

# Когнитивные характеристики и проблемы поведения у детей с острым лимфобластным лейкозом, завершивших лечение по протоколу МБ-2008: пилотное исследование

В.Н.Касаткин<sup>1</sup>, А.И.Карачунский<sup>1</sup>, С.Б.Малых<sup>2</sup>, В.И.Исмагуллина<sup>2</sup>,  
И.А.Воронин<sup>2</sup>, Н.Н.Володин<sup>1</sup>, Р.Б.Мирошкин<sup>1</sup>, Н.Ю.Крутикова<sup>3</sup>, А.Г.Румянцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Психологический институт РАО, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния профилактического краниального облучения на когнитивные функции и поведение у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), завершивших лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2008.

**Пациенты и методы.** В исследовании принимал участие 81 ребенок в возрасте от 2,2 года до 14,9 лет на момент постановки диагноза и от 5 до 17 лет на момент проведения исследования. Дети, принимавшие участие в исследовании, в составе рандомизированных групп получали терапию по протоколу ALLMB-2008, стратифицированы на терапию для промежуточной группы риска. Группы сравнения составили дети, которые получали лишь интратекальную химиотерапию и не получали профилактического облучения. Для оценки когнитивных функций и поведения использовались следующие методики: батарея тестов аппаратно-программного комплекса CANTABeclipse (Cambridge Cognition), опросник Т.Ахенбаха (Child Behavior Checklist, CBCL), детский опросник депрессивности М.Ковач (Child Depression Inventory, CDI).

**Результаты.** По времени выполнения заданий скрининг-тестов (на зрительно-моторную координацию и понимание инструкции) у обеих исследуемых групп наблюдались более низкие показатели по сравнению с нормой. В ходе прохождения основной серии тестов, в которую вошли тесты на зрительную, пространственную и рабочую память, а также тесты на планирование, статистически достоверные результаты были получены лишь по тесту на рабочую память: участники, не прошедшие курс облучения, обладали более производительной рабочей памятью по сравнению с участниками, прошедшими курс облучения. При оценке эмоционально-поведенческой сферы практически по всем показателям объединенная клиническая группа отличалась от нормы. По результатам опросника Т.Ахенбаха различия между группами получено не было. Данная картина свидетельствует о поведенческих трудностях у детей, попадающих в клиническую группу независимо от вида лечения. По опроснику детской депрессивности М.Ковач статистически значимых различий между группами не было обнаружено.

**Заключение.** Выделены ориентиры для разработки и внедрения в практику последующих, целенаправленных реабилитационных мероприятий у детей с острым лимфобластным лейкозом, завершивших лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2008.

*Ключевые слова:* когнитивные функции, острый лимфобластный лейкоз, пилотное исследование, эмоционально-поведенческая сфера

## Cognitive characteristics and behavioural problems in children with acute lymphoblastic leukemia who completed treatment according to protocol MB-2008: a pilot study

V.N.Kasatkin<sup>1</sup>, A.I.Karachunskiy<sup>1</sup>, S.B.Malykh<sup>2</sup>, V.I.Ismatullina<sup>2</sup>, I.A.Voronin<sup>2</sup>,  
N.N.Volodin<sup>1</sup>, R.B.Miroshkin<sup>1</sup>, N.Yu.Krutikova<sup>3</sup>, A.G.Rumyantsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Psychological Institute, Russian Academy of Education, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russian Federation

**The objective.** To study the effect of preventive cranial radiation therapy on the cognitive functions and behaviour in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who completed treatment according to protocol ALL MB-2008.

**Patients and methods.** The study included 81 children aged 2.2 to 14.9 years at the moment of making the diagnosis and 5 to 17 years at the time of the study. Children participating in the study in randomized groups received therapy according to protocol ALL MB-2008, they were stratified for therapy to an intermediate risk group. Control groups comprised children who received only intrathecal chemotherapy and did not receive preventive radiation. For assessment of cognitive functions and behaviour we used the following methods: the test automated battery CANTABeclipse (Cambridge Cognition), T.Achenbach's Child Behavior Checklist (CBCL), M.Kovacs' Child Depression Inventory (CDI).

**Results.** With respect to the time of performing screening tests (visual-motor coordination and understanding of instructions) both groups of study demonstrated lower values as compared to the norm. The basic series of tests that included testing of visual, spatial and working memory, and also planning tests gave statistically significant results only in the working memory test: participants who did not receive the radiation therapy course had a more efficient working memory as compared with participants who underwent the radiation course. Assessment of the emotional-behavioural sphere showed that the united clinical group differed from the norm in practically all parameters. According to the results of T.Achenbach's Child Behavior Checklist, there was no difference between the groups. This picture is indicative of behavioural difficulties in children who enter the clinical group irrespective of the kind of treatment. M.Kovacs' Child Depression Inventory did not reveal any statistically significant differences between groups.

**Conclusion.** We have specified reference points for development and practical introduction of the follow-up and targeted rehabilitation measures in children with acute lymphoblastic leukemia who completed treatment according to protocol ALL-MB-2008.

*Key words:* cognitive functions, acute lymphoblastic leukemia, pilot study, emotional-behavioural sphere

**Б**езусловная выживаемость детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) более 5 лет сегодня составляет более 80% [1]. Накопление популяции детей, выздоровевших после системной химиолучевой терапии, требует разработки и внедрения в практику специальных методов комплексной медицинской, нейро-когнитивной и психосоциальной реабилитации, обеспечивающих индивидуальную траекторию развития детей и их адекватной интеграции в социум [2, 3]. Результаты целого ряда исследований позволяют говорить о потенциальном негативном влиянии современных способов лечения рака (химиотерапия, лучевая терапия) на когнитивное функционирование детей и подростков, однако конкретные результаты отдельных исследований достаточно противоречивы. Тем не менее, в исследованиях у этих детей зафиксированы нарушения внимания, управляющих функций, психомоторных функций, памяти и научения, зрительно-пространственных функций, наблюдается снижение уровня общего интеллекта и академической успеваемости по сравнению с контрольной группой. Так, мета-анализ 28 исследований детской острой лимфоцитарной лейкемии показал негативное влияние лечения синдрома на нейрокогнитивное функционирование детей [4]. Как показало исследование, нарушение копинг-стратегий и регуляции эмоций у пациентов, прошедших лечение от ОЛЛ, также могут быть связаны с нарушениями управляющих функций [5].

Оценка результатов воздействия краниальной лучевой терапии у больных ОЛЛ показала, что негативное влияние химиотерапии на когнитивное функционирование может быть менее выраженным, чем влияние лучевой терапии (M.Moleski, 2000) [6]. Терапия с помощью облучения оказывает прямое либо опосредованное разрушительное влияние на мозг, вызывая дисбаланс белого и серого вещества в ходе последующего развития центральной нервной системы (Mulker et al., 2001) [7]. Поскольку белое вещество (миелин) обеспечивает передачу сигнала по аксонам, вероятно, скорость передачи нервного импульса снижается в связи с поражением белого вещества или нарушением развития в этой области, что ухудшает качество и снижает скорость переработки информации.

#### Для корреспонденции:

Касаткин Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 797-9233

Статья поступила 13.08.2015 г., принята к печати 23.10.2015 г.

Краниальная лучевая терапия при ОЛЛ оказывает негативное влияние на IQ (снижении IQ в среднем на 10 баллов) в течение длительного периода после лечения (P.Temming и M.E.M. Jenney, 2010) [8]. В качестве факторов риска выделяются ранний возраст пациентов, принадлежность к женскому полу, время и доза облучения (те, у кого она была высокой в раннем возрасте, могут испытывать трудности в обучении позже). В случае применения химиотерапии без облучения общий уровень интеллекта в целом сохраняется (по данным лонгитюдных исследований), однако наблюдаются ухудшения в специфических сферах когнитивной деятельности (арифметика, внимание, обработка информации, зрительно-моторная координация, мелкая моторика, память, в особенности вербальная).

Исследование когнитивного функционирования у взрослых, перенесших раковые заболевания периферической нервной системы (Nina S.Kadan-Lottick et al., 2010), также свидетельствует о нарушениях когнитивной сферы [9]. В этом исследовании использовались самоотчеты о самочувствии пациентов. Сопоставлялись ответы пробандов (5937 человек) и их сибсов (382 человека), не затронутых заболеванием. В опросник входили показатели эффективности решения задач, эмоциональной регуляции, уровня организации и памяти. Результаты исследования показали, что самоотчеты пациентов, перенесших раковые заболевания, чаще свидетельствуют о нарушениях когнитивного функционирования у пациентов, чем у их здоровых сибсов. Необходимо отметить, что в целом, по данным приведенных исследований, когнитивные нарушения оказывали влияние на последующее качество жизни и академическую успеваемость пациентов.

К сожалению, среди проведенных исследований влияния химиотерапии и лучевой терапии рака на когнитивное функционирование детей в отдаленные сроки после лечения сравнительно мало таких, в которых использовались сопоставимые контрольные группы для сравнения с результатами больных детей (например, их сибсы). Таким образом, хотя общая картина результатов исследований представляется относительно согласованной (лучевая терапия в целом оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование и развитие детей), выводы о конкретных формах и сферах нарушений расходятся. Эти данные послужили основанием для исследования нейропсихологических последствий влияния химиотерапии и терапии облучением в рандомизированных группах детей и подростков, страдающих ОЛЛ и завершивших основное лечение по протоколу ОЛЛ-МБ-2008.

## Пациенты и методы

В пилотном исследовании эмоционально-поведенческих и когнитивных функций участвовали 81 ребенок с острым лимфобластным лейкозом, завершившие основное лечение заболевания. Возраст детей составил от 2,2 лет до 14,9 лет на момент постановки диагноза и от 5 до 17 лет на момент проведения исследования (средний возраст 9,96 года, стандартное отклонение 2,95 года). Среди них 45 мальчиков, 36 девочек. Возрастной состав групп представлен следующим образом (табл. 1).

Все дети получали терапию по протоколу ALLMB-2008, стратифицированы на терапию для промежуточной группы риска. Критерием включения в эту группу являются наличие инициального лейкоцитоза более 30 тыс/мкл, или Т-иммунофенотип, или нейролейкоза, а также установление ремиссии на 36-е сутки терапии и отсутствие транслокаций: t (9; 22) и t (4; 11). В успешном лечении данного заболевания крайне важно проведение профилактики нейроцистицидоза. С этой целью, согласно рандомизации в рамках протокола ALLMB-2008, часть пациентов (37 детей) получили краниальное облучение вСОД 12Гр, остальные (44 человек) – дополнительные интратекальные введения химиопрепаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон). На момент исследования все дети находились в первой клинико-гематологической ремиссии по основному заболеванию. 39 детей на момент исследования получали поддерживающую терапию по протоколу ALLMB-2008, оставшиеся (42 ребенка) завершили лечение.

Для оценки эффекта облучения на когнитивную и эмоционально-поведенческую сферы участники были разделены на две группы: первая группа получила курс облучения (37 человек) в виде химиолучевой профилактики нейролейкоза. В состав группы вошли 21 мальчик и 16 девочек. Во 2-ю группу вошли 44 ребенка, не проходившие курс облучения и получившие только химиотерапию. Среди них 24 мальчика и 20 девочек.

Для оценки когнитивных функций использовалась батарея нейропсихологических тестов аппаратно-программного комплекса CANTABeclipse (CambridgeCognition, Великобритания) [10]. Все методики обладают высокой ретестовой надежностью (от 0,73 до 0,95) [11]. Эта батарея была специально разработана для клинической практики. Так, например, она успешно использовалась для оценки резервов когнитивной сферы у детей, перенесших операцию на головном мозге [12].

Участники перед началом исследования проходили серию тренировочных (скрининговых) тестов, а затем переходили к выполнению основной части заданий по оценке когнитивных функций. Тренировочная серия включала в себя тест на зрительно-моторную координацию (Motorscreeningtest, MOT) и тест «большой круг или маленький круг» (Big/Little Circle, BLC). Эти тесты носят ознакомительный характер и оценивают возможность респондента проходить тестирования на сенсорном экране и понимать инструкции. Основная серия включала в себя тесты на узнавание зрительных паттернов (PRM), Кембриджский чулок (Stocking of Cambridge, SOC), оценивающий навыки планирования, узнавание зрительно-пространственных стимулов (Spatial Recognition memory,

Таблица 1. Возрастной состав респондентов, абс.

С 5 до 9 лет	С 10 до 11 лет	С 12 до 14 лет	С 15 лет и выше
32	26	15	8

SRM) и тест на пространственную рабочую память (Spatial Working Memory, SWM).

Для оценки аффективных и когнитивных симптомов депрессии, соматических жалоб, социальных проблем и проблем в поведении для детей старше 6 лет использовался детский опросник депрессивности М.Ковач (Child Depression Inventory, CDI) [13]. Методика предназначена для детей и подростков 6–17 лет и позволяет оценить уныние, когнитивные симптомы депрессии, соматические жалобы, социальные проблемы и проблемы в поведении. Автор методики исходит из предположения А.Бека о том, что депрессивные дети и взрослые демонстрируют сравнимый набор симптомов, которые можно разделить на эмоциональные (например, испытывает печаль, хнычет, выглядит заплаканным), когнитивные (предвосхищает неудачу, заявляет «Я – нехороший»), мотивационные (начинает хуже учиться, не проявляет интереса к приятным занятиям) и физические (потеря аппетита, соматические жалобы) симптомы [14].

Помимо детей в исследование также принимали участие их родители. В исследовании использовали опросник Т.Ахенбаха для родителей, который позволяет оценить особенности эмоционально-поведенческой сферы у детей, т.е. в какой степени ребенку свойственны симптомы или проблемное поведение, согласующиеся с определенным диагнозом, и измерить степень отклонения различных типов детского поведения от популяционных норм. В отличие от других стандартизированных инструментов, методика также содержит открытые вопросы о сильных и проблемных сторонах поведения ребенка [15].

Для статистического анализа использовали t-тест сравнения средних для несвязанных выборок. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета R 2.13.1 [16].

Все исследования проведены в лечебно-реабилитационном центре «Русское поле» ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

## Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально нами были подсчитаны описательные статистики по когнитивным тестам. Полученные результаты позволяли определить проблемные области в когнитивных функциях респондентов. Так, уже по времени выполнения заданий скрининг-тестов (зрительно-моторную координацию и понимание инструкции) у обеих исследуемых групп наблюдаются более низкие показатели по сравнению с нормой.

Для большей наглядности результатов полученные средние значения по всем возрастам были представлены на диаграмме в сравнении с нормой по России, а также с нормами по Великобритании (рис. 1). Нормы по Великобритании были предоставлены авторами программно-аппаратного комплекса CANTA Beclipse [10].

Эти результаты могут свидетельствовать о наличии проблем в моторной сфере, поскольку это простейший тест, в котором ответы участника фиксируются при простом при-

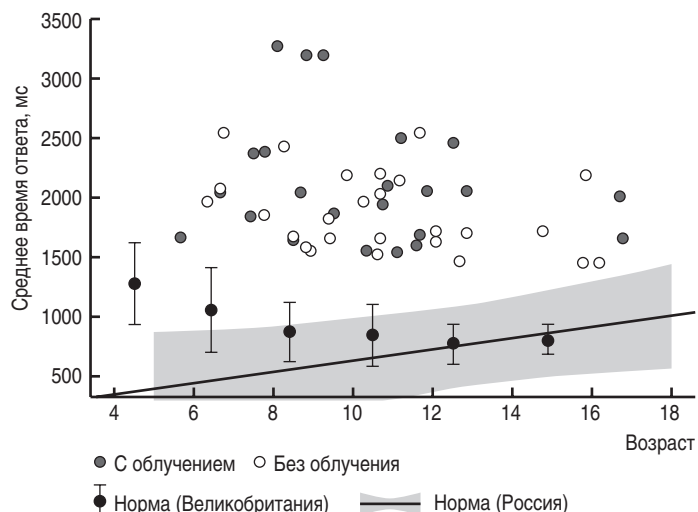


Рис. 1. Показатели зрительно-моторной координации в клинической и нормативной выборках по возрасту.

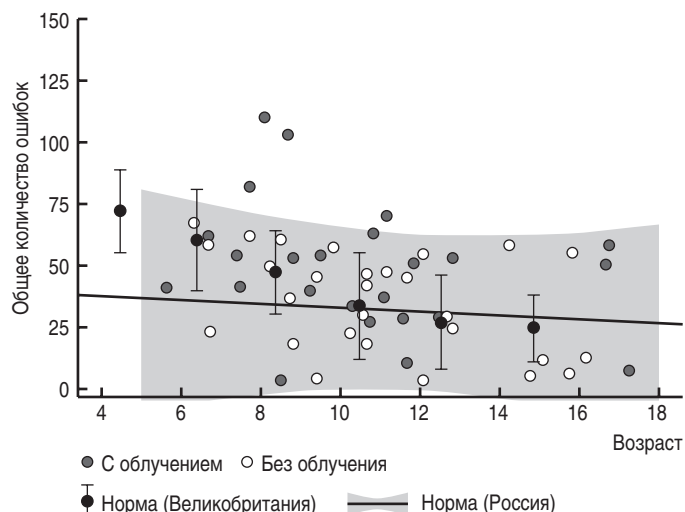


Рис. 2. Показатели рабочей памяти в клинической и нормативной выборках по возрасту.

косновении к экрану сенсорного монитора указательным пальцем ведущей руки. Данные результаты необходимо учитывать при анализе показателей времени выполнения в других заданиях данной батареи тестов, так как они заведомо будут низкими за счет замедленной моторной части реакции. В связи с этим показатели времени реакции в основном блоке тестов не анализировались.

Как уже отмечалось ранее, для анализа воздействия на когнитивную и эмоционально-поведенческую сферы разного вида терапии респонденты были поделены на две группы. В ходе прохождения основной серии тестов, в которую вошли тесты на зрительную, пространственную и рабочую память, а также тесты на планирование, статистически достоверные результаты были получены лишь по тесту на рабочую память.

В ходе анализа были получены статистически значимые различия в тесте «Пространственная рабочая память». Полученные результаты представлены в табл. 2.

Так, по показателю «Ошибки между поисками» ( $t = 2,39$ ;  $p = 0,02$ ) участники, которые не проходили облучения, сделали меньше ошибок (24), чем группа, проходившая облучение (32). Показатель «Ошибки между поисками» характеризует способность испытуемого сохранять усвоенное решение задачи и повторять его в последующих поисках. Статистически достоверные различия также были получены по показателю «Общее количество ошибок» ( $t = 2,01$ ;  $p = 0,05$ ). Данный показатель говорит о качестве рабочей памяти испытуемого, о способности его удерживать в памяти условия задачи и ее решения. Участники, не прошедшие курс облучения, делали меньшее количество ошибок при выполнении теста. Среднее количество ошибок по этому показателю

у участников из группы не проходивших облучение составил 24, а у группы из проходивших облучение – 32. Сравнение средних результатов по основному показателю рабочей памяти «Общее количество ошибок» представлено на графике (рис. 2).

Как можно увидеть на рисунке 2, по данному показателю клиническая группа в целом попадает в разброс по нормативным показателям. Вместе с тем, на основе полученных данных пилотного исследования можно говорить, что участники, не прошедшие курс облучения, обладают более производительной рабочей памятью по сравнению с участниками, прошедшими курс облучения. Необходимо отметить, что рабочая память выступает «чистым» показателем успехов и неудач во многих видах деятельности детей, в которых необходимо держать в голове промежуточный результат и использовать его вместе с другой информацией для решения задачи.

Параметры теста	Группа 1 (n = 37) M (SD)	Группа 2 (n = 44) M (SD)
Пространственная рабочая память		
ошибки между поисками в задачах с 8 ящичками	32,10 (15,43)	24,35 (15,06)
общее количество ошибок в задачах с 8 ящичками	32,27 (17,68)	24,17 (16,88)

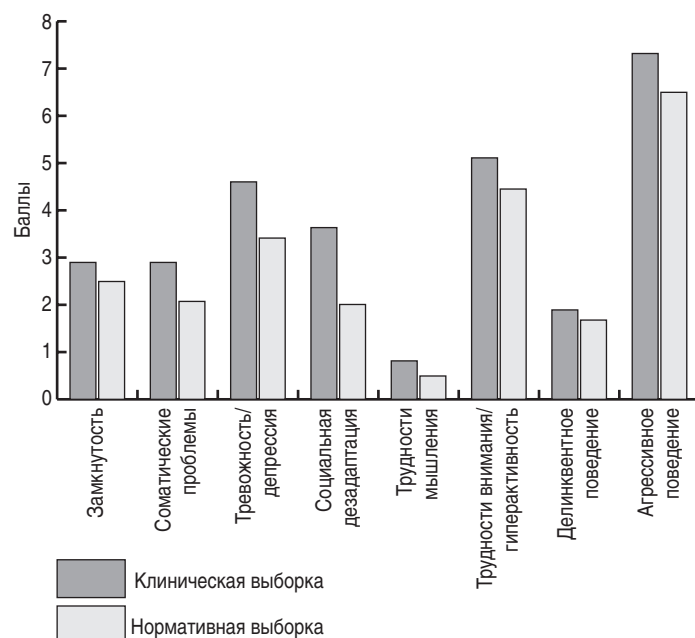


Рис. 3. Средние показатели теста Т.Ахенбах в клинической и нормативной выборке в возрасте 9,97 лет (стандартное отклонение 2,70).

Помимо оценки когнитивной сферы, в исследовании, как уже отмечалось ранее, также оценивалась эмоционально-поведенческая сфера. Для этого родители участников заполняли опросник Т.Ахенбаха. По данной методике не было получено статистически достоверных различий. Вместе с тем, при сравнении полученных показателей в клинической группе с нормой мы наблюдаем следующую картину (рис. 3).

Как видно из рисунка, практически по всем показателям объединенная клиническая группа отличается от нормы. Данная картина свидетельствует о поведенческих трудностях у детей, попадающих в клиническую группу независимо от вида лечения.

По опроснику детской депрессивности М.Ковач статистически значимых различий между группами не было обнаружено.

### Заключение

Полученные предварительные результаты исследования когнитивных функций и эмоционально-поведенческой сферы детей с ОЛЛ, завершивших лечение по протоколу МБ-2008, позволяють выделить наиболее проблемные области развития детей.

Показатели теста на зрительно-моторную координацию и понимание инструкции продемонстрировали у испытуемых наличие расстройств в моторной и зрительной сфере. Тест пространственной памяти, предполагающий запоминание стимулов в пространстве, показывает низкую степень данной функции, т.к. пациенты из двух сравниваемых групп смогли запомнить только чуть больше половины предъявляемых стимулов. Функция пространственного планирования и контроля также показывает низкие результаты по тесту на умение планировать у детей, завершающих лечение ОЛЛ. Эти результаты совпадают с данными исследований кооперированных групп Dana-Farber [17] и Американского общества клинических онкологов [18].

При сравнении групп пациентов, получивших лучевую профилактику нейролейкоза и химиопрофилактику без облучения, были получены статистически значимые различия в тесте «Пространственная рабочая память». Так, больные дети, не прошедшие курс облучения, обладают более производительной рабочей памятью по сравнению с пациентами, прошедшими курс облучения.

При исследовании эмоционально-поведенческой сферы по результатам опросника Т.Ахенбаха не было получено статистически достоверных различий. Вместе с тем, при сравнении с нормой четко очерчиваются проблемные моменты в поведении и эмоционально-поведенческой сфере. Практически все дети имеют поведенческие отклонения по всем исследуемым поведенческим паттернам.

Предварительные результаты пилотного исследования позволяют выделить нарушения и влияние химиотерапии, терапии облучением на определенные функции когнитивной сферы, а также на эмоционально-поведенческую сферу детей, завершивших лечение ОЛЛ. Это, в свою очередь, помогает определить ориентиры для разработки и внедрения в практику последующих, целенаправленных реабилитационных мероприятий.

### Литература

1. Румянцев АГ. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14(1):5-15.
2. Румянцев АГ, Володин НН, Касаткин ВН, Митраков НН. Концепция медицинской нейро-когнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины. 2015;1:65-71.
3. Володин НН, Касаткин ВН, Цейтлин ГЯ, Сидоренко ЛВ, Миронова ЕВ, Митраков НН и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология. 2015;1:7-15.
4. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jul;49(1):65-73.
5. Campbell LK, Scaduto M, Van Slyke D, Niarhos F, Whitlock JA, Compas BE. Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2009 Apr;34(3):317-27. doi: 10.1093/jpepsy/jsn080. Epub 2008 Jul 30.
6. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15:603-30.
7. Mulkern RV, Vajapeyam S, Robertson RL, Caruso PA, Rivkin MJ, Maier SE. Biexponential apparent diffusion coefficient parametrization in adult vs newborn brain. *Magn Reson Imaging*. 2001 Jun;19(5):659-68.
8. Temming P, Jenney ME. The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Arch Dis Child*. 2010 Nov;95(11):936-40. doi: 10.1136/adc.2008.153809.
9. Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jun 16;102(12):881-93. doi: 10.1093/jnci/djq156. Epub 2010 May 10.
10. Cambridge Cognition. Neuropsychological Test Automated Battery (CANTABclipse) manual. Cambridge: Cambridge Cognition Limited, 2006.
11. Luciana M. Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 Jul;44(5):649-63.
12. Fay TB, Yeates KO, Taylor HG, Bangert B, Dietrich A, Nuss KE, et al. Cognitive reserve as a moderator of postconcussive symptoms in children with complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Jan;16(1):94-105. doi: 10.1017/S1355617709991007. Epub 2009 Oct 19.
13. Kovacs M. Children's Depression Inventory (CDI). Technical Manual Update. Toronto: Multi-Health Systems, Inc., 2008 (copyright 1992, 2003).
14. Малых СБ, Белова АП, Сабирова ИА, Воронин ЮВ, Бубнова ЮВ, Губачева ЕН и др. Депрессивность у детей и подростков: кросс-культурное исследование в России и Кыргызстане. Теоретическая и экспериментальная психология. 2012;5(3):33-42.
15. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, Vermont, 1991.
16. Ihaka R, Gentleman R. R: A language for data analysis and graphics. *J of Computational and Graphical Statistics*. 1996;5:299-314.
17. Waber DP, Turek J, Catania L, Stevenson K, Robaey P, Romero I, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4914-21.

18. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4407-15. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2315. Epub 2013 Nov 4.

## References

- Rumyantsev AG. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: Empirical, biological, and organizational aspects. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(1):5-15. (In Russian).
- Rumyantsev AG, Volodin NN, Kasatkin VN, Mitrakov NN. The concept of health, neuro-cognitive and psycho-social rehabilitation of children with oncohematological diseases. *Herald of regenerative medicine*. 2015;1:65-71. (In Russian).
- Volodin NN, Kasatkin VN, Tseitlin GYa, Sidorenko LV, Mironova EV, Mitrakov NN, et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. *Oncohematology*. 2015;1:7-15. (In Russian).
- Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jul;49(1):65-73.
- Campbell LK, Scaduto M, Van Slyke D, Niarhos F, Whitlock JA, Compas BE. Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2009 Apr;34(3):317-27. doi: 10.1093/jpepsy/jsn080. Epub 2008 Jul 30.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15:603-30.
- Mulkern RV, Vajapeyam S, Robertson RL, Caruso PA, Rivkin MJ, Maier SE. Biexponential apparent diffusion coefficient parametrization in adult vs newborn brain. *Magn Reson Imaging*. 2001 Jun;19(5):659-68.
- Temming P, Jenney ME. The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Arch Dis Child*. 2010 Nov;95(11):936-40. doi: 10.1136/adc.2008.153809.
- Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jun 16;102(12):881-93. doi: 10.1093/jnci/djq156. Epub 2010 May 10.
- Cambridge Cognition. *Neuropsychological Test Automated Battery (CANTABclipse) manual*. Cambridge: Cambridge Cognition Limited, 2006.
- Luciana M. Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 Jul;44(5):649-63.
- Fay TB, Yeates KO, Taylor HG, Bangert B, Dietrich A, Nuss KE, et al. Cognitive reserve as a moderator of postconcussive symptoms in children with complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010 Jan;16(1):94-105. doi: 10.1017/S1355617709991007. Epub 2009 Oct 19.
- Kovacs M. *Children's Depression Inventory (CDI). Technical Manual Update*. Toronto: Multi-Health Systems, Inc., 2008 (copyright 1992, 2003).
- Malykh SB, Belova AP, Sabirova IA, Voronin YuV, Bubnova YuV, Gubacheva EN, et al. Depressiveness in children and adolescents: a cross-cultural study in Russia and Kyrgyzstan. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2012;5(3):33-42. (In Russian).

- Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, Vermont, 1991.
- Ihaka R, Gentleman R. R. A language for data analysis and graphics. *J of Computational and Graphical Statistics*. 1996;5:299-314.
- Waber DP, Turek J, Catania L, Stevenson K, Robaey P, Romero I, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4914-21.
- Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4407-15. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2315. Epub 2013 Nov 4.

## Информация о соавторах:

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, 5507

Малых Сергей Борисович, академик РАО, доктор психологических наук, профессор, заведующий лабораторией возрастной психогенетики Психологического института РАО  
Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4  
Телефон: (495) 695-9363

Исматуллина Виктория Игоревна, кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики Психологического института РАО  
Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4  
Телефон: (495) 695-9363

Воронин Иван Александрович, старший научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики Психологического института РАО  
Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4  
Телефон: (495) 695-9363

Володин Николай Николаевич, академик РАН, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, руководитель научно-консультационного отдела Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570

Мирошкин Роман Борисович, младший научный сотрудник отдела нейрокognитивных и психофизиологических исследований, заведующий отделением клинической психологии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 797-9233

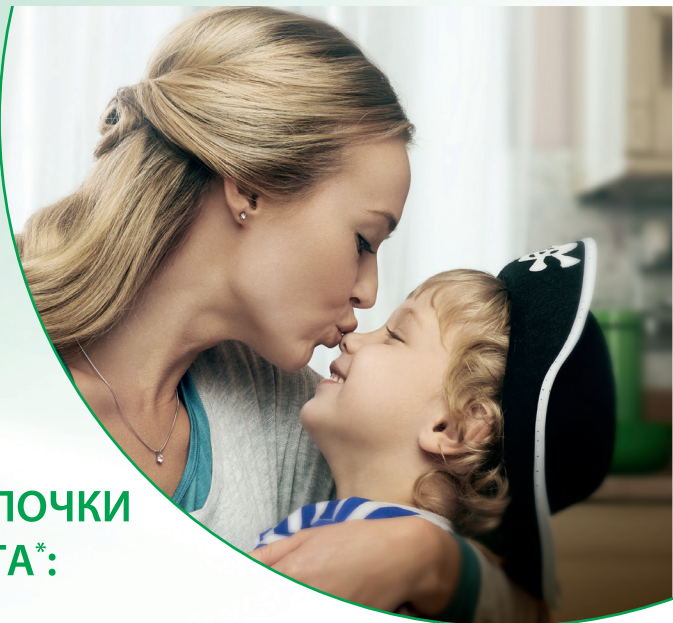
Крутикова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии Смоленского государственного медицинского университета  
Адрес: 214014, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Телефон: (4812) 55-3700

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 221-6640

Бережная забота о дыхании\*

# ВИБРОЦИЛ®

фенилэфрин + диметинден

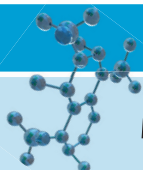


**ДЛЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РИНИТА И СИНУСИТА\*:**

- даже у маленьких детей от 1 года\*
- у пациентов с вазомоторным и аллергическим ринитом\*
- диметинден не снижает активность мерцательного эпителия\*
- при последствиях травм носа\*\*

## 2 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА\*

**ФЕНИЛЭФРИН**  
(СИМПАТОМИМЕТИК)

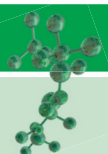


Мягкое сосудосуживающее действие\*

Снижение отека слизистой носа и придаточных пазух\*

**ДИМЕТИНДЕН**

(АНТАГОНИСТ H1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)



Патогенетическое антигистаминное действие\*

Снижение ринореи, зуда, чихания и других проявлений аллергии\*\*\*



	Капли в нос	Спрей	Гель
<b>От 1 до 6 лет</b>	1-2 капли в каждый носовой ход 3-4 р./день	—	—
<b>Старше 6 лет</b>	3-4 капли в каждый носовой ход 3-4 р./день	1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-4 раза в день	Одно нанесение в каждую ноздрю 3-4 раза в день, максимально глубоко

Сокращенная информация по применению. Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препаратов.

**Показания:** острый ринит; аллергический, вазомоторный и хронический ринит; острый и хронический синусит; острый средний отит (в комплексной терапии). Подготовка к хирургическим вмешательствам в области носа и устранение отека слизистой носа и придаточных пазух после хирургических вмешательств в этой области. У детей в возрасте от 1 года до 6 лет применяют только капли в нос. Виброцил в форме геля особенно показан в случае сухости слизистой оболочки носа, наличия корочек, при последствиях травмы носа, а также для предупреждения заложенности носа ночью. **Основные противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Атрофический ринит. Прием ингибиторов МАО. Закрытоугольная глаукома. Для формы капли – возраст до 1 года, для формы спрей, гель – возраст до 6 лет. **Состорожность:** ССЗ (артериальная гипертензия, аритмии, генерализованный атеросклероз), гипертиреоз, аденома предстательной железы, сахарный диабет, выраженные реакции на симпатомиметики. Не рекомендуется применять непрерывно более 7 дней без консультации с врачом. Не рекомендуется применение во время беременности и кормления грудью. Не следует превышать рекомендуемые возрастные дозы препарата.

РУ: Капли назальные П №015192/03 от 07.08.08. Спрей назальный П №015192/02 от 31.07.08. Гель назальный П №015192/01 от 10.10.08.

\*Инструкция по медицинскому применению препарата. \*\*Для препарата в форме геля. Инструкция по медицинскому применению препарата.

\*\*\*Н.Э. Бойкова, Т.И. Гарашенко «Комплексный подход в лечении аллергического ринита у детей», Детская оториноларингология №2, 2014, 42-46.

Информация предназначена для сотрудников системы здравоохранения

NR15V80578 май 2015



ООО «Новartis Консьюмер Хелс», 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.10, Тел. (495) 969 21 65, www.novartis.ru