

С.А. Кулева^{1, 2}, М.Б. Белогурова², Б.А. Колыгин¹¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 2

В настоящее время появилось множество исследований об отсроченных нейрокогнитивных дефицитах у детей, лечившихся от злокачественных опухолей. Степени дисфункций являются следствием комплекса факторов, зависящих от возраста ребенка, нейроанатомического повреждения, обусловленного самой опухолью, хирургическим лечением, радио- и химиотерапией и др. Многие вылечившиеся пациенты имеют повышенные риски не только в обучении, но и психологическом и социальном развитии.

Ключевые слова: дети, рак, лечение, отдаленные нейрокогнитивные дисфункции.

За последние полвека отмечается значительное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. В связи с этим увеличивается популяция людей, которые в младенческом и детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной опухоли. Так, по данным S. Weiner и соавт., среди 20–39-летних жителей США один из 640 человек в детстве был пролечен от злокачественного заболевания [1]. K. Oeffinger и M. Hudson сообщают, что в США к началу XXI в. популяция леченых от рака в детском и подростковом возрасте превысила 270 000 человек [2], при этом среди проживших после лечения 5 лет и более 24,4% страдали острым лейкозом, 18,5% — опухолями мозга, 14,2% — злокачественными лимфомами, реже (4,8–7,7%) — опухолями мягких тканей, костей, почек (табл. 1).

Если при становлении детской онкологии как научной дисциплины (60-е гг. прошлого столетия) основной целью было излечение любой ценой, то с развитием методов терапии и стабилизацией отдаленных результатов на достаточно высоком уровне настало время обратить внимание и на цену, которую приходится платить пациенту за выздоровление [4]. С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии — лучевой (ЛТ) и полихимической (ПХТ), включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфунк-

ции органов (сердце, гонады, нарушение фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни). Поскольку сравнительно молодой возраст предполагает продолжительную жизнь излеченных пациентов, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения предпринимавшейся терапии. Следует отметить, что эта уникальная группа пациентов, которых условно можно считать излеченными от рака, представляет большой интерес как в практическом, так и в научном плане.

Применение лучевой терапии в онкологии началось в 1899 г. Цель облучения — уничтожение опухолевых клеток с минимальным поражением окружающих опухоль здоровых тканей, что достаточно четко зависит от технических условий облучения и методов определения границ опухоли. Растущие ткани детского организма более чувствительны к ионизирующему излучению, чем у взрослых, что и объясняет высокую частоту отсроченных ятрогенных последствий лучевой терапии. Отсроченные эффекты лучевой терапии могут проявляться как достаточно рано после лечения (перикардит, пульмонит), так и спустя годы и даже десятилетия (дисфункция познавательных возможностей и вторые опухоли). Частота и тяжесть побочных эффектов зависит от полей и типа облучения, фракционной и кумулятивной лучевой дозы, возраста пациента на момент лечения. Следует отметить, что улучшение техники облучения, отмечающееся в последние

S.A. Kulyova^{1, 2}, M.B. Belogurova², B.A. Kolygin¹¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tardive Neurotoxicity of Antineoplastic Therapy in Children: Part 2

Now there are more evidences that many children treated for tumors experience long-term neurocognitive deficits. Degrees of dysfunctions are determined by complex factors depending on the child's age, neuroanatomical damage caused by tumor and surgery, radiotherapy and chemotherapy, and other. Cognitive outcomes therefore affect not only intellectual and educational, but also social and psychological functioning. The article presents an overview of late neurocognitive dysfunctions.

Key words: children, cancer, therapy, long-term neurocognitive dysfunctions.

Таблица 1. Пятилетняя выживаемость больных в возрасте от 0 до 19 лет, пролеченных в 1992–1999 гг. [3]

Вид злокачественного заболевания	Частота, % к общему числу заболевших	Пятилетняя выживаемость, %
Лейкоз	24,4	67,9
Опухоли центральной нервной системы	18,5	70,8
Неходжкинская лимфома	7,7	79,0
Опухоли мягких тканей	7,1	72,1
Лимфома Ходжкина	6,5	94,2
Опухоли почек	4,8	74,2
Опухоли костей	4,8	68,1
Прочие	26,2	91,4

десятилетия, сочетается с внедрением в практику так называемых рискадаптированных программ лечения, создаваемых с учетом прогностических факторов и позволяющих уменьшить как лучевые, так и цитостатические нагрузки на растущий детский организм. В свою очередь, подобный подход позволяет надеяться на уменьшение числа ятрогенных эффектов обоих видов терапии (облучения и химиотерапии).

Облучение головного мозга используется при лечении опухолей мозга, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Головной мозг попадает в поле облучения при проведении ЛТ сарком головы и шеи, ретинобластомы. Общепринятым при медуллобластоме является краниоспинальное облучение в дозе 35 Гр с дополнительным подведением 20 Гр на заднюю черепную ямку. Высокие дозы локального облучения (опухоль + ее край) используются и при лечении глиальных новообразований и краниофарингиом. Многие годы облучение применялось для профилактики поражения оболочек головного мозга при ОЛЛ, при этом в 1960–1980 гг. прошлого столетия использовалась суммарная очаговая доза 24 Гр. Улучшение системной профилактики нейролейкемии, а также поздние эффекты облучения в виде когнитивных дисфункций и вторичных опухолей привели к отказу от профилактического облучения оболочек головного мозга. В настоящее время лишь у больных из группы высокого риска рецидива ОЛЛ и при первичном вовлечении центральной нервной системы (ЦНС) применяется облучение в дозах 12–18 Гр. В области головы и шеи локализуется около 10% рабдомиосарком, при комплексном лечении которых после полихимиотерапии применяется облучение в высоких дозах — 40–50 Гр — при невозможности локального контроля хирургическими методами. Подобные дозы получают и пациенты с другими саркомами мягких тканей. При распространении ретинобластомы в мягкие ткани орбиты или на зрительный нерв наряду с химиотерапией используется облучение в дозе 40 Гр.

Наиболее значимыми нежелательными поздними эффектами после облучения головного мозга и химиотерапии являются когнитивные дисфункции: восприятие, обработка, анализ, запоминание, хранение и обмен информацией, а также построение алгоритма и программы действия. Выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства. Умеренные мозговые дисфункции, как правило, выходят за рамки возрастной нормы и характеризуются повышенной утомляемостью при выполнении умственной работы, снижением памяти,

внимания и способности к обучению. К тяжелым расстройствам можно причислить варианты деменции.

Снижение умственного развития наблюдается у детей, подвергшихся ЦНС-терапии (краниальному облучению, интратекальным введениям, использованию высоких доз метотрексата). Чаще это больные с острым лимфобластным лейкозом и неходжкинскими лимфомами, а также опухолями головного мозга [5]. Чем моложе ребенок на момент агрессивной терапии, тем больше нейрокогнитивные расстройства у него диагностируются. Научной группой С.Л. Rubenstein и соавт. из Лос-Анджелесского детского госпиталя было обследовано 24 ребенка с ОЛЛ, которые подвергались профилактическому облучению оболочек головного мозга в суммарной очаговой дозе (СОД) 18 Гр с интратекальным и внутривенным введениям метотрексата [6]. Был проанализирован коэффициент умственного развития (intelligence quotient, IQ) пациентов до лечения, через 1 и 4 года после терапии. Достоверное снижение IQ (в среднем в 6–7 раз) наблюдалось через 4 года после завершения лечебной программы.

Уникальное исследование было проведено в Детской больнице святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital; Мемфис, штат Теннесси), в котором сравнивали нейрокогнитивное развитие в группах больных после краниального облучения в СОД 24 Гр, 18 Гр и группе без облучения ЦНС [7]. Все пациенты получали интратекально и внутривенно метотрексат. При сроке наблюдения 6,8–8,4 года не найдено достоверных различий в изменении IQ в группах, однако 22–30% всех детей все-таки имели низкий IQ по сравнению со здоровой популяцией того же возраста. Отсутствие различий в группах авторы объяснили разницей в дозе парентерально вводимого метотрексата: в когорте детей, подвергшихся облучению в СОД 18 Гр, доза метотрексата была наименьшей; в когорте с СОД 24 Гр суммарная доза препарата в 1,5 раза превосходила дозу, используемую в первой группе; в третьей группе (без краниального облучения) доза метотрексата была больше в 10,7 раз, чем в первой группе.

В исследованиях К.А. Есру и соавт. у больных с ОЛЛ через 4 года после ЦНС-терапии IQ оставался стабильным, однако нейрокогнитивные нарушения касались речевых и зрительно-двигательных навыков [8].

Риск развития мозговой дефицитарности увеличивается при использовании в схемах лечения дексаметазона вместо преднизолона, что показано в исследованиях D.P. Waber и соавт. [9].

Таблица 2. Исследования нейрокогнитивной функции у пациентов, выживших после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Исследование	Методы		Исходы	
	Материал	Дизайн	Результат	Примечание
1	2	3	4	5
Kaleita T.A. и соавт. [17]	Дети до 1 года (n = 4)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка развития до и через 2–6 лет после ТГСК	Во всех случаях нормальное нейropsychическое развитие, изменений с течением времени не было	Первое исследование: 2 детей получили ТОТ, 2 — ВД ПХТ
Pot-Mees C.C. [18]	Дети 5–18 лет (n = 23)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка IQ и обучения до и через 6 мес и 1 год после ТГСК, 2 сравниваемые группы	Не было изменений в IQ и обучении	В исследование были включены больные с генетически детерминированными нарушениями, из-за которых результат был труден для интерпретации
Smedler A.C. и соавт. [19]	n = 36: • моложе 3 лет (n = 10) • 3–11 лет (n = 15) • 12–17 лет (n = 11)	Не было оценки до ТГСК, доноры вошли в группу контроля, период наблюдения — 1–6 лет, стандартизованная оценка развития, IQ и нейropsychологического статуса	Не было нарушений в старшей группе; в группе 3–11 лет отмечена тенденция к перцепционным (относящийся к восприятию) и мелко моторным нарушениям; в группе до 3 лет с ТОТ отмечена средняя степень задержки умственного развития	2 ребенка до 3 лет без использования ТОТ развивались нормально
McGuire T. и соавт. [20]	Дети до 18 лет (n = 178)	Ретроспективное исследование. 110 больным проведена стандартизованная оценка развития, IQ до ТГСК, 68 — через 1–12 лет	Не было изменений до и после ТГСК в группах; состояние нейрокогнитивной функции зависело от дозы ЛТ, возраста больного на начало ЛТ	Публикация только в виде тезисов
Kramer J.H. и соавт. [21]	Дети до 18 лет: (преобладали дети до 6 лет) n = 67 (оценка через 1 год после ТГСК); n = 26 (оценка через 3 года после ТГСК)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка развития и IQ у детей до, через 1 и 3 года после ТГСК	Значимое снижение IQ через 1 год после ТГСК; не было значимой связи между типом ТГСК, возрастом и полом. Нейрокогнитивная дисфункция сохранялась до 3 лет после ТГСК	Очень молодой возраст пациентов (средний возраст 45 мес) ограничивал оценку функции
Phipps S. и соавт. [22, 23]	Дети до 18 лет: n = 102 (оценка через 1 год после ТГСК); n = 54 (оценка через 3 года после ТГСК)	Проспективное исследование. Стандартизованная оценка IQ и обучения и нейropsychологической функции до, через 1, 3 и 5 лет после ТГСК	Не было достоверного снижения IQ через 1 и 3 года после ТГСК. Возраст достоверно влиял на прогноз: у пациентов моложе 3 лет отмечено снижение показателей. ТОТ не влиял на прогноз	Самое большое проспективное исследование. Доказано, что при использовании ТГСК + ТОТ имеется минимальный риск развития нейрокогнитивных дисфункций у детей старше 6 лет
Simms S. и соавт. [24]	n = 25, оценка до, через 1 и 2 года (когорта из 238 детей оценивалась до ТГСК)	Проспективное исследование с оценкой нейрокогнитивной функции до, через 1, 2 и 5 лет	Не было достоверных изменений в когнитивных и познавательных функциях, не было различий в исходах в группах с разными режимами кондиционирования (ТОТ или ВД ПХТ); у 3 из 4 детей до 3 лет диагностировано снижение IQ	Из факторов риска авторы выделяют молодой возраст больных. Несмотря на отсутствие нейрокогнитивных дисфункций, родители детей отмечали трудности в их обучении
Arvidson J. и соавт. [25]	Дети до 18 лет n = 26	Больные подвергались оценке в интервале 2–11 лет после ТГСК	IQ был в пределах нормальных значений и не изменялся со временем. Незначительные проблемы с вниманием и памятью. Предрасполагающим фактором являлся возраст больного	Все пациенты подверглись ауто-ТГСК, в режиме кондиционирования у большинства из них использовалось ТОТ в дозе 7,5 Гр
Daniel Llach M. и соавт. [26]	Дети 4–15 лет n = 22	Проспективное исследование. Оценка IQ до и через 1 год после ТГСК	Не было достоверных изменений в IQ	При IQ < 100 до ТГСК изменений после не выявлено, при IQ > 100 отмечено его снижение после ТГСК

Примечание. ТОТ — тотальное облучение тела, ВД ПХТ — высокодозная полихимиотерапия, IQ — коэффициент интеллекта, ЛТ — лучевая терапия.

Внимание — широкое понятие, включающее в себя группу взаимосвязанных когнитивных процессов, таких как сигнал тревоги и ориентация на стимуляцию, селективное внимание на ситуацию с игнорированием ненужной информации, фокусирование внимания, переключение его на новый сигнал [10]. Рабочая память — другая характеристика когнитивного процесса, которая определяется как возможность удерживать важную задачу в голове при одновременном осуществлении операций с этой информацией. Рабочая память поддерживает когнитивные функции (стратегия, целенаправленная активность), вовлекая активные процессы (например, устойчивую память), регуляцию и контроль (т.е. селективное внимание) информации. При изучении дефицита внимания у детей, излеченных от ОЛЛ, часто используется парадигма от простой к более сложной задаче, требующей селективного внимания и переключения к другим заданиям. К.А. Lockwood и соавт. провели исследование оценки внимания у 56 больных [11], подвергшихся краниальному облучению с ПХТ, с использованием различных теоретических моделей внимания, предложенных J. Rodgers и соавт. [12]. Авторами показано, что у детей после краниального облучения больше нарушений в скорости обработки информации и фокусирования внимания, а также ментальных переключений по сравнению с группой пациентов, леченых без облучения. Кроме того, авторами доказано, что дети, излеченные от ОЛЛ, имеют ограничение удержания важной информации.

J. Schatz и соавт. опубликовали исследование, в котором отслеживается развитие нейрокогнитивных дисфункций у выживших после лейкоза пациентов [13]. Результаты работы показали, что у больных, получавших краниальное облучение, чаще выявляются сниженная скорость восприятия информации, уменьшение IQ и рабочей памяти по сравнению со здоровой популяцией. Пациенты, не получавшие ЛТ оболочек головного мозга, не имеют названных проблем.

Психологическая дезориентация, нарушения настроения, проблемы поведения, посттравматический стресс могут встречаться у 10–20% пациентов. В исследовании Группы по изучению выживаемости после рака (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS), в которое включены сведения о 9535 пациентах, у 44% выявлен хотя бы один неблагоприятный фактор здоровья, включающий общее здоровье, умственное развитие, функциональный статус, болевой синдром, беспокойство и/или страх, связанный с болезнью [14]. Повышенный риск таких нарушений чаще был замечен у больных женского пола, пациентов с низким доходом или без высшего образования.

В другом исследовании [15], включившим сведения о 226 взрослых, пролеченных в детском возрасте по поводу злокачественной опухоли, 29 (12,83%) сообщили о суицидальных мыслях. Суицидальные симптомы были связаны с противоопухолевым лечением и посттерапевтическим умственным и физическим нарушением. Стрессы, связанные с лечением, могут привести к поведению, ставящему под угрозу здоровье (курение, недостаточная физическая нагрузка, недозированная инсоляция и т.д.).

Из факторов риска, неблагоприятных в отношении развития нейрокогнитивных дисфункций, хорошо известны возраст пациента, пол (женский), социоэкономический статус, методы и длительность лечения [16].

В последнее время у больных злокачественными заболеваниями высокой группы риска активно применяется высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) периферической крови и/или костного мозга. В табл. 2 представлены исследования нейрокогнитивной функции у больных, подвергшихся этому методу терапии. Из табл. видно, что исследования нейрокогнитивной функции в педиатрической популяции малочисленны, поскольку ограничены методологически. Тем не менее полученные сведения различных авторов указывают на такой прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на риск развития нейрокогнитивных дисфункций, как возраст больного на момент ТГСК. Для пациентов старше 6 лет даже при тотальном облучении тела риск развития поздних познавательных и обучающих нарушений минимален. У детей до 6 лет (особенно до 3 лет) когнитивные расстройства после ТГСК выражены в большей степени.

Помимо физикального и неврологического осмотра пациентов необходимо инструментальное обследование. Достаточно простым и информативным диагностическим методом является электроэнцефалография (ЭЭГ), на которой наблюдается определенная тенденция изменений биоэлектрической активности мозга (снижение представленности альфа-ритма, нарастание доли медленной тета- и дельта-активности, акцентуации межполушарной асимметрии, снижение реактивности ЭЭГ на звуковую и световую стимуляцию). Ультразвуковая доплерография позволяет оценивать экстра- и внутримозговой кровоток. Из современных методов нейровизуализации наибольшее значение имеют МРТ головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, протонно-резонансная спектроскопия и др., которые позволяют оценить функциональное состояние головного мозга. Клинико-инструментальное обследование и нейропсихологическое тестирование при выявлении мозговых дисфункций необходимо проводить ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiner S.L., Simone J.V., Hewitt M. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. *Washington, DC. Nat Ac Sci.* 2003; 32.
2. Oeffinger K.C., Hudson M.M. Long-term complication following childhood and adolescent cancer: foundation for providing risk-based health care for survivors. *CA: A Cancer J Clin.* 2004; 54: 208–36.
3. Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. *National Cancer Institute, Bethesda, M.D.* 2003.
4. Meadows A.T., Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequelae in survivors of childhood cancer. In: Status of the curability of childhood cancer. Van Eysp., Sullivan M. (eds). *New York: Raven Press.* 1980. P. 263–276.

5. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2000; 15: 603–630.
6. Rubenstein C.L., Varni J.W., Katz E.R. Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: a prospective analysis. *Dev Behav Pediatr.* 1990; 11: 301–5.
7. Mulhern R.K., Fairclough D., Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18 Gy, 24 Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 1348–56.
8. Espy K.A., Moore I.M., Kaufmann P.M., Kramer J.H., Matthey K., Hutter J.J. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol.* 2001; 26: 1–9.
9. Waber D.P., Carpentieri S.C., Klar N., Silverman L.B., Schwenn M., Hurwitz C.A., Mullenix P.J., Tarbell N.J., Sallan S.E. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22: 206–13.
10. Posner M.I., Peterson S.E. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990; 13: 25–42.
11. Lockwood K.A., Bell T.S., Colegrove R.W. Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol.* 1999; 24: 55–66.
12. Rodgers J., Horrocks J., Britton P.G., Kernahan J. Attention ability among survivors of leukaemia. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 318–23.
13. Schatz J., Kramer J.H., Ablin A., Matthey K.K. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology.* 2000; 14: 18–200.
14. Hudson M.M., Mertens A.C., Yasui Y., Hobbie W., Chen H., Gurney J.G., Yeazel M., Recklitis C.J., Marina N., Robison L.R., Oeffinger K.C. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA.* 2003; 290: 1583–92.
15. Recklitis C.J., Diller L.R., Li X., Najita J., Robison L.L., Zeltzer L. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (4): 655–61.
16. Waber D.P., Urion D.K., Tarbell N.J., Niemeyer C., Gelber R., Sallan S.E. Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32: 238–48.
17. Kaleita T.A., Shields W.D., Tesler A., Feig S. Normal neurodevelopment in four young children treated for acute leukemia or aplastic anemia. *Pediatrics.* 1989; 83: 753–7.
18. Pot-Mees C.C. The psychological aspects of bone marrow transplantation in children. *Delft: Eburon.* 1989.
19. Smedler A.C., Nilsson C., Bolm P. Total body irradiation: a neuropsychological risk factor in pediatric bone marrow transplant recipients. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 325–30.
20. McGuire T., Sanders J.E., Hill J.D. Neuropsychological function in children given total body irradiation for marrow transplantation. *Exp Hematol.* 1991; 19: 578.
21. Kramer J.H., Crittenden M.R., DeSantes K., Cowan M.J. Cognitive and adaptive behavior 1 and 3 years following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 607–13.
22. Phipps S., Brenner M., Heslop H., Krance R., Jayawardene D., Mulhern R. Psychological effects of bone marrow transplant on children: preliminary report of a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16: 829–35.
23. Phipps S., Dunavant M., Srivastava D.K., Bowman L., Mulhern R.K. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1004–11.
24. Simms S., Kazak A.E., Gannon T., Goldwein J., Bunin N. Neuropsychological outcome of children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 181–4.
25. Arvidson J., Kihlgren M., Hall C., Lonnerholm G. Neuropsychological functioning after treatment for hematologic malignancies in childhood, including autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 16: 9–21.
26. Daniel Llach M., Perez Campdepadros M., Baza Ceballos N., Igual Brull L., Badell Serra I., Puig Reichach T., Cubells Rieró J. Secuelas neuropsicologicas a medio y largo plazo del trasplante de medulla osea en pacientes con enfermedades hematologicas. *Anales Pediatría.* 2001; 54: 463–7.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, врач детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник группы терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, **тел.:** +7 (921) 335-75-88,

e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава РФ, заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **e-mail:** deton.hospital31@inbox.ru

Колыгин Борис Александрович, доктор медицинских наук, профессор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.