

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПЕДИАТРОМ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

С.Р. Варфоломеева^{1,2}, Д.Ю. Качанов^{1,2}, М.М. Шнейдер¹,
К.В. Добренков¹, Т.В. Шаманская^{1,2}, Е.В. Самочатова¹, А.Г. Румянцев¹
¹ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

В течение последних двух десятилетий в России произошли существенные изменения в терапии онкогематологических заболеваний у детей. На современном этапе терапия данной группы пациентов невозможна без взаимодействия врачей-детских гематологов/онкологов и врачей педиатров общей сети. В данной статье авторы выделяют следующие критические этапы, в которых участие врачей-педиатров общей сети/врачей общей практики является обязательным: ранняя диагностика злокачественных заболеваний; курация пациентов на этапах противоопухолевой терапии; ведение пациентов, находящихся в длительной ремиссии, по окончании противоопухолевого лечения; курация пациентов, находящихся на этапе паллиативной помощи; организация хосписа. Рассмотрены вопросы, касающиеся профилактики и лечения инфекционных осложнений у онкогематологических больных, использования ростовых факторов, заместительной терапии компонентами крови, вакцинации.

Ключевые слова: дети, злокачественные опухоли, врач-педиатр

OBSERVATION OF ONCOHEMATOLOGIC PATIENTS BY GENERAL PEDIATRICIANS

S.R.Varfolomeyeva, D.Yu.Kachanov, M.M.Shneyder,
K.V.Dobrenkov, T.V.Shamanskaya, Ye.V.Samochatova, A.G.Rumyantsev
Federal State Enterprise «Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
of Russian Public Health, Moscow; Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, Russian Federation

For past decades there have been substantial changes in the therapy of oncohematologic diseases in children. Today, the treatment of this subset of patients is impossible without close cooperation between pediatric oncology/hematology professionals and general pediatricians. Authors underline the following critical steps in the management of oncohematologic patients necessarily requiring participation of general pediatricians: early diagnosis of malignancies, management of patients during their anti-tumor treatment, observation of patients in complete remissions after effective anti-tumor treatment, management of patients receiving palliative care, organization of hospices. Issues regarding prophylaxis and treatment of infectious complications in oncohematologic patients, use of growth factors, substitutive treatment with blood components and vaccination are reviewed.

Key words: children, malignancies, pediatrician.

В последние два десятилетия в России кардинально изменилась ситуация с лечением онкогематологических заболеваний у детей. Улучшение результатов лечения связано как с организацией специализированной службы в многопрофильных детских больницах, так и с внедрением в практику протоколов лечения, проверенных методами доказательной медицины. Однако эти изменения не имеют системного характера, реализованы только в условиях мультицентровых исследований или отдельных клиник и ориентированы на внедрение в практику врачами-детскими онкологами/гематологами, не затрагивая врачей-педиатров общей сети. Опыт внедрения новых подходов в лечение данной группы пациентов показал необходимость включения педиатров в систему оказания специализированной помощи детям. В данной ста-

тье мы выделяем несколько критических моментов, когда участие врачей-педиатров первичной сети/врачей общей практики является обязательным:

- 1) ранняя диагностика злокачественных новообразований (ЗН);
- 2) наблюдение пациентов на этапах противоопухолевой терапии;
- 3) ведение пациентов, находящихся в длительной ремиссии, по окончании противоопухолевого лечения;
- 4) наблюдение за пациентами, получающими паллиативную помощь и организация хосписа на дому.

Основная роль в осуществлении ранней диагностики онкогематологических заболеваний отводится врачам-педиатрам. Длительный диагностический (догоспитальный) период приво-

дит к тому, что пациенты поступают в специализированные отделения с запущенными стадиями заболевания. Безусловно, в большей степени это имеет отношение к пациентам с солидными опухолями, однако и ряд онкогематологических заболеваний, таких как лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), диагностируется с опозданием. Показано, что задержка в постановке диагноза связана с поздним обращением родителей больных детей к педиатру общей сети, отсутствием онкологической настороженности у педиатров и поздним направлением детей с подозрением на онкологическое заболевание в специализированный стационар [1]. В связи с этим чрезвычайно важна осведомленность родителей и врачей о возможности развития у ребенка злокачественной опухоли. Большинство исследований, в которых оценивались причины поздней постановки диагноза злокачественной опухоли, выявили влияние возрастного фактора. Диагноз устанавливается в более поздние сроки у детей старшей возрастной группы, что, по-видимому, связано с меньшим влиянием родителей [1]. Важную роль играет социальный уровень семьи и образование родителей. Кроме того, на позднюю постановку диагноза влияет вид опухоли. Задержка постановки диагноза острого лейкоза может составлять 4 нед, тогда как для ЛХ данный период увеличивается до 5 мес [2]. Первичное активное обращение родителей ребенка к врачу-педиатру является фактором, позволяющим уменьшить время до постановки окончательного диагноза [3]. Этот факт подчеркивает важность уровня подготовки врачей-педиатров в вопросах детской онкологии.

Вопрос ранней диагностики злокачественных опухолей в целом и онкогематологических заболеваний в частности подразумевает повышение уровня знаний врачей-педиатров общей сети о факторах риска развития опухолей у детей. Известно, что существует целый ряд наследственных заболеваний, предрасполагающих к развитию ЗН. Наиболее известный из них — синдром Дауна, при котором, риск развития острых лейкозов в 20 раз превышает общепопуляционный [4]. Однако достаточно часто генетический синдром у ребенка, заболевшего ЗН, выявляется уже после поступления в специализированный стационар.

У детей первого года жизни, имеющих врожденные аномалии, риск развития злокачественной опухоли превышает общепопуляционный в 6 раз [5].

Многие онкогематологические заболевания протекают под масками инфекционных и ревматологических, что затрудняет быструю и правильную трактовку симптомов [6,7]. Лихорадка, снижение

веса, костные боли наблюдаются у 30—70% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), и это дает повод подозревать инфекционное или системное заболевание [6].

Наиболее оптимальной позицией врача-педиатра на этапе диагностики является реализация онкологической настороженности, предполагающей активный поиск без длительного «динамического наблюдения» пациента. Классический симптомокомплекс в виде костно-суставного болевого синдрома, анемического, геморрагического тромбоцитопенического синдрома, гепатоспленомегалия и лимфопролиферативный синдром должны ориентировать врача в сторону онкогематологической патологии у пациента. Один из сложных этапов диагностического поиска заключается в правильной интерпретации образований — лейкемидов, которые в ряде случаев дают повод для направления ребенка в неспециализированный стационар. Другая частая ошибка на догоспитальном этапе — неверная оценка геморрагического кожно-слизистого синдрома и установление диагноза «тромбоцитопеническая пурпура». Назначение глюкокортикоидной терапии на данном этапе не только усложняет диагностический процесс, но и может быть опасным для жизни пациента в связи с развитием синдрома острого лизиса опухоли [8]. Таким образом, на догоспитальном этапе вероятны следующие ошибки:

- длительное «динамическое наблюдение» пациента без проведения лабораторных и/или инструментальных способов обследования;
- неправильная интерпретация клинических синдромов и проявлений болезни;
- направление ребенка в неспециализированные стационары;
- назначение терапевтических мероприятий, которые могут оказаться опасными для жизни ребенка.

Одним из принципов терапии онкогематологических заболеваний у детей является максимальное уменьшение времени, проводимого ребенком в стационаре. Определенный этап лечения можно проводить в амбулаторных условиях (например, поддерживающую терапию при ОЛЛ). Ребенок может быть выписан из стационара после проведения курса полихимиотерапии (ПХТ) по поводу других форм гемобластозов. Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, находясь на амбулаторном этапе лечения или после окончания терапии опухолевого заболевания, наблюдаются врачом-специалистом — детским онкологом/гематологом. При этом на формирующуюся эмоциональную связь между семьей пациента и лечащим врачом-онкогематологом иногда влияет негатив-

ный опыт семьи, полученный ею в процессе диагностики опухолевого заболевания в общей педиатрической сети. Это приводит к тому, что часть родителей не считает осмотры участковых педиатров значимыми для их детей и отрицает их рекомендации. В то же время сохранение контакта с педиатром, мониторинг роста и развития ребенка, проводимый врачом общей сети, может быть важным элементом психологической и эмоциональной поддержки таким семьям, а также фактором сохранения потенциала здоровья ребенка после окончания специализированного лечения [9].

Пациенты, получающие химиотерапию, имеют высокий риск развития инфекционных осложнений. Как опухолевый процесс, так и проводимая специфическая терапия приводят к нарушению различных звеньев иммунного ответа пациента. При этом наиболее значимыми факторами, predisposing к развитию инфекций, являются нейтропения и нарушение целостности кожных покровов и слизистых оболочек [10]. Нейтропения определяется как абсолютный уровень нейтрофилов менее 1500 клеток/мм³ [11]. Нарушение целостности слизистых оболочек ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть результатом цитотоксического действия химиопрепаратов.

Течение инфекционного процесса у больных на фоне нейтропении имеет целый ряд особенностей, основными из которых являются стертые клинические проявления и возможность быстрой генерализации процесса с развитием сепсиса и септического шока. Лихорадка — зачастую единственный симптом инфекционного процесса у больного с нейтропенией — характеризуется:

- однократным повышением температуры тела до 37,8°C и выше;
- двумя подъемами температуры до 37,5°C длительностью не менее одного часа;
- двумя подъемами температуры до 37,5°C в течение 12 ч [11].

Необходимо подчеркнуть, что измерение ректальной температуры у больных с нейтропенией противопоказано.

Пациенты с лихорадкой, развившейся на фоне нейтропении, как правило, экстренно госпитализируются в онкологические стационары. При этом участковый врач-педиатр зачастую оказывается первым специалистом, оценивающим состояние пациента. Следует также учесть, что ввиду удаленности ряда населенных пунктов от центров в ряде случаев дети госпитализируются в общепедиатрические/хирургические отделения муниципальных больниц. При физикальном осмотре необходимо обратить внимание на нарушения жизненно важных функций,

включая изменение артериального давления. Важно провести тщательный осмотр полости рта, кожи, перианальной области и слизистых оболочек с целью выявления даже незначительных признаков воспаления, таких как эритема и болезненность [9, 10].

При госпитализации пациента с лихорадкой на фоне нейтропении в соматические стационары требуется соблюдение ряда принципов. Необходимо повторная оценка состояния больного для выявления симптомов нарушения жизненно важных функций, поскольку инфекционный процесс у таких больных может иметь фульминантное течение. Диагностика, направленная на оценку тяжести инфекционного процесса, проводится редко, несмотря на то, что ее ценность показана в ряде исследований и является неоспоримой [12, 13]. Она предполагает определение уровня С-реактивного белка, который до настоящего момента считался «золотым стандартом» диагностики, и уровня прокальцитонина. Эти методы позволяют в первые часы течения инфекционного процесса оценить риск развития сепсиса у пациента. Кроме этого, важно проведение микробиологической верификации возбудителя инфекции, для чего производят посев крови, мокроты, мазок из зева и очагов инфекции [10].

В случае отсутствия центрального венозного катетера (ЦВК) необходимо обеспечить надежный венозный доступ через периферическую вену путем постановки периферического микрокатетера. Недопустимо внутримышечное введение препаратов. При наличии ЦВК следует провести осмотр места стояния катетера для выявления признаков воспаления. При развитии лихорадки антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия должна быть начата в максимально сжатые сроки. Наиболее часто применяют: 1) монотерапию цефтазидимом, цефепимом или карбапенемами; 2) цефалоспорины III—IV поколения с антисинегнойной активностью + аминогликозиды [10, 11]. При наличии симптомов поражения органов дыхания показано проведение рентгенографии органов грудной клетки [10].

Помимо бактериальных инфекций, иммунокомпрометированные больные предрасположены к развитию вирусных инфекций. Локальные инфекции, вызванные вирусом герпеса I—II типа, требуют назначения противовирусных препаратов [14]. Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы, могут иметь жизнеугрожающее течение у больных с нарушением иммунного ответа, что связано с возможностью поражения паренхиматозных органов [15]. При контакте с больным ветряной оспой или *herpes zoster* ребенку в течение 72 ч должен быть

введен специфический иммуноглобулин. При развитии клиники ветряной оспы или опоясывающего герпеса показано проведение внутривенной терапии ацикловиром в течение 7 дней, но не менее 48 ч от момента появления последних высыпаний [16]. Такие решения врач педиатр должен уметь принимать самостоятельно при невозможности в первые часы заболевания ребенка проконсультироваться с врачом-детским онкологом для выработки лечебной тактики.

Профилактика инфекций у больных с онкологическими заболеваниями — важный элемент сопроводительной терапии. Пациенты, получающие химиотерапию, имеют высокую вероятность развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*. Прием триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) в дозе 5 мг/кг по триметоприму 2 раза в день в течение 3 дней в неделю является эффективной мерой профилактики развития пневмоцистной пневмонии [17]. Профилактический прием препарата с момента постановки диагноза продолжается на протяжении всего периода лечения и, по меньшей мере, еще 1 мес после окончания терапии. Показано, что прием препарата 2 раза в неделю является также высокоэффективным [18].

В Российской Федерации (РФ) обеспечение пациентов с онкогематологическими заболеваниями препаратами сопроводительной терапии находится в зоне ответственности врача-педиатра. Механизм обеспечения пациентов указанными препаратами следующий. В соответствии с нормативно-правовой базой обеспечение детей данными лекарственными средствами происходит из средств региональных бюджетов по рекомендации врача-онколога. Разработанный список льготных медикаментов утверждается в каждом регионе РФ, но в целом включает от 250 до 300 наименований. Практически всегда рекомендуемые врачом-онкологом лекарственные средства сопроводительной терапии находятся в списке льготных препаратов, и сложности в обеспечении ими пациентов нет. В случае отсутствия препарата в данном списке врач-педиатр должен направить руководству поликлиники, а затем в департамент (министерство) здравоохранения региона запрос, в котором обязательно отметить, что данный лекарственный препарат замене не подлежит. К сожалению, случается, когда врач отказывает пациенту в назначении рекомендованной терапии, чем не только нарушает права ребенка с ЗН, но и ведет к углублению социальной стигмации семьи пациента.

Мониторинг лабораторных показателей у детей и подростков, получающих терапию в амбулаторных условиях или находящихся дома по

сле курса химиотерапии, является важным элементом динамического наблюдения за больным. Наиболее часто в клиническом анализе крови является цитопения. Как правило, миелосупрессия развивается через неделю после окончания курса химиотерапии и может длиться до 1 мес в зависимости от схемы терапии [9]. При проведении поддерживающей терапии ОЛЛ пациенты получают комбинацию метотрексата и 6-меркаптопурина, при этом клинический анализ крови осуществляется 1 раз в неделю. Контроль показателей у больного с миелосупрессией должен проводиться чаще, периодичность же забора крови зависит от конкретной клинической ситуации. Необходимость проведения трансфузии эритроцитарной массы определяется в зависимости от уровня гемоглобина, состояния пациента, наличия или отсутствия активного кровотечения и признаков восстановления костномозгового кроветворения. Трансфузия эритроцитарной массы показана всем пациентам при уровне гемоглобина менее 70 г/л [19]. Абсолютным показанием к проведению трансфузии концентрата тромбоцитов считается тромбоцитопения менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, показанием к проведению заместительной терапии служит уровень тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии симптомов мукозита, ДВС-синдрома, при проведении антикоагулянтной терапии, вероятности снижения уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ к моменту следующего забора крови и возможности развития кровотечения, обусловленного инфильтрацией опухоли [19].

Нейтропению считают наиболее частым и наиболее грозным осложнением химиотерапии. Ростовые факторы, преимущественно гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ), в настоящее время достаточно часто используются в детской онкологии [20]. В профилактических целях применение КСФ уменьшает частоту развития фебрильной нейтропении, длительность тяжелой нейтропении и сроки госпитализации у детей [21]. Прерогатива в назначении КСФ принадлежит онкологу, тогда как педиатр может осуществлять контроль использования КСФ в амбулаторных условиях. Как правило, КСФ назначают пациентам, у которых имеется высокая вероятность развития фебрильной нейтропении и длительной тяжелой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток/ мм^3 длительностью более 7 дней). Введение препаратов начинают не ранее 24 ч от окончания введения химиопрепаратов [22]. Контроль клинического анализа крови на фоне применения КСФ проводится не реже 2 раз в неделю. Отмену препарата осуществляет детский онколог, обычно при уровне гранулоцитов 2000—3000/ мм^3 [22].

Другим важным элементом сопроводительной терапии является контроль тошноты и рвоты у онкологических больных. Различают три типа тошноты и рвоты, вызванной химиопрепаратами: преждевременная (психогенная), острая и отсроченная, которые обусловлены различными физиологическими механизмами. Преждевременная рвота развивается до начала введения химиопрепаратов у больных, у которых рвота была плохо предупреждена во время предшествующего курса терапии. Острая рвота отмечается в течение первых 24 ч от введения препаратов, отсроченная же — через 24 ч и может продолжаться до 6—7 дней [23].

Показано, что в основе тошноты и рвоты после введения химиопрепаратов лежат несколько механизмов, включающие в себя прямую или непрямую активацию хеморецепторной триггерной зоны, периферическую стимуляцию ЖКТ, воздействие на вестибулярный аппарат и кору головного мозга, а также нарушения запаха и вкуса [24]. Остро возникающая рвота обусловлена выбросом серотонина энтерохромаффинными клетками, причины же отсроченной рвоты гораздо шире и связаны с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушением моторики ЖКТ.

В общей педиатрической практике чаще всего приходится сталкиваться с отсроченной тошнотой и рвотой.

К числу наиболее активных противорвотных препаратов относятся антагонисты серотониновых рецепторов. Серотонин является одним из основных медиаторов, вовлеченных в патогенез рвоты, индуцируемой химиопрепаратами. При этом под воздействием последних происходит выделение серотонина энтерохромаффинными клетками тонкого кишечника, который путем активации вагусных афферентных волокон, содержащих 5-HT₃-рецепторы, вызывают рвотный рефлекс [24]. Антагонисты серотониновых рецепторов блокируют 5-HT₃-рецепторы нейронов центральной и периферической нервной системы, предотвращая рвоту. Новый класс противорвотных препаратов представляют антагонисты рецепторов нейрокина-1 (АРНК-1). Они обеспечивают селективную блокаду НК-1-рецептора, проникая в ЦНС. Показана их эффективность в профилактике острой и особенно отсроченной тошноты и рвоты [25].

Метоклопрамид длительное время использовался для предотвращения рвоты у онкологических больных в виде монотерапии или комбинации с дифенгидраминам. Однако

ввиду неселективного воздействия на серотониновые рецепторы и частого развития побочных эффектов в виде экстрапирамидных нарушений, обусловленных блокадой дофаминовых рецепторов, использование антагонистов серотониновых рецепторов у детей является предпочтительным [26]. Кроме того, показано преимущество последних в контроле рвоты у детей по сравнению с комбинацией метоклопрамид-дифенгидрамин [27].

Вакцинация детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями, получающих специфическую противоопухолевую терапию представляет существенные трудности для врачей-педиатров. Стандартные рекомендации по вакцинации данного контингента больных в России отсутствуют. На основании рекомендаций, разработанных в зарубежных странах, можно выделить несколько общих принципов [28]. Живые вакцины противопоказаны иммунокомпрометированным больным. Рекомендуемый интервал от окончания химиотерапии до начала введения живых вакцин составляет не менее 6—12 мес. Показано, что убитые вакцины безопасны для онкологических больных. При этом проведение вакцинации убитыми вакцинами больным, получающим химиотерапию, может привести к тому, что протекторный иммунный ответ не будет сформирован [28]. В любом случае в каждом конкретном случае необходимо согласовать сроки вакцинации с детским онкологом.

Интересным представляется исследование, проведенное А. Nilsson и соавт. [29], продемонстрировавшее, что дети, которым была проведена терапия по поводу ОЛЛ, могут лишиться протекторного уровня антител против вирусов кори и краснухи. Все дети до заболевания ОЛЛ были вакцинированы от указанных вирусов. После окончания терапии протекторный уровень антител к вирусам краснухи и кори не определялся у 28 и 40% больных соответственно (таблица). В то же время при проведении ревакцинации у части пациентов формировался первичный иммунный ответ, как если бы они никогда ранее не вакцинировались. У части пациентов развивался вторичный иммунный ответ. У 6 из 14 пациентов, повторно вакцинированных против

Уровень антител к вакцинальным антигенам у детей после окончания терапии по поводу ОЛЛ [29]

Уровень	Пациенты (n= 43)	
	вакцинации от кори	вакцинации от краснухи
Протекторный	26 (60%)	31 (72%)
Ниже протекторного	17 (40%)	12 (28%)

кори, и у 3 из 11 ревакцинированных против краснухи, ревакцинация не привела к выработке протекторного уровня антител [29]. Тем не менее это исследование указывает на то, что отдельные пациенты, которым была проведена интенсивная химиотерапия, нуждаются в ревакцинации.

Особую группу больных, подлежащих вакцинации, составляют пациенты с ЛХ, которым планируется проведение лучевой терапии на область селезенки. Развивающаяся после курса лучевой терапии функциональная гипоспления (аспления) приводит к тому, что данные пациенты имеют высокий риск развития жизнеугрожающих инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis*) [30]. В связи с этим данная категория больных подлежит обязательной вакцинации против пневмококка, как наиболее частого возбудителя инфекций у больных с нарушенной функцией селезенки. В зарубежных странах обязательной также является вакцинация против *H. influenzae* типа b и менингококка. Вакцинация против пневмококка должна быть завершена по меньшей мере за 2 нед до начала курса лучевой терапии [30].

Помимо вопросов, касающихся вакцинации самого пациента, страдающего онкологическим заболеванием, важным для врача-педиатра является вакцинация сиблингов и членов семьи больного. Вакцинация членов семьи — эффективная стратегия в профилактике развития данных инфекций у иммунокомпрометированного больного. В качестве примера можно привести ежегодную вакцинацию членов семьи инактивированной вакциной против гриппа [9]. Необходимо помнить, что использование оральной вакцины против полиомиелита противопоказано у членов семьи и сиблингов пациента, получающего химиотерапию. Это связано с возможностью инфицирования больного живым штаммом полиомиелита, выделяющегося с калом вакцинированного родственника [9, 28].

В ряде случаев, когда не удастся добиться излечения пациентов от злокачественного новообразования, возникает необходимость в проведении паллиативной терапии и организации хосписа на дому. Исследования, проведенные в различных странах, указывают на то, что большинство родителей хотят, чтобы ребенок провел последние дни жизни дома, а не в больнице или хосписе [31—33]. В этом случае роль педиатра в обеспечении жизнедеятельности пациента становится основной. Больной, у которого прекращена противоопухолевая терапия в связи с ее неэффективностью, нуждается в таких видах помощи, как обезболивание,

противомикробная терапия, в ряде случаев нутритивная поддержка [34]. Обезболивание и седация в амбулаторных условиях обеспечиваются применением ненаркотических и наркотических анальгетиков и седативных препаратов. Больным с онкогематологическими заболеваниями необходимо обеспечить возможность проведения заместительной гемотрансфузионной терапии. Следует подчеркнуть важность подготовки как врачей-педиатров, так и медицинских сестер в вопросах оказания паллиативной помощи детям.

Достижения онкогематологии последних лет позволяют излечить от злокачественной опухоли большинство детей. В настоящее время в США на 640 человек в возрасте от 20 до 39 лет приходится один человек, излеченный от злокачественной опухоли в детском возрасте [35]. Вместе с тем, несмотря на излечение от ЗН, дети и подростки, которым проводилась терапия по поводу злокачественной опухоли, могут иметь целый спектр медицинских и социальных проблем, включающих риск ранней смерти, возможность развития вторичных злокачественных опухолей, дисфункцию внутренних органов, задержку роста и развития, нарушения интеллекта, проблемы социальной адаптации, снижение качества жизни [35]. Так, у лиц, находящихся в ремиссии 5 лет и более риск смерти превышает общепопуляционный в 10 раз [36], риск развития вторичных злокачественных опухолей выше в 3—6 раз [37, 38]. Органная токсичность зависит от вида опухоли и проводимого лечения. У детей, перенесших терапию по поводу ОЛЛ, на первый план выходят эндокринологические проблемы, обусловленные длительной гормональной терапией и (у некоторых) проведением краниального облучения. Краниальное облучение также ассоциировано с развитием нейрокогнитивных нарушений и риском развития вторичных опухолей [39]. Дети и подростки, перенесшие ЛХ, имеют высокий риск развития вторичных злокачественных опухолей (например, рака щитовидной железы, рака молочной железы), обусловленный частым использованием высоких доз лучевой терапии. Кроме того, проведение лучевой терапии на область средостения ассоциировано с высоким риском отсроченной кардиотоксичности [39].

Педиатры, участвующие в наблюдении детей и подростков, излеченных от злокачественной опухоли, должны знать о возможности развития у больных тех или иных осложнений. Для грамотной организации диспансерного мониторинга и комплексной реабилитации этой группы пациентов важное значение имеет взаимодействие врача-педиатра и онколога/гематолога.

Л и т е р а т у р а

1. Dang-Tan T., Franco E.L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110(4):703—13.
2. Fajardo-Gutiérrez A., Sandoval-Mex A.M., Mejía-Arangur O.J.M. et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39(1):25—31.
3. Haimi M., Peretz Nahum M., Ben Arush M.W. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(1):37—48.
4. Ross J.A., Spector L.G., Robison L.L., Olshan A.F. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):8—12.
5. Agha M.M., Williams J.I., Marrett L. et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 2005;103(9):1939—48.
6. Cabral D.A., Tucker L.B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134(1):53—57.
7. Forgie S.E., Robinson J.L. Pediatric malignancies presenting as a possible infectious disease. *BMC Infect Dis* 2007;7:44.
8. Duzova A., Cetin M., Gümrük F., Yetgin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2001;66(6):404—7.
9. Golden E., Beach B., Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(6):1319—38.
10. Koh A.Y., Pizzo P.A. Fever and granulocytopenia. In S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd ed. Churchill Livingstone, 2003.
11. Link H., Böhme A., Cornely O.A. et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82 (Suppl 2):105—17.
12. Secmeer G., Devrim I., Kara A. et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(2):107—11.
13. Fleischhack G., Kambeck I., Cipic D. et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111(4):1093—102.
14. Enright A.M., Prober C. Antiviral therapy in children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes* 2003;10(2):32—7.
15. Mantadakis E., Anagnostatou N., Danilatos V. et al. Fulminant hepatitis due to varicella zoster virus in a girl with acute lymphoblastic leukemia in remission: report of a case and review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(10):551—3.
16. Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):12—21.
17. Hughes W.T., Rivera G.K., Schell M.J. et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627—32.
18. Lindemulder S., Albano E. Successful intermittent prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole 2 days per week for *Pneumocystis carinii* (jiroveci) pneumonia in pediatric oncology patients. *Pediatrics* 2007;120(1):e47—e51.
19. Gibson B.E., Todd A., Roberts I. et al; British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124(4):433—53.
20. Levine J.E., Boxer L.A. Clinical applications of hematopoietic growth factors in pediatric oncology. *Curr Opin Hematol* 2002;9(3):222—7.
21. Wittman B., Horan J., Lyman G.H. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2006;32(4):289—303.
22. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H., et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187—205.
23. Schnell F.M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8(2):187—98.
24. Berger A.M., Clark-Snow R.A. Chemotherapy-related nausea and vomiting. In A.M. Berger, J.L. Shuster, J.H. Von Roenn, eds. *Principles & Practice of Palliative Care & Supportive Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
25. Ettinger D.S., Bierman P.J., Bradbury B. et al. National comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(1):12—33.
26. Roila F., Feyer P., Maranzano E., Olver I. et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13(2):129—31.
27. Köseoglu V., Kürekçi A.E., Sarici U. et al. Comparison of the efficacy and side-effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. *Eur J Pediatr* 1998;157(10):806—10.
28. Allen U.D. Immunizations for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49 (Suppl 7):1102—8.
29. Nilsson A., De Milito A., Engström P. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):e91.
30. Price V.E., Dutta S., Blanchette V.S. et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):597—603.
31. Martinson I.M., Armstrong G.D., Geis D.P. et al. Home care for children dying of cancer. *Pediatrics* 1978;62(1):106—13.
32. Vickers J.L., Carlisle C. Choices and control: parental experiences in pediatric terminal home care. *J Pediatr Oncol Nurs* 2000;17(1):12—21.
33. Davies B., Deveau E., deVeber B. et al. Experiences of mothers in five countries whose child died of cancer. *Cancer Nurs* 1998;21(5):301—11.
34. Beardmore S., Fitzmaurice N. Palliative care in paediatric oncology. *Eur J Cancer* 2002;38(14):1900—7.
35. Robison L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104 (Suppl 11):2557—64.
36. Mertens A., Yasui Y., Neglia J.P. 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—72.
37. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618—29.
38. Olsen J.H., Garwicz S., Hertz H. et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 1993;307(6911):1030—6.
39. Kurt B.A., Armstrong G.T., Cash D.K. et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr* 2008;152(4):458—66.