические, туберкулезные, неопластические, эхинококковые).

Приобретенные состояния

Этот термин достаточно условный. Его применяют, когда речь идет о патологии почек. Даже в явно приобретенных состояниях (пиелонефрит, постстрептококковый нефрит) велика роль генетической составляющей.

Острый пиелонефрит у детей, особенно младшего возраста, может протекать с неспецифическими симптомами (лихорадка, общее недомогание, боль в животе). Детей с пиелонефритом обычно обследуют после купирования воспаления. Если радиологическое исследование направлено на исключение абсцесса, методом выбора является УЗИ. На ранних этапах острого пиелонефрита регистрируются увеличение размеров почки и снижение ее эхогенности. У некоторых детей повышается эхогенность и стираются границы между корковым и мозговым веществом почки. Экскреторная урограмма при первичном пиелонефрите не изменена. Функция почек достоверно выявляется при использовании радионуклидных методов. При хроническом пиелонефрите определяются повышение плотности почек, истончение паренхимы, наличие втяжений. Абсцесс почки и перинефральный абсцесс хорошо выявляются эхографически. Неконтрастная доплерография позволяет с высокой степенью достоверности оценить состояние сосудов почки при острых и хронических процессах [5].

При нефротическом синдроме почка существенно увеличивается в размерах, приобретает округлую форму.

Нефрокальциноз нечасто встречается у детей, определяется как отложение кальция в паренхиме почек. Депозиты кальция находят в канальцах, эпителии канальцев или в интерстициальной ткани. Причин развития нефрокальциноза несколько [6]:

- идиопатические;
- гиперкальциурия, гиперкальциемия (аминоацидурия, синдром Бартера, гиперпаратиреозидизм, гипervитаминоз D, гиперурикемия, применение диуретиков, длительная иммобилизация, полное парентеральное питание, идиопатическая гиперкальциемия (синдром Вильямса), синдром Кушинга, оксалоз, остеопороз, несовершенный остеогенез, саркоидоз, тубулярный ацидоз, цистинурия);
- некроз коры почек;
- некроз сосочка пирамидки;
- врожденный нефрит;
- хронический пиелонефрит;
- туберкулез;
- губчатая почка;
- отравление тяжелыми металлами;
- проживание в высокогорье;
- опухоль Вильямса.

Одна из самых частых причин нефрокальциноза – длительная терапия мочегонными средствами на фоне бронхолегочной дисплазии или врожденных пороков сердца. На обзорной рентгенограмме кальцинаты визуализируются как вкрапления, часто сгруппированные, обычно двухсторонние, в паренхиме почки. УЗИ значительно более чувствительно в диагностике нефрокальциноза. Нефрокальциноз нередко сочетается с уролитиазом.

Уролитиаз – отложение кальция в собирательной системе почки и дистальных отделах мочевыводящего тракта. В современных условиях самой частой причиной уролитиаза является хроническая инфекция, вызванная бактериями рода *Proteus*. Другими причинами являются хронические воспалительные заболевания толстого кишечника и метаболические нарушения. УЗИ недостаточно информативно для выявления кальцинатов в мочеточнике, поэтому предпочтение отдают экскреторной урографии.

Нефробластома, опухоль Вильямса – эмбриональная опухоль, состоящая из эпителиальных, бластных и стромальных элементов. Часто (75%) встречается у детей в возрасте от года до пяти лет. На ее долю в структуре опухолей почек в этом возрасте приходится 97%. В подавляющем большинстве случаев неоплазма обнаруживается спорадически, но в 1% случаев носит семейный характер. В 5% случаев опухоль поражает обе почки, а у 15% больных сочетается с хромосомной патологией, церебральным гигантизмом, гемигипертрофией, спорадической несемейной аниридией, синдромом Видемана – Беквита, гамартомами, нейрофиброматозом и другими аномалиями. Опухоль длительное время растет бессимптомно, хотя описаны случаи острой манифестации опухоли после минимальных травм.

При экскреторной урографии у детей с нефробластомой отмечаются нарушение формы, размеров и расположения почек, изменение чашечно-лоханочной системы и мочеточников. Исключение составляет так называемая «немая почка». Феномен свидетельствует либо о поражении средних сегментов почки со сдавлением мочеточника или почечной вены, либо о прорастании сосудистой ножки внеорганической забрюшинной нефробластомой. Эти случаи снижают значимость экскреторной урографии в дифференциальной диагностике нефробластомы.

УЗИ и КТ позволяют более точно определить анатомо-топографические и в какой-то степени морфологические характеристики нефробластомы [7]. Опухоль выглядит как солитарная масса преимущественно неправильной формы (95,2%) с преобладанием гиподенсивных очагов. Кальцинаты обнаруживаются редко. В области опухолевого узла контур почки выпуклый, нередко выявляется экзофитная зона с фрагментарно выраженной капсулой. При внутривенном контрастном усилении во всех случаях неомогенность усиливается. Фокальные участки пониженной плотности ограничиваются более резко выраженной линией



демаркации, отделяющей опухоль от нормальной резидуальной почечной ткани. Бугристость контуров почки свидетельствует о выходе опухоли за пределы органа. Но четкость контуров говорит в пользу сохранности капсулы, что в отсутствие метастазов указывает на вторую стадию заболевания. Третья и четвертая стадии опухолевого процесса проявляются нечеткостью контуров почки, бугристостью, то есть прорастанием собственной капсулы. Наряду с этим возможны инфильтрация околопочечной клетчатки в виде ее уплотнения, прорастание в прилежащие органы (надпочечники, поджелудочную железу, селезенку, печень, диафрагму, стенку кишки). Редко поражается нижняя полая вена (прорастание и метастатический тромбоз), что клинически проявляется выраженной гематурией и отеками ног.

Наиболее часто при нефробластоме поражаются регионарные лимфатические узлы. Точность экскреторной урографии в диагностике нефробластомы составляет 79,6%, что уступает точности УЗИ (89,9%), КТ (91,9%) и тем более ангиографии (97,6%). Экскреторная рентгенография наряду с УЗИ может использоваться как скрининг-метод [8].

Травма почки – самое частое последствие тупой травмы живота. Выделяют минимальную травму почки (контузия почки без разрыва капсулы

или повреждения чашечно-лоханочной системы, 25% всех травм почки), большую травму (нарушение капсулы или нарушение чашечно-лоханочной системы, 50% всех травм почки), критическую травму (фрагментация почки, отрыв почки от сосудистой ножки или тромбоз сосудов, 25% травм почки). Результаты обзорной рентгенограммы неспецифичны. Могут обнаруживаться ступенчатость тени *m. Psoas*, переломы костей таза и другие сопутствующие травмы. Эхография более информативна, регистрируются нарушение архитектоники почки, жидкость в брюшной полости. Разрыв почки выглядит как неправильный дефект низкой эхогенности. Эхогенность свежей гематомы может быть ниже эхогенности паренхимы почки. Подкапсулярные гематомы, лентовидные или овальные, изменяют контур почки.

Заключение

Радиологические исследования почек требуют оптимального выбора методик, нередко их комплексного использования, а также участия клинициста и радиолога-диагноста. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Гранты, благодарности – неприменимо.

Литература

1. Bradley J., Smith K. (Eds.) Diagnostic tests in nephrology. 1st ed. 1999.
2. Barrios S., Lopez I., Tey R., et al. Performance of diagnostic and interventional nephrology in Spain. *Nefrologia*. 2018; 38 (5): 459–462.
3. Dyer R., Chen M., Zagoria R. Intravenous urography: technique and interpretation. *Radiographics*. 2001; 21 (4): 799–821.
4. Hama I., Garbs A., Bonkano D., et al. Interest of renal scintigraphy with captopril in the diagnosis of renovascular arterial hypertension. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2023; 11 (7): 1373–1378.
5. Fleig S., Magnuska Z., Koczera P., et al. Advanced ultrasound methods to improve chronic kidney disease diagnosis. *NPJ Imaging*. 2024; 2: 22.
6. Woo H., Lee H., Choi Y., et al. Clinical outcomes of nephrocalcinosis in preschool-age children: association between nephrocalcinosis improvement and long-term kidney function. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1214704.
7. Guerhazi A. Imaging of kidney cancer. 2005.
8. Leslie S., Sajjad H., Murphy P. Wilms tumor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024: 28723033.

Radiological Examinations of Kidneys in Children

A.Zh. Dosimov, PhD^{1,2}, G.V. Tereshchenko, PhD¹, V.M. Delyagin, PhD, Prof.¹, I.A. Ismailova¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

² Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

A critical review of the capabilities of various methods of visualizing the kidneys in children of different ages with various pathologies is presented. Comparison of methods and discussion of their diagnostic significance allows us to formulate proposals for organizing the examination.

Keywords: children, adolescents, kidneys, non-invasive imaging



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:

frmcongress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»



Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания

Лечебное питание является важной составляющей ведения детей с орфанными заболеваниями и онкологической патологией в период лечения и реабилитации. Опыту применения отечественного энтерального питания у детей со злокачественными новообразованиями, спинально-мышечной атрофией и муковисцидозом было посвящено выступление руководителя Центра паллиативной медицинской помощи (ПМП) детям, главного внештатного специалиста по ПМП детям Департамента здравоохранения Тюменской области Елены Павловны ТРОПИНОЙ.

Нарушение пищевого статуса при орфанных заболеваниях обусловлены алиментарным дефицитом за счет изменения пищевого поведения, метаболическими нарушениями, характерными для данных заболеваний, возможными побочными эффектами от терапии, что снижает качество жизни пациентов, повышает летальность. Метаболические нарушения затрагивают все звенья белкового, жирового и углеводного обмена. Происходит потеря массы тела, истощение соматических и висцеральных пулов белка, повреждение ферментативных и структурных функций. Дефицит белка нарушает гуморальный и клеточный иммунитет, что снижает эффективность лечения, повышает риски инфекционных и трофических осложнений.

Системная воспалительная реакция, развивающаяся при многих видах злокачественных опухолей, приводит к потере аппетита, снижению массы тела и может способствовать прогрессированию заболевания. Опухолевая интоксикация, осложнения лучевой и химиотерапии, стероидной терапии в виде поражения органов пищеварения (мукозит, гастрит, энтероколит, панкреатит, токсический гепатит и т.д.), инфекционных осложнений, нарушений пищевого восприятия и поведения,

психологических проблем (стресс, тревога, депрессия), расстройств желудочно-кишечного тракта (боль, тошнота, рвота, диарея, метеоризм и проч.) способствуют формированию нутритивной недостаточности и требуют максимально раннего начала адекватной нутритивной поддержки.

У пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) наблюдаются различной степени выраженности атрофия мышечной ткани с преимущественным вовлечением проксимальных групп мышц и поражение нижних конечностей, часто развиваются метаболические нарушения, такие как метаболический ацидоз, интоксикация, нарушение обмена жирных кислот, гиперлипидемия, гипер- или гипогликемия, мышечная митохондриальная дисфункция, метаболизм глюкозы, потеря веса или ожирение.

Факторами, способствующими развитию хронической недостаточности питания у больных муковисцидозом (МВ), служат экзокринная недостаточность поджелудочной железы, мальдигестия жиров, белков, бета-каротина, полиненасыщенных жирных кислот и других важных нутриентов, а также увеличенная частота дыхания, кашель, большая нагрузка на дыхательную мускулатуру и, как следствие, повышенные

энерготраты. Факторы риска поражения печени при МВ – панкреатическая недостаточность, «тяжелая» мутация, мужской пол, меконияльный илеус в анамнезе и ранний возраст при установлении диагноза. В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ, поэтому диетотерапия у них должна быть направлена не только на купирование белково-энергетической недостаточности (БЭН), но и на улучшение функционального состояния печени.

Таким образом, при диетотерапии больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), СМА и МВ необходимо использовать лечебное энтеральное питание с клинически доказанной эффективностью в отношении оптимизации белкового метаболизма и снижения интоксикации для повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов. К такому лечебному энтеральному питанию относится специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный, содержащий все необходимые основные питательные вещества – качественные полноценные биологически ценные



III Межрегиональная научно-практическая конференция «Нутритивные технологии в педиатрии»

белки, полезные жиры, сложные и простые углеводы, витамины, минералы, пищевые волокна, биологически активные вещества для оптимизации метаболизма, снижения БЭН, интоксикации и улучшения общего состояния больных. В исследовании оценивали переносимость и клиническую эффективность отечественного специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный у детей старше двух лет с ЗНО, СМА и МВ. Показано, что все дети с ЗНО, СМА и МВ положительно отнеслись к приему специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный и высоко оценили его органолептические свойства: вкус и запах на «отлично» и «хорошо». Отказа от приема продукта не было на протяжении всего периода исследования. Все больные выразили готовность принимать Коктейль белковый детоксикационный в дальнейшем.

На фоне использования специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный у всех пациентов отмечалось улучшение общего самочувствия.

Поскольку состояние больных ЗНО было тяжелым, их описание было представлено в виде серии клинических случаев. Представляем один из них.

Клинический случай 1. Пациент Ю., 13 лет, диагноз десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли желудка (АМККО) IRS 1, группа высокого риска, включен в группу применения коктейля. Состояние после удаления опухоли желудка от 16 декабря 2019 г. Системный рецидив в феврале 2021 г. Мегастатическое поражение печени, легких, диафрагмы, селезенки, брюшной полости, забрюшинного

пространства, малого таза, подвздошного и парааортального пространства слева, канцероматоз брюшины. Биопсия опухоли от 24 августа 2021 г. Специализированное лечение по протоколу WS-2009 (девять курсов). Торакотомия справа, удаление очагов правого и левого гемоторакса от 16 марта 2022 г. Противорецидивная терапия по схеме Virtem (13 курсов). Прогрессирование заболевания. Состояние после двух курсов полихимиотерапии. Дальнейшее прогрессирование (новый очаг в печени). Состояние после второго курса четвертой линии химиотерапии, продолженный рост очагов в легких, c12 NОMО стадия 1А, клиническая группа IV. Пациент получал дополнительное энтеральное питание – специализированный пищевой продукт Коктейль белковый детоксикационный в течение 30 дней. На фоне приема лечебного коктейля уровень альбумина в крови возрос на 16,6%, а уровень общего белка остался прежним. После 30 дней приема лечебного коктейля уровень маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) снизился на 57%. У пациента улучшился аппетит, прибавка массы тела за 30 дней составила 800 г, что весьма существенно при раке желудка. Улучшилось пищеварение, снизилась частота нарушений стула. Ребенок имел возможность посещать школу. В настоящее время переведен на домашнее обучение. Прием лечебного продукта Коктейль белковый детоксикационный продолжен.

Все больные ЗНО положительно отреагировали на применение энтерального питания – специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный в составе комплексной терапии. У всех пациентов, по данным анкетирования и анализов крови, улучшились показатели СРБ, альбумина и появилась энергия, у большей части повысилась

физическая активность, аппетит, в общем анализе крови отмечалось повышение уровней эритроцитов, гематокрита, гемоглобина. Некоторые жалобы и показатели остались без изменений, что является результатом тяжелого, прогрессирующего характера болезни.

У больных СМА, участвовавших в исследовании, на момент его начала состояние было средней тяжести. Исключение составил один пациент, состояние которого осложнялось персистирующей инфекцией неясной этиологии, что было подтверждено результатами клинического анализа крови: превышение нормы уровня СОЭ в десять раз.

До начала применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный, по результатам проведенного анкетирования, у больных выявлялись жалобы на потерю веса, быструю утомляемость, общую слабость, снижение физической активности, нарушение сна, уменьшение аппетита, дискомфорт в животе, метеоризм, расстройство стула (диарея/запор), спастические боли, тошноту, рвоту.

После применения специализированного лечебного энтерального продукта Коктейль белковый детоксикационный в составе комплексной терапии в течение 30 дней отмечались купирование потери массы тела, снижение повышенной утомляемости, повышение физической активности, уменьшение общей слабости, улучшение сна и аппетита, купирование дискомфортных ощущений в животе, снижение расстройств стула (диарея/запор), уменьшение и устранение эпизодов спастической боли, уменьшение и устранение тошноты и рвоты, повышение энергии, улучшение моторных функций.

Исследование концентрации общего белка и альбумина в крови больных СМА показало повышение уровня белка до 7,4%



III Межрегиональная научно-практическая конференция «Нутритивные технологии в педиатрии»

на 14-й день приема лечебного питания и до 13,7% на 30-й день приема лечебного питания. Уровень альбумина является одним из ключевых предикторов нутритивной поддержки. У всех детей отмечался рост показателей уровня альбумина в крови после 14 дней приема лечебного питания от 2,4 до 153,7%. После 30 дней приема уровень альбумина в крови почти у всех детей (за исключением одного ребенка) возрос с 2,5 до 213,2%.

Учитывая изложенное, можно утверждать, что применение Коктейля белкового детоксикационного приводит к купированию БЭН у больных СМА, улучшению белкового обмена и повышению уровня белка и альбумина в крови. Это объясняется наличием в составе Коктейля детоксикационного не только биологически ценного белка, но и биологически активных компонентов, повышающих усвоение белка в организме больных: органических кислот, фруктозы, глюкозы, пищевых волокон, пребиотиков, витаминов, минералов.

Исследование показало, что применение лечебного энтерального продукта улучшает показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов. Показатели лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов при приеме лечебного коктейля находились в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии токсического действия и развития аллергических реакций. Коктейль белковый детоксикационный оказывал влияние на выраженность воспалительного процесса и состояние иммунитета у больных СМА, снижая уровни СРБ и СОЭ. Маркер интоксикации ИЛСОЭ также снижался до 46,7% после 14 дней и до 65,2% после 30 дней применения лечебного питания.

У 100% больных СМА с уровнем глюкозы в крови выше референсных значений в начале исследования отмечалось снижение этого

уровня до 38% после 14 дней и до 36,1% после 30 дней применения лечебного питания. Применение лечебного коктейля детоксикационного обеспечило повышение уровня общего холестерина в крови до 22,9% после 14 дней его применения и до 19,9% – после 30 дней.

Анализ влияния рациона с включением продукта Коктейля белкового детоксикационного на общехимические показатели, характеризующие метаболические процессы в организме больных СМА, показал, что применение лечебного энтерального питания положительно влияет не только на уровень общего билирубина в крови, но и на концентрацию в крови важнейших ферментов антитоксической защиты печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Так, у 100% больных с изначально повышенными уровнями АЛТ и АСТ в крови после приема лечебного коктейля в течение 30 дней уровень АЛТ снизился до 63,3% у 75% больных, а у 25% пациентов повышение купировалось и было незначительным – до 2,1%, тогда как уровень АСТ снизился после применения лечебного коктейля в течение 30 дней у 100% таких больных до 63,4%.

При анализе уровня креатинина до начала исследования было выявлено, что у всех больных СМА этот показатель находился на минимальном уровне и ниже, что говорило о снижении мышечной массы и атрофии мышц. Применение лечебного коктейля позволило значительно уменьшить снижение этого показателя и повысить его до нормальных значений. Таким образом, применение лечебного Коктейля белкового детоксикационного обеспечило повышение мышечной массы больных СМА, что хорошо коррелирует с повышением энергии и физической активности, улучшением моторных функций у детей и максимальной врачебной оценкой

эффективности лечения с использованием лечебного продукта.

Кальций – один из самых важных минералов для детей с СМА. Он необходим для сокращения скелетных мышц и сердца, для передачи нервного импульса, а также для нормальной свертываемости крови, построения каркаса костей и зубов. У 100% больных СМА с уровнем кальция ниже нормы в начале исследования на фоне приема лечебного коктейля отмечался рост уровня кальция в крови: через 14 дней – до 20,9%, после приема в течение 30 дней – до 43,5% по сравнению с уровнем в начале исследования.

Дети с СМА, включенные в клиническое исследование, высоко оценили органолептические свойства специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный. В анкетах практически всех пациентов основной группы отмечены приятный вкус, аромат и цвет с оценкой 4–5 баллов по пятибалльной шкале. Учитывая категорию «дети», данный показатель считаем важным и существенным для практического здравоохранения. Ребенка, которому не понравится продукт, практически невозможно заставить принимать его, что отразится на эффективности лечения. Все пациенты без исключения выразили желание продолжить прием продукта и в дальнейшем. Случаев проявления непереносимости и аллергических реакций не зафиксировано.

У больных с МВ также была выявлена БЭН.

Клинический случай 2. Больной П., 8 лет. Муковисцидоз (генотип Fdel508/Fdel508), смешанная форма. Дата постановки диагноза 7 декабря 2015 г. Хроническая стафилококковая инфекция. ДН 0–I. Потовая проба положительная – 127 ммоль/л. С четырех месяцев принимает глицин. Мекониального илеуса не было. Анамнез заболевания: с четырех

ЛЕОВИТ

ЛЕЧЕБНОЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

для купирования
белково-энергетической
недостаточности, снижения
симптомов интоксикации и
повышения качества жизни



Коктейли белковые восстановление и реабилитация



- При острых и хронических заболеваниях
- При спинальной мышечной атрофии
- В период лечения и реабилитации



- При онкологических заболеваниях
- При паллиативных состояниях



Кисели лечебное профилактическое питание

- Безопасная дозировка функциональных ингредиентов
- Жидкая форма – идеальна для усвоения полезных компонентов
- Лечебные травы и натуральные ингредиенты



Батончики полезный перекус

- Государственный стандарт качества
- Только натуральные и полезные компоненты
- Источник витаминов и микроэлементов



LEOVIT.RU

Продукция прошла государственную регистрацию (СГР).

на правах рекламы



III Межрегиональная научно-практическая конференция «Нутритивные технологии в педиатрии»

месяцев отказ от груди, прикорма, в шесть месяцев лечение в АРО, детском отделении ОКБ с обезвоживанием, БЭН. Заподозрен МВ, назначена терапия, 3 декабря 2015 г. – ПЦР на диагностику МВ. С июля 2022 г. получает таргетную терапию. Принимал лечебный коктейль в течение 30 дней. Отказов от приема не было. Аллергических реакций и побочных эффектов не выявлено. После 30 дней применения специализированного лечебного Коктейля белкового детоксикационного наблюдалось улучшение белково-энергетического состояния больного. Так, уровень общего белка в крови увеличился на 9,8%, альбумина – на 18,7%, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – индикатора аминокислотного резерва организма – на 23,5%. К концу курса лечебного питания прибавка массы тела у больного П. составила 700 г. У ребенка после курса лечебного питания уровень креатинина повысился на 15,3%, что говорит о повышении мышечной массы, и снизился уровень глюкозы в крови на 4,4%, что свидетельствует об улучшении углеводного обмена. Кроме того, к концу исследования уменьшилось воспаление, уровень СРБ снизился в 15 раз. По данным анкетирования, у ребенка возросла физическая активность. Ни одного эпизода интеркуррентного заболевания не зарегистрировано.

Клинический случай 3. Больной Г., 16 лет. МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Дата постановки диагноза – 5 ноября 2007 г. Хронический высев MSSA, *Pseudomonas aeruginosa*, тип генной мутации delF508/W1310X. Неонатальный скрининг положительный. Потовая проба положительная (более 70 ммоль/л). Был меконияльный илеус. После рождения находился на лечении в отделении патологии новорожденных, где заподозрили МВ, который был подтвержден

результатами ДНК-диагностики. Регулярно наблюдается в РДКБ г. Москвы. С июня 2022 г. получает таргетную терапию. Принимал специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль в течение 30 дней. Отказов от приема не было. Аллергических реакций и побочных эффектов не выявлено. После 30 дней применения лечебного коктейля уровень общего белка в крови повысился на 7,3%, альбумина – на 15,6%, уровень ГГТП улучшился на 12%, улучшились маркеры интоксикации. К концу курса лечебного питания прибавка массы тела у больного П. составила 1,5 кг. По данным анкетирования, у ребенка возросла физическая активность. Ни одного эпизода интеркуррентного заболевания не зарегистрировано, улучшилась дыхательная функция. Таким образом, у больных МВ после 30-дневного курса приема продукта лечебного питания Коктейль белковый детоксикационный повысился уровень общего белка и альбумина в крови, улучшились показатели маркеров интоксикации и воспаления, больные набрали массу тела, в том числе мышечную массу, на что указывают уровень креатинина в крови и повышение физической активности. Все это значительно улучшило показатели физического развития детей, при этом недостаточность питания была полностью устранена. У детей не зафиксировано ни одного эпизода интеркуррентного заболевания, хотя дети относятся к группе часто болеющих острыми респираторными заболеваниями на фоне основного орфанного заболевания (МВ), сопровождающегося выраженными дыхательными расстройствами. Врачом отмечалась также значительная эффективность лечения с применением лечебного коктейля.

Проведенное открытое неконтролируемое проспективное исследование с однозначными результатами показало высокую клиническую эффективность и безопасность применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный у пациентов с орфанными заболеваниями: 100% больных высоко оценили вкусовые качества продукта, отказов от продукта не было (а при использовании зарубежного энтерального питания, как показывает наш опыт, отказы детей встречаются часто). Нежелательных, аллергических и побочных явлений за время наблюдения не отмечалось. У всех пациентов наблюдались положительная динамика нутритивного статуса, повышение уровня общего белка и альбумина в крови, улучшение аппетита, нормализация массы тела, купирование дискомфорта в животе и нормализация стула, снижение маркеров интоксикации и воспаления, улучшение качества жизни, повышение выносливости, физической активности и улучшение психоэмоционального фона. Важно отметить, что отечественное лечебное питание – специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания Коктейль белковый детоксикационный (ООО «ЛЕОВИТ нутрио») оказался не только более эффективным, но и более экономически целесообразным, что подтверждает расчет стоимости отечественного и зарубежного питания на 30-дневный курс. Полученные нами результаты хорошо коррелируют с результатами исследования клинической эффективности, безопасности и экономических преимуществ применения Коктейля белкового детоксикационного¹. *

¹ Лоскутова Е.Е., Курашов М.М., Радыш И.В. и др. Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания. Медицинский совет. 2023; 22: 102–109.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

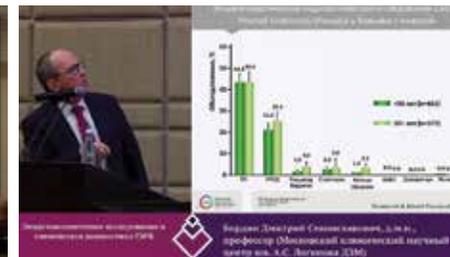


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>