

Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке

Ю.В. Диникина^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, И.Л. Никитина¹, О.Г. Желудкова², И.А. Леонова¹, Г.И. Образцова¹, Е.Б. Башнина³, Т.В. Косенкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Возможности диагностики и лечения онкологических заболеваний у пациентов детского возраста в критически быстрые сроки достигли высокотехнологичного уровня, способствуя улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости. Очевидно, что ключевым фактором является усовершенствование программ диагностики и скрининга, противоопухолевой, сопроводительной терапии и в том числе персонификации протоколов диспансеризации с целью мониторинга и своевременной коррекции ранних и отдаленных осложнений. Высокую актуальность приобретают вопросы качества жизни излеченных пациентов, включая социальную и психологическую реабилитацию, а также аспекты реализации репродуктивного потенциала. Следует отметить критическую важность участия осведомленной мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах лечения онкологического заболевания. В соответствии с объемом противоопухолевого лечения в индивидуальном порядке необходимо прогнозировать ожидаемые варианты токсических осложнений с целью последующей реализации программ диспансерного наблюдения. Кроме этого, важно, что иммунокомпрометированные пациенты имеют повышенный риск осложнений и смерти от болезней, предупреждаемых вакцинацией, что подчеркивает ее значимость у данной категории пациентов. В представленной публикации на примере медуллобластомы как самой частой злокачественной опухоли центральной нервной системы у детей представлены основные алгоритмы и наиболее значимые вопросы диагностики и курации пациентов с онкологическим диагнозом, заслуживающие внимания врача-педиатра и других специалистов узкого профиля. Предлагаемые рекомендации основаны на изучении особенностей течения медуллобластомы в рамках ретроспективного анализа регистра пациентов детского возраста с рецидивирующими и рефрактерными формами медуллобластомы (n = 270), получавших противоопухолевую терапию в период с 01.07.1993 по 01.07.2023 г., а также международных клинических данных.

Ключевые слова: педиатр, детская онкология, химиотерапия, медуллобластома, отдаленные осложнения, диспансеризация, рекомендации

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

Для цитирования: Диникина ЮВ, Никитина ИЛ, Желудкова ОГ, Леонова ИА, Образцова ГИ, Башнина ЕБ, Косенкова ТВ. Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке. *Медицинский совет*. 2024;18(11):275–284. <https://doi.org/10.21518/ms2024-266>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician

Yulia V. Dinikina^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, Irina L. Nikitina¹, Olga G. Zheludkova², Irina A. Leonova¹, Galina I. Obratsova¹, Elena B. Bashnina³, Tamara V. Kosenkova¹

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Diagnostic and treatment facilities in pediatric oncology have reached a very technological advances in a short period of time, contributing to increased relapse-free and overall survival rates. Obviously, the key factors are the improvement of diagnostic and screening programs, anticancer and concomitant therapy, including personification of clinical guidelines for monitoring and correction of early and late complications in time. Issues regarding the quality of life of patients, including social, psychological

rehabilitation and aspects of reproductive potential, are becoming highly actual. The critical importance is that an informed multidisciplinary team of specialists at all stages of anticancer treatment should be involved. This article presents the main algorithms and the most significant issues for pediatricians in the diagnosis and supervision of patients with an oncological diagnosis, using the example of medulloblastoma, as the most common malignant tumor of the central nervous system in children. The proposed recommendations are based on a retrospective analysis of pediatric patients with relapsed and refractory forms of medulloblastoma ($n = 270$) who received antitumor therapy in the period from 07/01/1993 to 07/01/2023, as well as international clinical data.

Keywords: pediatrician, pediatric oncology, chemotherapy, medulloblastoma, late effects, clinical examination, guidelines

Acknowledgments. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301).

For citation: Dinikina YuV, Nikitina IL, Zheludkova OG, Leonova IA, Obraztsova GI, Bashnina EB, Kosenkova TV. Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):275–284. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-266>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) у детей частота случаев медуллобластомы (МБ) доминирует, при этом коэффициент заболеваемости в детской популяции варьирует в пределах 0,39–0,41 на 100 000 населения [1–3]. Возрастные пики приходятся на периоды 3–4 и 5–9 лет, чаще МБ встречается у мальчиков [4]. Важно отметить, что около 5–6% случаев МБ возникает в структуре наследственных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (НСПОЗ), в то время как остальные случаи носят спорадический характер возникновения [4, 5]. Иных факторов риска, убедительно объясняющих причину развития МБ и имеющих самостоятельное значение, как внешних, так и со стороны пациента и родителей на сегодняшний день не определено [4, 6, 7].

Важно отметить, что благодаря использованию современных методов диагностики и в том числе генетического тестирования МБ разделена на несколько молекулярных групп, определяющих различия клинического течения и прогноза заболевания. Риск-стратифицирующий подход к противоопухолевой терапии с применением хирургического лечения, комбинированных режимов лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) позволяет достигать высоких показателей выживаемости, которая, по данным литературы, варьирует в пределах 50–90% [8]. Безусловно, случаи рецидива заболевания, а также развитие тяжелых осложнений, индуцированных проводимой противоопухолевой терапией, будут обуславливать причину снижения показателей выживаемости в отдаленном периоде, что требует в том числе внимания специалистов для их своевременной диагностики и коррекции.

В соответствии с порядками оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021 г. №55н) и диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021 г. №629н) существует необходимость в длительной, а в ряде случаев – пожизненной диспансеризации, которая должна

организовываться и проводиться врачом-педиатром амбулатории/стационара, врачом общей практики (семейным врачом), врачом – детским онкологом-гематологом, детским онкологом/гематологом. Врач-педиатр должен иметь представление о ключевых направлениях и вопросах курации пациентов, являясь ведущим специалистом амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Пациенты группы риска также зачастую требуют консультации специалистов узкого профиля (хирург, гинеколог, эндокринолог, психолог, офтальмолог, оториноларинголог и др.), тем самым подчеркивая необходимость включения мультидисциплинарного динамического наблюдения при рутинных посещениях амбулаторно-поликлинического отделения. Крайне важным вопросом является информирование пациентов и их родителей о состоянии здоровья и целенаправленное объяснение необходимости проведения регулярных обследований с целью оценки всесторонних отдаленных эффектов и их лечения для сохранения оптимального качества жизни. Очевидно, что существует необходимость персонификации программ диспансерного наблюдения общего характера для каждого конкретного пациента с учетом основного заболевания, объема проведенного лечения, наследственного анамнеза, рисков ранней и отдаленной токсичности для достижения их максимальной эффективности, а также снижения случаев гипердиагностики и избыточного лечения.

Рациональным подходом к планированию диспансеризации пациентов с онкологическим заболеванием является формирование соответствующих групп наблюдения:

- 1) пациенты, находящиеся в группе риска по возникновению ЗНО;
- 2) пациенты, находящиеся на этапе противоопухолевой терапии;
- 3) пациенты, достигшие ремиссии заболевания и отнесенные к группе динамического наблюдения;
- 4) инкурабельные пациенты, нуждающиеся в паллиативной и симптоматической терапии.

Таким образом, основная роль врача-педиатра амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения заключается:

- в обеспечении ранней диагностики онкологического заболевания;

- диспансерном наблюдении на всех этапах противоопухолевой терапии, включая мониторинг ассоциированных осложнений и статуса заболевания после завершения лечения;

- а также обеспечении доступной и квалифицированной паллиативной помощи на дому.

В представленной статье описывается ряд важных аспектов междисциплинарного наблюдения пациентов детского возраста с диагнозом МБ, способствующих улучшению качества оказания им медицинской помощи.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ И ГРУППЫ РИСКА

Как правило, именно педиатр первым оценивает симптомы, обусловленные наличием онкологического заболевания у ребенка, с дальнейшим определением его маршрутизации и требуемого объема диагностики. Зачастую это непростая задача, так как многие из начальных симптомов МБ могут быть схожи с другими состояниями, не имеющими столь серьезного прогноза. В ряде случаев причинами поздней диагностики будут:

- отсутствие у врача онкологической настороженности и незнание алгоритмов;
- неполный сбор анамнеза;
- неадекватный физикальный осмотр;
- пренебрежение жалобами родителей и (или) ребенка, особенно имеющих общий характер.

Иногда имеет место неоправданно длительное наблюдение пациента без проведения лабораторных и (или) инструментальных методов обследования, неверная маршрутизация. Нередко врачи сталкиваются с объективными трудностями верификации диагноза, связанными в первую очередь:

- с анатомическими и физиологическими особенностями детей раннего возраста, являющихся причиной длительной компенсации и сохранного соматического статуса;
- неспособностью ребенка передать имеющиеся жалобы в силу раннего возраста, а иногда и по причине умышленного скрывания симптомов (наиболее типично для пациентов подросткового возраста);
- стертым течением болезни ввиду локализации опухоли;
- а также техническими трудностями при выполнении необходимой диагностики (отсутствие оборудования, специалистов нужного профиля и т. д.).

Безусловно, низкая медицинская активность родителей, невнимательное отношение к жалобам ребенка тоже могут являться причиной позднего обращения к врачу и, как следствие, установления диагноза на поздней стадии [9, 10]. Учитывая разнообразие клинической презентации онкологических заболеваний и особенности работы с пациентами детского возраста, требуется опытный врач с высоким уровнем знаний, чтобы дифференцировать имеющиеся симптомы ЗНО с другими многочисленными доброкачественными состояниями, требующими иного подхода к оказанию медицинской помощи [11].

Обсуждая вопросы ранней диагностики, следует отметить спектр основных клинически значимых симптомов,

которые зачастую ассоциированы с наличием новообразования ЦНС, и в частности с МБ:

1) общие симптомы:

- отставание в развитии,
- утрата ранее приобретенных моторных навыков,
- поведенческие нарушения,
- трудности в обучении,
- нарушение памяти,
- утомляемость,
- сонливость,
- нарушения сна,
- снижение массы тела,
- кахексия;

2) симптомы, обусловленные повышением внутричерепного давления / обструктивной гидроцефалией:

- головные боли (утренние часы);
- тошнота, рвота;
- сонливость, нарушение сознания;
- нарушения зрения: снижение остроты, выпадение полей зрения, застойные явления на глазном дне;
- выбухание родничка;

3) очаговая неврологическая симптоматика:

- атаксия, парезы, параличи, снижение чувствительности;
- судорожный синдром;
- эндокринные нарушения (редко);
- дисфункция тазовых органов;
- для экстракраниального метастазирования могут быть характерны костные боли (кости, костный мозг), цитопенический синдром.

Как правило, имеет место сочетанная клиническая симптоматика, которая будет определяться локализацией опухоли, ее распространением (стадией) и возрастом пациента на момент манифестации заболевания. В большинстве случаев МБ локализуется в области гемисфер/червя мозжечка и (или) IV желудочка, тем не менее крайне редко может иметь место первично лептоменингеальная форма [12]. МБ является высокоагрессивным типом опухоли, что обуславливает стремительное прогрессирование симптомов – в среднем в течение 1,5–3 мес. [13].

Особенностью течения рецидивов МБ является высокая частота бессимптомных форм заболевания, тем самым определяя первостепенное значение плановой нейровизуализации после завершения противоопухолевой терапии первой линии. Медиана времени до развития рецидива МБ составляет ~ 17 мес., при этом большая часть будет иметь место в течение первых 3 лет. Однако до 8% случаев рецидивов заболевания могут случаться в период от 5 до 15 лет, что также следует учитывать при планировании программ динамического наблюдения. Еще одним свойством рецидивирующих форм МБ является доминирующая частота диссеминированных стадий заболевания с лептоменингеальным и (или) экстракраниальным метастазированием, что тем самым подчеркивает необходимость визуализации всех отделов ЦНС, а в ряде случаев – и с использованием методов, исключающих системный метастатический процесс.

Скрининг МБ применим для пациентов с генетически детерминированными рисками ее развития в структуре НСПОЗ. К таковым следует отнести наследственный

TP53-ассоциированный опухолевый синдром (Ли – Фраумени), синдромы Горлина (*PTCH1*, *SUFU*), Тюрко 1-го (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*) и 2-го типа (*APC*), Рубинштейна – Тауби (*CREBBP*, *EP300*), анемию Фанкони (*FANCA*) и ряд других, обусловленных мутациями в генах *BRCA2*, *PALB2*, *GPR161*, *ELP1* [4, 5]. Активное наблюдение с включением должных методов диагностики способствует раннему выявлению опухолей, а также статистически значимому увеличению выживаемости этой когорты пациентов [14, 15]. Кроме того, следует помнить, что наличие НСПОЗ ассоциировано с высокими рисками вторых и вторичных опухолей, а также с избыточной токсичностью при использовании стандартных режимов противоопухолевой терапии, что также требует индивидуализации подходов к лечению с максимально допустимым снижением частоты использования ЛТ и генотоксической ХТ, а также к последующей диспансеризации [16].

МОНИТОРИНГ ОТДАЛЕННОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Мультимодальное противоопухолевое лечение, в том числе МБ, включающее применение ХТ, ЛТ, хирургическое лечение, сопряжено с колоссальными рисками развития ассоциированной токсичности. В зависимости от сроков развития ее следует разделять на раннюю, характерную для всего периода специфического лечения, и отдаленную, развивающуюся после завершения терапии и в течение всей последующей жизни пациента. При этом срок манифестации отдаленных осложнений не лимитирован временем после излечения онкологической патологии, но даже имеет возрастающую кумулятивную частоту¹ [17–21].

Важно отметить, что не только специфическое лечение будет делать вклад в развитие ранней и отдаленной токсичности. Не следует забывать и о рисках, сопряженных с применением ряда лекарственных агентов сопроводительной

терапии, как, например, глюкокортикоиды, диуретики, ото-/нефротоксичные антибактериальные препараты и др. Основные из них представлены на рис. 1² [22].

В соответствии с объемом противоопухолевого лечения в индивидуальном порядке необходимо прогнозировать ожидаемые варианты токсических осложнений с целью последующей реализации программ диспансерного наблюдения [23]. Рациональным подходом представляется использование унифицированных форм для внесения информации (табл. 1). Такая практика должна обоюдно поддерживаться врачами – детскими онкологами и педиатрами, так как только правильное определение рисков развития конкретного варианта токсических осложнений позволит своевременно использовать максимально информативные и обоснованные методы их диагностики и коррекции.

Необходимость применения междисциплинарного подхода к диспансеризации определяется мультисистемным характером токсических осложнений (табл. 2), которые могут варьировать от нетяжелых, легко поддающихся коррекции до опасных для жизни, таких как, например, отсроченная почечная недостаточность, вторичное онкологическое заболевание, эндокринные нарушения и ряд других³ [18, 19, 22]. При этом степень выраженности побочных эффектов как ХТ, так и ЛТ будет зависеть от возраста пациента на момент проведения лечения, суммарных доз используемых ХТ-агентов / режима облучения, комбинации с другими методами лечения. Важно подчеркнуть, что в большом числе случаев (~ 45%) диагностируются сочетанные варианты токсичности, при этом они варьируют от 2 до 6 и более у одного пациента.

Очевидно, что не только факт тяжелого противоопухолевого лечения будет являться прогностически значимым для развития отдаленных осложнений и их степени тяжести, но и такие факторы, как наследственная предрасположенность, индивидуальные генетические особенности, наличие коморбидных состояний⁴ [24–27].

¹ Childrens Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines Version 5.0. 2018. Available at: www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf.

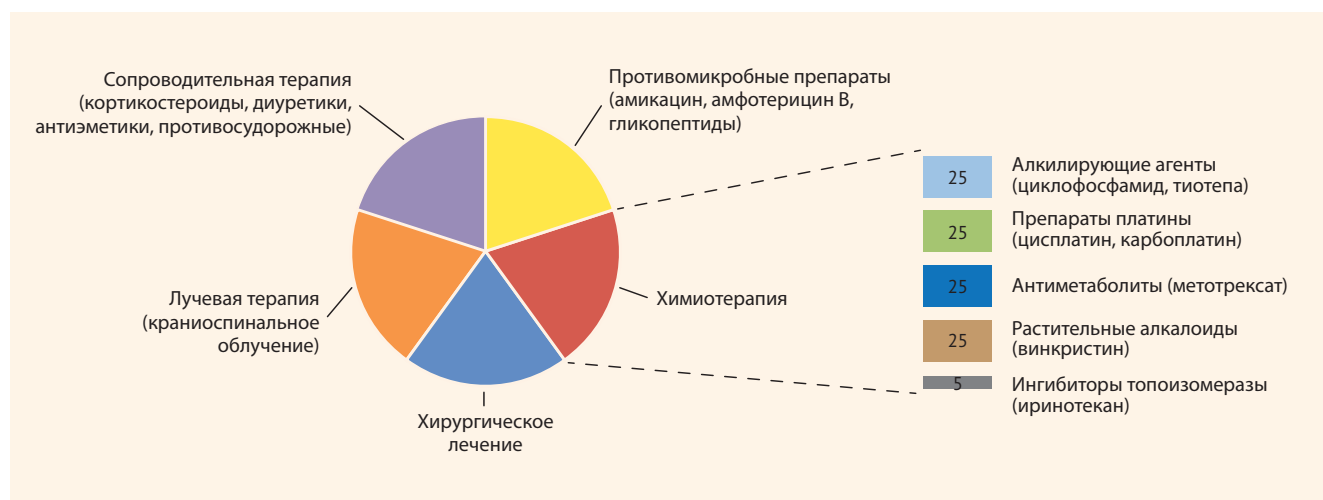
² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

● **Рисунок 1.** Факторы риска развития ранней и отдаленной токсичности противоопухолевого лечения у пациентов с медуллобластомой

● **Figure 1.** Risk factors predisposing to early and long-term anticancer therapy-related toxicity in patients with medulloblastoma



● **Таблица 1.** Объем информации, необходимый для прогнозирования вариантов токсичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией

● **Table 1.** Scope of information required to predict anticancer therapy-related toxicity variants

Требуемый объем информации	Комментарии
Ф. И. О.	–
Дата рождения, возраст на момент начала лечения	–
Основной диагноз	Тип опухоли, стадия, фаза болезни
Даты постановки диагноза и завершения лечения	–
Программа/протокол противоопухолевой терапии	–
Стационар, где проводилось лечение	–
Хирургическое лечение	Дата, название операции, осложнения
Данные о проведенной химиотерапии	Даты проведения курсов химиотерапии, суммарные дозы антрациклинов и алкилирующих препаратов
Трансплантация костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток	Дата, режим химиотерапии
Сроки восстановления гемопоэза	Даты приживления трансплантата, иммунологической реконституции
Лучевая терапия	Даты проведения, область облучения, дозы, фракции
Осложнения противоопухолевой терапии	В том числе группа риска нарушений фертильности
Сопутствующая патология	Пороки развития, наследственные синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, другие хронические заболевания
Дата рецидива (в случае развития)	Дата, локализация, в случае проведения противорецидивной терапии – внесение данных, как и для первой линии терапии
Рост родителей (мать, отец)	–
Хронические заболевания в семье	–

Безусловно, излечение онкологического заболевания всегда является доминантой как для родителей, так и для врачей-специалистов. Тем не менее не следует пренебрегать вопросами профилактики и коррекции токсичности противоопухолевой терапии с использованием доступных методов лекарственной терапии [28, 29]. В исследовании M.S. Ning et al. проведен анализ исходов пациентов детского возраста, перенесших лечение по поводу МБ, при этом авторы отмечают, что летальность в исследуемой когорте будет связана не только с рецидивами заболевания, но и с такими событиями, как развитие вторичных опухолей и ряд токсических осложнений (рис. 2) [26].

Высокоактуальной остается проблема вторичных лекарственно- и (или) радиоиндуцированных опухолей, медиана развития которых после завершения первичного лечения составляет ~ 8,3 года (0–14,9). Наличие НСПОЗ будет являться дополнительным фактором риска их развития. Как правило, доминируют случаи опухолей головного мозга, рака щитовидной железы, гемобластозов и других ЗНО [26]. Потенциальными методами профилактики данного типа осложнений могут быть использование раннего генетического тестирования, применение подходов индивидуального дозирования лекарственных препаратов, выбор щадящих терапевтических опций, включая использование таргетной терапии [26].

Принимая во внимание все риски, ассоциированные с противоопухолевым лечением, основой диспансеризации детей, перенесших онкологическое заболевание, будет являться тщательный клинический мониторинг с оценкой антропометрических показателей, неврологического, соматического статуса, сроков наступления пубертата, качества жизни и ряда других параметров (табл. 3).

Помимо физикальных осмотров и консультирования специалистами узкого профиля, рекомендовано выполнение визуализирующих, функциональных и лабораторных методов диагностики (табл. 4) в декретированные сроки в соответствии с программой диспансеризации или ранее – при наличии внеплановых показаний.

ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

Следует помнить, что иммунокомпрометированные пациенты имеют повышенный риск осложнений и смерти от болезней, предупреждаемых вакцинацией, что подчеркивает ее значимость у данной категории [30–32]. Задачей врача-педиатра совместно с детским онкологом/иммунологом является определение оптимальных сроков ее выполнения с учетом объема перенесенной терапии

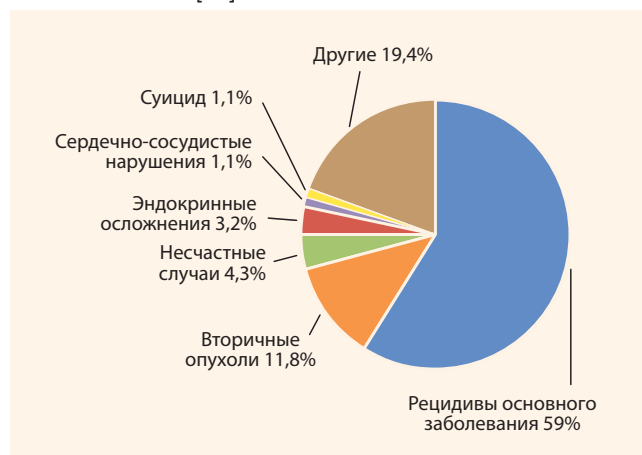
● **Таблица 2.** Варианты отдаленной токсичности, ассоциированные с проведением противоопухолевой терапии, у детей с медуллобластомой

● **Table 2.** Long-term anticancer therapy-related toxicity variants in children with medulloblastoma

Органы/система поражения	Потенциальные варианты нарушений	Факторы риска
Когнитивные функции	Нейрокогнитивный дефицит: неустойчивое внимание, снижение памяти, снижение скорости мышления, нарушения зрительно-моторной координации, дефицит обучения, снижение IQ, девиации поведения	Возраст <3 лет на момент лечения. Женский пол. Супратенториальная локализация опухоли. Семейный анамнез проблем в обучении, нарушения внимания. Доза лучевой терапии >24 Гр. Тотальное краниальное облучение
Центральная нервная система	Клиническая лейкоэнцефалопатия: атаксия, дизартрия, дисфагия, гемипарез, судороги. Цереброваскулярные осложнения: инсульт, мигрень, окклюзионная церебральная васкулопатия, каверномы	Высокодозный метотрексат. Лучевая терапия
Периферическая нервная система	Тугоухость (тимпаносклероз, отосклероз, дисфункция евстахиевой трубы). Периферическая сенсорная/моторная нейропатия, арефлексия, парестезии/дизестезии	Химиотерапия (цисплатин (>300 мг/м ²), карбоплатин, винкристин, тиотепа). Глюкокортикоиды. Высокие дозы лучевой терапии (>30 Гр)
Органы зрения	Нарушения зрения, катаракта, ксерофтальмия, ретинопатия, глаукома	Глюкокортикостероиды. Лучевая терапия на зону глаз (в том числе краниальное облучение)
Эндокринная система	Дефицит гормона роста, гонадотропная недостаточность, преждевременное половое созревание, ожирение, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, нарушения минерального обмена (дефицит витамина D)	Женский пол. Ранний возраст на момент лечения (<4 лет). Лучевая терапия на гипоталамо-гипофизарную область (>18 Гр)
Репродуктивная система	Гонадная дисфункция, задержка пубертата, преждевременная менопауза, бесплодие	Высокие дозы алкилирующих агентов (циклофосфамид, тиотепа и др.). Краниоспинальное облучение
Сердечно-сосудистая система (редко)	Кардиомиопатия, аритмия, перикардиальный фиброз, миокардиальный инфаркт, атеросклеротическая болезнь	Женский пол. Возраст <5 лет на момент лечения. Краниоспинальное облучение
Легкие (редко)	Пулмональный фиброз, интерстициальный пневмонит, рестриктивные и обструктивные болезни легких	Химиотерапия (ломустин), комбинированная пульмонотоксичная химиотерапия в комбинации с лучевой терапией (краниоспинальное облучение)
Почки	Почечная недостаточность, гипертензия, гломерулярные/тубулярные повреждения	Химиотерапия (цисплатин, карбоплатин, высокодозный метотрексат). Сопроводительная терапия (аминогликозиды, гликопептиды, диуретики и др.)
Печень	Нарушения функции печени	Высокодозный метотрексат
Уринарный тракт	Геморрагические циститы, фиброз мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания, везикоуретральный рефлюкс, гидронефроз	Алкилирующие агенты (циклофосфамид)
Костная система	Сколиотическая деформация позвоночника, остеопороз, патология зубов	Ранний возраст на момент начала лечения. Лучевая терапия (краниоспинальное облучение). Высокие дозы глюкокортикоидов. Высокодозный метотрексат
Костный мозг	Длительная аплазия кроветворения	Химиотерапия, лучевая терапия (краниоспинальное облучение)
Вторичные опухоли	Солидные опухоли (головной мозг, щитовидная железа, кожа и др.). Гемобласты / миелодиспластический синдром	Химиотерапия (алкилирующие агенты). Лучевая терапия

● **Рисунок 2.** Причины отдаленной летальности пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте [26]

● **Figure 2.** Causes of long-term mortality in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma [26]



и возраста ребенка [31, 32]. Педиатр должен помнить о следующих принципах вакцинирования пациентов, перенесших противоопухолевое лечение.

1. Переносимость и частота осложнений вакцинации сопоставимы с таковой у общей популяции детей, тем не менее родители должны быть информированы об их возможном возникновении.

2. Использование инактивированных вакцин безопасно, однако при их использовании в условиях иммуносупрессии и (или) на фоне проводимого лечения имеются риски того, что защитный иммунный ответ сформирован не будет.

3. Необходимость определения титра антител перед планированием индивидуального календаря прививок для ребенка с онкологическим заболеванием остается дискуссионной.

4. Использование живых вакцин в период проведения противоопухолевого лечения и в течение 6–24 мес. после завершения терапии не рекомендовано.

5. Члены семьи и близко контактирующие с ребенком, получающим противоопухолевую терапию, должны быть

● **Таблица 3.** Рекомендуемый план диспансеризации пациента детского возраста, перенесшего противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы

● **Table 3.** Recommended medical check-up plan for a pediatric patient who underwent anticancer therapy for medulloblastoma

План диспансеризации	Период наблюдения после завершения противоопухолевой терапии					
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	После 5 лет
Офтальмолог, невролог, гинеколог/андролог, сурдолог, психиатр, стоматолог и другие профильные специалисты	С учетом клинических показаний					
Нейропсихолог, оценка качества жизни	Второй и пятый год после завершения лечения, при достижении 18 лет, при переходе во взрослую сеть					
Нефролог	1 раз в год		По показаниям			
Эндокринолог	1 раз в год		Каждые 6 мес. до достижения 18 лет, далее – каждые 1–2 года			
Клинический мониторинг, антропометрические показатели, пубертатный статус	Каждые 4 мес.	Каждые 6 мес.	Ежегодно каждые 3–6 мес. до достижения пубертата. Ежегодно до завершения периода роста			

● **Таблица 4.** Ориентировочный объем диспансеризации пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте

● **Table 4.** Approximate scope of medical check-ups in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma

Объем диагностики	Сроки наблюдения после специфического лечения			
	1-й год	2-й год	3–5-й год	После 5 лет
Нейровизуализация (головной и спинной мозг (все отделы) с контрастным усилением)	Каждые 3 мес.	Каждые 3–4 мес.	Каждые 6 мес. до 5 лет, далее – ежегодно до 10 лет наблюдения, ранее – при наличии показаний	
Цитологическое исследование ликвора	При подозрении на рецидив			
Аудиометрия (традиционная тональная пороговая, высокочастотная аудиометрия, отоакустическая эмиссия)	Второй и пятый год после завершения терапии		Индивидуально по показаниям	
Эхокардиография, электрокардиограмма	1 раз в год – при наличии патологии, 1 раз в 3–5 лет – при нормальной функции			
Функциональные легочные тесты	1 раз в год – при наличии патологии или клинических проявлений, 1 раз в 3–5 лет – при отсутствии симптомов			

● **Таблица 4 (окончание).** Ориентировочный объем диспансеризации пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу медуллобластомы в детском возрасте

● **Table 4 (ending).** Approximate scope of medical check-ups in patients who underwent anticancer therapy for paediatric medulloblastoma

Объем диагностики	Сроки наблюдения после специфического лечения			
	1-й год	2-й год	3–5-й год	После 5 лет
Рентгенография органов грудной клетки	Только при наличии клинической картины или выявленных нарушениях при проведении функциональных легочных тестов			
Денситометрия костей	У пациентов с высоким риском развития остеопороза			
Костный возраст	При задержке роста			
УЗИ молочных желез	После 20 лет – 1 раз в 3 года, при наличии факторов риска или жалоб – 1 раз в год			
УЗИ сосудов	У пациентов группы риска по показаниям в отдаленном периоде: скрининг сосудистых изменений сонных артерий, коронарных артерий			
Мониторинг вторичных опухолей	Визуализирующие методы исследования с учетом клинических показаний			
Исследование гормонов крови	Кортизол, IGF1, IGF-BP3, СТГ. ТТГ, сТ ₄ (ежегодно первые 10 лет, далее – каждые 2 года). Витамин D. Мальчики – старше 14 лет, девочки – старше 13 лет: ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон/эстрадиол, ингибин В, спермограмма / оценка менструального цикла, АМГ			
Гемограмма	1 раз в год или при наличии показаний			
Общий анализ мочи	1 раз в год (исключение – гематурии, глюкозурии, протеинурии) или при наличии показаний			
Биохимическое исследование крови	1 раз в год или при наличии показаний. Общий белок, альбумин, кальций, магний, фосфор, креатинин, мочевины, СКФ, цистатин С, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза. Тропонин, натрийуретический пептид (раннее выявление пациентов высокого риска). Газовый состав крови. Липидный обмен (общий, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицериды натошак) – каждые 2 года			
Иммунограмма	Контроль до достижения иммунологической реконституции, далее – при наличии показаний			

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-BP3 – протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; сТ₄ – тироксин свободный; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза и АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

обязательно вакцинированы. Лишь уверенность в их достаточной иммунизации может быть фактором безопасности пациента. Следует отметить, что при проведении вакцинации у членов семьи живыми вакцинами необходимо исключить контакт с больным ребенком на срок карантина.

Представляется необходимым акцентировать внимание и на ряде других вопросов, требующих участия врачей-педиатров и других узкопрофильных специалистов, таких как:

- коррекция инфекционных осложнений в периоды амбулаторного противоопухолевого лечения;
- вопросы установления инвалидности;
- психосоциальная поддержка и адаптация;
- физическая реабилитация;
- перевод пациентов во взрослую сеть для последующего наблюдения;
- проведение паллиативной терапии и организация хосписа на дому.

При этом важное значение в их решении будет иметь осведомленность специалистов первичного звена

здравоохранения, грамотная организация диспансерного мониторинга, а также тесное взаимодействие врача-педиатра и детского онколога/гематолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря значительному прогрессу в лечении МБ у пациентов детского возраста отмечается возрастающее число излеченных детей, подлежащих пожизненной диспансеризации. На сегодняшний день актуальной остается задача обучения врачей-педиатров и специалистов другого профиля не только вопросам ранней диагностики онкологических заболеваний, но и подходам к наблюдению и коррекции осложнений противоопухолевого лечения, что во многом способствует увеличению продолжительности жизни пациентов, их социальной адаптации, реализации себя в профессиональной сфере и личной жизни.



Поступила / Received 02.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024
Принята в печать / Accepted 24.06.2024

Список литературы / References

- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015;122(3):321–327. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1712-y>.
- Mahapatra S, Amsbaugh MJ. *Medulloblastoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. 27 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431069>.
- Li Q, Dai Z, Cao Y, Wang L. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis. *Oncotarget*. 2018;9(53):30189–30198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23773>.
- Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1357–1375. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz123>.
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):785–798. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30242-0).
- Muskens IS, Feng Q, Francis SS, Walsh KM, McKean-Cowdin R, Gauderman WJ et al. Pediatric glioma and medulloblastoma risk and population demographics: a Poisson regression analysis. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa089. <https://doi.org/10.1093/naajnl/vdaa089>.
- Lupo PJ, Schraw JM, Desrosiers TA, Nemhhard WN, Langlois PH, Canfield MA et al. Association Between Birth Defects and Cancer Risk Among Children and Adolescents in a Population-Based Assessment of 10 Million Live Births. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1150–1158. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1215>.
- Gaab C, Adolph JE, Tippelt S, Mikasch R, Obrecht D, Mynarek M et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):471. <https://doi.org/10.3390/cancers14030471>.
- Варфоломеева СР, Качанов ДЮ, Шнейдер ММ, Добренков КВ, Шаманская ТВ, Самочатова ЕВ, Румянцев АГ. Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкологическими заболеваниями педиатром общей практики. *Онкогематология*. 2008;(1-2):63–69. Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/696>. Varfolomeeva SR, Kachanov DYU, Shneyder MM, Dobrenkov KV, Shamanskaya TV, Samochatova EV, Rumyantsev AG. Observation of oncohematologic patients by general pediatricians. *Oncohematology*. 2008;(1-2):63–69. (In Russ.) Available at: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/696>.
- Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):481–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x>.
- Cantrell MA, Ruble K. Multidisciplinary care in pediatric oncology. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:171–181. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s7108>.
- Morgacheva D, Daks A, Smirnova A, Kim A, Ryzhkova D, Mitrofanova L et al. Case Report: Primary Leptomeningeal Medulloblastoma in a Child: Clinical Case Report and Literature Review. *Front Pediatr*. 2022;10:925340. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925340>.
- Vinchon M, Leblond P. Medulloblastoma: Clinical presentation. *Neurochirurgie*. 2021;67(1):23–27. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.04.006>.
- Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):559–567. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70119-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70119-x).
- Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38–e45. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0408>.
- Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379–1386. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4>.
- Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann JH et al. Krebserkrankungen bei Kindern – Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl*. 2003;100(13):A842–A852. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/36271/Krebserkrankungen-bei-Kindern-Erfolg-durch-einheitliche-Therapiekonzepte-seit-25-Jahren>.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572–1582. <https://doi.org/10.1056/nejmsa060185>.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2328–2338. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.1425>.
- Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569–2582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31610-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31610-0).
- Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4351. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4351>.
- Ott M, Wyss J, Scheinemann K. Long-Term Follow-Up of Pediatric CNS Tumor Survivors-A Selection of Relevant Long-Term Issues. *Children (Basel)*. 2022;9(4):447. <https://doi.org/10.3390/children9040447>.
- Skinner R, Wallace W, Levitt G (eds). *Therapy based long term follow up*. 2nd ed. United Kingdom Children's Cancer Study Group; Late Effects Group; 2005. 62 p. Available at: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf>.
- Feig SA, Gamis AS, Hord JD, Kodish ED, Mueller BU, Werner EJ et al. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics*. 2009;123(3):906–915. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3688>.
- Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ, Morris EB, Spunt SL et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr*. 2008;152(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.10.002>.
- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015;122(2):321–327. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1712-y>.
- Elzagallaai AA, Carleton BC, Rieder MJ. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:679–699. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151>.
- Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KCM, Steyer PS, Blakley BW et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2408–2417. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.1110>.
- Yang X, Li G, Yang T, Guan M, An N, Yang F et al. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;4894625. <https://doi.org/10.1155/2020/4894625>.
- Patel R, Skinner R, Health PT. *Vaccinations For Paediatric Patients Treated With Standard-Dose Chemotherapy And Haemopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Recipients*. CCLG; 2022. 15 p. Available at: https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Vaccination_CCLG_April2020.pdf.
- Sung L, Heurter H, Zokvic KM, Ford-Jones EL, Weitzman SS, Freeman R et al. Practical vaccination guidelines for children with cancer. *Paediatr Child Health*. 2001;6(6):379–383. <https://doi.org/10.1093/pch/6.6.379>.
- Wilck MB, Baden LR. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(4):399–408. <https://doi.org/10.1097/qco.0b013e328307c7c5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Т.В. Косенкова

Концепция и дизайн исследования – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Т.В. Косенкова

Написание текста – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Сбор и обработка материала – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Обзор литературы – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова

Анализ материала – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова

Статистическая обработка – Ю.В. Диникина, И.А. Леонова

Редактирование – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, Г.И. Образцова, И.А. Леонова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина, О.Г. Желудкова, И.А. Леонова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башинина, Т.В. Косенкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Tamara V. Kosenkova

Study concept and design – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Tamara V. Kosenkova

Text development – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, T.V. Kosenkova

Collection and processing of material – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Literature review – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova

Material analysis – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova

Statistical processing – Yulia V. Dinikina, Irina A. Leonova

Editing – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Approval of the final version of the article – Yulia V. Dinikina, Irina L. Nikitina, Olga G. Zheludkova, Irina A. Leonova, Galina I. Obratsova, Elena B. Bashinina, Tamara V. Kosenkova

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; clclud@mail.ru

Образцова Галина Игоревна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>; obratsova_gi@almazovcentre.ru

Леорова Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>; leonova_ia@almazovcentre.ru

Башнина Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; bashnina@mail.ru

Косенкова Тамара Васильевна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; kosenkova_tv@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Yulia V. Dinikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Head of the Research Laboratory of Pediatric Neuroimmuno-Oncology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Olga G. Zheludkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; clclud@mail.ru

Galina I. Obratsova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Medical Institution, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>; obratsova_gi@almazovcentre.ru

Irina A. Leonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>; leonova_ia@almazovcentre.ru

Elena B. Bashnina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology Named after Acad. V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015; <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; bashnina@mail.ru

Tamara V. Kosenkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>; kosenkova_tv@almazovcentre.ru