

Наблюдение за пациентами с гемобластозами после окончания противоопухолевой терапии

А.Е. Руднева, Е.Е. Ильина

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;
117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Анастасия Евгеньевна Руднева Anastasija.Rudneva@fccho-moscow.ru

С развитием детской гематологии постоянно увеличивается число пациентов, достигших в результате программного лечения длительной полной ремиссии, граничащей с выздоровлением. Совершенствование и оптимизация лечебных протоколов предусматривают как повышение эффективности лечения, так и уменьшение его токсичности, в том числе отдаленной, но на сегодняшний день любая программная терапия сопряжена с риском развития отдаленных неблагоприятных эффектов. Дети и подростки, получившие терапию по поводу злокачественных заболеваний, — это особая когорта лиц, состояние здоровья которых требует специально структурированного наблюдения. Программа такого наблюдения должна быть направлена как на контроль сохранения ремиссии, так и на возможно раннее выявление отдаленных побочных эффектов проведенного лечения. Некоторые побочные эффекты имеют длительный (5, 10 и более лет) латентный период, соответственно, наблюдение за такими пациентами должно проводиться длительно.

В данной статье, посвященной проблемам катamnестического наблюдения за пациентами с гемобластозами, проводится краткий обзор разработанных за рубежом рекомендаций по наблюдению за состоянием здоровья детей и подростков после окончания противоопухолевой терапии, анализируется ситуация, сложившаяся в области катamnестического наблюдения в России, и на основе опыта ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева предлагается вариант организации катamnестической службы в клинике. Рассматриваются вопросы диагностики рецидивов основного заболевания и вторичных опухолей. С использованием зарубежных рекомендаций систематизируются основные побочные эффекты химио- и лучевой терапии при гемобластозах. В заключение приводится пример программы наблюдения, разработанной для конкретного пациента с учетом возраста, пола, перенесенного заболевания и проведенного лечения.

Ключевые слова: гемобластозы, дети, диспансерное наблюдение, катamnез, лейкозы, лимфомы, онкогематология, отдаленные последствия, подростки, ремиссия

Monitoring of patients with hematological malignancies after anticancer therapy

A.E. Rudneva, E.E. Ilyina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198

The number of patients achieved continuous complete remission constantly increasing as a result of pediatric hematology development. Improvement and optimization of treatment protocols includes both efficacy increase and toxicity reduction, but today any type therapy is associated with risk of long-term adverse effects.

Children and adolescents who have received anticancer treatment — is a special cohort whose health requires a special observation. This monitoring program should be aimed at both remission control and early detection of possible treatment long-term side effects. Some side effects have long (five, ten or more years) latent period and observation of such patients should be carried out for a long time, respectively.

This article provides a brief overview of international recommendations for monitoring children and adolescents after anticancer therapy, analyzed the situation with follow-up in Russia, and offers the variant of follow-up service organization in the clinic, based on the own experience. The article also considers issues about relapse and secondary tumors diagnosis. Using international recommendations the main side effects of chemo- and radiation therapy systematized. In conclusion, an example of a monitoring program designed for the individual patient, based on age, gender, previous disease and treatment is shown.

Key words: hematological malignancies, children, outpatient observation, follow-up, leukemias, lymphomas, oncology, long-term side effects, adolescents, remission

Введение

Развитие детской онкогематологии, произошедшее в последние десятилетия в нашей стране, позволило кардинально улучшить выживаемость детей с гемобластозами. В ситуации, когда у большинства детей в результате терапии достигается полная продолжительная ремиссия, граничащая с выздоровлением

от онкогематологического заболевания, возникает все больше вопросов о том, как рационально наблюдать за состоянием здоровья этих детей после окончания специального лечения: как контролировать ремиссию, каковы возможные отдаленные последствия проведенной терапии, как выявлять их в ранние сроки, какова длительность наблюдения и т. д.

В данной работе мы анализируем зарубежные рекомендации по организации катamnестического наблюдения за детьми с гемобластомами (острыми лейкозами, неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ)) и рассказываем о накопленном в нашем учреждении опыте работы в этой области.

Историческая справка, мировой опыт и ситуация в России

Идея о том, что лечение онкологических заболеваний может вызывать отдаленные неблагоприятные последствия, возникла намного раньше, чем современная идеология программной терапии в онкологии. Еще в 1903 г. немецкий хирург Георг Пертес обратил внимание на нарушения роста у цыплят, подвергнутых рентгеновскому облучению [1]. С развитием протокольного лечения наблюдение за пациентами, излеченными от онкологических заболеваний, приобрело системный характер. В 1969 г. The National Wilms Tumor Study (США) впервые включает в терапевтический протокол программу наблюдения за развитием осложнений, связанных с терапией. В 1975 г. состоялась I конференция Национального института рака США, посвященная отдаленным последствиям лечения злокачественных опухолей.

В настоящее время в западных лечебных протоколах обязательно приведена программа наблюдения за пациентами после окончания лечения, направленная не только на контроль сохранения ремиссии, но и на мониторинг отдаленных эффектов лечения, длительностью не менее 5 лет.

Сформировано множество национальных и международных групп по изучению отдаленных последствий терапии. Одной из самых мощных таких ассоциаций является основанная в 2007 г. общеевропейская организация PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer) [2], в которую входят как медики-профессионалы, так и пациенты, перенесшие онкологические заболевания, и их семьи, по всей Западной Европе. В задачи этой организации, в частности, входит разработка и оптимизация рекомендаций по пожизненному наблюдению за такими больными.

Подобные программы разрабатываются также группой COG (Children's Oncology Group), объединяющей врачей-онкологов преимущественно США и Канады. В 2013 г. опубликована в свободном доступе 4-я версия рекомендаций по наблюдению за пациентами, перенесшими онкологические заболевания [3].

В 80–90-х годах XX века мировые достижения в сфере программной терапии онкологических забо-

леваний у детей стали доступны для российской медицины. «Готовые» протоколы с определенными модификациями «прижились» в России, идеология программного лечения онкологических заболеваний у детей была принята многими продвинутыми клиниками в стране. Однако российские клиники, перенимая зарубежные схемы лечения, не становились участниками оригинальных исследований, и от них не требовалось точного следования протоколам, в том числе предписанным программам катamnестического наблюдения. Состояние здоровья детей, завершивших лечение, изучается в России преимущественно ретроспективно (например, [4–6]). Проспективные исследования проводятся, как правило, в рамках определенной научной работы ([7, 8]).

Законодательство РФ [9] предусматривает пожизненное наблюдение за детьми, перенесшими онкогематологические заболевания¹, однако конкретная программа подобного наблюдения остается на усмотрение клиники.

На русском языке опубликовано 2 основных руководства по катamnестическому наблюдению в детской онкологии: Алейникова О.А. и соавт. «Диспансеризация детей со злокачественными заболеваниями (методические рекомендации)», 2001 г. (Минск); Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. и соавт. «Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкологическими заболеваниями педиатром общей практики» (журнал «Онкогематология» № 1–2 за 2008 г.).

В 2012 и 2013 гг. в рамках Мультицентровых встреч клиник – участников протокола ОЛЛ-Москва – Берлин нами было проведено анкетирование представителей 27 клиник из разных регионов России, посвященное состоянию катamnестического наблюдения за пациентами, завершившими лечение от онкологических заболеваний. В 22 из 27 клиник знакомы хотя бы с одним из упомянутых русскоязычных руководств. Менее половины (12 из 27) представителей сообщили, что в клинике в любой форме проводится систематический учет «катamnестических» пациентов; в 5 (21 %) клиниках из 24 теряется контакт с пациентами, достигшими возраста 18 лет. Мы также попросили участников опроса оценить уровень потери больных из-под наблюдения в разные сроки после окончания терапии. В первый год наблюдения, по оценкам опрошенных, теряется не более 1 % пациентов; на втором-третьем году – до 50 % (в среднем – 7 %), на четвертом-пятом – от 0 до 90 % (в среднем – 20 %). На сроках более 5 лет в среднем теряется из-под наблюдения 40 % пациентов, разброс по клиникам – от 0 до 90 %. Мы не уточняли объем и качество проводимого наблюдения, но даже приблизитель-

¹ «п. 11: дети с онкологическими заболеваниями нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении. Если течение заболевания не требует изменения тактики ведения ребенка, диспансерные осмотры после проведенного лечения осуществляются: в течение первого года 1 раз в 3 мес; в течение второго года – 1 раз в 6 мес, в дальнейшем – 1 раз в год».

ная оценка числа потерянных из-под наблюдения детей указывает на острую необходимость усовершенствования работы в этой области.

Опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

С 2007 г. наблюдение за такими пациентами в ФНКЦ (тогда – НИИ детской гематологии) постепенно передавалось в руки одного сотрудника. Сведения о больных и их контактах с клиникой (посещения, звонки) проспективно фиксировались в единой базе данных (БД). Всего с апреля 2007 по октябрь 2014 г. в БД зарегистрировано 667 пациентов и 2653 обращения. Большинство из наблюдающихся ($n = 569$, 85 %) – дети с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы и лимфомы).

Выделение специальных ресурсов для проведения катamnестического наблюдения, с нашей точки зрения, имеет определенные преимущества. Прежде всего, пациенты и их семьи могут рассчитывать на большее внимание со стороны врача, прицельно занимающегося проблемами катamnестических пациентов, чем в том случае, если наблюдение проводится врачом, одновременно занимающимся лечебной работой в отделении и решающим неотложные проблемы детей, получающих интенсивную терапию. Располагая временем, врач, наблюдающий пациента, может позволить себе более рациональное планирование наблюдения, с целью избежать рутинных, но бессмысленных обследований, и, наоборот, провести обоснованную раннюю диагностику для выявления осложнений терапии. Кроме того, «концентрация» катamnестических пациентов «в одних руках» облегчает обобщение опыта клиники и проведение анализа результатов работы.

Задачи катamnестического наблюдения – не только контроль сохранения ремиссии заболевания, но и максимально раннее выявление отдаленных эффектов проведенной терапии. Чрезвычайно важна также разъяснительная работа с родителями и ребенком, цель которой – рассеивать ложные представления и страхи относительно перенесенного заболевания, налагаемых на ребенка ограничений и возможностей социальной реабилитации.

Ниже мы рассмотрим основные патологические состояния, с которыми врач может столкнуться при осуществлении катamnестического наблюдения за пациентами, перенесшими онкогематологические заболевания. В данной статье мы не касаемся вопросов наблюдения за больными, перенесшими аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Рецидивы основного заболевания

Главной, хотя и не единственной, опасностью после завершения программной терапии остается рецидив заболевания. Риск развития рецидива с течением времени уменьшается, однако гарантировать, что его

вероятность в какой-то момент становится нулевой, при большинстве онкогематологических заболеваний невозможно: нам известны случаи возникновения рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) через 10 лет от окончания терапии, анапластической лимфомы и ЛХ – через 6 лет, и т.д. Исключение составляет лишь лимфома Беркитта, при которой биология опухоли и пролиферативный потенциал опухолевых клеток исключают их длительное нахождение в интерфазе клеточного цикла: рецидивы лимфомы Беркитта возможны только в первые месяцы после окончания терапии.

Следует понимать и доступно разъяснять родителям и пациентам, что возникновение рецидива не зависит от внешних факторов и образа жизни по окончании терапии. Риск рецидива определяется биологией опухоли, инициальными характеристиками заболевания, позволяющими отнести пациента в ту или иную группу риска лечебного протокола, и адекватностью проведенной терапии. Очень часто у родителей формируется мнение, что соблюдение ограничений, которых приходилось придерживаться в ходе лечения (низкобактериальная диета, ношение маски, отсутствие контакта со сверстниками и т.д.), а также «охранительный режим» – стремление избегать травм, стрессов, простудных заболеваний, смены климата – поможет предотвратить рецидив. Такой стиль поведения (гиперопека) легко объясним, но, естественно, он не «уберегает» ребенка от развития рецидива заболевания, а приводит лишь к негативным последствиям: нарушению социализации, формированию патологических отношений в семье и т.п. Если рецидив происходит, родители часто не могут избавиться от чувства вины за то, что именно их действия спровоцировали его возникновение. Подобные представления необходимо деликатно развеивать и рекомендовать родителям максимально ранний отказ от ограничений, возвращение в школу или детский сад, занятия физической культурой и всестороннее развитие ребенка.

В отношении контроля ремиссии при лейкозах и лимфомах необходимо подчеркнуть следующее.

После окончания терапии нет необходимости в проведении «профилактических», т.е. без появления жалоб или изменений в анализах крови, костномозговых, и, тем более, люмбальных пункций, если только протоколом терапии не предусмотрен мониторинг минимальной остаточной болезни с помощью генетических методов (как, например, при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) с генетическими абберациями).

В случае подозрения на нейрорецидив (при появлении неврологической симптоматики) и при отсутствии подтвержденного поражения костного мозга, при первичной (диагностической) люмбальной пункции не рекомендовано интратекальное введение химиопрепаратов. Во-первых, неврологическая симптоматика не всегда обусловлена нейрорецидивом, во-вторых, введение химиопрепаратов при неясной

картине может затруднить дальнейшую диагностику. Также необходимо акцентировать внимание лаборатории клиники на необходимости сохранения стекол с цитопрепаратами для их возможного пересмотра.

С родителями маленьких детей, или с самими мальчиками и юношами (для более старшего возраста), обязательно проводить беседу о возможности развития тестикулярного рецидива лейкоза. Следует подчеркнуть, что не всякая патология со стороны яичек является нейрорецидивом. Для бластной инфильтрации яичек характерны следующие характеристики: одностороннее или двустороннее увеличение яичек; их «каменистая» плотность; отсутствие или минимальная выраженность признаков воспаления: гиперемии и болезненности.

При лимфомах с поражением средостения (Т-клеточных лимфобластных лимфомах, медиастинальных лимфомах, ЛХ), когда локальный контроль включает в себя визуализацию органов грудной полости, нередко в ранние сроки после окончания терапии на компьютерной томографии (КТ) выявляется тимомегалия, развивающаяся компенсаторно в ходе иммунорекогнитуции [10]. Такие ситуации требуют дообследования (позитронно-эмиссионная томография) для дифференциальной диагностики с рецидивом или пристальной динамического наблюдения.

Диагностика рецидивов редко бывает поздней, так как внимание врачей и родителей акцентировано именно на сохранении ремиссии. Любой рецидив, как и первичное заболевание, должен быть подтвержден на основании полного комплекса диагностических исследований, обязательных для диагностики данного заболевания, т.е.

с помощью гистологического/морфологического, иммунологического и, при возможности, генетического исследования субстрата. Исключительно клиническая констатация рецидива недопустима.

Вторичные опухоли

Самым опасным и коварным среди отдаленных эффектов химиолучевой терапии, вероятно, является многократное повышение риска развития второй и последующих опухолей. В нашей базе данных у 667 пациентов, перенесших онкологические заболевания, зарегистрировано 8 случаев вторичных опухолей (1,2 %); 5 из них – среди 569 пациентов, перенесших гемобластозы (0,9 %). Сроки от окончания химиотерапии до развития вторых опухолей у пациентов с гемобластозами варьировали от 3 (Ph⁺ ОЛЛ после лимфомы Беркитта) до 7 лет (аденокарцинома слюнной железы после Т-клеточной лимфобластной лимфомы, терапия включала краниальное облучение в дозе 12 Гр).

В качестве вторичной может развиваться практически любая опухоль. Помимо перечисленных, нами зарегистрирован ОМЛ, лимфобластная лимфома, папиллярный рак щитовидной железы, ОЛЛ (2 случая, один из них – у ребенка с первичным иммунодефицитом), опухоль головного мозга. У 2 пациентов мы наблюдали последовательное развитие 2 различных опухолей (ОЛЛ и ОМЛ после нейробластомы, рак щитовидной железы и гранулезоклеточная опухоль яичника у пациентки с рецидивирующей лимфобластной лимфомой с гетерозиготным носительством гена синдрома Ниймеген).

Таблица 1. Отдаленные побочные эффекты основных химиопрепаратов, применяющихся в современных протоколах терапии гемобластозов

Препараты или группы препаратов	Заболевание	Побочные эффекты	Методы диагностики	Примечания
Стероидные гормоны	ОЛЛ НХЛ ЛХ	Остеопороз	Денситометрия поясничного отдела позвоночника	Стероиды применяются относительно короткими курсами, поэтому тяжелые остеопорозы, задержка роста и катаракта встречаются редко
		Метаболический синдром / ожирение Задержка роста	Регулярная антропометрия с нанесением графика роста и веса на перцентильные кривые	
		Катаракта	Регулярный осмотр окулиста	
		Аваскулярные некрозы костей	Магнитно-резонансная томография (МРТ) кости при длительном болевом синдроме	Чаще поражается головка бедренной кости, но процесс возможен и в других костях
Антрациклины	ОЛЛ ОМЛ НХЛ ЛХ	Рестриктивная/дилатирующая кардиомиопатия	Электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиограмма (Эхо-КГ)	Дозозависимый эффект. Редко бывает клинически значимой. Склонна развиваться и прогрессировать в поздние сроки (к 30–40 годам и позднее). Дополнительный фактор риска – облучение на область средостения

Продолжение табл. 1

Препараты или группы препаратов	Заболевания	Побочные эффекты	Методы диагностики	Примечания
Метотрексат при внутривенном применении	ОЛЛ НХЛ	Печеночный фиброз	Ультразвуковое исследование (УЗИ), эластография печени	Развиваются крайне редко. Дополнительный фактор риска – облучение
		Легочный фиброз	Функция внешнего дыхания (ФВД) / спирометрия КТ легких	
Алкилирующие агенты (ифосфамид, циклофосфамид)	ОЛЛ НХЛ	Нарушения репродуктивной функции	Регулярная оценка полового развития, исследование половых гормонов	Дозозависимый эффект
		Вторичные опухоли, в том числе мочевого пузыря	Общий анализ мочи	
Вепезид	ОЛЛ (высокий риск) ОМЛ НХЛ ЛХ	Вторичные опухоли		
Инtrateкальное введение химиопрепаратов	ОЛЛ ОМЛ НХЛ	Нейрокогнитивные нарушения	Консультация психолога, специальное тестирование	
Препараты платины	ЛХ	Тугоухость	Аудиометрия	
Прокарбазин	ЛХ	Бесплодие у мужчин	Регулярная оценка полового развития, гормональный профиль, спермограмма	Практически в 100 % случаев приводит к мужскому бесплодию
		Вторичные опухоли		
Ритуксимаб	В-клеточные лимфомы	Гипогаммаглобулинемия	Контроль сывороточного IgG	Разрешается в течение 12 мес. При сохранении в более отдаленные сроки – показано иммунологическое обследование (иммунофенотипирование лимфоцитов, исследование количества В-клеток) – возможен недиагностированный первичный иммунодефицит
		Отсроченная лейкопения	Гемограмма	Разрешается самостоятельно, не требует применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
Алкалоиды барвинка Цитозар Аспарагиназа Дакарбазин Аналоги пурина (6-МП, 6-ТГ)		Клинически значимые отдаленные побочные эффекты не описаны		

Столь широкий спектр заболеваний делает неосуществимой выработку алгоритма скрининга для всех возможных вариантов вторичных опухолей. Регулярные скрининговые обследования рекомендованы лишь для щитовидной и молочных/грудных желез после облучения головы, шеи и грудной клетки. В других случаях врачу, осуществляющему катам-

нестическое наблюдение, необходимо помнить о возможности развития вторичных опухолей, и при появлении жалоб назначать соответствующие обследования. Особое внимание следует обращать на жалобы, указывающие на патологию в тех анатомических регионах, которые подвергались воздействию лучевой терапии (ЛТ).



Последствия ЛТ на область шеи. Видно уменьшение шеи в объеме. Ребенок страдает первичным постлучевым гипотиреозом, получает заместительную терапию тироксином

Побочные действия химиопрепаратов

В целом современные протоколы терапии гемобластозов сформированы таким образом, что в большинстве случаев применения высоких доз химиопрепаратов удастся избежать, и тяжелые побочные эффекты, требующие интенсивного вмешательства, у детей развиваются редко.

В табл. 1 систематизированы основные отдаленные побочные эффекты химиопрепаратов, применяющихся в современных протоколах терапии. При подготовке таблицы использованы материалы издания «Survivors of childhood and adolescent cancer» [11].

Последствия лучевой терапии

ЛТ — одно из наиболее токсичных из всех возможных воздействий на опухолевую клетку, применяемых при гемобластозах у детей. При гемобластозах ЛТ проводится следующим категориям пациентов:

— больным ОЛЛ, ОМЛ и лимфобластными лимфомами (краниальное облучение 12 или 18 Гр; после рецидивов суммарная доза краниального облучения может достигать 30 Гр);

— мальчикам после тестикулярного рецидива ОЛЛ (облучение мошонки в дозе 15, 18 или 24 Гр);

— больным ЛХ (облучение первично пораженных зон в дозе 20–30 Гр);

— детям с поражением центральной нервной системы (ЦНС) при анапластических крупноклеточных лимфомах (терапия по протоколу NHL-BFM-95 предполагает краниальное облучение в дозе 18 Гр при поражении ЦНС);

— подросткам с медиастинальными лимфомами в некоторых случаях проводится облучение средостения (20–30 Гр).

Лучевое воздействие в дозе 20 Гр и более приводит к формированию рубцовых и фиброзно-склеротических изменений мягких тканей в облученной области, нарушению роста облученного региона (как следст-

Таблица 2. Отдаленные побочные эффекты ЛТ на различные анатомические области

Облученный регион	Возможные побочные эффекты	Методы диагностики	Примечание
Головной мозг	Нарушения нейрокognитивного развития	Консультация психолога, специальное тестирование	
	Вторичные опухоли головного мозга	Нейровизуализация при появлении неврологической симптоматики	
	Постлучевая катаракта	Регулярный осмотр окулиста	
Область шеи	Гипотиреоз	УЗИ щитовидной железы, уровень Т4 св и тиреотропного гормона	
	Вторичные опухоли щитовидной железы		
Средостение	Кардиомиопатия	ЭКГ, ЭхоКГ	Склонна развиваться и прогрессировать в поздние сроки (к 30–40 годам и позднее). Дополнительный фактор риска — применение антрациклинов
	Фиброз легких	ФВД/спирометрия КТ легких	
	Рак молочной/грудной железы	УЗИ молочных желез, маммография, МРТ молочных желез	Регулярные профилактические обследования и наблюдение маммолога рекомендовано начинать через 8 лет после ЛТ или с возраста 25 лет
Брюшная полость	Спаечная болезнь		
	Функциональная аспления		
Малый таз	Нарушения полового созревания и репродуктивной функции	Регулярная оценка полового развития, гормональный профиль, спермограмма	
Мошонка	Нарушения репродуктивной функции		

Таблица 3. Вариант плана наблюдения за пациенткой, перенесшей ЛХ. План разработан на основе рекомендаций протокола GPOH

Срок от окончания терапии / Обследование	1-й год	2-й год	3-й год	4–5-й годы	< 5 лет
Осмотр гематолога, рост, вес	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 12 мес
Общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 6 мес	1 × 12 мес
Рентгенограмма грудной клетки в 2 проекциях			1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	По показаниям
УЗИ брюшной полости	1 × 3 мес	1 × 3 мес	1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	1 × 12 мес
КТ грудной клетки, брюшной полости	1 × 6 мес	1 × 6–12 мес	При патологии на рентгенограмме или УЗИ		
ФВД	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	По показаниям	
УЗИ щитовидной железы, уровень гормонов щитовидной железы	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес	1 × 12 мес
Половые гормоны, консультация эндокринолога, гинеколога	По показаниям				
ЭКГ, ЭхоКГ		1 × 12 мес		1 × 12 мес	По показаниям
Маммография					Ежегодно после достижения 25 лет

вие – диспропорциональному или асимметричному телосложению). В облученных зонах нередко изменения со стороны мягких тканей: уплотнение и гиперпигментация кожи, дистрофия подкожной клетчатки, склерозирование мышц; пациенты жалуются на нарушение подвижности, ощущение скованности в облученной области. Выраженность таких изменений тем больше, чем младше возраст ребенка на момент облучения и чем выше доза ЛТ.

На рисунке представлена фотография ребенка, перенесшего облучение на область шеи в дозе 54 Гр.

В табл. 2 приведены основные побочные эффекты ЛТ в зависимости от облученного региона. Локальные эффекты, общие для всех регионов, опущены.

Организация катamnестического наблюдения

Для рационального осуществления наблюдения за пациентом, перенесшим онкогематологическое заболевание, ключевым фактором является планирование такого наблюдения сразу после окончания специфической терапии. На основе информации о заболевании и перенесенном лечении определяются органы и системы, со стороны которых риск развития отдаленных побочных эффектов наиболее высок, и формируется индивидуальный план наблюдения за пациентом. Родителей или лиц, ухаживающих за ребенком, необходимо информировать о важности своевременных контрольных обследований для раннего выявления и лечения возможных побочных эффектов. При наличии такого плана наблюдение может прово-

диться не только гематологом, но и педиатром общей практики.

Табл. 3 представляет собой пример плана наблюдения за пациенткой, перенесшей терапию по протоколу DAL/GPOH-2002 по поводу ЛХ IIIВ стадии с поражением шейно-ключичных лимфатических узлов, средостения, внутрибрюшных и паховых лимфатических узлов. Терапия включала в себя 2 блока по схеме ОЕРА, 4 блока COPDAC и ЛТ на первично-пораженные области (лимфатические узлы шеи и средостения, забрюшинные и паховые) в дозе 20 Гр. Подобный план может быть выдан на руки родителям и передан в учреждение первичного звена по месту жительства. В зависимости от изменений в состоянии ребенка объем и кратность обследований могут меняться.

Заключение

Задача педиатрической онкогематологии состоит не только в том, чтобы избавить ребенка от злокачественной опухоли. Качество жизни излеченного пациента и его семьи после завершения специального лечения должно страдать минимально. Результаты лечения гемобластозов у детей определяются множеством факторов, и среди них не только максимально раннее выявление заболевания и адекватно проведенная риск-адаптированная терапия, но и рационально спланированное, продуманное наблюдение по окончании лечения. Без катamnестического наблюдения невозможна оценка ни эффективности, ни токсичности проведенной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Perthes G.C. Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom (О влиянии рентгеновских лучей на эпителиальную ткань, в особенности на карциному). Archiv für klinische Chirurgie. Berlin, 1903.
2. PanCare (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer). www.pancare.eu.
3. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, version 4.0. (October, 2013). Children's Oncology Group. www.survivorshipguidelines.org.
4. Моисеенко Е.И., Заева Г.Е., Валентей Л.В. и др. Некоторые показатели излеченности и качества жизни детей с онкологическими заболеваниями в Москве. Педиатрия 1999;3:48–52. [Moiseenko E.I., Zaeva G.E., Valenty L.V. et al. Some cure rates and quality of life in children with cancer in Moscow. *Pediatriia = Pediatrics* 1999;3:48–52. (In Russ.)].
5. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Рогачева Е.Р. и др. Состояние здоровья детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. Вопросы практической педиатрии 2009;5:24–31. [Tkachenko I.V., Teslenko B.V., Rogacheva E.R. et al. The state of health of children cured from malignant tumors. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics* 2009;5:24–31. (In Russ.)].
6. Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., Мельниченко Г.А. и др. Эндокринные и репродуктивные нарушения у мужчин, получавших лечение по поводу медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза в детстве. Проблемы эндокринологии 2014;1:18–23. [Gubernatorova E.E., Pavlova M.G., Melnichenko G.A. et al. Endocrine and reproductive disorders in men treated for medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Problems* 2014;1:18–23. (In Russ.)].
7. Кузнецова Г.Б., Беляев А.Ф., Павлушенко Е.В. и др. Вегетативная регуляция сердечного ритма у детей в разные сроки ремиссии онкологических заболеваний на фоне комплексной реабилитации. Дальневосточный медицинский журнал 2008;1:76–9. [Kuznetsova G.B., Belyaev A.F., Pavlushchenko E.V. et al. Autonomic regulation of heart rate in children during complex rehabilitation in remission of cancer. *Dalnevostochniy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2008;1:76–9. (In Russ.)].
8. Феоктистов Р.И., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю. и др. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков. Онкогематология 2011;1:35–8. [Feoktistov R.I., Abugova Yu.G., Dyakonova Yu.Yu. et al. Thyroid dysfunction in children and adolescents after combined therapy of Hodgkin disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2011;1:35–8. (In Russ.)].
9. Приказ Минздравсоцразвития России № 255н от 20 апреля 2010 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями». [„On approving the procedure of medical care in children with cancer“. Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 255n; 20 April 2010. (In Russ.)].
10. Ustaalioglu B.B., Seker M., Bilici A. et al. The role of PET-CT in the differential diagnosis of thymic mass after treatment of patients with lymphoma. *Med Oncol* 2011;28(1):258–64.
11. Schwartz C.L., Hobbie W.L., Constine L.S., Ruccione K.S. (eds). Survivors of childhood and adolescent cancer. A multidisciplinary approach. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005, Germany.