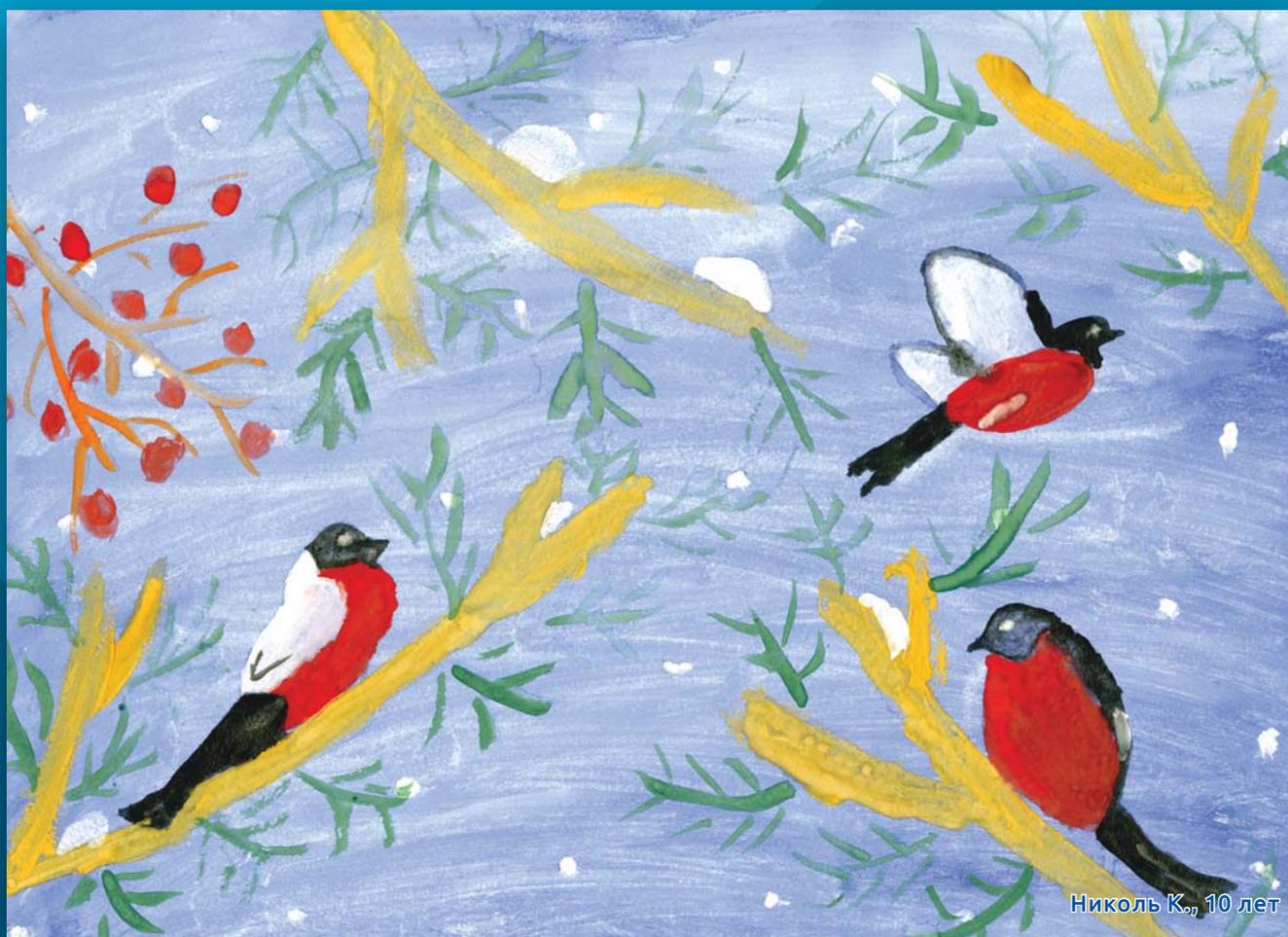




Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

4/2014



Николь К., 10 лет

Онкопедиатрия

РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ



Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

Поляков В.Г., д.м.н., проф., академик РАН,
Главный детский онколог МЗ РФ,
Президент Российского общества детских онкологов

Заместители главного редактора

Валиев Т.Т., к.м.н., исполнительный директор Российского общества детских онкологов

Рыков М.Ю., к.м.н., ученый секретарь Российского общества детских онкологов

Ответственный секретарь

Илюшина О.В.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент

Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Валентей Л.В. (Москва), к.м.н.

Валиев Т.Т. (Москва), к.м.н.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.

Горелышев С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Граф Н. (Германия), проф.

Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.

Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Исмаил-Заде Р.С. (Баку, Азербайджан), д.м.н.

Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.

Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.

Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.

Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.

Маякова С.А. (Москва), д.м.н., проф.

Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.

Моисеенко Е.И. (Москва), д.м.н.

Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.

Мошетьова Л.К. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Нечушкина И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Пунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.

Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.

Салтанов А.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Сигал С. (Лос-Анжелес, США), проф.

Соколова З.А. (Москва), к.м.н.

Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Сукулёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.

Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.

Фечина Л.К. (Екатеринбург), к.м.н.

Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.

Шилдс С. (Филадельфия, США), MD

Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

Попечительский совет

Председатель Попечительского совета – Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл

Буйнов Александр Николаевич, народный артист России

Виторган Эммануил Гедеонович, народный артист России

Владыкина Олеся Юрьевна, двукратная паралимпийская чемпионка, заслуженный мастер спорта России

Волчек Галина Борисовна, театральные режиссер, народная артистка СССР, художественный руководитель

Московского театра «Современник»

Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ,

президент Олимпийского комитета России

Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России

Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого московского

государственного цирка

Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской республики

Карпов Анатолий Евгеньевич, международный гроссмейстер, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин,

трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ

Маликов Дмитрий Юрьевич, народный артист России

Меладзе Валерий Шотаевич, заслуженный артист России

Миронов Евгений Витальевич, народный артист России

Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России

Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ

Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России

Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР

Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР Европы

и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги

Чаплин Всеволод Анатольевич, Председатель синоидального отдела по взаимодействию Церкви и общества

Московского Патриархата, настоятель московского храма Святителя Николая на Трёх Горах

Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель – Объединенная металлургическая компания)



ОМК·Участие

Благотворительный фонд

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1
Тел./факс: (499) 132-30-43



Адрес редакции

115478, Москва,
Каширское ш., д. 24, стр. 15
oncopediatria@yandex.ru,

Журнал «Онкопедиатрия» зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых ком-
муникаций (Роскомнадзор) 28 октября 2013 г.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-55798.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов. Воспроизведе-
ние или использование другим способом любой
части издания без согласия редакции является
незаконным и влечет ответственность, установ-
ленную действующим законодательством РФ.

Подписные индексы

- в каталоге «Роспечать»:
индекс 70837
- в каталоге «Пресса России»:
индекс 91878

Электронная подписка на сайтах:

www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

Отпечатано ООО «ХОМОПРИНТ»
117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34.
Тираж 2000 экземпляров.

Oncopediatria



Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014

Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor-in-chief

Polyakov V.G., MD, PhD, prof., academician of RAS, Chief Pediatric Oncologist of Ministry of Health of Russian Federation, President of Russian Society of Pediatric Oncologists

Deputy editors-in-chief

Valiev T.T., MD, executive director of Russian Society of Pediatric Oncologists

Rykov M.Yu., MD, PhD, scientific secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists

Executive secretary

Ilyushina O.V.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru
Senyukhina A.B., rek1@nczd.ru

Address of editorial office

Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478
Email: oncopediatria@yandex.ru

Editorial council

Aleinkova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMARB (Minsk, Byelorussia)

Aliev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)

Baranov A.A., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Baibarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Baikova V.N., PhD, prof. (Moscow)

Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)

Bogomilskii M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Boichenko E.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)

Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Dolgoplov I.S., MD, PhD (Moscow)

Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Fechina L.K., MD, PhD (Yekaterinburg)

Glekov I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)

Glybochko P.V., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

Gorelyshev S.K., MD, PhD, prof. (Moscow)

Graf N., prof. (Germany)

Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Baku, Azerbaijan)

Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)

Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)

Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)

Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)

Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)

Kushlinskii N.E., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)

Matveeva I.I., MD, PhD (Moscow)

Mayakova S.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)

Moiseenko E.I., MD, PhD (Moscow)

Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Moshetova L.K., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Nechushkina I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)

Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)

Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)

Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (Moscow)

Saltanov A.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)

Sigal S., prof. (Los Angeles, USA)

Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)

Solov'ev Yu.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Susuleva N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Tupitsyn N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Turabov I.A., MD, PhD, prof. (Arkhangelsk)

Ushakova T.L., MD, PhD (Moscow)

Shiryayev S.V., MD, PhD (Moscow)

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)

Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)

Valiev T.T., MD, PhD (Moscow)

Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)

Yarovoi A.A., MD, PhD (Moscow)

Board of Guardians

Chairman of Board of Guardians – His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill

Buinov A., People's Artist of Russia

Chaplin V., Chairman of Synodal Department on Interaction of Church and Society of Moscow Patriarchate, Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains

Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World, Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League

Kadyrov R., President of Chechen Republic

Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation

Malikov D., People's Artist of Russia

Meladze V., Honoured Artist of Russia

Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation

Mironov E., People's Artist of Russia

Naryshkin S., Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation

Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgan E., People's Artist of Russia

Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports

Volchek G., theatrical director, People's Artist of USSR, Creative Director of Moscow Theatre "Sovremennik"

Zapashnii A., People's Artist of Russia

Zapashnii A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus

Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation, President of Olympic Committee of Russia

Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)

Publisher

Publishing house "Pediatr"
Lomonosovskii prospect, 2, bldg. 1,
Moscow, Russia, 119991
Tel. /Fax: (499) 132-30-43



The journal "Oncopediatrics" is registered by Federal Inspectorate Service in Sphere of Information Technologies and Mass Communication (Roscommnadzor) on 28, October, 2013.

Registration number PI № FS77-55798.

Editorial staff is not responsible for the content of advertising materials. Reproduction or any other usage of any part of the publication without agreement with editorial staff is out of law and involves amenability in accordance with the laws of Russian Federation

Subscription indices

- in "Rospechat" catalogue:
index – 70837
- in "Pressa Rossii" catalogue:
index – 91878

Electronic subscription on sites

www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru

Printed in the printing-office «KHOMOPRINT»
Miklukho-Maklaya, 34, Moscow, 117279
Number of printed copies: 2,000.

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2014 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
- 5 **НОВОГОДНЕЕ ПОЗДРАВЛЕНИЕ ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**
М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков
- 6 **ОБ ИСТОРИИ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ**
- ЛЕКЦИЯ**
П.И. Шабалкин
- 17 **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
А.С. Фёдорова, С.О. Шарاپова, Т.М. Михалеvская, С.Н. Алешкевич, М.В. Стеганцева, О.В. Алейникова
- 23 **НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**
Т.В. Горбунова, И.В. Березовская, В.Г. Поляков
- 34 **ПРИМЕНЕНИЕ ДАКТИНОМИЦИНА ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ У ДЕТЕЙ**
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская
- 40 **ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МАЛЬЧИКОВ**
И.Н. Нурмеев, Д.В. Осипов, Р.З. Шаммасов, И.В. Осипова, А.Ю. Осипов, Н.А. Умаров
- 49 **ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОСЛОЖНЁННЫХ ГЕАНГИОМ У ДЕТЕЙ**
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
Н.И. Петрикова, А.М. Ефременков, Е.М. Игнатъев, Н.А. Сниткин
- 52 **ПЛЕВРОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ БЛАСТОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 56 **МАТЕРИАЛЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ VIII СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ**
- ПРЕСС-РЕЛИЗ**
- 70 **VIII СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ**
- 75 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**
- 79 **ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ**
- 81 **НОВОСТИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ**
- 83 **ДАРИТЕ РАДОСТЬ ДЕТЯМ!**
- НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ**
- 85 **НЕЧУШКИНА ИНЕССА ВИКТОРОВНА**
- ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ**
- 86 **ПАЧЕС АЛЕКСАНДР ИЛЬИЧ**

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2014 / № 4

CONTENTS

	EDITORIAL
	M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov
6	IN THE BEGINNING WAS THE WORD
	LECTURE
	P.I. Shabalkin
17	NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF ATYPICAL HEMOLYTICUREMIC SYNDROME
	ORIGINAL ARTICLES
	A.S. Fedorova, S.O. Sharapova, T.M. Mikhalevskaya, S.N. Aleshkevich, M.V. Stegantseva, O.V. Aleinikova
23	NON-HODGKIN LYMPHOMA IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
	T.V. Gorbunova, I.V. Berezovskaya, V.G. Polyakov
34	THE USE OF DACTINOMYCIN IN SOLID TUMORS IN CHILDREN
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
	M.B. Belogurova, Y.C. Dinikina, A.S. Lisanskaya
40	COMPLICATIONS OF ANTICANCER THERAPY ON THE PART OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN THE TREATMENT OF CANCER IN BOYS
	I.N. Nurmeev, D.V. Osipov, R.Z. Shammasov, I.V. Osipova, A.Yu. Osipov, N.A. Umarov
49	ADVANCED FEATURES OF NONSURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED HEMANGIOMAS IN CHILDREN
	CLINICAL CASE
	N.I. Petrikova, A.M. Efremenkov, E.M. Ignatiev, N.A. Snitkin
52	PLEUROPULMONARY BLASTOMA: LITERATURE REVIEW AND PROPER CLINICAL SUPERVISION
56	PROCEEDINGS OF PEDIATRIC SECTION OF 8TH CONGRESS OF CIS STATES ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS
	PRESS-RELEASE
70	THE 8TH CONGRESS OF CIS STATES ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS AND EURASIA
74	CURRENT ISSUES AND ACHIEVEMENTS OF PEDIATRIC ONCOLOGY
79	PEDIATRIC PALLIATIVE CARE
81	NEWS OF RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS
83	BRING HAPPINESS IN CHILDREN'S LIFE
	CONGRATULATIONS
85	NECHUSHKINA INESSA VIKTOROVNA
	IN MEMORY OF
86	PACHES ALEKSANDR IL'ICH

Дорогие коллеги!

Мы с Вами прожили еще год — каждый со своими успехами и потерями и в жизни личной, и в жизни общественной, и в нашей профессиональной. В прошедшем году сделано немало в плане решения наболевших и вызвавших большой резонанс и медийное обсуждение таких актуальных тем, как доступность обезболивания, паллиативная помощь, хосписы, благотворительные фонды, орфанные заболевания. В Министерстве здравоохранения Российской Федерации проведены многочисленные заседания и обсуждения по этим вопросам, в том числе совместно с Государственной думой, Национальной медицинской палатой, общественными благотворительными фондами, различными пациентскими организациями, а также проведены селекторные совещания с участием всех регионов России. В результате этих встреч подготовлены законодательные акты по обеспечению нуждающихся в обезболивании пациентов, облегчению доступности наркотических препаратов при оказании амбулаторной помощи, помощи на дому и в хосписной службе. Практически готов к утверждению Порядок оказания паллиативной помощи детям, в том числе с онкологическими заболеваниями. С успехом прошли заседания и конференции, посвященные паллиативной помощи детям с орфанными заболеваниями, в которых тоже есть место детской онкологии. Заинтересованность и участие законодательной и исполнительной власти нашей страны в решении этих наболевших вопросов не может не радовать.



В прошедшем году мы одновременно наблюдали внедрение в жизнь многих реформационных идей руководства страны, которые пока только набирают силу. Это коснулось и Российской академии медицинских наук, и Министерства здравоохранения РФ. Ближайшее время покажет, насколько правильная дорога определена в развитии медицины и медицинского сообщества.

Успехи медицины, к сожалению, во многом зависят от адекватности финансирования. Без соответствующего бюджета невозможны проведение научных исследований, наполнение материальной и технической базы научно-практических медицинских учреждений разного уровня, а также подготовка, совершенствование и стажировка специалистов в передовых отечественных федеральных центрах и за рубежом. Дефицит финансирования особенно заметен в таких наукоемких и затратных разделах медицины, как онкология и детская онкология, что сказывается в нашей работе ежедневно и ежечасно. Решение об импортозамещении в разных сферах производства и сельского хозяйства не влечет за собою снижения уровня качества оказания медицинской помощи и мало может повлиять на состояние здоровья населения. В то же время переход на тотальное использование отечественных фармацевтических препаратов, до того как в стране создано и налажено производство достойных заменяющих химиопрепаратов, кажется преждевременным, поскольку способно повлечь ухудшение результатов лечения больных, тем самым, как это ни парадоксально, существенно увеличить расходы для длительно болеющих пациентов. Нигде, как в онкологии, отсутствие необходимых лекарственных препаратов так не сказывается на судьбе пациентов, существенно уменьшая шансы на их выздоровление. Пока остаются какие-то ниши для закупки оригинальных зарубежных лекарств, подтвердивших свою высокую эффективность в мировой онкологической практике, но возможности эти тают катастрофически, особенно с продолжающимся обвалом покупательной способности рубля. Нам предстоят очень трудные времена, и надо быть к этому готовым. Больных не станет меньше, потребность в лекарственном обеспечении увеличивается, стоимость лечения возрастает, а бюджет остается в лучшем случае таким же, но с учетом курса рубля, уже сегодня практически на 50% меньше.

Но как бы то ни было жизнь продолжается, и все равно мы будем вынуждены со всеми проблемами справиться, продолжать лечить и спасать наших маленьких пациентов. Именно поэтому, несмотря на сложившуюся ситуацию, мы намечаем на будущий год большую научную и практическую работу, организацию и проведение ряда крупных научно-практических мероприятий для врачей детских онкологов, которые будут осуществлены под эгидой федеральных центров детской онкологии и профессиональных общественных организаций РОДО и НОДГО.

Дорогие коллеги! В канун нового 2015 года хочется пожелать Вам, Вашим родным и близким, чтобы все горести и неудачи остались в прошлом и скорее забылись, а Новый год принес в Ваши дома много радости, счастья, тепла и уюта, чтобы все были здоровы! Успехов в творческой жизни и профессионального роста, дорогие коллеги!

С Новым годом!

С уважением, главный редактор журнала, президент российского общества детских онкологов, главный детский онколог МЗ РФ, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий кафедрой ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, академик РАН, профессор **Владимир Георгиевич Поляков**.

М.Ю. Рыков¹, В.Г. Поляков^{1, 2}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Об истории научных журналов

Современную медицину невозможно представить без регулярного обмена опытом и постоянного самообразования, которым способствуют не только научные конференции. Прежде всего это медицинская периодическая литература — та информационная площадка, которая делает обмен опытом доступным и постоянным. Статья посвящена истории научных и научно-популярных журналов — тому пути, который они прошли от древнеримских новостных сообщений до формата профильного научного журнала, то есть тому базису, который послужил развитию науки.

Ключевые слова: слово, история, газеты, книгопечатание, научные журналы.

ВВЕДЕНИЕ

Оглядываясь на путь развития человечества, мы понимаем, что устное и печатное слово — базис, лежащий в основе эволюции. Не случайно книгопечатание входит в пятерку важнейших достижений цивилизации наряду с огнем, бумагой¹ и колесом, уверенно опережая такие привычные для нас вещи, как компьютер и Интернет. Это справедливо, поскольку компьютерные технологии — в известной степени лишь современные книги.

При всем многообразии печатных и электронных средств массовой информации авторам крайне редко встречались статьи о том, как папирусные грамоты древних египтян прошли путь до современных журналов, благодаря которым появилась возможность совершенствовать свои знания и узнавать о самых последних успехах и достижениях в различных разделах медицины.

Продолжая традицию публикации статей на исторические темы, постараемся восполнить

этот пробел. Данная работа — тоже своего рода результат эволюции человеческой мысли, выраженный в словах. Да, простое Слово — основная структурная единица языка — это то, без чего не появились бы все современные достижения медицины. И Библия² (Новый Завет, Евангелие от Иоанна) начинается с фразы: «В начале было Слово». Мы можем по-разному относиться к этому произведению и иметь различные религиозные взгляды, равно как и не иметь таковых. Но нельзя отрицать, что Библия — важнейший письменный источник, дошедший до нас из глубины тысячелетий. На наш взгляд, ее автор очень точно представлял себе ценность Слова³ в отличие от современных людей, зачастую не задумывающихся о том, что лежит в основе так привычных нам СМС и электронных писем. Более того, вспомним, как называется наиболее распространенный текстовый редактор, в котором, в частности, напечатана и эта статья.

¹ От лат. *butug* — хлопок. Считалось, что бумага была изобретена в 105 г. до н.э. Цай Лунем, однако в 1957 г. в пещере Баоця (Китай) были найдены обрывки листов, датированные II в. до н.э. Первоначально делалась из шелка, позднее из пеньки. До 1803 г. изготавливалась вручную.

² Первая книга, напечатанная в Европе наборным шрифтом на латинском языке И. Гутенбергом в г. Майнц (Германия) в 1456 г. Ныне хранится в библиотеке Конгресса США. От греч. *βύβλος* — папирус, производился в г. Библ (ныне г. Джебейл), и *βιβλία* — книга.

³ Строго говоря, первыми перевод этой строки на древнеславянский осуществили Кирилл и Мефодий, трактовав греч. *Λόγος* (Логос) как Слово. Позднее теологами и учеными оно стало трактоваться как Высшая Сила. Разумеется, это не те слова, из которых состоит предложение.

M.Yu. Rykov¹, V.G. Polyakov^{1, 2}¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

In the Beginning Was the Word

Modern medicine cannot be imagined without a regular exchange of experience and self-education. This is facilitated not only scientific conferences held regularly though, but a year or even less frequently. First of all it is a medical journals — that information platform, which makes the exchange of experience affordable and permanent. Article is devoted to the history of periodic scientific and popular publications, the path that they have passed from the ancient to the format of the profile of the scientific journal, i.e. that basis, which served as the development of science.

Key words: word, history, newspapers, books printing, scientific journals.

ПЕРВЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

Газеты

Первые периодические печатные издания — предшественники газет — новостные сообщения⁴ — появились еще в 59 г. до н.э. в Древнем Риме, в год первого консульства Юлия Цезаря⁵, и были посвящены городским событиям. Это были переписываемые от руки глиняные дощечки, а позднее и свитки, называвшиеся также помпезно и фундаментально, как и римская архитектура — *Acta diurna populi Romani* (Ежедневные дела римского народа). Свитки вывешивались на площадях для всеобщего чтения, а отдельные экземпляры доставлялись местной элите. Новости имели неофициальный характер до тех пор, пока Юлий Цезарь не повелел в обязательном порядке распространять отчеты о заседаниях сената и послания правителей соседних государств [1, 2].

Первой в мире печатной⁶ газетой стал «Столичный вестник», вышедший в Китае еще в 911 г. Иероглифы вырезались на досках, которые затем покрывались тушью, что позволяло делать много копий — оттисков [2]. Само же слово «газета» появилось в XVI в. и произошло от итал. *gazetta* — мелкая венецианская монета, название которой дала сорока (итал. *gazza*), изображенная на ней. Тогда в Венеции за прочтение ежедневного публичного листка платили одну *гасету*, то есть самую мелкую монету [2]. И именно в Венеции появились первые прообразы информационных агентств, а также профессия — «писатель новостей», а сами писатели новостей стали первыми корреспондентами⁷.

Современный вид газеты получили только 30 мая 1631 г., когда вышел первый номер французской *La Gazette*⁸, тираж которой составлял 1200 экземпляров, а политическое влияние было столь велико, что для нее писали король Франции Людовик XIII и кардинал Ришельё⁹. И именно в этой газете стали размещать первые платные частные объявления, послужившие массовому распространению издания [1].

В России же предшественниками газет были периодические рукописные обзоры немецкой и голландской прессы — куранты, которые составлялись в Посольском приказе для царя Михаила



Рис. 1. Куранты — первая русская газета, выходившая под названием «Санкт-Петербургские российские ведомости» (с 1702 г.): а — рукописный, б — печатный вариант.

Фёдоровича¹⁰ и бояр с 1621 г. (рис. 1). Название «Куранты» было заимствовано из голландских газет, где так назывались столбцы с новостями, соответственно, и переводчики прессы именовались «курантельщиками» [3]. 15 декабря 1702 г. Пётр I издал указ, согласно которому Куранты следовало передать для издания в Монастырский приказ, в чьем ведении находилась типография, и печатать для продажи «в мир». Перед изданием Куранты нередко редактировались самим царем. От первых газет, вышедших в конце 1702 г., сохранились лишь рукописные копии. Первый дошедший до нас номер этой газеты издан в Москве 2 (13) января 1703 г.¹¹ [3]. Газета печаталась церковным шрифтом на восьмушке листа без полей, не имела постоянного тиража и названия, однако в большинстве случаев озаглавливалась «Ведомости». Периодичность ее выхода зависела от работы почты, доставлявшей иностранную прессу, степени загруженности переводчиков Посольского приказа и свободных типографских мощностей. Кроме Москвы, отдельные номера «Ведомостей» печатались и в Петербурге, который позднее стал основным местом издания газеты, а обзоры иностранной прессы стали составляться в Коллегии иностранных дел.

⁴ Вспомните англ. *newspaper*.

⁵ Консул — высшая выборная магистратура (государственная должность) в эпоху республики в Древнем Риме) — в 59, 48, 46, 45 и 44-м гг. до н.э., диктатор (назначался консулами на срок до 6 мес при крайней опасности) — в 49–47 и 46–44 гг. до н.э., великий понтифик (верховный жрец) — с 63 г. до н.э.

⁶ Книгопечатание было изобретено в Китае, по одним данным, в 581 г., по другим — между 936 и 993 гг. В Европе методика оттиска на ткани появилась в 1300 г., массовое же производство печатной бумажной продукции началось в 1425 г., когда бумага стала более доступной.

⁷ От лат. *correspondare* — осведомлять.

⁸ Выходила до 1915 г.

⁹ Арман Жан дю Плесси де Ришельё, кардинал Римско-католической церкви с 1622 г., государственный секретарь Франции с 1616 г. и Главный министр короля с 1624 г.

¹⁰ Первый русский царь из династии Романовых.

¹¹ Годовщина этой даты отмечается как День российской печати.

Научные журналы

Ключевым моментом в печатном деле стал выпуск журналов, которые, по образному выражению К. Маркса, позволяли «рассматривать события в более широком плане и останавливаться только на наиболее важном» [4].

5 января 1665 г. во Франции вышел первый в мире журнал¹² — *Journal des Sçavans* (Журнал ученых), содержащий обзоры книг и статей по литературе, философии, естественным наукам, в том числе медицине. Идея его создания принадлежала Теофрасту Ренодо — врачу и издателю той самой *La Gazette*, получившему благодаря знакомству с Ришельё¹³ пост лейб-медика¹⁴ [5]. Однако Ренодо не удалось реализовать свою идею. Ее воплотил советник парижского парламента Дени де Салло. Вскоре запрещенный за критику властей журнал возобновил издание в январе 1666 г. под редакцией настоятеля монастыря Суера в провинции *Alpes-Côte d'Azur* и королевского библиотекаря — аббата¹⁵ Жана Галлуа (1632–1707) и выходил до 1701 г., когда его приобрело правительство и поручило редакцию комиссии ученых — первой редколлегии. До 1723 г. журнал выходил нерегулярно, преимущественно еженедельно, однако перед Великой французской революцией 1789 г. превратился в ежемесячник и издавался в таком формате до 1792 г., когда попал под запрет революционных властей.

После реставрации Бурбонов в 1814 г. правительство возобновило издание журнала с 1816 г., переименовав в *Journal des Savants*, изменив и тематику с научной на литературную и общественно-политическую. Журнал выходит до сих пор с периодичностью два раза в год.

Сделаем небольшое отступление и восстановим историческую справедливость. Мало кто знает, что попытку издания первого журнала, хотя и незавершенную, предпринял еще в 1663 г. Эд де Мезре¹⁶, о чем свидетельствует разрешение на это Людовика XIV. Текст его столь показателен, что заслуживает быть частично процитированным.

«Господин Мезре, наш историограф, сообщает нам, что одной из главных функций истории, которой он занимается вот уже более 25 лет, является примечание новых открытий в науке и искусстве, знания о которых не менее важны для

общества, чем политические и военные новости. Считая важным поставлять читателям не только верную и полезную, но и приятную и развлекательную информацию, он решил печатать каждую неделю издание под названием «Литературный журнал».

Полагая, что наука и искусство иллюстрируют мощь государства не хуже, чем оружие, и что французской нации присущи в одинаковой степени мужество и духовность, то мы позволим господину Мезре собирать со всех источников новые открытия, знания, которые появятся в физике, математике, астрономии, медицине, анатомии и хирургии, фармацевтике и химии, в художественном творчестве, архитектуре, мореплавании, сельском хозяйстве, производстве всяких нужных вещей, то есть во всех науках, как гуманитарных, так и технических, а также во всех видах искусства».

В том же 1665 г. открывается английский журнал *Philosophical Transactions of the Royal Society*, чуть позже, в 1668 г., — итальянский *Giornale de'Letterati*, в 1682 г. — немецкий *Acta Eruditorum* на латинском и *Monatsgespräche* в 1688 г. на немецком языке. Вплоть до XVIII в. новых журналов не появлялось. Лишь в 1737 г. в Испании стал выходить *Diario de los literates de Espana*, в 1742 г. в США — *American Magazine*, в 1788 г. в Венгрии — *Magyar Museum*. Практически все журналы тогда были посвящены обзорам книг, новостям науки и искусства, что было интересно лишь узкому кругу читателей. Хотя массовое распространение журналы получили позже, в XIX в., когда тиражи стали расти, а цена подписки снижаться, в XVII в. во Франции насчитывалось более 50 научных и научно-популярных журналов, что позволяет считать страну родоначальником этого издательского направления [5].

Первый русский журнал появился в 1728 г. Это было приложение к правительственной газете «Санкт-Петербургские ведомости»¹⁷, которое называлось «Месячные исторические, генеалогические и географические примечания в Ведомостях». Главным редактором журнала был Герхард Фридрих Мюллер, или, как его называли в России, Фёдор Иванович Миллер — историограф немецкого происхождения, действительный статский советник¹⁸ и организатор Московского

¹² От фр. *journal* — дневник.

¹³ Прапраправнучатый племянник кардинала, Арман Эммануэль София-Септимани де Виньеро дю Плесси де Ришельё, или, как его называли в России, Эммануил Осипович де Ришельё, в 1804–1815 гг. занимал должность генерал-губернатора Новороссии и Бессарабии. Кроме этого, он являлся одним из основателей Одессы, где в 1828 г. ему был поставлен первый в городе памятник работы скульптора И.П. Мартоса и литейщика В.П. Екимова. После реставрации Бурбонов вернулся во Францию, где стал Главным министром в правительстве Людовика XVIII [6].

¹⁴ От нем. *leib* — тело, врач царствующей особы. Лейб-медики носили погоны с вензелем правителя.

¹⁵ От лат. *abbas* — отец, с V в. — титул настоятелей монастырей, с XVI в. аббатами стали называть всех мужчин с духовным католическим званием.

¹⁶ Французский историк, автор трехтомника «История Франции».

¹⁷ Газета выходила в 1728–1917 гг. в XVIII в. два раза в неделю, с 1800 г. — ежедневно.

¹⁸ Гражданский чин 4-го класса, к которому прилагалось потомственное дворянство, соответствовал званию генерал-майора в армии. Дворянин — «человек с княжеского двора», придворный. Изначально дворянство возникло в XII в. как низшая часть военного сословия, позже став привилегированной.

главного архива. Журнал выходил до октября 1742 г.¹⁹ «Примечания» носили характер научно-популярного издания и первоначально были лишь комментариями к «Ведомостям», однако вскоре стали освещать вопросы торговли, промышленности, естествознания, истории и светскую жизнь. В январе 1755 г. стал выходить второй российский журнал — «Ежемесячные сочинения, к пользе и увеселению служащие», под редакцией того же Фёдора Ивановича. Журнал знаменит тем, что в 1757 г. в нем была опубликована *первая в русской журналистике рецензия*, написанная главным редактором, — «Предложение, как исправить погрешности, находящиеся в иностранных писателях», писавших о российском государстве. Рецензия была написана на немецкое издание книги Жоржа Луи Леклерка де Бюффона²⁰ «Натуральная история», где были скрупулезно отмечены все неточности, касающиеся описания России. Хотя рецензия и написана немцем, авторы настоятельно рекомендовали с ней ознакомиться, поскольку не многие наши соотечественники так писали о своей стране. Фёдор Иванович знал, о чем писал, поскольку был руководителем Второй Камчатской экспедиции, в ходе которой он, хотя и не попал на Камчатку, но за 10 лет объездил всю Западную и Восточную Сибирь и, в частности, впервые привез оттуда карты и описание Сибири Семёна Ульяновича Ремезова²¹.

Интересно происхождение первого медицинского журнала в России. Еще в 60-х гг. XVIII в. Медицинская коллегия²² во главе с первым президентом бароном²³ А.И. Черкасовым (мужем Биронши, гофмейстерины императрицы Елизаветы Петровны, дочери Э.И. Бирона, фаворита императрицы Анны Иоановны) планировала выпуск периодического медицинского издания, которое предполагалось назвать «Записки русских врачей», для чего собирала работы медиков. Хотя за годы деятельности Коллегии таких сочинений набралось более тысячи, журнал так и не был организован, и лишь небольшая часть этих трудов (около пятидесяти) была издана на латинском языке в 1805 г. [7].

Тем временем во Франции, Англии, Германии, Италии и других странах Европы уже выходили специальные медицинские журналы. Первый из них начал издавать еще в конце XVII в. Никола Бленьи (1652–1722) — придворным хирургом королевы

Франции Марии Терезии Австрийской (с 1678 г.), герцога Орлеанского²⁴ (с 1683 г.), а с 1687 г. и лейб-медика Людовика XIV, более известного как Король-Солнце. В 1679–1681 гг. Бленьи издавал журнал *Nouvelles découvertes sur toutes les parties de la médecine* (Новые открытия по всем разделам медицины), в 1682 г. основал новый журнал «Зодиак французского врача». Однако в 1693 г. по приказу короля на 10 лет был заключен в Анжерский замок [8]. Открылись и другие журналы: *Medicina curiosa* (1684), *Hippocrates ridens* (1686), *Progres de la médecine* (1695–1709), *Acta Medicorum Berolinensium* (1717–1732), *Der patriotische Medicus* (1724–1727), *Der Arzt* (1759–1764), *Giornale di medicina* (1762–1776), *Der Arzt* (1769) и др. В общей сложности в начале XVIII в. выходило уже свыше 170 медицинских журналов [5].

Инициатором создания первого медицинского журнала в России был Ф.К. Уден [9]. Фридрих, или, как он называл себя на русский манер, Фёдор Карлович Уден, родился в Пруссии, изучал медицину в Берлинской медико-хирургической коллегии и в Галльском университете, получил в 1776 г. диплом врача. Интересно, что кроме медицины он изучал еще и горное дело, став неплохим специалистом, о чем свидетельствует тот факт, что в 1783 г. Фёдор Карлович получил чин горного советника в Саксен-Веймаре²⁵. В 1786 г. Уден приехал в Россию по рекомендации ганноверского лейб-медика английского короля Георга III Иоанна Георга Циммермана²⁶ и был принят как врач на государственную службу, а также вступил в кружок немецких врачей, эмигрировавших в Россию.

В 1779 г. Уден был избран почетным членом Медицинской коллегии, в 1800 г. назначен профессором патологии и терапии медико-хирургической академии, в 1802 г. был утвержден ученым секретарем Петербургской медико-хирургической академии [7, 10].

Наибольшую известность получили такие его труды, как написанная на латинском языке «Фармакопея» (1818) и «Академические чтения о хронических болезнях» в семи частях (1816–1822). «Чтения» стали *первым оригинальным учебником по частной патологии и терапии для студентов-медиков и врачей*. В этом руководстве, в частности, впервые была описана перкуссия и язвенная болезнь желудка.

¹⁹ Не издавались с апреля 1736 г. по январь 1738 г.

²⁰ Французский натуралист и биолог, директор Ботанического сада в Париже с 1739 г., первым выдвинувший теорию об изменчивости видов под влиянием условий внешней среды.

²¹ Русский энциклопедист Сибири, составивший три уникальных атласа: Хорографическая книга Сибири, Чертежная книга Сибири и Служебная книга Сибири.

²² Высший орган государственного управления медицинским делом в России; основана в 1763 г., существовала до 1803 г., когда с образованием министерств вошла в состав Министерства внутренних дел в качестве Экспедиции государственной медицинской управы. Состояла из двух департаментов: коллегии докторского и лекарского искусства и канцелярии, ведавшей финансово-хозяйственными вопросами. В 1764 г. Коллегии было дано право присваивать степень доктора медицины.

²³ От лат. *baro* — мужчина.

²⁴ С 1344 г. титул традиционно доставался второму сыну французского короля.

²⁵ Государство в составе Священной римской империи.

²⁶ С 1786 г. иностранный почетный член Петербургской академии наук; приглашался Екатериной II придворным медиком, но предложение отклонил.

В 1792 г. Уден обратился в Медицинскую коллегию с просьбой разрешить выпускать журнал. История сохранила его обращение: «Я намерен выдать еженедельное сочинение под названием «Беседующие врачи, или общепользная врачебная переписка». Оно сочинения, собственно мною на русском языке написанного, честь имею первый лист при сем прилагать, и таким образом еженедельно поступать, и покорнейше прошу по рассмотрении дозволить мне оную выпускать в печать. Федор Уден» [10].

Вместе с просьбой разрешить издание Уден представил Медицинской коллегии и первый «лист» (номер), в котором было изложено направление будущего издания. К сожалению, этот «лист» не сохранился, поэтому судить о первоначальной тематике затруднительно. Известно лишь, что Медицинской коллегии эта программа не понравилась, поскольку, как гласит официальный документ, сохранившийся в архиве, «при рассмотрении коллегиею примечено некоторое в оном положение до веры и церковных обрядов относящееся». Негативное отношение к вере и церковным обрядам заключалось в том, что больным разрешалось в постные дни есть скоромное. Момент для организации журнала был выбран не самый подходящий. Ведь начало 90-х гг. XVIII в. (конец царствования императрицы Екатерины II) был ознаменован в России гонениями властей на свободную печать [10]. Однако эта неудача не испугала Ф.К. Удена. Он решил заручиться поддержкой влиятельных людей. Ему удалось добиться расположения всесильного графа²⁷ Платона Александровича Зубова, последнего фаворита Екатерины II, поспособствовавшего изданию журнала. Все те же «Санкт-Петербургские ведомости» опубликовали программу будущего медицинского журнала: «Цель его состоит в том, чтоб уяснить природу человека, открыть все, что имеет влияние на здоровье человеческое, истребить во врачебстве встречающиеся предрассуждения, и по надежнейшим способам всех времен и народов подать руководство к познанию и врачеванию почти всех болезней, которым подвержены бывают знатные и богатые, женский пол, сидячие люди, дети и простой народ; также как в заразительных болезнях себя содержать или предохраняться от оных» [7, 10].

29 июня 1792 г. в «Санкт-Петербургских ведомостях» вышла заметка о том, что немецкие врачи России, ссылаясь на пользу издания медицинских сочинений в Швейцарии, Германии и Англии, сообщают о своем намерении «для почтенной российской публики издавать такого же рода сочинения, касающиеся до человеческого здравия».

Издателем журнала стал Иоган Даниэль Герстенберг — учредитель и владелец первой музыкально-издательской фирмы, а также книжного и музыкального магазинов в Петербурге. Изначально планировалось оставить прежнее название, однако, когда 2 ноября 1792 г. вышел в свет первый номер, он назывался уже не «Беседующие врачи», а «Санкт-Петербургские врачебные ведомости». Подписка принималась на полгода и стоила дорого — 2 рубля 50 копеек в Петербурге и 5 рублей в других городах. Но в первом полугодии у журнала было уже 208 подписчиков или, как их тогда называли, пренумерантов, что было немало для того времени. Естественно, что больше всего пренумерантов было из Петербурга и Москвы: медики, офицеры, купцы, священнослужители, государственные служащие, юристы, инженеры — широкий круг людей.

Журнал освещал передовые направления в медицине, которая тогда, во второй половине XVIII в., лишь начинала развиваться на научных основах. В первом номере рассматривался вопрос «о происхождении различия между врачами и лекарями», причем под «лекарями» подразумевались хирурги. Подробно проанализировав историю медицины, начиная от античных времен, журнал поддерживал мнение медиков знаменитой Салернской школы²⁸, утверждавших, что «без настоящей хирургии действительная врачебная наука быть не может, и что совершенство врачевания зависит от соединения хирургического искусства со знанием врачебным». При этом подчеркивалось, что в России никогда не существовало характерного для Западной Европы антагонизма между врачами и хирургами: «Одно токмо Российское государство уже с давнего времени представило о сем случае всем прочим европейским державам пример мудрого своего законодательства. В оном сходственно с существом дела не полагается ни малейшего различия между внутренним и наружным врачебным искусством».

Практическим врачам адресовались советы, как поступать при кровотечении из носа, «желудочной судороге», какую употреблять пищу, как перевязывать пуповину и ухаживать за новорожденными. Простота и доступность изложения делали их полезными для широкого круга читателей. Журнал публиковал и небольшие информационные материалы, например факты из медицинской практики: полезное средство от тоски; сообщения о переливании крови. Интересно, что в журнале была опубликована присланная из Лейпцига статья «О винной пробе» Самуэля Ганемана — будущего основоположника гомеопатии. Полезными для врачей и аптекарей были сведения о различных мазях и бальзамах, которые применялись при ожогах, глазных заболеваниях, для лечения ран и чесотки,

²⁷ Титул возник еще в IV в. в Римской империи. В России введен Петром I. Ликвидирован декретом ВЦИК и Совнаркома от 11 ноября 1917 г.

²⁸ Первая медицинская школа в Западной Европе, возникшая в IX в. в Салерно (Италия), обучение в которой продолжалось 9 лет: 3 года подготовительных курсов, 5 лет основного обучения и 1 год практики.

утоления боли и других болезней. Интересны статьи «О главнейших причинах продолжительности болезней», которыми считались, прежде всего, умеренность в пище и питье, а также «Письма к благородной особе», где излагались рекомендации по здоровому образу жизни. Давались рекомендации врачам, как действовать при удушье, отвращении от пищи, лихорадках. Журнал публиковал и письма читателей.

В июле 1794 г. вышел последний, 52-й номер журнала. После этого его издание прекратилось по неизвестным нам сейчас причинам: вероятно, из-за отсутствия средств [10].

Тем временем в Европе XIX в. ознаменовался бурным развитием медицины, становлением ее на научные рельсы, что привело к увеличению количества медицинской периодики. Перечислим основные издания, многие из которых выходят и сейчас. В Англии начали выходить, основанный Томасом Уоклеем *The Lancet*²⁹ (с 1823 г.), *Provincial Medical and Surgical Journal* (с 1840 г., ныне называется *British Medical Journal*); во Франции — *Journal Universel des Sciences Médicales* (1816–1836), *Revue Médicale Française et Étrangère* (1822–1886), *Gazette Médicale de Paris* (1830–1916); в Австрии — *Allgemeine Wiener Medicinische Zeitung* (1856–1915); в Дании — *Nordisches Archiv für Natur- und Arzneywissenschaft und Chirurgie* (1799–1805); в США — *The New England Journal of Medicine and Surgery and Collateral Branches of Science* (1812–1826). Появились специализированные журналы по различным отраслям медицины: немецкие *Archiv für Psychiatric und Nervenkrankheiten* (с 1868 г.), *Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde* (с 1869 г.), *Allgemeine Zeitschrift für Epidemiologie* (1874–1876), *Archiv für Hygiene und Bakteriologie* (с 1883 г.), *Beiträge zur Pathologischen Anatomic und zur Allgemeinen Pathologie* (с 1886 г.), *Bibliothek für die Chirurgie* (1805–1813), *Archiv für Anatomic, Physiologic und Wissenschaftliche Medizin* (1834–1876), *Journal der Chirurgie und Augen-Heilkunde* (1820–1850), *Virchow's Archiv für pathologische Anatomic und Physiologic und für Klinische Medizin*, основанный Рудольфом Вирховым (с 1847 г.); французские *Annales des Maladies des Organes Génitourinaires* (1882–1911), *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* (с 1868 г.), *Revue de Laryngologie, D'otologie et de Rhinologie* (с 1880 г.), *Journal de Physiologic Expérimentale et Pathologique* (1821–1831), *Journal de Chirurgie* (1843–1846), *Medico-Chirurgical Transactions* (1809–1907), *Provincial Medical and Surgical Journal* (1840–1852), *Annales de l'Institut Pasteur* (с 1887 г.), основанный учениками Пастера; бельгийский *La Cellule. Recueil de Cytologie et Ct'histologie Générale* (с 1884 г.); английские *Journal of Physiology* (с 1878 г.) и *Brain A Journal*

of Neurology (с 1878 г.); итальянский *Sperimentale* (1849–1857) и многие другие [5].

В начале XX в. продолжилась дифференциация клинической медицины, зарождение новых медицинских специальностей. Число медицинских журналов еще более возросло, как и их специализация. Выходят специальные издания по эндокринологии — *Hormoon* (с 1931 г.), *Folia endocrinologica* (с 1948 г.); онкологии — *Cancer Research* (с 1941 г.), *Archiv für Geschwulstforschung* (с 1949 г.), *Cancer* (с 1948 г.); радиологии и лучевой терапии — *Radiology* (с 1923 г.), *Magyar radiologia* (с 1949 г.); кардиологии — *Cardiologia* (с 1937 г.), *American Heart Journal* (с 1925 г.), *Minerva Cardioangiologica* (с 1953 г.); аллергологии — *The Journal of Allergy* (с 1929 г.); гастроэнтерологии — *Gastroenterologia* (с 1895 г.); пульмонологии — *Thorax* (с 1946 г.); анестезиологии — *Anesthesiology* (с 1940 г.), *Anesthésie, Analgésie, Réanimation* (с 1935 г.). Исследованиям в области вирусологии и иммунологии посвящены *Virology* (с 1955 г.), *Revue D'immunologie et de Thérapie Antimicrobienne* (с 1935 г.), *The Journal of Immunology* (с 1916 г.). Начали издаваться *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (с 1949 г.), *Transplantation* (с 1963 г.) и др. Всего в зарубежных странах в середине XX в. издавалось около 7 тысяч медицинских журналов, ориентироваться в которых помогали выходящие в ряде стран реферативные журналы, например голландский *Excerpta Medica* (с 1947 г.), а также указатель мировой медицинской литературы *Index Medicus* (с 1960 г.) [5].

В России количество медицинских журналов было не столь велико. В Москве выходил *Медико-физический журнал* (1808–1821), в Петербурге — *Всеобщий журнал врачебной науки* (1811–1816) и *Военно-медицинский журнал* (1823–1917; возобновил издание в 1944 г. и является старейшим медицинским журналом в России), инициатором создания которого и первым редактором был главный военно-медицинский инспектор русской армии, президент *Медико-хирургической академии*, шотландец Яков Васильевич Виллие. Большой вклад в образование вносили *Вестник естественных наук и медицины* (1828–1832), издававшийся адъюнкт-профессором фармации и химии Московского университета А.А. Иовским; *Друг здравия* (1833–1869), *Московский врачебный журнал* (1847–1858), издателем которого был тайный советник и декан медицинского факультета Московского университета профессор А.И. Полунин [7, 11].

Некоторые издания освещали не только медицинские темы. Например, основанный Ф.И. Иноземцевым³⁰ журнал «Московская медицинская газета» (1858–1878) выступал за привлечение средств государства и господствующих классов на нужды охраны

²⁹ От лат. *lancea* — копье.

³⁰ Впервые в Российской империи выполнил операцию с эфирным наркозом в 1847 г., через 5 мес после его первого применения в США 16 октября 1846 г.

здоровья народа. Редактировавшийся начальником Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Я.А. Чистовичем «Медицинский вестник» (1861–1885) опубликовал труд И.М. Сеченова «Рефлексы головного мозга» и первым начал печатать работы женщин-врачей. Журнал «Современная медицина» (1860–1880), основанный первым директором Анатомического театра Киевского университета профессором А.П. Вальтером, пропагандировал физиологическое направление в медицине, часто критиковал состояние медико-санитарного дела в России. «Архив судебной медицины и общественной гигиены» (1865–1871) вопреки тому, что издавался медицинским департаментом Министерства внутренних дел, играл важную роль не только в развитии общественной медицины и гигиены. Например, в статье «О положении рабочих в Западной Европе в гигиеническом отношении», опубликованной в 1870 г., еще до перевода³¹ на русский язык «Капитала» К. Маркса, цитировались многочисленные выдержки из этой книги. Прогрессивные демократические идеи, касавшиеся земской медицины, вопросов врачебной этики, роли врача в обществе, излагались в журнале «Врач» (1880–1901), редактором которого был В.А. Манессеин — брат министра юстиции Н.А. Манессеина [7, 12].

В конце XIX–начале XX в. появляются специализированные журналы по теоретической медицине — Журнал для нормальной и патологической гистологии и клинической медицины (1870–1877), Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии (1896–1902), Журнал микробиологии (1914–1917); по терапии — под редакцией С.П. Боткина Больничная газета (1890–1903), Современная терапия (1896–1905), Терапевтический вестник (1898–1903), Терапевтическое обозрение (1908–1915); по хирургии — Хирургический вестник (1885–1894), Хирургия (1897–1914), Хирургический архив Вельяминова (1910–1917); по невропатологии и психиатрии — Вестник клинической и судебной психиатрии и невропатологии (1883–1899), Неврологический вестник (1893–1918), Психиатрическая газета (1914–1918); по акушерству и гинекологии — Журнал акушерства и женских болезней (1887–1917); по педиатрии — Детская медицина (1896–1905), Охрана материнства и младенчества (1916–1917); по оториноларингологии — Вестник ушных, горловых и носовых болезней (1898–1917); по офтальмологии — Вестник офтальмологии (1894–1917); по дерматовенерологии — Русский журнал кожных и венерических болезней (1901–1917); по гигиене — Санитарное дело (1890–1893), Гигиена и санитария (1910–1913); по рентгенологии — Рентгеновский вестник (1907–1909), а также стоматологии, туберкулезу, бальнеологии и климатотерапии, фармации и многим другим отраслям медицины. Выходили и жур-

налы общемедицинского профиля: Медицинское обозрение (1874–1918), Казанский медицинский журнал (1901–1916), Русский врач (1901–1918). В начале XX в. в России издавалось свыше 150 медицинских журналов, что значительно уступало этому показателю в Европе. В годы Первой мировой войны их количество значительно сократилось, а в 1917 практически все журналы прекратили выходить. Но уже в первые постреволуционные годы начали выходить новые: Врачебное дело (с 1918 г.), Русский физиологический журнал им. И.М. Сеченова (1917–1931; с 1932 г. — Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова), Клиническая медицина (с 1920 г.), Вестник рентгенологии и радиологии (с 1920 г.), Новый хирургический архив (с 1921 г.), Вестник хирургии им. И.И. Грекова (с 1922 г.), Вестник дерматологии и венерологии (1937–1945), Терапевтический архив (с 1923 г.), Урология (1922–1941; с 1942 г. — Урология и нефрология), Судебно-медицинская экспертиза (с 1958 г.), Ортопедия, травматология и протезирование (с 1927 г.), Хирургия (с 1937 г.), Архив анатомии, гистологии и эмбриологии (с 1917 г.), Медицинская паразитология и паразитарные болезни (с 1923 г.), Педиатрия (с 1922 г.), Гинекология и акушерство (1922–1935; с 1936 г. — Акушерство и гинекология), Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (с 1924 г.), Проблемы туберкулеза (с 1923 г.), Вопросы нейрохирургии (с 1937 г.), Советская медицина (с 1937 г.) и др. [7, 11–13].

Научно-технический прогресс и дифференциация медицины привели к появлению в 50-х гг. XX в. новых, узконаправленных журналов: Антибиотики (с 1948 г.), Проблемы эндокринологии и гормонотерапии (с 1955 г.), Медицинская радиология (с 1956 г.), Вопросы вирусологии (с 1956 г.), Грудная хирургия (с 1959 г.), Вопросы ревматизма (с 1961 г.), Кардиология (с 1961 г.), Медицинская техника (с 1967 г.), Экспериментальная хирургия и анестезиология (с 1956 г.) и ряда др. [7, 12, 14]. В начале 80-х гг. в СССР издавалось 98 медицинских журналов, что вдвое уступало этому показателю в странах Европы в XVIII в.

В настоящее время в перечень российских журналов, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) МОН РФ, входит 2269 изданий по всем отраслям науки, из них 312 по медицине (входят в международные базы цитирования 395 и 63, соответственно) [15]. На первый взгляд, эти цифры достаточны. Однако, соотнеся их с количеством кандидатов и докторов наук, приводимых нами ниже, становится понятно, почему в среднем очередь на публикацию статьи для соискателя ученой степени составляет 1 год. Разумеется, помимо журналов из списка ВАК есть издания, не входящие в него. Согласно базе данных РИНЦ, в России на данный момент зарегистрирован 761 медицинский журнал, что как минимум в 10 раз меньше, чем в странах Европы, не говоря уже о США [16].

³¹ Перевод I т. на русский язык — 1872 г.

Диссертации

Важнейшая составляющая любой научной системы — аттестация, стимулирующая развитие исследований. Диссертации³² как научные работы, выполненные в виде рукописи, выводы которых надо было отстоять в ходе публичной дискуссии, появились в университете г. Болонья (Италия) в 1130 г., то есть задолго до появления первого научного журнала [17].

В России вопрос о введении ученых степеней впервые поднял М.В. Ломоносов. В 1754 г. он представил императрице Елизавете Петровне проект указа о предоставлении Академии наук и Московскому государственному университету право на юридическом и медицинском факультетах всех «достойных выпускников университетов» России производить «в лицендиаты и в докторы», а на философском — в «магистры и докторы», и сделать ученые степени необходимыми для роста в чинах согласно «Табели о рангах». Однако предложения Ломоносова приняты не были [9, 18, 19].

«Табель о рангах» был утвержден в 1722 г. Петром I и не учитывал «ученое сословие», поскольку его тогда не было, хотя сам Петр I был первым академиком в России, удостоившись членства в Академии наук Франции³³ (не путать с Французской академией³⁴) за «развитие науки и образования в России». Более того, именно Петр I в 1724 г. основал Петербургскую академию наук и художеств, ныне Российскую академию наук (РАН) [19]. Это высшее научное учреждение России, безусловно, заслуживает отдельного отступления. Первым президентом академии был Лаврентий Лаврентьевич Блюментрост (с 1719 г., после смерти Роберта Карловича Арескина³⁵) — лейб-медик Петра I, заведующий его библиотекой и Кунсткамерой. Секретарем был Иоган-Даниель (Иван Данилович) Шумахер [11, 20, 21]. Изначально среди первых членов академии были приглашенные иностранцы: швейцарский математик Якоб Герман, немецкий физик, философ и математик Георг Бернгард Бильфингер, немецкий математик Кристиан Гольдбах, братья Даниил и Николай Бернулли. 13 ноября 1724 г. произошло первое неофициальное заседание академиков. Его открыл Герман, выступивший с научным докладом «*De figura telluris sphaeroide cujus axis minor sita intra polos a Newtono in Principiis philosophiae mathematicis synthetice demonstratam analytica methodo deduxit*», в кото-

ром анализировалась предложенная Ньютоном теория фигуры Земли, по которой она представляет собой сфероид, сплюснутый у полюсов. 25 ноября Блюментрост был назначен президентом Академии наук, а официальное открытие состоялось 27 декабря 1725 г. [20].

Практически с самого основания с Академией были связаны скандалы. После смерти Екатерины Блюментрост уехал в Москву вместе с двором Петра II, оставив академию на попечении Шумахера. 4 января 1728 г. Блюментрост подписал распоряжение, которым передал ему практически всю власть, а в помощники назначил трех академиков, каждого на четыре месяца в году. Деспотичный характер нового управляющего привел к постоянным жалобам на него, однако президент, хотя и не оспаривал особенности характера секретаря, но всячески оправдывал. Многие ученые, как только заканчивался срок их контракта, покидали Академию. После смерти Петра II значительно усложнилось и положение самого Блюментроста: упал его авторитет в Академии наук. Вернувшись в Петербург, президент почти не посещал Академии. 6 марта 1732 г. он предложил академикам письменно изложить свои неудовольствия, но ему не ответили.

Блюментрост поселился во дворце герцогини Екатерины Иоановны Мелькенибургской³⁶, которая умерла 14 июня 1733 г. Императрица приказала А.И. Ушакову, начальнику тайной розыскной канцелярии, провести следствие, которое не нашло вины президента. Однако уже 19 июня 1733 г. он был лишен своего поста и выслан из Петербурга. Несколько лет Блюментрост жил в Москве, занимаясь частной практикой. В 1738 г. по протекции лейб-медика Фишера он получил место главного доктора московского военного госпиталя и директора госпитальной школы с жалованьем 1500 рублей в год. После вступления на престол Елизавета Петровна³⁷, не забывшая преданности Блюментроста Петру I, вернула ему чин действительного статского советника и прибавила 1000 рублей к жалованью (большие по тем временам деньги), а в 1754 г. он был назначен куратором Московского университета.

Меж тем второй президент Академии наук барон Иоган Альбрехт Корф, несмотря на недовольство членов Академии, сделал Шумахера своим советником и поручил ему хранение казны. В 1742 г. после

³² От лат. *dissertation* — исследование, рассуждение.

³³ Учреждена в 1666 г. Людовиком XIV.

³⁴ Возникла в 1625 г., а в 1635 г. утверждена кардиналом Ришелье; является второй в мире академией наук. Первая, не считая основанную Платоном, итальянская *Accademia dei Lincei* (Академия рысьеглазых в знак признания особой зоркости зрения, которая необходима для научного познания), создана в 1603 г. В настоящее время в мире насчитывается более 200 академий.

³⁵ Шотландец по происхождению, получил образование в Оксфордском университете, с 1706 г. приехал в Россию в качестве домашнего врача князя А.Д. Меншикова и по его рекомендации был назначен президентом Аптекарского приказа. С 1713 г. лейб-медик Петра I.

³⁶ Дочь царя Ивана V Алексеевича, старшая сестра императрицы Анны Иоановны, племянница Петра I.

³⁷ Дочь Петра I и Екатерины I.

расследования жалобы³⁸ А.К. Нартова³⁹, Шумахер за растрату средств был отстранен от должности и посажен под домашний арест, но позднее оправдан комиссией князя Бориса Григорьевича Юсупова⁴⁰ и восстановлен в должности. Все начиналось с малого: Иван Данилович был признан виновным лишь в растрате казенного спирта на сумму 109 рублей 38 копеек (годовая зарплата инженера в России) [9, 20].

Во второй половине XVIII в. в Российской империи началось интенсивное развитие медицинского образования. В 1764 г. открылся медицинский факультет Московского университета, в 1783 г. — Калининское медико-хирургическое училище в Петербурге, преобразованное позднее в Императорский медико-хирургический институт, в 1798 г. — Петербургская медико-хирургическая академия. В 1754 г. Медицинской коллегии было дано право присуждать соискателям ученые степени в области медицины. Но *первый российский доктор медицины появился лишь в 1794 г.* [22, 23]. Это был Ф.И. Барсук-Моисеев, защитивший диссертацию в Московском университете, который был удостоен права присуждать ученые степени в области медицины Указом Екатерины II в 1791 г. [18, 19, 22].

24 января 1803 г. указом Александра I «Об устройстве училищ» были введены ученые степени кандидата и магистра⁴¹. Но первый официальный документ, закрепляющий порядок получения ученой степени — Положение о производстве в ученые степени — был принят лишь 20 января 1819 г. и подвергался редакции в 1837, 1844 и 1864 гг. Согласно этому документу, «право давать ученые степени или достоинства» предоставлялось четырем университетам — Московскому, Дерптскому, Казанскому и Харьковскому. Низшей ученой степенью была степень «действительный студент», присуждавшаяся закончившим университет без отличия, но была отменена в 1884 г. общим университетским уставом, причем оговаривалось, что «обучающийся студент, хотя так и называется, еще не имеет действительной студентской степени» [18, 19]. Закончившим с отличием и представившим письменную работу (то есть диссертацию) на избранную тему присуждалась степень кандидата⁴² университета. Однако ее не следует путать с ученой степенью кандидата наук, которая была учреждена вместе со степенью доктора наук лишь 13 января 1934 г. постановлением Совета Народных Комиссаров (Совнарком) РСФСР [17, 24].

Несколько отличались в то время и защиты диссертаций. Они представляли собой диспут с участием не только соискателя и оппонентов, но и всех

присутствующих, в том числе студентов. При этом диспут начинали именно последние, а другие присоединялись позже. Диспут заканчивали два заранее назначенных официальных оппонента — известные в рассматриваемой области наук профессора. Отзывы оппонентов не были заранее известны соискателю, а на вопросы он должен был отвечать сразу же, по мере их поступления, в том числе и от научного руководителя. Похвала соискателю или диссертации оппонентами и присутствующими не допускалась, так как считалась неприличной. Когда завершалась дискуссия, оглашался отзыв факультета по диссертации. Далее открытым голосованием членов факультета принималось решение, по результатам которого декан факультета делал представление в Совет университета, который и утверждал его. Соискатель получал соответствующий диплом, который до 1864 г. подписывал Министр народного просвещения, а позднее — ректор университета, причем в диплом доктора медицины вносилось название диссертации и отдел наук, по которому соискатель подвергался экзамену [18, 25].

С 1837 г. стало обязательным требованием соответствие вида наук, по которым защищалась диссертация, тому факультету, который заканчивал соискатель. Если же такого соответствия не было, необходимо было сдать экстерном экзамены за полный курс другого факультета. Из дореволюционной истории известен только один такой случай — присуждение степени магистра, а затем и доктора права доктору всеобщей истории А.С. Котляревскому, который в 1907 г. сдал экстерном экзамены за курс юридического факультета [18, 19]. При этом в настоящее время профильное образование нужно иметь только соискателям ученых степеней в области медицины, ветеринарии и юриспруденции.

По медицине в 1803–1845 гг. присуждались лишь магистерские и докторские степени. Отсутствие кандидатской степени объясняет выдержка из устава Дерптского университета 1803 г.: «Врачам посредственных познаний не могла быть вверена жизнь человеческая». В 1838 г. были введены новые медицинские «учено-практические» степени: лекарь, медик-хирург, доктор медицины, доктор медицины и хирургии, причем последняя была наивысшей; в 1845 г. была введена ученая степень магистра фармации. Однако в 1884 г. состоялся переход к одной — докторской — степени, а выпускник университета имел степень лекаря [19].

Глубокие фундаментальные знания, которые традиционно давались в медицинских университетах, позволяли их выпускникам достичь значительных успехов в других областях. Известный поль-

³⁸ Инициатором жалобы был адъютант М.В. Ломоносова.

³⁹ Изобретатель первого в мире токарно-винторезного станка с механизированным суппортом.

⁴⁰ Губернатор Москвы в 1740–1741 гг., с 1741 г. — президент Государственной коммерц-коллегии, помимо прочего выполнявшей в те времена и функции современной Счетной палаты.

⁴¹ От лат. *magister* — наставник, учитель.

⁴² В 1884 г. эта ученая степень была упразднена и сохранялась до 1918 г. только в Варшавском и Юрьевском университетах, вместо нее выдавался диплом 1-й степени.

ский зоолог, ботаник и палеонтолог Владислав Дыбовский (1838–1910) после окончания в 1862 г. медицинского факультета Дерптского университета защитил в 1878 г. диссертацию на доктора минералогии. В качестве примера можно назвать и Якуба Оттоновича Наркевича-Иодко (1848–1905), окончившего медицинский факультет Сорбонны в 1871 г. и ставшего признанным в России ученым в области метеорологии и электрографии. Более того, он в 1891 г. высказал идею работы радиоприемника⁴³. Известный физик, академик АН СССР Пётр Петрович Лазарев (1878–1942) после окончания Московского университета в 1902 г. получил степень доктора медицины, а затем в 1910 и 1912 гг. защитил магистерскую и докторскую диссертации по физико-математическим наукам [22]. Помимо этого, в 1918 г. он основал журнал «Успехи физических наук», существующий и сейчас, более того, имеющий один из наивысших импакт-факторов среди всех российских журналов, но не поднимавшийся выше 1571-го места по этому показателю в мировом рейтинге [16]. В настоящее время его главным редактором является академик и президент РАН Владимир Евгеньевич Фортов.

Переломным моментом в истории стала революция 1917 г. Новая власть была вынуждена решать первостепенные задачи, не забывая и о новой идеологии. Декретом Совнаркома от 1 октября 1918 г. «О некоторых изменениях в составе и устройстве государственных учебных и высших учебных заведений» были упразднены ученые степени и звания, а также и связанные с ними привилегии как «буржуазные предрассудки прошлого»; установлено единое звание профессора для ведущих преподавателей вузов и звание преподавателя — для остальных [26]. Вскоре революционеры, осознав, какой урон был нанесен науке, необходимой для дальнейшего развития государства, начали принимать меры к ее возрождению. С этой целью декретом Совнаркома РСФСР от 11 февраля 1921 г. был открыт Институт красной профессуры. Уже 2 сентября 1921 г. Совнарком утвердил «Положение о высших учебных заведениях» [24]. Одной из задач было «подготавливать научных работников для обслуживания научных, научно-технических и производственных учреждений республики и, в частности, для самих высших учебных заведений». В этом документе была особо выделена роль Государственного ученого совета Наркомата просвещения, на который возлагались функции центрального ведомства по аттестации научно-педагогических работников высшей квалификации — избрание на 10 лет рекомендованных правлением вуза лиц на замещение профессорских должностей, но независимо от имевшихся в прошлом ученых степеней и званий. Положение

предусматривало также должности преподавателей и научных сотрудников, избираемых на 7 лет и 3 года, соответственно [24]. В 1923 г. Наркомпрос утвердил «Положение о порядке оставления при высших учебных заведениях студентов для подготовки их к научной и педагогической деятельности», которое заложило основы государственной системы подготовки научных кадров. Этими усилиями к концу 1925 г. численность профессорско-преподавательских работников достигла 12,5 тысяч, что вдвое превысило их численность в 1916 г. [24, 27].

Присуждающая сейчас ученые степени ВАК была учреждена в 1932 г., фактически приступив к работе лишь в 1934 г. [17, 24].

Согласно данным всероссийской переписи населения 2010 г., из 27 540 707 человек старше 20 лет с высшим образованием 26 027 565 указали наличие ученой степени, из них 595 526 кандидатов наук, 124 355 докторов наук. В одной только Москве на 1000 человек населения приходится 51 кандидат и 14 докторов наук, в Санкт-Петербурге эти показатели составляют 45 и 10, соответственно [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оглядываясь на историю, вспомните, уважаемые читатели, что описанные события разворачивались в эпоху становления государств, войн и революций. Это были времена, когда ученые жили в совершенно других условиях, но при этом сделали невероятно много, не имея высоких технологий и доступной информации из Интернета. В настоящее время дефицит кадров и большое количество пациентов многим из них не оставляют времени на научную работу. Вот и вспоминается изречение Тита Ливия⁴⁴: «Мы становимся непохожими на своих предков» [29]. Но если в его эпоху это была похвала, то для нас эти слова звучат явным упреком.

В связи с бурным развитием интернет-технологий появляется все больше сетевых изданий, многое из печатной периодики переводится только в электронный формат. С одной стороны, это дешево, с другой — позволяет охватывать большую аудиторию. Но насколько приятнее держать в руках настоящий журнал, отпечатанный на мелованной бумаге в полноцветном формате. И хранить его на полке в библиотеке, а не на жестком диске компьютера. Что бы ни говорили апологеты современных технологий, бумажные носители лучше передают эмоции авторов и совместный труд редакции и издательства.

Выражаем надежду на то, что наш журнал будет способствовать повышению медицинских и общенаучных знаний у врачей, побуждая использовать опыт прошлого и настоящего в своей работе.

⁴³ Первым патент на беспроводную связь получил в 1872 г. Малон Лумис.

⁴⁴ Titus Livius (59 (64?) г. до н.э. – 17 г. н.э.) — римский историк, автор «Ab urbe condita». Именно ему принадлежит другое известное изречение: «Лучше поздно, чем никогда».

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев В.А. Журналистика и журналисты. К.: Дакор. 2002. 400 с.
2. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.]. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%C3%E0%E7%E5%E2%E0>
3. Шамин С.М. Куранты XVII столетия: Европейская пресса в России и возникновение русской периодической печати. М.-СПб. 2011. С. 141–145.
4. Маркс К., Энгельс Ф. О печати. М. 1963.
5. Harrison F.H. The medical and scientific periodicals in the 17th and 18th centuries. *Bulletin of the Institute of the History of Medicine*. 1934; 2 (5).
6. Коханский В. Одесса и ея окрестности. Полный иллюстрированный путеводитель и справочная книга. Изд. 3-е. Одесса: Л. Нитче. 1892. 554 с.
7. Левит М.М. Медицинская периодическая печать в России и СССР (1792–1962). М. 1963. 244 с.
8. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.]. URL: <http://www.medactiv.ru/yguide/b/guide-b-0194.shtml>
9. Белявский М.Т. М.В. Ломоносов и основание Московского университета. М.: Изд-во Моск. ун-та. 1955. 312 с.
10. Горелова Л.Е. Первый медицинский журнал в России. *Русский медицинский журнал*. 2002; 24. URL: http://www.rmj.ru/articles_1153.htm
11. Чистович Я.А. Очерки по истории русских медицинских учреждений XVIII столетия. СПб.: Тип. Я. Третья. 1870. 422 с.
12. Жбанков Д.Н. Материалы к истории русской медицинской прессы в 1792–1924 гг. *Врачебное дело*. 1927; 23–24: 1695–1708.
13. Маевский В.И. Роль медицинской печати в совершенствовании советского здравоохранения. *Советское здравоохранение*. 1977; 10: 7.
14. Калью Т.В. Издание медицинской литературы в первые годы советской власти. *Советское здравоохранение*. 1967; 9: 77–82.
15. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.]. URL: <http://vak.ed.gov.ru/87>
16. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.] URL: <http://elibrary.ru>
17. Медицинская диссертация: современные требования к содержанию и оформлению: руководство. Под ред. И.Н. Денисова. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 496 с.
18. Вехи аттестации научных и научно-педагогических кадров в Российской империи, РСФСР, СССР, Российской Федерации и Республике Беларусь. Сост. А.Н. Морозевич, Н.В. Гулько. *Аттестация*. 2002; 3–4: 3–20.
19. Иванов А.Е. Ученые степени в Российской империи XVIII в. – 1917 г. М. 1994. 112 с.
20. Пекарский П.П. История Императорской академии наук в Петербурге. Т. 1. СПб. 1870. 774 с.
21. Петров Е.Е. Собрание Российских Законов о медицинском управлении, с присовокуплением, во-первых, краткого обозрения устройства в России врачебной части и, во-вторых, постановлений правительства по предмету наук медицинской, фармацевтической, ветеринарной и принадлежащих к ним судной медицины и полиции медицинской: с 1640 по 1826 г. СПб.: Изд-во Правительствующего сената. 1826. 456 с.
22. Гусак А.А., Брычыкава А.А., Гусак Г.М. Вклад уроженцев Белоруси в математическую науку XVII–XX вв. *Вестник Фонда фундаментальных исследований*. 2001; 2: 33–45.
23. Палкин Б.Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники. М.: Медгиз. 1959. 272 с.
24. Гусев К.В., Розов Б.В. Кадры советской науки (К 50-летию советской системы аттестации научных и научно-педагогических кадров). М.: Знание. 1982. 64 с.
25. Петерсон О. Университет в ранний период современной Европы: традиции и новации. *Alma Mater: Вестник высшей школы*. 2000; 10–11: 31–37, 43–47.
26. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.]. URL: <http://government.ru/news/4>
27. Комарова Е.К. Гуманистическая ориентация науки. Социальная динамика современной науки. Под ред. В.Ж. Келле, Е.З. Мирской, С.А. Кугель и др. М.: Наука. 1995. С. 189–200.
28. [Электронный ресурс] [Обращение к документам 14 августа 2014 г.]. URL: <http://www.perepis-2010.ru/>
29. Тит Ливий. История римской литературы. Под ред. С.И. Соболевского, М.Е. Грабарь-Пассек, Ф.А. Петровского. Т. 1. М.: Изд-во АН СССР. 1959. 471 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (916) 187-52-61,

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

П.И. Шабалкин

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Новые возможности в терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома

Описанный в середине прошлого века гемолитико-уремический синдром (ГУС) является редким тяжелым заболеванием, развивающимся на фоне кишечной инфекции, вызванной определенными высокопатогенными штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими Шига-токсин. Кроме этого, выделяют и атипичную форму ГУС, для которой характерен худший прогноз. В основе развития атипичного ГУС (аГУС) лежат регуляторные нарушения в системе активации комплемента. В основе развития аГУС лежат как генетические мутации, так и другие патологические механизмы, приводящие к хронической неконтролируемой активации комплемента. Понимание механизмов развития аГУС позволило идентифицировать молекулярные мишени для селективного воздействия на систему комплемента. Появление первого селективного ингибитора альтернативного пути активации комплемента — экулизумаба — открывает новые возможности в терапии аГУС.

Ключевые слова: аГУС, система комплемента, экулизумаб.

17

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — редкое, генетически детерминированное, хроническое, прогрессирующее, системное, угрожающее жизни заболевание.

Впервые гемолитико-уремический синдром (ГУС) был описан С. Gasser и соавт. в 1955 г. [1]. Исследователи доказали связь между действием Шига-токсина и тяжелыми проявлениями ГУС, такими как микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), острая почечная недостаточность (ОПН), тромбоцитопения у детей на фоне кишечной инфекции, вызванной определенными патогенными штаммами *Escherichia coli*. Основу ГУС составляет триада: МАГА, тромбоцитопения, ОПН [2]. Клиническая картина ГУС обусловлена острой

почечной недостаточностью, иногда может сопровождаться проявлениями полиорганной недостаточности и поражением центральной нервной системы [2], что затрудняет диагностику заболевания. В отличие от ГУС, развившегося вследствие действия Шига-токсина, аГУС встречается с одинаковой частотой у взрослых и детей, половая принадлежность также не имеет существенных различий. аГУС — это крайне редкое заболевание, составляет не более 10% всех случаев ГУС. Распространенность аГУС у детей не превышает 2–3 случаев на 1 млн человек; болезнь чаще манифестирует у детей до 18 лет, но приблизительно в 40% случаев диагностируется во взрослом возрасте [3, 4]. Точные данные по распространенности аГУС среди взрослой популяции отсутствуют.

P.I. Shabalkin

Dmitry Rogachev's Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

New Possibilities in the Treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

Hemolytic uremic syndrome (HUS) was described in the middle of the last century, it is a rare severe disease associated with the intestinal infection, caused by some highly pathogenic strains of E. coli, producing Shiga toxin. Besides of this form of HUS, was described atypical form of HUS (aHUS), which is characterized by a worse prognosis. Regulatory violations in the compliment activation system result pathogenesis of aHUS. The evolution of aHUS is evoked by genetic mutations and other pathological mechanisms resulting to chronic uncontrolled complement activation. Understanding of the pathological mechanisms of aHUS made possible to identify molecular targets for selective inhibition of the complement system. The first selective inhibitor of the alternative pathway activation of the compliment — eculizumab — opens new possibilities in therapy of aHUS.

Key words: aHUS, compliment system, eculizumab.

Оценить точное число пациентов с ГУС и аГУС в России не представляется возможным из-за отсутствия официального регистра больных, страдающих данными заболеваниями.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В классификации аГУС выделяют наследственную и спорадическую формы болезни, при этом наследственные формы аГУС составляют не более 20% [3, 5] (табл.).

Наследственные формы аГУС отличаются наименее благоприятным прогнозом и самой высокой летальностью: по данным разных авторов, смертность достигает 50–90% [2–4, 6].

Для послеродового аГУС характерно подострое течение с олигурической почечной недостаточностью, большинство случаев выявляется в течение 10–12 нед после родов [7]. Летальность при послеродовом аГУС достигает 50–60% [6]. Описаны случаи развития аГУС на фоне беременности [8].

аГУС, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, диагностируется в среднем через 5 лет после выявления ВИЧ. Большинство больных ВИЧ-ассоциированным аГУС имеют выраженную иммуносупрессию, количество CD4-клеток при этом не превышает 0,043–10⁹/л [9]. Кроме аГУС на фоне ВИЧ, заболевание может развиваться на фоне инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae* [6].

аГУС, развившийся после трансплантации почки, может быть как рецидивом основного заболевания (аГУС), ставшего причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), так и первичным — после трансплантации почки. Около 60–70% пациентов с аГУС имеют антитела к фактору H или мутации в генах, отвечающих за продукцию регуляторных белков системы комплемента (CFH, CFI, MCP, C3, CFB), что повышает риск развития аГУС после трансплантации почки [10]. Риск развития посттрансплантационного аГУС низкий (15%) при наличии мутаций в гене, ответственном за синтез MCP (CD46), и высокий (80%) при наличии мутаций в генах, отвечающих за синтез плазматических

регуляторных белков системы комплемента CFH, CFI, CFB. Это обусловлено тем, что плазматические факторы H и I синтезируются в печени [10], а MCP (CD46) экспрессируется на всех клетках организма, кроме эритроцитов.

Была установлена связь между применением определенных иммунодепрессантов после трансплантации почки и развитием аГУС. Так, в исследованиях по оценке эффективности и безопасности mTOR-ингибиторов была установлена связь между развитием аГУС и применением этих препаратов у пациентов после трансплантации почки [10]. Сиролимус был выделен как независимый фактор риска развития первичного аГУС [11].

Кроме вышеперечисленных форм аГУС, риск развития заболевания увеличивается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром, и при онкологических заболеваниях [12, 13]. Также выделяют идиопатическую форму и аГУС на фоне HELLP-синдрома вследствие массивного гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении [3, 5].

ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от ГУС, развивающегося на фоне диареи при кишечной инфекции (ГУС, связанный с действием Шига-токсина), в патогенезе атипичной формы лежат несколько другие механизмы. Ведущую роль играет нарушение продукции плазматического фактора H — фактора активации альтернативного пути системы комплемента. Вариативность мутаций гена, ответственного за синтез фактора H, во многом определяет выраженность клинической картины заболевания. Незначительное снижение продукции фактора H не всегда приводит к его дефициту, так как в большинстве случаев данная мутация гетерозиготна [4]. Кроме развития дефицита фактора H вследствие мутаций в ответственный за его продукцию гене возможно снижение его концентрации и активности из-за продукции специфических антител к фактору H. Их выработка напрямую связана с делецией генов *CFHR1* и *CFHR3* [4]. Отсутствие на поверхности клеток данных белков, способных селективно связываться с фактором активации альтернативного пути системы комплемента, является предпосылкой для выработки антител к данному фактору [4]. Кроме фактора H, в патологическом процессе, приводящем к дисрегуляции в системе комплемента, могут принимать участие мутации и в других генах, ответственных за синтез регуляторных факторов — I, B, мембранного кофактора (CD46) и фактора активации комплемента C3 [2–4]. Мутации в гене, ответственном за синтез тромбомодулина, также являются предпосылкой для развития аГУС [14]. В результате воздействия триггерных факторов и наличия описанных генетических мутаций созда-

Таблица. Классификация атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) [3, 5]

ФОРМЫ	
Наследственные	Спорадические
<ul style="list-style-type: none"> аГУС, связанный с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования 	<ul style="list-style-type: none"> Идиопатическая Ассоциированная с беременностью Послеродовая Лекарственная (цитостатики, иммунодепрессанты) HELLP-синдром Посттрансплантационная ВИЧ-ассоциированная Опухольассоциированная аГУС на фоне аутоиммунных заболеваний аГУС на фоне инфекции, вызванной <i>Streptococcus pneumoniae</i>

ются условия для запуска неконтролируемого процесса альтернативного пути активации комплемента с формированием мембраноатакующих комплексов, повреждающих эндотелий сосудов и запускающих процессы коагуляции и активации тромбоцитов. Данные патологические изменения в системе гемостаза приводят к развитию МАГА, тромбоцитопении и нарушению клубочковой фильтрации с развитием ОПН.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика аГУС направлена на определение в крови концентрации сывороточных факторов системы комплемента — фактора Н, С3, С4, фактора I, а также выявление антител к компонентам системы комплемента. Желательно провести данную диагностику до переливания компонентов крови. При этом в большинстве случаев уровень С4 остается в пределах нормы, уровень С3 может быть нормальным или незначительно сниженным у пациентов с мутациями в генах, ответственных за синтез регуляторных факторов Н, I и MCP (CD46) [5]. Правильная интерпретация и оценка уровня фактора Н и I затруднены, что связано с большой вариабельностью данных показателей в популяции [4, 5]. Среди мутаций генов, ответственных за синтез фактора Н (описанных в базе www.fh-hus.org), 37% ассоциировались с нормальным уровнем фактора Н и только 22% — с пониженной его концентрацией. При наличии мутаций в гене, ответственном за синтез фактора I, его концентрация в плазме снижается только в 42% случаев, в 25% — остается нормальной [5]. Определение экспрессии MCP (CD 46) является обязательным, наличие мутаций в генах, ответственных за его продукцию, может ассоциироваться со снижением его экспрессии [5]. Определение мутаций в генах, ответственных за продукцию факторов Н, I, MCP (CD46) и С3, является обязательным у пациентов с аГУС [5]. Антитела к фактору Н выявляются у 6–10% пациентов с аГУС, их определение также является обязательным для подтверждения диагноза [5].

Определение уровня активности протеазы фактора Виллебранда (ADAMTS13) помогает дифференцировать аГУС и тромбоцитопеническую пурпуру. При аГУС уровень активности ADAMTS13 может быть снижен и при отсутствии антител к данному фактору, однако не исключены оба варианта патологии при наличии клинических проявлений аГУС. Согласно рекомендациям рабочей группы Британского комитета по стандартам в гематологии и Британского общества трансплантации (Renal Association the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society), определение уровня ADAMTS13 не является высокоспецифичным методом для подтверждения диагноза аГУС и может быть рекомендовано пациентам с клиническими симптомами заболевания; в случае если

другими методами обследования не обнаружено патологических изменений, также показано определение антител к ADAMTS13 [5].

Сложности в диагностике ГУС и аГУС в России обусловлены ограниченными диагностическими возможностями лечебно-профилактических учреждений, например для определения специфических мутаций генов, ответственных за синтез регуляторных факторов (ADAMTS13, CFH, CFI, CFB и др.). Ограниченное оснащение учреждений аппаратами для проведения диализа, отсутствие патогенетического лечения для данной категории пациентов также являются причиной невысокого интереса к данной патологии со стороны специалистов. На этом же основании не ведутся многоцентровые исследования по изучению и оценке эффективности терапии у пациентов с ГУС и аГУС.

ПРОГНОЗ

Независимо от формы заболевания, прогноз при аГУС плохой. Несмотря на применение современной поддерживающей терапии, более половины больных с аГУС нуждаются в проведении диализа или у них развивается поражение почек после первого эпизода аГУС [15]. У 70% больных с наиболее распространенной мутацией (CFH) гена комплемента развивается ХПН, терминальная стадия ХПН или наступает смерть в течение 1 года после постановки диагноза [4, 13]. Пациенты с развившейся вследствие аГУС терминальной стадией ХПН, находящиеся на диализе, практически не имеют шансов на продление жизни. Примерно 1 из 10 пациентов с аГУС умирает в течение 3–6 мес после постановки диагноза и первого проявления болезни, и 1 из 4 больных умрет в течение следующих 5 лет [15, 16]. ОПН и ХПН являются основными причинами, определяющими частоту летальности при аГУС. Пациенты с развившейся ХПН нуждаются в пожизненном проведении гемодиализа, при этом на протяжении всей жизни у них сохраняется опасность развития рецидива аГУС и высокий риск смерти.

ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени возможности лечения пациентов с аГУС были весьма ограничены, и сводились к обеспечению наилучшей поддерживающей терапии и лечению основного заболевания, приведшего к развитию аГУС. Выживаемость больных с аГУС напрямую зависит от адекватного проведения плазмафереза и обеспечения гемодиализа при развитии почечной недостаточности. Антибактериальная терапия показана в случае развития аГУС на фоне инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, или присоединения вторичной инфекции.

Пациентам с развившейся ХПН может быть проведена трансплантация почки. Однако с учетом того, что плазматические факторы Н и I синтезируются в печени [10], данная опция малоэффективна при аГУС, так как не влияет на причину

развития синдрома и повлечет за собой быстрое развитие ХПН вследствие рецидива аГУС после трансплантации [4]. Пересадка почки может быть эффективна у пациентов с аГУС, имеющих изолированную мутацию в гене, ответственном за синтез MFP (CD46). Не более 20% пациентов с данной мутацией имеют проявления рецидива синдрома после трансплантации почки [17]. Одновременная пересадка печени и почки может быть использована в качестве альтернативной терапевтической опции для пациентов с аГУС, однако данная технология является экспериментальной и сопряжена с очень высоким риском смерти и развития тяжелых осложнений [18]. Гемодиализ может продлить жизнь на ограниченный период времени у пациентов с утраченной функцией почек, однако процедура сопровождается заметным сокращением продолжительности жизни, ухудшением ее качества и развитием тяжелых нежелательных реакций. Плазмаферез и гемодиализ не изменяют течения заболевания, так как не влияют на патогенетические механизмы развития аГУС, при этом постоянные системные проявления микроангиопатии продолжают поражать почки и другие жизненно важные органы. У пациентов с аГУС на диализе прогноз значительно хуже, чем у пациентов, находящихся на диализе по другим причинам. Пересадка почки у таких больных малоэффективна и не приводит к уменьшению числа рецидивов аГУС и снижению летальности [10].

Понимание патогенетических механизмов развития аГУС позволило идентифицировать молекулярные мишени для селективного воздействия на систему комплемента. Поскольку дисрегуляция в системе комплемента лежит в основе многих тяжелых заболеваний, то появление нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов альтернативного пути активации комплемента — открывает новые возможности для лечения ранее неизлечимых заболеваний. Появление первого селективного ингибитора системы комплемента — экулизумаба — открывает новые возможности в терапии аГУС.

Экулизумаб — первое гуманизованное моноклональное антитело, способное селективно связываться с терминальной частью (C5) молекулы комплемента и блокировать его неконтролируемую активацию. При этом проксимальные участки комплемента остаются активными.

Экулизумаб был изначально одобрен в США (2007), странах Евросоюза (2007), Японии (2010) и некоторых других для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Поводом для регистрации препарата стали результаты нескольких мультицентровых исследований II–III фазы [19, 20]. В клинических исследованиях экулизумаб достоверно уменьшал проявления гемолиза и тромбозов — основных причин смертности при ПНГ [21]. В России в настоящее время препарат зарегистрирован для лечения ПНГ и аГУС.

Для лечения аГУС экулизумаб был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Federal Food and Drugs Administration, USFDA) в 2011 г. Основанием для одобрения послужили данные двух проспективных контролируемых открытых пилотных исследований II фазы по оценке эффективности и безопасности экулизумаба у взрослых и подростков с аГУС. Также были использованы данные ретроспективного анализа эффективности и безопасности экулизумаба у детей и подростков с аГУС, получавших экулизумаб вне клинических исследований. В исследования включали пациентов с аГУС как с выявленными мутациями в генах, ответственных за синтез регуляторных факторов системы комплемента, так и без них, причем у всех уровень активности протеазы фактора Виллебранда (ADAMTS13) был выше 5%. У всех пациентов, получавших экулизумаб, было отмечено снижение активности терминальной части молекулы комплемента. В каждом исследовании были достигнуты первичные конечные точки.

В исследовании C08-002 были включены 17 взрослых пациентов с аГУС, резистентных к плазмаферезу [22]. Оценивались эффективность и безопасность экулизумаба. У пациентов на фоне терапии экулизумабом было продемонстрировано статистически достоверное увеличение числа тромбоцитов ($73-10^9/\text{л}$; $p = 0,0001$) на протяжении 26 нед наблюдения. Нормализация гематологических показателей наблюдалась у 13 (76%) из 17 пациентов, получавших препарат [22]. У 15 (87%) участников не было отмечено ни одного проявления МАГА за весь период наблюдения. Все пациенты, получавшие экулизумаб, также продемонстрировали статистически достоверное сокращение числа эпизодов МАГА, улучшение функции почек, снижение потребности в диализе и улучшение качества жизни [22].

В исследовании C08-003 оценивались эффективность и безопасность экулизумаба у 20 взрослых пациентов с аГУС, получающих плазмаферез. Первичной конечной точкой в данном исследовании была оценка длительности периода отсутствия проявлений МАГА у пациентов на фоне терапии экулизумабом. Отсутствие проявлений МАГА за весь период наблюдения было зафиксировано у 16 (80%) из 20 пациентов [23], нормализация гематологических показателей — у 18 (90%). У всех пациентов на фоне терапии экулизумабом было отмечено статистически достоверное сокращение числа эпизодов МАГА, улучшение функции почек, снижение потребности в диализе и улучшение качества жизни; ни один пациент на фоне терапии экулизумабом, ранее не получавший диализ, не нуждался в этой процедуре [23].

В ретроспективный анализ (исследование C09-001) было включено 19 детей и подростков с аГУС в возрасте от 2 мес до 17 лет, которые получали экулизумаб вне проспективных клинических

исследований. Медиана наблюдения составила 19 мес. У всех пациентов было отмечено прекращение неконтролируемой активации комплемента и отсутствие проявлений МАГА, улучшение функции почек; более половины пациентов не нуждались в проведении диализа [24].

Во всех исследованиях также оценивались безопасность и переносимость экулизумаба. У всех пациентов была отмечена удовлетворительная переносимость препарата. На фоне терапии экулизумабом у 54% (20/37) пациентов, включенных в исследования C08-002 и C08-003, были отмечены серьезные нежелательные побочные реакции, среди которых наиболее частые — артериальная гипертензия (16%) и инфекции (14%). Все пациенты получали рекомендованную дозу экулизумаба. Один пациент прекратил терапию по причинам, не связанным с применением препарата [22, 23]. В исследованиях C08-003 и C08-002 не зафиксировано смертей на фоне лечения [24].

В исследовании C09-001 экулизумаб продемонстрировал схожий профиль безопасности у детей и подростков [25], однако были зафиксированы 2 случая смерти пациентов, не связанные с применением препарата, и 1 случай заболевания менингококковой инфекцией в период наблюдения после завершения исследования [26].

В связи с тем, что система комплемента принимает непосредственное участие в процессах иммунного ответа организма, а экулизумаб селективно инактивирует терминальную часть (C5) молекулы комплемента, перед назначени-

ем препарата каждому пациенту должна быть проведена вакцинация против менингококковой инфекции. Вакцинацию следует проводить не менее чем за 2 нед до начала терапии.

ВЫВОДЫ

Как правило, течение аГУС — хроническое, прогрессирующее, поэтому пациенты нуждаются в пожизненной терапии, при этом у них постоянно сохраняется высокий риск смерти вследствие проявлений микроангиопатии, а на фоне терапии экулизумабом — риск развития менингококковой инфекции. Обнадешивающие данные были опубликованы в Американском журнале болезней почек в октябре 2014 г. [27]. В результате отмены терапии экулизумабом у 10 пациентов с аГУС в течение 95 мес наблюдения только у 3 развился рецидив заболевания. У этих пациентов терапия была возобновлена без ущерба для их состояния. Авторы делают вывод о возможности отмены терапии экулизумабом у пациентов с аГУС, имеющих стойкую ремиссию, при адекватном контроле за состоянием пациента [27].

Клинические проявления аГУС достаточно разнообразны, заболевание требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Важно отметить, что появление дополнительных терапевтических опций расширяет возможности для лечения этого тяжелого заболевания, а возможность отмены терапии экулизумабом для пациентов, находящихся в ремиссии, существенно повышает доступность терапии указанным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

- Gasser C., Gautier E., Steak A. et al. Hamolytisch-uramische sindrome: bilaterale nierendrinndennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anamien. *Scweiz Med Wochenschr.* 1955; 85 (38–39): 905–9.
- Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. Москва: Практическая медицина. 2011. С. 52–56.
- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676–87.
- Kavanagh D., Goodship T. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins.* 2010. P. 1065–6251.
- Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J. et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010 Jan; 148 (1): 37–47. Epub 2009 Oct 11.
- Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1035–1050.
- Дядык А.И., Багрий А.Э. и соавт. Послеродовый гемолитико-уремический синдром. *Тер. архив.* 1994; 66 (10): 42–6.
- Sadler J.E., Poncz M. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin induced thrombocytopenia. *Williams Hematology, 7th edition. McGraw-Hill Medical.* 2007. P. 2031–54.
- Peraldi M.N., Masco K., Akposso K. et al. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14 (6): 1578–85.
- Zuber J. et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2010. URL: <http://www.nature.com/nrneph/journal/v7/n1/full/nrneph.2010.155.html>
- Reynolds J.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Abbott K.C. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1058–1068.
- Besdas N., Karpman D. et al. A classification of hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70 (3): 423–31.

13. George J.N., Terrell D.R. et al. Lessons learned from Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apheresis*. 2008; 23 (4): 129–37.
14. Delvaeye M., Noris M. et al. Thrombomodulin mutation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N England J Med*. 2009; 361 (4): 345–57.
15. Caprioli J., Noris M., Brioschi S. et al. For the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006; 108: 1267–1279.
16. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1844–1859.
17. Fremeaux-Bacchi V., Moulton E.A., Kavanagh D. et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2017–2025.
18. Saland J.M., Shneider B.L., Bromberg J.S. et al. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 201–206.
19. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111: 1840–7.
20. Hillmen P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233–43.
21. Hillmen P. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110 (12): 4123–8.
22. Loirat C., Babu S. et al. Eculizumab efficacy and safety in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) resistant to plasma exchange/infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA). London, UK. 2011.
23. Loirat C., Muus P. et al. A phase ii study of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome receiving chronic plasma exchange/infusion [poster]. Presented at the 16th Congress of European Hematology Association (EHA). London, UK. 2011.
24. URL: http://www.soliris.net/ahus/HCP/Clinical_Development.html
25. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
26. URL: http://www.soliris.net/ahus/HCP/Soliris_Safety.html
27. Gianluigi A. et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014; 64 (4): 633–637.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шабалкин Павел Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела редких и наследственных болезней ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава РФ

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.** +7 (495) 287-65-70,

e-mail: p.shabalkin@gmail.com

А.С. Фёдорова, С.О. Шарапова, Т.М. Михалевская, С.Н. Алешкевич,
М.В. Стеганцева, О.В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

Неходжкинские лимфомы у детей с первичными иммунодефицитами: клинические проявления, диагностика и лечение

Актуальность. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются самыми частыми злокачественными новообразованиями, ассоциированными с первичными иммунодефицитами (ПИД). В настоящее время нет единого подхода к терапии НХЛ у детей с ПИД, и определение тактики лечения таких пациентов — по-прежнему актуальная и важная задача. **Цель.** Анализ клинико-лабораторных данных и результатов лечения детей с ПИД, у которых развились НХЛ. **Пациенты и методы.** За период 1996–2014 гг. проведен ретроспективный анализ диагностики и лечения 16 пациентов с ПИД-ассоциированными НХЛ с последующим сравнением с 277 случаями НХЛ у иммунокомпетентных детей. У 8 пациентов был комбинированный ПИД, у 5 — синдром Ниймеген, у 1 — синдром Блума, у 1 — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. **Результаты.** В 75% случаев диагноз ПИД был установлен после развития НХЛ. ПИД-ассоциированные НХЛ составили 5,7% всех НХЛ. Медиана возраста при диагностике НХЛ была меньше у детей с ПИД (6,3 против 10,0 лет; $p < 0,05$); при распределении по гистологическим вариантам преобладали крупноклеточные формы (68,8 против 24,5%; $p < 0,001$). У детей с комбинированными ПИД в раннем возрасте (медиана 1,3 года) развивалась ВЭБ-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением легких. У 5 из 6 пациентов с синдромом хромосомной нестабильности развилась Т-НХЛ. Шестеро пациентов умерли от инфекционных осложнений, 2 — от опухолевой прогрессии, у 1 пациента был ранний рецидив, 2 умерли после развития второй НХЛ, 1 — после развития вторичного гемофагоцитарного синдрома. Всего живы 4 детей без признаков опухоли, время наблюдения — от 1,5 до 5,9 лет. **Заключение.** ПИД необходимо диагностировать рано. Индивидуализированная химиотерапия, аккуратное сопроводительное лечение могут улучшить выживаемость детей с ПИД-ассоциированными НХЛ.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, неходжкинская лимфома у детей, диагностика и лечение.

A.S. Fedorova, S.O. Sharapova, T.M. Mikhalevskaya, S.N. Aleshkevich,
M.V. Stegantseva, O.V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Non-Hodgkin Lymphoma in Children with Primary Immunodeficiencies: Clinical Manifestations, Diagnosis and Management

Introduction. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most frequent malignancy associated with primary immune deficiency disease (PID). There is no standard treatment approach for children with PID and NHL. Limited therapy tolerance, infectious status and immunodeficiency makes the choice of treatment challenging. **Aim.** We aimed to present the clinical characteristics and outcomes of Belarusian children with PID who developed NHL. **Patients and Methods.** We retrospectively reviewed 16 patients with PID and NHL and compared to 277 immunocompetent children with NHL, who were newly diagnosed from 1996 to 2014. Eight patients had combined PID, 5 — Nijmegen breakage syndrome, 1 — Bloom syndrome, 1 — Wiskott-Aldrich syndrome, 1 — X-linked lymphoproliferative syndrome. **Results.** In 75% cases PID was diagnosed simultaneously or after the NHL was confirmed. PID-associated NHL accounted for 5,7% of all NHL. Median age at NHL diagnosis was younger in children with PID (6,3 vs 10,0 years; $p < 0,05$) and distribution of histologic types was different with the prevalence of large-cell types (68,8 vs 24,5%; $p < 0,001$). Children with combined PID were the youngest with median age of 1,3 years, 5 of them developed EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma with lung involvement. T-NHL progressed in 5 of 6 patients with chromosomal breakage syndrome. Six patients died of infections; two died after tumor progression; one child had early relapse; two died of second NHL and one of secondary hemophagocytic syndrome. Overall, 4 children are alive and disease free after a follow-up from 1 to 5 years. **Conclusions.** PID needs to be diagnosed early. Individualized chemotherapy, comprehensive supportive treatment can reduce morbidity of children with PID and NHL.

Key words: primary immunodeficiency, childhood non-Hodgkin lymphoma, diagnosis and management.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — самые частые неоплазии, ассоциированные с иммунодефицитным состоянием, как врожденным, так и приобретенным [1–3]. Ранняя диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД) и адекватное лечение инфекционных осложнений привели не только к увеличению продолжительности жизни детей с ПИД, но и более частому развитию у них НХЛ по мере взросления [1]. В настоящее время нет единого подхода к терапии НХЛ у детей с ПИД. Использование стандартных программ лечения не всегда приемлемо и эффективно у таких пациентов из-за снижения толерантности к цитостатической терапии, инфекционного статуса, иммунодефицита и нетипичного морфологического варианта, в связи с чем определение тактики лечения НХЛ у детей с ПИД является актуальной задачей.

Целью исследования стал анализ клинических и лабораторных данных, а также характеристика лечения и исхода у 16 детей с различными вариантами ПИД, у которых была диагностирована НХЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С января 1996 по январь 2014 г. диагноз НХЛ был установлен 295 пациентам в возрасте до 18 лет, которые находились на лечении в белорусском Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. У 16 из них был диагностирован ПИД (анализируемая группа); у 2 — ВИЧ-ассоциированная НХЛ. Остальные 277 пациентов с НХЛ без подтвержденного ПИД составили группу сравнения в отношении инициальных клинических данных и исхода.

Гистологическая верификация диагноза проводилась в соответствии с классификацией лимфоидных неоплазий Всемирной организации здравоохранения (2008) [4]. Иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах и/или иммунофенотипирование методом проточной цитометрии было проведено в 15 случаях ПИД-ассоциированных НХЛ. Кроме панели антилимфоидных антител в 9 случаях было проведено исследование с моноклональным анти-ВЭБ (вирус Эпштейна–Барр) антителом (LMP CS.1-4, Dako, США). Стадирование проводилось в соответствии с классификацией S.B. Murphy [5]. Пациенты без ПИД в разные годы получали лечение по протоколам NHL-BFM90m/95, ALCL99, В-НХЛ 2004/2010 M (разработаны в ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии», Москва, Россия) [6]. Иммунокомпрометированные дети получали лечение по вышеназванным программам с/без редукции доз химиопрепаратов или по схеме R-EPOCH [7]. Двое детей с ПИД (с лимфомой центральной нервной системы и периферической Т-клеточной лимфомой) получали индивидуальную полихимиотерапию (ПХТ), детализированную ниже. Одному пациенту с кожной анапластической крупноклеточной лимфомой проводилась только лучевая тера-

пия. Достижение полной ремиссии (ПР) констатировалось при отсутствии клинических и лабораторных признаков заболевания и полной регрессии опухолевых очагов по результатам компьютерной томографии и ультразвукового скрининга всех областей инициального поражения.

За аналогичный период у 230 детей был диагностирован ПИД, в том числе 17 случаев синдрома хромосомных поломок Ниймеген (Nijmegen breakage syndrome, NBS) и 26 случаев различных вариантов комбинированного ПИД. Диагноз ПИД был установлен в соответствии с диагностическими критериями последней классификации комитета экспертов по ПИД Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency) [8]. Для постановки диагноза ПИД выполнялись иммунологическое и/или молекулярно-генетическое исследование. Концентрация иммуноглобулинов (Ig) G, A, M в сыворотке крови определялась методом нефелометрии. Относительное и абсолютное количество Т-/В-лимфоцитов, NK-клеток (натуральных киллеров), тимических мигрантов (CD4+CD45RA+CD31+) определялось методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Becton Dickinson, Beckman Coulter, США). Для мутационного анализа проводилось секвенирование генов *NBS1*, *WAS*, *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *IL7Ra*, *IL2Ra*, *Jak3*, *SH2D1A*, *DNA ligase IV*. Количество Т-клеточных рецепторов иссечения (T-cell receptor excision circles, TRECs) и каппа-удаление рекомбинации (kappa-deleting recombination excision circles, KRECs) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR); для дизайна праймеров и исследования генетических изменений использовали электронную базу Ensembl Genome Browser. Для выявления повышенного количества хромосомных разрывов в лимфоцитах крови проводили тест на нестабильность хромосом. Хромосомные соматические мутации выявлялись методом дифференциального окрашивания (GTG).

Данные по случаям заболевания НХЛ и ПИД предоставлены Детским канцер-субрегистром и Национальным детским регистром ПИД Республики Беларусь.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни или Фишера для количественных признаков. Показатель общей выживаемости (overall survival, OS) рассчитывали по методу Каплана–Мейера; для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Сведения о пациентах сверены на 1 декабря 2014 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПИД-ассоциированные НХЛ составили 5,7% всех зарегистрированных случаев НХЛ у детей. Характеристика пациентов и клинические данные представлены в табл. 1, 2. Соотношение М/Ж составило 1,7/1. Медиана возраста при постановке диагноза НХЛ у детей с ПИД составила 6,3 года (от 0,7 до 15,9 лет), что статистически значимо ниже этого показателя у детей без иммунодефицита (медиана 10,0 лет: от 1,3 до 17,9 лет; $p < 0,05$). Морфологический спектр НХЛ у пациентов с ПИД значительно отличался от такового у иммунокомпетентных пациентов и характеризовался превалированием крупноклеточных форм (68,8 против 23,5%; $p < 0,001$), в том числе гистологических вариантов, типичных для взрослых. У всех иммунокомпрометированных пациентов, кроме одного, была распространенная стадия заболевания, что возникает значительно чаще, чем у пациентов без ПИД (93,8 против 72,2%; $p < 0,05$).

В 12 из 16 случаев диагноз ПИД был установлен одновременно или после постановки диагноза НХЛ. Основаниями для проведения иммунологического или молекулярно-генетического исследования были очень ранний возраст при постановке диагноза НХЛ, нетипичный для данной возрастной группы морфологический вариант, конституцио-

нальные особенности и пороки развития, тяжелые и рецидивирующие инфекции в анамнезе, случаи гибели детей в семье от инфекций и врожденных пороков развития, а также выявленная на аутопсии патология вилочковой железы.

У 6 из 16 пациентов был диагностирован синдром хромосомной нестабильности с дефектами репарации ДНК (табл. 2, 3). У 5 детей был установлен диагноз NBS (во всех случаях была обнаружена типичная для славянских народов мутация 657del5 в гене *NBN*), у 1 ребенка — синдром Блума. Медиана возраста на момент диагностики НХЛ у этих пациентов составила 12,5 лет, что существенно не отличалось от таковой у иммунокомпетентных пациентов. В структуре НХЛ превалировали Т-клеточные формы (у 5 из 6 пациентов), в большинстве случаев — с Т-зрелым иммунофенотипом. Несмотря на проводимую без редукции доз ПХТ, ПР была достигнута только у половины пациентов (у 3 из 6), у 1 пациента наступила прогрессия на фоне интенсивной ПХТ. Тяжелые инфекционные осложнения на этапе индукции ремиссии наблюдались у всех детей и стали фатальными в 2 случаях нерас-познанного при жизни NBS. У 1 девочки развилась вторая лимфома через 4,5 года после диагностики первой опухоли, у 1 мальчика — вторичный ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром через 7 мес после окончания интенсивной ПХТ.

Таблица 1. Характеристика пациентов с неходжкинскими лимфомами

Характеристика пациентов	Пациенты с ПИД, n = 16 (%)	Пациенты без ПИД, n = 277 (%)
Пол		
М	10 (62,5)	220 (79,2)
Ж	6 (37,5)	57 (20,8)
Возраст		
0–4	6 (37,5)	52 (18,8)
5–9	5 (31,25)	85 (30,7)
10–14	2 (12,5)	86 (31,0)
≥ 15	3 (18,75)	54 (19,5)
Стадия		
I + II	1 (6,25)	77 (27,8)
III + IV	15 (93,75)	200 (72,2)
Морфологический вариант		
Беркитта	2 (12,5)	135 (48,7)
Т-лимфобластная	3 (18,75)	52 (18,8)
В-лимфобластная	0	19 (6,9)
ДВККЛ	6 (37,5)	16 (5,8)
ПМ ВККЛ	0	14 (5,1)
АККЛ системная	2 (12,5)	33 (11,9)
АККЛ кожная	1 (6,25)	0
ПТКЛ	2 (12,5)	2 (0,7)
В-НХЛ, неуточненная	0	6 (2,2)
Линия дифференцировки		
В	8 (50,0)	190 (68,6)
Т	8 (50,0)	87 (31,4)

Примечание. НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПИД — первичный иммунодефицит, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПМ ВККЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ПТКЛ — периферическая Т-клеточная лимфома.

Из 17 пациентов с NBS, зарегистрированных за анализируемый период в Национальном детском регистре ПИД, лимфопрлиферативные заболевания развились у 9 (52,9%) пациентов в возрасте от 4 лет до 21 года. Кроме 5 пациентов с НХЛ, вошедших в анализируемую группу, мы наблюдали 4 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (про-Т — у 2, Т-зрелый — у 1, не установлен — у 1). Возраст наблюдаемых пациентов с NBS без опухолей составлял от 10 мес до 20 лет. В настоящее время нет данных о проживающих в Беларуси людях с NBS более старшего возраста.

В анализируемой группе у 8 детей были различные варианты комбинированного ПИД. В большинстве случаев НХЛ у них диагностирована в раннем возрасте (медиана 1,3 года). У 6 из 8 детей развилась крупноклеточная лимфома с поражением легких: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — у 5, периферическая Т-клеточная лимфома — у 1. В 5 случаях проводилось обследование на ВЭБ-инфекцию, и во всех случаях иммуногистохимически была подтверждена ВЭБ-ассоциированная лимфома. У 4 детей на момент диагностики НХЛ были симптомы генерализованной ВЭБ-инфекции. Курация детей с комбинированным ПИД являлась сложной задачей из-за очень раннего возраста и малого веса пациентов (от 4,5 до 9,3 кг в представленной когорте), наличия множественных инфекционных эпизодов в анамнезе, а также ВЭБ-инфекции, которую было чрезвычайно сложно контролировать после развития НХЛ. Этим пациентам проводилась ПХТ с редукцией доз цитостатиков. Полное клиническое выздоровление было достигнуто только в

Таблица 2. Характеристика пациентов с первичным иммунодефицитом и неходжкинскими лимфомами

Пациент	Возраст (годы) / Пол	Вариант ПИД	Вариант НХЛ	Стадия	Зоны поражения	ВЗБ в опухоли	ВЗБ в крови (ДНК)	Лечение	Исход
1	0.6/Ж	ТКИН, атипичный	ДВККЛ	III	Легкие, плевра, мягкие ткани грудной стенки*	Пол	Отр	A+R-R-ЕРОСН № 5, 2/3 дозы	ПР1, время наблюдения — 4,9 года
2	2.2/Ж	ТКИН, атипичный	ДВККЛ, иммунобластная	IV	ЦНС (оба полушария головного мозга*), легкое*	Пол	Пол	Индивидуальное, 5 курсов с HD MTX или ARA-C + R	Прогрессирование после 5-го курса, умерла через 6 мес после постановки диагноза НХЛ
3	1.4/Ж	Комбинированный, н/у	ПТКЛ, CD8+, неспецифицированная* ¹	III	Периферические ЛУ*, миндалины, средостение, легкие, подвздошные ЛУ, селезенка, забрюшинные ЛУ	Н/д	Н/д	АА, 2/3 дозы	Частичный ответ, умерла от сепсиса после 1-го курса ПХТ
4	1.2/М	Комбинированный, н/у	ДВККЛ, центробластная	III	Периферические ЛУ*, средостение, легкие, внутрибрюшные ЛУ, забрюшинные ЛУ, печень*, тонкий и толстый кишечник	Пол	Пол	Только дексаметазон	Инициально сепсис и генерализованная ВЗБ-инфекция; умерла через 7 дней от начала лечения
5	0.7/Ж	Комбинированный, н/у	ДВККЛ, иммунобластная	III	Периферические ЛУ*, средостение, легкие, слюнные железы, селезенка, внутрибрюшные ЛУ	Пол	Пол	Только дексаметазон	Инициально сепсис и генерализованная ВЗБ-инфекция; умерла через 5 дней от начала лечения
6	1.1/М	Комбинированный, н/у	ДВККЛ, иммунобластная	III	Легкие*, печень, селезенка, шейные ЛУ*, внутрибрюшные ЛУ	Пол	Пол	R-ЕРОСН, 3/4 дозы	Частичный ответ, сепсис инициально; умер от сепсиса после 1-го курса ПХТ
7	8.3/М	Комбинированный, н/у	Т-ЛЛ (pro-T)	IV	Периферические ЛУ*, внутрибрюшные ЛУ, забрюшинные ЛУ, печень, селезенка, КМ	Н/д	Н/д	NHL-BFM 95, TG1, в полной дозировке	Ранний рецидив (КМ) на поддерживающей терапии; умер от сепсиса в ПР2 через 2 года после постановки диагноза НХЛ
8	15.5/Ж	Комбинированный, н/у	АККЛ, кожная, ALK-негативная	I	Кожа* верхнего века	Н/д	Н/д	Только брахитерапия	ПР1, время наблюдения — 2,3 года
9	6.3/М	WAS	Беркитта	III	Тонкий кишечник*, внутрибрюшные ЛУ*	Н/д	Н/д	АА-ВВ-АА-ВВ-АА-ВВ, в полной дозировке	Вторая опухоль (В-зрелый лейкоз) через 15 лет; умер через 15.1 лет после постановки диагноза НХЛ
10	10.9/Ж	NBS	ДВККЛ, Т-клетка/rich	III	Периферические ЛУ*, средостение, легкие, селезенка, внутрибрюшные ЛУ, забрюшинные ЛУ	Н/д	Н/д	А-В, в полной дозировке, отказ от терапии	Вторая НХЛ через 4.5 года, лечение не получила; умерла от лимфомы через 4.6 года после постановки первого диагноза НХЛ

Таблица 2. Продолжение

Пациент	Возраст (годы) / Пол	Вариант ПИД	Вариант НХЛ	Стадия	Зоны поражения	ВЗБ в опухоли	ВЗБ в крови (ДНК)	Лечение	Исход
11	5,6/М	NBS	T-ЛЛ (зрелый, CD8+)	III	Средостение, легкое, периферические ЛУ*	Отр	Н/д	NHL-BFM 95, TG1: I фаза I протокола, HR1-HR2-HR3-полной дозировке), немиелобластивное кондиционирование, неродственная ТГСК	ПР1, время наблюдения — 1,5 года
12	16,9/М	NBS	ПТКЛ, мелкоклеточный вариант, CD8+	III	Средостение (bulky disease), периферические ЛУ*	Отр	Н/д	СНОР – СНОР – ICE – ДНАР – ДНАР – ДеаВВАМ, full dosage	Прогрессирование после 5-го курса; умер через 5 мес после постановки диагноза НХЛ
13	14,2/М	NBS	T-ЛЛ (кортикальный)	III	Средостение* (bulky disease)	Н/д	Н/д	NHL-BFM 95, TG1, ImRG, protocol I, full dosage	Неполная ремиссия; умер от сепсиса после 7 нед лечения
14	9,1/Ж	NBS	АККЛ	III	Периферические ЛУ*, средостение, внутрибрюшные ЛУ, забрюшинные ЛУ, подвздошные ЛУ	Н/д	Отр	A (по МТХ)	Частичный ответ; умерла от инвазивного легочного аспергиллеза после 1-го курса ПХТ
15	15,9/М	Синдром Блума	АККЛ, ALK–негативная	III	Периферические ЛУ*, средостение, легкое, внутрибрюшные ЛУ, забрюшинные ЛУ, подвздошные ЛУ	Отр	Отр	ALCL99, HRG, в полной дозировке	Вторичный гематоцитарный синдром на поддерживающей терапии; умер от сепсиса через 1,3 года после постановки диагноза НХЛ
16	6,0/М	ХЛПС I типа	Беркитта	III	Брыжейка тонкого кишечника, подвздошная кишка*, мезентериальные и подвздошные ЛУ*, мочево-пузырь, передняя брюшная стенка	Отр	Н/д	NHL-BFM 95, TG2, R2, в полной дозировке, + R № 3	ПР1, жив, без признаков опухоли, время наблюдения — 5,9 года

Примечание.

НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПИД — первичный иммунодефицит, ВЗБ — вирус Эпштейна–Барр, ТКИН — тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, пол. — положительный, отр. — отрицательный, ПР — полная ремиссия, ЦНС — центральная нервная система, н/у — неуточненный, ПТКЛ — периферическая Т-клеточная лимфома, ЛУ — лимфатический узел, н/д — нет данных, ПХТ — полихимиотерапия, Т-ЛЛ — Т-клеточная лимфома, КМ — костный мозг, АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK — киназа анапластической лимфомы (Anaplastic lymphoma kinase), WAS — синдром Вискотта–Олдрича (Wiskott–Aldrich syndrome), NBS — синдром Ниймеген (Nijmegen breakage syndrome), ХЛПС — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток,* — место биопсии; pos — неспецифицированная (от pos — not other specified).

Таблица 3. Иммунологическая характеристика пациентов с первичным иммунодефицитом и неходжкинскими лимфомами

Пациент	ПИД	Мутации генов	TREC _s /KREC _s	Иммунологическое исследование				ПИД-ассоциированный анамнез
				RTE, %	CD3+, кл/мкл	CD4+, кл/мкл	CD19+, кл/мкл	
Комбинированные иммунодефициты								
1	Дефицит <i>IL7Ra</i>	I66T, V138I	2,17E-05/ 5,48E-02	3,6	2251	145	935	Снижен IgG Омфалит, гипотрофия 3-й степени, бронхолит в возрасте 1,5 мес, кандидозный стоматит, пневмония в возрасте 4 мес, синдром мальабсорбции
2	Дефицит <i>DNA ligase IV</i>	A3V, T9I, c.2736+3delC	Н/д	2,56	306	144	604	Снижены IgA, IgG Язвенный стоматит в возрасте 11 мес, некротический стоматит с перфорацией твердого неба в возрасте 1,2 лет, ВЭБ-менингоэнцефалит в возрасте 1,6 лет
3	Неуточненный	Н/д	1,39E-02/0	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Смерть 2 сиблингов на первом году жизни от инфекций, сепсис (<i>S. aureus</i>) в возрасте 1,3 лет, рецидивирующая пиодермия, кандидозный стоматит, синдром мальабсорбции, гипотрофия 3-й степени. На аутопсии: гипоплазия и жировая трансформация тимуса
4	Неуточненный	Н/д	1,21E-07/ 1,31E-05	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Рецидивирующая пневмония с 3-мес возраста (<i>P. aeruginosa</i>), кандидозный стоматит, дерматит, генерализованная ВЭБ-инфекция в возрасте 1 года, синдром мальабсорбции, гипотрофия 2-й степени. Нейтропения тяжелой степени. На аутопсии: дисплазия и вторичная атрофия тимуса
5	Неуточненный	Не найдены	Н/д	Н/д	632	82	622	Нормальный Генерализованная ЦМВ+ВЭБ-инфекция с менингоэнцефалитом с возраста 7 мес, сепсис (бактериально-грибковый) с возраста 7 мес
6	Неуточненный	Не найдены	Н/д	8,6	3381	734	72	Нормальный Врожденная генерализованная ЦМВ-инфекция, кишечная инфекция в возрасте 9 мес, генерализованная ВЭБ-инфекция с 10 мес
7	Неуточненный	Н/д	0/3,49E-06	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Микроцефалия, умственная отсталость. Инфекции — Н/д
8	Неуточненный	Н/д	1,52E-04/ 3,88E-03	Н/д	863	530	200	Нормальный Микроцефалия, низкорослость, умственная отсталость, рецидивирующий отит и частые респираторные инфекции
Точно определенные синдромы с иммунодефицитом								
9	WAS	Отсутствие WASP Не выявлена мутация в кодирующей ДНК	Н/д	5,4	1640	580	370	Снижен IgM Тромбоцитопения, дерматит, частые респираторные инфекции

Таблица 3. Продолжение

Пациент	ПИД	Мутации генов	TRECs/KRECs	Иммунологическое исследование					ПИД-ассоциированный анамнез
				RTE, %	CD3+, кл/мкл	CD4+, кл/мкл	CD19+, кл/мкл	Ig в сыворотке	
10	NBS	657-661delACAAA, нестабильность генома (12.9%), t(7;14), +der(7), inv(7), del(7)	2,10E-07/ 4,52E-03	0,2	691	515	309	Снижен IgG	Маловесность при рождении, микроцефалия, задержка физического и умственного развития, рецидивирующая герпетическая инфекция, аутоиммунная тромбоцитопения с возраста 4 лет, хронический отит и хроническое заболевание легких с возраста 6 лет, туберкулез кожи с возраста 8 лет, аутоиммунный васкулит с возраста 9 лет
11	NBS	657-661delACAAA	5,52E-07/0	2,6	1176	518	103	Норма	Маловесность при рождении, микроцефалия, задержка физического развития, частые респираторные инфекции с возраста 4 лет
12	NBS	657-661delACAAA	2,08E-08/ 5,62E-05	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Микроцефалия. Инфекции — н/д
13	NBS	657-661delACAAA	1,81E-07/ 1,64E-04	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Микроцефалия, умственная отсталость, частые респираторные инфекции
14	NBS	657-661delACAAA	0/0	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Снижены IgA, IgM и IgG	Микроцефалия, множественные аномалии скелета и урогенитального тракта, врожденная кистозная дисплазия легких, хронический синусит и легочная инфекция, хроническая дыхательная недостаточность 2-й степени. На аутопсии: дисплазия тимуса
15	Синдром Блума	Нестабильность генома (30%), t(7;14)	Н/д	Н/д	590	59	70	Снижен IgG	Маловесность при рождении, микроцефалия, задержка физического и умственного развития, ихтиозоформный дерматоз, пятна кофе с молоком, гипогонадизм, гипоплазия щитовидной железы, частые респираторные инфекции с возраста 6 мес, хронический синусит и легочная инфекция, рецидивирующий гнойный лимфаденит
Нарушение иммунной регуляции									
16	ХЛПС I типа; дефицит SH2D1A	412G>C, 17Glu>Asp	Н/д	49,2	4380	1230	864	Отсутствие IgA, IgG	Не было тяжелых инфекций до развития НХЛ

Примечание. НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПИД — первичный иммунодефицит, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, н/д — нет данных, ЦМВ — цитомегаловирус, WASP — синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome), NBS — синдром Ниймеген (Nijmegen Breakage syndrome), ХЛПС — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром.

одном случае у семимесячной девочки, у которой не было симптомов активной ВЭБ-инфекции на момент начала ПХТ (см. табл. 2, 3; пациент № 1). Все остальные дети с комбинированным ПИД и НХЛ погибли от инфекционных осложнений без достижения ПР.

НХЛ развились у 30,8% детей (у 8 из 26) с комбинированными ПИД, зарегистрированными в Национальном детском регистре ПИД. В настоящее время под наблюдением находятся лишь четверо детей в возрасте от 1,9 до 11,8 года, кому не была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГПСК), и у кого не развилось злокачественное новообразование.

Мы наблюдали злокачественную трансформацию и развитие ДВККЛ у мальчика, который поступил в Центр в возрасте 10 мес с подозрением на ПИД. До поступления в течение 2 нед пациент находился на лечении в педиатрическом стационаре по поводу генерализованной ВЭБ-инфекции с менингоэнцефалитом (см. табл. 2, 3; пациент № 6). Диагноз комбинированного ПИД был подтвержден без уточнения генетического дефекта. Однако, несмотря на агрессивное противовирусное лечение, полная элиминация ВЭБ из крови не была достигнута. Персистирующая лимфаденопатия, сыпь и нарастающая гепатоспленомегалия послужили причиной для проведения эксцизионной биопсии лимфоузла дважды с 8-недельным интервалом. В обоих случаях гистологически установлен диагноз реактивного ВЭБ-ассоциированного лимфаденита, при иммунофенотипировании также не выявлено признаков моноклональной пролиферации (рис. 1А). В возрасте 12 мес у пациента при рентгенографии и компьютерной томографии были выявлены множественные очаги в обоих легких. После проведения торакотомии с биопсией легкого был подтвержден диагноз ДВККЛ (рис. 1Б). Временной интервал между первыми симптомами ВЭБ-инфекции и появлением очагов в легких составил 2,5 мес. На момент постановки

диагноза НХЛ ребенку было 13 мес. Клинически, кроме очагов в легких, у пациента наблюдали лихорадку, шейную лимфаденопатию, множественные очаги в печени, выраженную спленомегалию, а также увеличение лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Пациент получил один курс R-EPOCH с редукцией доз всех препаратов на 25%. Ребенок умер через 17 дней после окончания курса ПХТ от сепсиса, ВЭБ-инфекции и полиорганной недостаточности.

Мы также наблюдали случай абдоминальной лимфомы Беркитта без связи с ВЭБ-инфекцией у 6-летнего мальчика с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом (ХЛПС) I типа (см. табл. 2, 3; пациент № 16). Патогенетически при этой форме ПИД наблюдается дефект ВЭБ-специфического клеточного иммунитета и высокий риск развития фульминантного инфекционного мононуклеоза, который и является основной причиной смерти у пациентов, которым не была проведена аллогенная ТГПСК [9, 10]. В данном случае у пациента не было отягощенного семейного анамнеза или тяжелых предшествующих инфекций и, соответственно, не было причин для иммунологического обследования ни до, ни после развития НХЛ, так как лечение мальчик переносил хорошо. Диагноз ПИД был установлен у него только через 1 год после диагностики НХЛ. Хотя уровни CD19 и CD20-позитивных клеток в сыворотке крови после проведения ПХТ с ритуксимабом были восстановлены, уровень IgG остался на прежнем уровне, что послужило причиной для проведения молекулярно-генетического исследования, при котором и была обнаружена мутация в гене *SH2D1A* на Xq25. Нам не удалось доказать ВЭБ-ассоциированную опухоль у пациента, так как вирус не был выявлен. Родители ребенка отказались от проведения алло-ТГПСК. Пациент находится под наблюдением в течение 5 лет без признаков лимфомы или тяжелых вирусных инфекций, ежемесячно

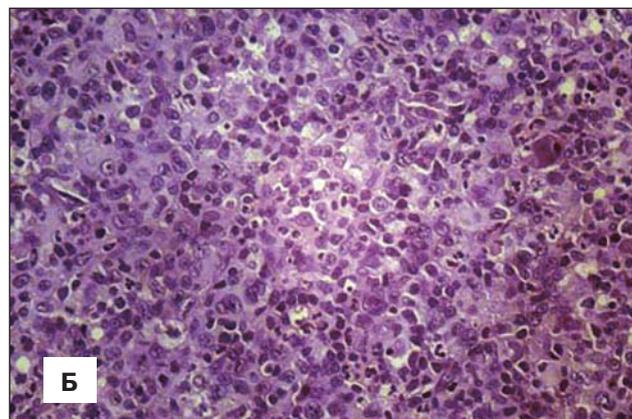
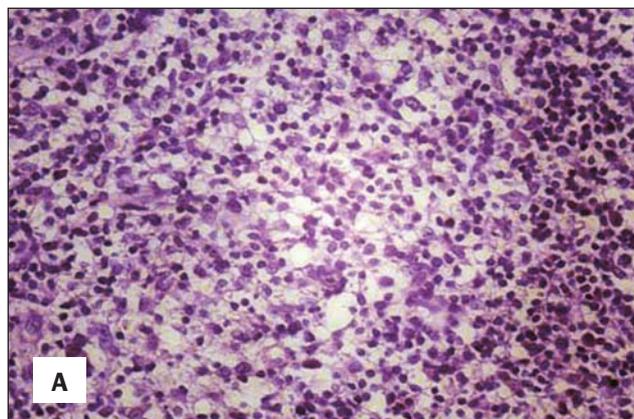


Рис. 1. Гистологическая картина лимфаденита (А) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы (Б), ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, у пациента с комбинированным первичным иммунодефицитом

Примечание.

А — паракортикальная зона лимфоузла расширена и замещена пластами гиперплазированных синусоидальных гистиоцитов, иммунобластов, плазматических клеток, лимфоцитов. Определяются крупные клетки типа Рид–Штернберга с наличием базофильных ядрышек в ядре. Ув. 400. Окраска гематоксилином-эозином.

Б — нормальная гистоархитектоника легкого стерта за счет пластов крупных атипичных лимфоидных клеток с относительно широкой цитоплазмой и крупными неправильной формы ядрами с крупными ядрышками; полиморфноядерные лейкоциты рассеяны среди клеток лимфомы. Ув. 400. Окраска гематоксилином-эозином.

получает заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Детали лечения представлены в табл. 2.

Одна девочка с первичной кожной ALK-негативной (Anaplastic lymphoma kinase — киназа анапластической лимфомы) анапластической крупноклеточной лимфомой, локальным поражением кожи века получила только брахитерапию. Два ребенка с комбинированным ПИД получали только дексаметазон: у обоих изначально выявлена генерализованная вирусно-бактериальная инфекция и агранулоцитоз, оба умерли через несколько дней после поступления. Остальные 13 пациентов получили минимум 1 курс ПХТ. Девочке с массивным поражением головного мозга проводилась химиотерапия по индивидуальной схеме, которая включала высокие дозы метотрексата или цитарабина, а также дексаметазон и ритуксимаб внутривенно и эндolumбально. После 5-го курса ПХТ на фоне сохраняющейся персистенции ВЭБ в крови и ликворе у нее наступило быстрое прогрессирование опухоли (см. табл. 2, 3; пациент № 2).

Осложнения, преимущественно инфекционные, наблюдались у всех пациентов, получавших химиотерапию (табл. 4). Всего погибло от осложнений 6 детей: 5 — от сепсиса, 1 — от инвазивного аспергиллеза с массивным легочным кровотечением.

При проведении терапии ПИД-ассоциированных НХЛ ПР была достигнута только в 50% случаев. У двоих пациентов наблюдалась опухолевая прогрессия на лечении, у 1 ребенка наступил рецидив на поддерживающей терапии. Мы наблюдали развитие второго лимфопролиферативного заболевания (у 2 пациентов) и вторичного гемофагоцитарного синдрома (у 1). Всего 4 (25,0%) пациентов живы и находятся под наблюдением без признаков опухоли, время наблюдения — от 1,5 до 5,9 лет. Показатель вероятной 10-летней OS для детей с ПИД составил $0,27 \pm 0,12$, что значительно хуже аналогичного показателя для иммунокомпетентных пациентов с НХЛ (OS $0,81 \pm 0,02$; $p < 0,00001$) в нашей стране (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ПИД является весомым фактором риска развития злокачественных новообразований в детском возрасте. НХЛ развиваются у 2–4% пациентов с ПИД до 18 лет и составляют более 60% всех неоплазий. Частота развития НХЛ и нозологические формы варьируют в зависимости от варианта ПИД. Наибольший, 250-кратный риск развития НХЛ — у пациентов с синдромами хромосомных поломок [1–4]. В нашем исследовании ПИД-ассоциированные НХЛ составили 5,7% всех НХЛ у детей, что выше, чем описано в литературе [1, 10, 11]. Более 90% педиатрических пациентов с НХЛ получали лечение в нашем Центре, что позволяет считать полученные данные репрезентативными в масштабах республики с численностью населения 10 млн человек. В представленной когорте пациентов диагноз НХЛ в

Таблица 4. Осложнения в терапии первой линии (15 пациентов, 51 курс/элемент химиотерапии)

Осложнение	Количество эпизодов, абс (%)
Вызванная сепсисом полиорганная недостаточность	4 (3,1)
Миелосупрессия (3–4-й степени)	49 (37,7)
Фебрильная нейтропения	19 (14,6)
Сепсис	13 (10,0)/7*
Стоматит (3–4-й степени)	7 (5,4)
Язвенно-некротическое поражение кожи	2 (1,5)
Целлюлит	2 (1,5)
Системный васкулит	1 (0,8)
Гепатотоксичность (3–4-й степени)	2 (1,5)
Панкреатит	4 (3,1)
Стероидиндуцированный сахарный диабет	1 (0,8)
Желудочно-кишечное кровотечение	5 (3,8)
Энтероколит	2 (1,5)
Синусит	1 (0,8)
Пневмония	3 (2,3)
Легочный аспергиллез	2 (1,5)
Легочное кровотечение	2 (1,5)
Тромбоз	2 (1,5)
Нейротоксичность (2-й степени)	2 (1,5)
ЦМВ-инфекция	4 (3,1)
ВЭБ-инфекция	3 (2,3)
Всего осложнений	130 (100)

Примечание. ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ — цитомегаловирус; * — доказано бактериологически.

75% случаев предшествовал постановке диагноза ПИД, даже у детей с NBS, которые имели типичные черты дисморфогенеза. Кроме прогрессирующей микроцефалии, маловесности при рождении, отставания в росте и характерного «птичьего» лица, у 2 детей с NBS были также множественные врожденные аномалии скелета и/или мочеполовой системы, однако на генетическое и иммунологическое обследование до развития лимфомы они не направлялись. Аналогично у 4 из 8 детей с различными комбинированными ПИД не было распознано иммунодефицитное состояние до развития НХЛ, несмотря на тяжелые инфекционные эпизоды в анамнезе. Соответственно, не проводилась оценка их иммунного статуса, профилактика инфекций, и они не получали заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. В результате инфекционный статус пациентов на момент диагностики лимфомы был тяжелее, что осложнило их терапию. Во

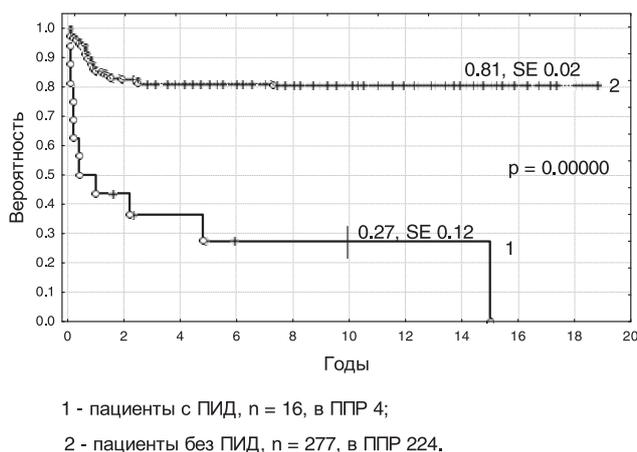


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит, ППР — полная продолжающаяся ремиссия.

всех цитируемых источников выживаемость детей с ПИД-ассоциированными НХЛ значительно хуже, чем пациентов без ПИД, и составляет от 35 до 58% [10–15]. В анализируемой группе только 25,0% детей с ПИД и НХЛ находятся в первой продолжающейся ремиссии. По нашему мнению, позднее распознавание ПИД стало одной из причин плохого исхода. Внимание и настороженность педиатров могут способствовать более раннему иммунологическому и молекулярно-генетическому обследованию детей с подозрением на ПИД, что позволит своевременно выявить пациентов, кому показано проведение алло-ТГПСК, а также обеспечить соответствующее наблюдение и сопроводительное лечение детям с ПИД, имея в виду факт высокого риска развития злокачественных новообразований.

Спектр ПИД-ассоциированных НХЛ у детей отличается превалированием типичных для взрослых гистологических вариантов. Каждый ПИД имеет свои собственные факторы риска и ассоциирован с определенным типом НХЛ [3, 10–16]. ДВККЛ считается самым распространенным вариантом НХЛ у детей с ПИД, характеризующимся ассоциацией с ВЭБ-инфекцией и экстранодальной локализацией. В нашем исследовании ДВККЛ составили 37,5% от НХЛ. Все случаи ДВККЛ были ВЭБ-позитивными и характеризовались массивным поражением легочной ткани. ДВККЛ был превалирующим вариантом НХЛ у детей младшего возраста с комбинированным ПИД. Множественные очаги в легких также могут быть манифестным проявлением распространенной грибковой инфекции или туберкулеза. Мы рекомендуем выполнять биопсию в ранние сроки после выявления очагов в легких, чтобы не терять время на оценку эффективности превентивного антибактериального или противогрибкового лечения у пациентов с комбинированным ПИД и доказанной ВЭБ-инфекцией. Мы также наблюдали случаи злокачественной трансформации ВЭБ-ассоциированного лимфаденита, резистентного к противовирусному

лечению. ВЭБ-инфекция является потенциально преопухолевым состоянием у детей с ПИД. Мы убеждены, что профилактика ВЭБ-инфекции и раннее агрессивное противовирусное лечение с мониторингом вирусной нагрузки в случае клинической манифестации ВЭБ-инфекции повышает шанс таких пациентов на выживание.

В анализируемой группе у 4 из 5 пациентов с NBS развились Т-клеточные лимфомы. В литературе описаны случаи заболевания как Т-, так и В-клеточными лимфомами с некоторым преобладанием В-линейных форм [13–16]. Неизвестно, зависит ли больше развитие Т- или В-клеточной НХЛ от варианта и степени иммунологической недостаточности, чем от хромосомной нестабильности, у пациентов с NBS.

Частота осложнений во время лечения НХЛ была высокой у пациентов с комбинированными ПИД и у некоторых пациентов с синдромами хромосомных поломок, что согласуется с данными других исследователей [11–15]. Переносимость химиотерапии была больше ограничена инфекционным статусом, чем токсическими эффектами цитостатиков. У пациентов с комбинированным ПИД и NBS была выявлена очень низкая экспрессия mRNA TREC и KREC, что объясняет их предрасположенность как к бактериальным, так и к вирусным инфекциям (см. табл. 3). Именно поэтому стандартные педиатрические протоколы для лечения НХЛ часто бывают очень токсичными для этих пациентов. Модифицированные, более мягкие схемы ПХТ, комбинированные с моноклональными антителами, должны быть разработаны для лечения ПИД-ассоциированных НХЛ.

Алло-ТГПСК успешно применяется в качестве консолидирующей терапии в лечении лимфом при ХЛПС, комбинированном ПИД, синдроме Вискотта–Олдрича, X-сцепленном гипер-IgM-синдроме и даже при NBS [10, 17]. Учитывая высокий риск развития вторых злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, мы считаем, что алло-ТГПСК должна выполняться пациентам в первой ПР с любым вариантом ПИД при выраженной иммунологической недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о необходимости ранней диагностики ПИД и его коррекции путем алло-ТГПСК или соответствующего ведения детей с ПИД с целью предотвращения тяжелых и рецидивирующих инфекций, в первую очередь ВЭБ-инфекции. У этих пациентов слишком велик риск развития НХЛ в детском возрасте как В-, так и Т-линейной принадлежности, но тех вариантов, которые более типичны для взрослых. Нераспознанный ПИД до развития НХЛ и инфекционные осложнения во время проведения ПХТ являются основными причинами плохого исхода у пациентов с ПИД-ассоциированными НХЛ. Индивидуализированная химиотерапия, адекватное сопроводительное лечение и проведение алло-ТГПСК могут улучшить выживаемость этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Chinen J., Anmuth D., Franklin A.R. et al. Long-term follow-up of patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 795–797.
- De Miranda N.F., Björkman A., Pan-Hammarström Q. DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec; 1246: 50–63.
- Tran H., Nourse J., Hall S. et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008; 22: 261–281.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *IARC Pres, Lyon, France.* 4th edition. 2008. P. 312–316.
- Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment in childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* 1980; 7: 332–339.
- Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. Лечение неходжкинских лимфом и острых лейкозов из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник. *Онкогематология.* 2011; 1: 30–34.
- Sparano J.A., Lee J.Y., Kaplan L.D. et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 115: 3008–3016.
- Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunology.* 2014; 5: article 162.
- Morra M., Howie D., Grande M.S. et al. X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Ann Rev Immunol.* 2001; 19: 657–82.
- Booth C., Gilmour K.C., Veys P. et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011; 117: 53–62.
- Seidemann K., Tiemann M., Henze G. et al. Therapy for Non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM Trials. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33: 536–544.
- Sandoval C., Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia teleangiectasia. *Med Pediatr Oncol.* 1998; 31: 491–497.
- Dembowska-Baginska B., Perek D., Brozyna A. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52: 186–190.
- Bienemann K., Burkhardt B., Modlich S. et al. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia teleangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol.* 2011; 155: 468–476.
- Sandlung J.T., Hudson M.M., Kennedy W. et al. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-teleangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 360–362.
- Gladkowska-Dura M., Dzierzanowska-Fangrat K., Dura W.T. et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J Pathol.* 2008; 216: 337–344.
- Albert M.H., Gennery A.R., Greil J. et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 622–626.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Фёдорова Алина Степановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований научного отдела Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) МЗ РБ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-40-98, **e-mail:** alina_fedorova@list.ru

Шарапова Светлана Олеговна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии научного отдела РНПЦДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** sharapovasv@gmail.com

Михалевская Таисия Михайловна, врач-патологоанатом патологоанатомической группы лаборатории вирусологии и бактериологии РНПЦДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aisiat@tut.by

Алешкевич Светлана Николаевна, врач-гематолог консультативно-поликлинического отделения РНПЦДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aleschkevich_s@mail.ru

Стёганцева Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории генетических биотехнологий научного отдела РНПЦДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** stsegantsevam@gmail.com

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор РНПЦДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aleinikova2004@mail.ru

Т.В. Горбунова¹, И.В. Березовская², В.Г. Поляков^{1, 3}

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ Минобрнауки России, пос. Старая Купавна, Московская область, Российская Федерация

³ ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Применение дактиномицина при солидных опухолях у детей

Дактиномицин стали применять для лечения солидных опухолей у детей с 1954 г. Действие препарата, а также его побочные эффекты всесторонне изучаются научными группами всего мира. В ходе международных исследований при опухоли Вильмса были обнаружены прогностически значимые факторы; разработаны неоадьювантные режимы химиотерапии с включением дактиномицина и винкристина; предложена пульс-терапия дактиномицином в предоперационный период. Пятилетняя выживаемость при солидных опухолях локализованных стадий достигла 90%. Лечебная тактика при рабдомиосаркоме изучалась в европейских и североамериканских исследованиях. В ходе работы удалось разделить пациентов на группы риска, установить эффективность комбинации VAC (винкристин + дактиномицин + Циклофосфан) и лучевой терапии. Благодаря проведенным исследованиям удалось добиться увеличения общей выживаемости с 25% в 70-е гг. XX в. до 70% в настоящее время. Эффективность дактиномицина при опухолях семейства саркомы Юинга изучена в ходе крупных исследований, таких как REN-1, 2, 3 (Италия), IESS-I и IESS-II (Германия). Уровень общей выживаемости при локализованных стадиях повысился до 75%. Фармакокинетика дактиномицина оценивалась по совокупности данных 6 клинических исследований (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4, NWTS-5), при этом определена кумулятивная доза дактиномицина, доказаны высокий риск токсичности у детей в возрасте до 1 года, а также повышенный риск развития печеночной токсичности при рабдомиосаркоме по сравнению с опухолью Вильмса. Таким образом, дактиномицин является важнейшим препаратом при лечении солидных опухолей у детей, и дальнейшие исследования его эффектов до сих пор остаются актуальными.

Ключевые слова: дактиномицин, токсичность, дети, солидные опухоли.

T.V. Gorbunova¹, I.V. Berezovskaya², V.G. Polyakov^{1, 3}

¹ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of biologically active substances of the Russian Ministry, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The use of Dactinomycin in Solid Tumors in Children

Dactinomycin has been used for the treatment of solid tumors in children since 1954. The effect of the drug and its side effects are comprehensively studied by international research groups. As a part of conducting research significant factors for Wilms tumor prognosis were identified, neoadjuvant chemotherapy regimens using dactinomycin and vincristine were designed and dactinomycin pulse therapy in the preoperative period was proposed. The overall 5-year survival rate for localized stage is 90%. Therapeutic tactics in the rhabdomyosarcoma was conducted in European and North American studies. As a part of the study the patients were divided into risk groups and the combination efficacy of VAC (vincristine + dactinomycin + cyclophosphamide) and radiation therapy was determined. Due to the studies, the level of overall survival rate increased from 25% in the 70s of the 20th century up to 70% currently. The efficacy of dactinomycin in Ewing family of tumors was investigated in major studies, such as REN-1, 2, 3 (Italy), IESS-I and IESS-II (Germany). Assessment of dactinomycin pharmacokinetics was based on the data set of the 6 clinical studies (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4 and NWTS-5); in the process cumulated dactinomycin dose was detected, high toxicity risk in toddlers and high risk of liver toxicity compared with Wilms tumor under rhabdomyosarcoma was approved. Thus, dactinomycin is the most essential drug in the treatment of solid tumors in children and further study of its effects is still relevant.

Keywords: dactinomycin, toxicity in children, solid tumors.

ВВЕДЕНИЕ

История применения противоопухолевых антибиотиков началась в XIX в., когда в 1896 г. Gosio выделил из культуры микроорганизмов вещество, названное микофеноловой кислотой (Mycophenolic acid). Первым противоопухолевым антибиотиком стал актиномицин С, который был получен в 1950 г. Н. Brockman и N. Crubhofer. В 1952 г. С. Hackman наблюдал противоопухолевую активность этого антибиотика в опытах на животных. G. Schulte успешно применил препарат у пациента с лимфомой Ходжкина. Позднее были испытаны другие актиномицины, получаемые из этой культуры. Наиболее пригодным для клинического применения оказался актиномицин D (дактиномицин), обладающий оптимальным соотношением активность/токсичность [1].

История дактиномицина ведет отсчет с 1954 г., когда S. Waksman и S. Farber обнаружили высокую противоопухолевую активность на ряде штаммов перевиваемых опухолей. Первой пациенткой, получившей препарат, стала девочка с большой опухолью Вильмса и генерализованным метастазированием. Вскоре после начала лечения актиномицином D было отмечено полное исчезновение метастазов в легких. Очень скоро выяснилось, что помимо опухоли Вильмса к актиномицину D высокочувствительны также саркома Юинга, рабдомиосаркома, меланома, хориокарцинома и др. [1, 2].

СТРАТЕГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАКТИНОМИЦИНА У ДЕТЕЙ

Опухоль Вильмса — одна из распространенных опухолей у детей, ее частота — 7 случаев на 1 млн детского контингента. В России заболеваемость составила 7,3% всех злокачественных опухолей у детей. Чаще болеют дети в возрасте до 4 лет (17,7%) [4]. Несмотря на то, что химиотерапия дактиномицином в сочетании с винкристином проводится с конца 50-х гг. XX в., первая работа на эту тему была опубликована в 1960 г. S. Farber (США). В ней убедительно продемонстрирован эффект от сочетанного применения дактиномицина, винкристина, лучевой терапии и радикального хирургического лечения. В Европе E.V. Ledlie (1970) провел масштабное исследование различных режимов введения дактиномицина в пред- и послеоперационный период, а также в комбинации с лучевой терапией. Проведение химиотерапии с дактиномицином увеличило 3-летнюю общую выживаемость до 40% по сравнению с группой пациентов, отказавшихся от такого лечения (29%). Последние три десятилетия изучением опухоли Вильмса занимаются Национальная исследовательская группа по изучению опухоли Вильмса (National Research Group for the Study of Wilms Tumor, NTWS; США), Международное общество детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) и британская группа детских онкологов (UKCCSG). Патогистологические исследования в рамках NTWS идентифицировали

факторы, коррелирующие с прогнозом так же, как и с отдельными разновидностями патологии, ранее расцениваемой как опухоль Вильмса [5]. Работы по систематизации и анализу возможности проведения химиотерапии с дактиномицином начаты NTWS с 1968 г. В первых двух исследованиях стадирование опухоли проводилось по данным хирургического вмешательства. Результатом проведенного исследования NTWS 1–2 стало увеличение общей 3-летней выживаемости до 50%, что было достигнуто благодаря локальному облучению и химиотерапии. В исследовании NTWS-3 (1979–1986) стадирование основано на наличии прогностически значимых признаков опухоли, что привело к замене системы «групп» на систему «стадий». Установлено отрицательное влияние поражения лимфатических узлов на риск рецидивирования. Добавление к терапии доксорубина позволило улучшить общую выживаемость до 80% для пациентов с 4-й стадией и благоприятным гистологическим вариантом [3, 6]. В исследовании NTWS-4 (1986–1994) проведено изучение токсичности при различных режимах введения химиопрепаратов. Впервые было продемонстрировано преимущество однократного введения дактиномицина (пульс-терапия), что не ухудшало показателей общей и безрецидивной выживаемости для всех групп пациентов по сравнению со стандартной терапией, но удалось снизить токсичность химиотерапии и количество госпитальных инфекций. Эти данные позволили рекомендовать пульсинтенсивную терапию как новый стандарт в лечении опухоли Вильмса [7, 8]. По данным С. Mitchell и соавт., M. Pavis и соавт., которые исследовали эффективность предоперационной химиотерапии на большой группе пациентов (525 детей) за период с 1991 по 2001 г., установлено, что проведение неoadъювантной химиотерапии повышает возможность выполнения радикальной операции с 1 до 20,4% ($p < 0,001$) [9, 10]. В исследовании NTWS-5 проводилось изучение результатов терапии для пациентов с неблагоприятным гистологическим вариантом (диффузная анаплазия) и метастазами в легкие. Уровень общей выживаемости в этой группе пациентов составил 33% [5].

Стратегия исследователей SIOP была направлена на изучение роли лучевой терапии и химиотерапии в предоперационный период. Впоследствии лечение строилось на данных о распространенности опухоли, выявленной при операции. Достоинство такой тактики заключалось в уменьшении риска диссеминации и разрыва опухоли во время операции. Недостатком служили риски ошибочной диагностики и, как следствие, лечения. В исследовании SIOP-1 (1971–1974) были зарегистрированы 442 пациента. Целью было выяснить, имеется ли преимущество при проведении пред- и послеоперационной химиотерапии. Результаты исследования продемонстрировали улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших предоперационную химиотерапию (51 про-

тив 27%; $p = 0,01$), без разницы в показателе общей выживаемости (66 против 61%). При сопоставлении групп пациентов, получивших один или семь курсов дактиномицина, разницы в показателях также не было установлено. Оценка эффективности предоперационной химиотерапии проведена в исследовании SIOP-5 (1977–1979), и обнаружено, что гистологические изменения в опухоли (массивный некроз) более выражены при проведении предоперационной химиолучевой терапии (53 против 17%; $p = 0,001$). При этом показатель общей 3-летней выживаемости существенно не менялся [5].

Рабдомиосаркома — самая частая (4–8% всех злокачественных опухолей) патология мягких тканей у детей младше 15 лет. Особенности гистологических вариантов рабдомиосаркомы, факторы риска и прогноза, а также лечебная тактика изучались в европейских (SIOP) и североамериканских исследованиях (Union Internationale Controle Cancer stage; Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG). Международной исследовательской группой по изучению рабдомиосаркомы (IRSG) IRS-I (1972–1978) была показана эффективность комбинации VAC (винкристин + дактиномицин + Циклофосфан) и лучевой терапии. В исследовании IRS-II (1978–1984) использовались повторные курсы VAC и альтернирующие режимы химиотерапии с доксорубицином, что позволило достигнуть полного эффекта у пациентов с 4-й стадией в 53% случаев. В исследовании IRS-III (1984–1991) проведено разделение пациентов на группы риска в соответствии с гистологическим вариантом опухоли. Назначение химиотерапии в этих группах стратифицировалось в зависимости от локализации опухоли. При этом к предшествующим режимам химиотерапии были добавлены цисплатин и этопозид в группе пациентов высокого риска, что позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 27%. В исследовании IRS-IV использовалась система предлечебного стадирования для обоснования химиотерапии и дозы облучения [11, 12]. В исследовании IRS-V (1997–1999) проводилось изучение микрометастазов в костный мозг, гистологическая оценка результатов «second look» операций, а также эффективности топотекана в сочетании со схемой VAC у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, в том числе при метастазах альвеолярной рабдомиосаркомы. Таким образом, каждое последующее исследование основывалось на достижениях предыдущего, что позволило собрать базу данных более чем о 3000 пациентов.

Другие кооперативные исследования также содержат важную информацию. Особенно ценны данные SIOP. В период с 1984 по 1989 г. проведено исследование SIOP-84 по изучению злокачественных мезенхимальных опухолей (Malignant Mesenchymal Tumour, MMT), в которое было включено 34 пациента детского возраста с локализованными стадиями рабдомиосаркомы. В этом

исследовании показана возможность использования схемы без проведения лучевой терапии, которая не ухудшила отдаленных результатов: ифосфамид — по 3 г/м² в 1-й и 2-й дни, винкристин — по 1,5 мг/м² в 1-й и 14-й дни, дактиномицин — по 0,9 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Благодаря проведенным исследованиям установлено, что уровень общей выживаемости повысился с 25% в 70-е гг. XX в. до 70% в настоящее время [3]. Дальнейшие исследования направлены на минимизацию терапии в группе пациентов с локализованными стадиями и благоприятными гистологическими вариантами.

Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) в детском возрасте — вторая по частоте встречаемости (3%) группа патологии костных и мягких тканей [13, 14]. Эта группа мелко-круглоклеточных опухолей нейроэктодермального происхождения, которая включает классическую саркому Юинга кости, внескелетную саркому Юинга, периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль и опухоль Аскина [13]. В 30% случаев опухоль встречается у детей до 10 лет, в 5% — у лиц старше 20, пик заболеваемости — в 10–19 лет [14]. Средний возраст установления диагноза — 14 лет [15]. Внескелетная саркома Юинга по сравнению с классической формой встречается в более старшем возрасте ($p = 0,03$), и при этом чаще обнаруживаются метастазы ($p = 0,12$) [16].

Первые результаты успешного лечения ОССЮ связаны с использованием лучевой терапии. Вплоть до 70-х гг. XX в. попытки лечения сводились к модификации доз и способов лучевой терапии, при этом 5-летняя общая выживаемость не превышала $10,2 \pm 7,9\%$ [13, 17].

История применения химиопрепаратов при ОССЮ у детей началась в 60-е гг. прошлого века, когда использовалась монотерапия дактиномицином, а уровень общей выживаемости был менее 20%. В 70-е начали использовать схему VAC. С 1973 по 1978 г. проведено рандомизированное межгрупповое исследование саркомы Юинга (Intergroup Ewing's Sarcoma Study, IESS-I), которое изучало влияние доксорубицина на общую выживаемость по сравнению со стандартной схемой VAC. Пациенты с локализованными стадиями, получившие дополнительно со стандартной химиотерапией дозу доксорубицина, имели достоверно лучшие показатели выживаемости. Результаты IESS-II исследования оказались достоверно выше при использовании полихимиотерапии с винкристином, Циклофосфаном, дактиномицином и Адриамицином по сравнению с данными, полученными в IESS-I: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 63 против 35% ($p = 0,002$) и 55 против 23% ($p = 0,006$) [18]. В landmark исследовании (1988–1992) было показано улучшение показателей общей выживаемости до 73% у пациентов с локализованными стадиями при добавлении к схеме лечения ифосфамида.

В 1989 г. J. Matejovsky на основании опыта лечения 88 больных сообщил об улучшении результатов при применении предоперационной лучевой и индукционной химиотерапии, которые позволяют в последующем выполнить радикальные операции в сочетании с эндопротезированием конечности [19]. В крупных исследованиях, таких как REN-1, 2, 3 (Италия), CESS-81 и CESS-86 (Германия), выявлено, что степень некроза опухоли, вызванная химиотерапией, является единственным прогностически значимым фактором, предопределяющим исход заболевания. Так, 5-летняя общая выживаемость при некрозе опухоли более 90% составила 81,1%, а при некрозе менее 90% — 20% [13, 20]. В современных протоколах лечения ОССЮ действие химиотерапии направлено, прежде всего, на уменьшение размеров первичной опухоли, профилактику метастазирования, что облегчает в дальнейшем проведение оперативного лечения.

Таким образом, дактиномицин является важнейшим препаратом при лечении опухолей у детей. При этом становится очевидной важность снижения риска побочных эффектов при его применении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ДАКТИНОМИЦИНА

Изучение фармакокинетики дактиномицина основано на регистрации неблагоприятных эффектов препарата и анализе влияния типа опухоли, режима введения и возраста пациента на их возникновение. Результаты оценивались по совокупности данных 6 клинических исследований (IRS-IV, D9602, D9802, D9803, NWTS-4 и NWTS-5), проведенных в период с 1986 по 2002 г., которые включали 4567 пациентов, среди которых зарегистрировано 286 (6%) случаев неблагоприятных эффектов дактиномицина (табл. 1). Кумулятивная доза дактиномицина у пациентов без признаков токсичности составила от 0,34 до 8,7 мг/кг, в целом была выше у пациентов при рабдомиосаркоме по сравнению с опухолью Вильмса. У детей до 1 года риск возникновения токсичности достоверно выше по сравнению с детьми старшего возраста ($p = 0,005$), причем между пациентами других возрастных категорий токсичность фактически не менялась ($p = 0,84$). Особенно необходимо отметить повышение риска неблагоприятных эффектов у детей в воз-

Таблица 1. Количество пациентов и зарегистрированные случаи токсичности дактиномицина [21]

Показатель	Количество пациентов	Количество случаев токсичности	Случаи токсичности, %
Исследования			
IRS-IV	525	58	11
D9602	394	48	12
D9802	62	15	24
D9803	607	86	14
NWTS-4	636	40	6
NWTS-5	2343	39	2
Пол			
Мужской	2331	162	7
Женский	2184	119	5
Неизвестен	52	5	10
Раса			
Азиатская	306	10	3
Негроидная	686	29	4
Европеоидная	2739	170	6
Другие	69	2	3
Неизвестна	767	75	10
Возраст, годы			
< 1	396	24	6
1–2	1287	63	5
3–11	2454	151	6
12–15	259	28	11
≥ 16	171	20	12

Таблица 2. Риск возникновения гепатотоксичности дактиномицина в зависимости от вида опухоли, веса пациента и кумулятивной дозы препарата [21]

Возраст	Вес пациента, кг	Опухоль Вильмса		Рабдомиосаркома	
		Кумулятивная доза, мг/кг	Риск возникновения гепатотоксичности, %	Кумулятивная доза, мг/кг	Риск возникновения гепатотоксичности, %
0,5	–	0,115	9	0,48	25
1–2	< 55	0,225	11	0,54	14
3–11	< 55	0,225	9	0,54	16
12–15	< 55	0,225	10	0,54	17
12–15	80	0,156	6	0,38	14
≥ 16	< 55	0,225	11	0,54	18
≥ 16	70	0,179	10	0,43	15
≥ 16	90	0,139	8	0,33	15

расте до 1 года при введении дозы дактиномицина выше 0,1 мг/кг — 8,6%. Не выявлено влияния пола, расы и этнической принадлежности на этот показатель. Риск развития печеночной токсичности был несколько выше у пациентов при рабдомиосаркоме, чем при опухоли Вильмса (15 против 10%) [21]. Риск возникновения гепатотоксичности дактиномицина в зависимости от вида опухоли, веса пациента и кумулятивной дозы препарата представлен в табл. 2.

Во всех исследованиях неблагоприятные эффекты дактиномицина изучались при применении препарата Космеген (Cosmegen, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды), одобренного Федерацией пищевых продуктов и медикаментов США 10 декабря 1964 г. На территории Российской Федерации 1 апреля 2013 г. прошел регистрацию лекарственный препарат Акномид Д (ООО «Адиком», Россия),

содержащий в качестве активной субстанции дактиномицин. На базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ было проведено сравнительное изучение общетоксического действия препаратов Акномид Д и Космеген (H. Lundbeck A/S, Великобритания). В ходе исследования установлено отсутствие значимых различий LD16, LD50 и LD84, хотя эти значения были несколько выше (т.е. токсичность была несколько ниже) у Акномида Д. Результаты исследования общетоксического действия изучаемых препаратов представлены в журнале «Онкопедиатрия» 1/2014 [22]. На основании данного исследования был сделан вывод, что отечественный препарат Акномид Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами детского возраста и может быть рекомендован для лечения опухолей у детей на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина. 2006. С. 146–148.
2. Hong W., Bast R., Hait W. et al. *Cancer Medicine*. 2010. P. 651.
3. Jagt T., Zuckermann M., Kate F., Taminiau J., Dijkstra M., Heig H., Kraker J., Verhuur A. Veno-Occlusive Disease as a Complication of preoperative chemotherapy for Wilms Tumor: a clinic-pathological analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 1211–1215.
4. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 7–12.
5. Гальперин Э., Констайн Л., Тарбел Н., Кан Л. Лучевая терапия в детской онкологии. М.: Медицина. 1999. 748 с.
6. Perkins S., Shinohara E., DeWees T., Frangoul H. Outcome for children with metastatic solid tumors over the last four decades. *Plos One*. 2014; 9.
7. Reinhard H., Semler O., Burger D., Bode U., Flentje M., Gobel U. et al. Result of the SIOP 93-01? GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Pediatr*. 2004; 216: 132–140.
8. Green D.M. The evolution of treatment for Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2012; 48 (1): 14–19.
9. Mitchell C., Pritchard-Jones K., Shannon R., Hutton C., Stevens S., Machin D., Imeson J. et al. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumor: results of a randomize trial (UKW3) by the UK children's cancer study group. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2554–2562.
10. Powis M., Messahel B., Hobson R., Gornall P., Walker J., Pritchard-Jones K. Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991–2001 United Kingdom children's cancer study group UKW3 trial. *J Pediatr Surg*. 2013; 48: 2181–2186.
11. Raney R., Anderson J., Barr F. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosar-

- coma study group experience and rationale for intergroup Rhabdomyosarcoma. Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23 (4): 215–220.
12. Raney R., Mauer H., Anderson J. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V. *Treatment Protocols Sarcomas*. 2001; 5: 9–15.
 13. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncologist*. 2006; 11 (5): 503–519.
 14. Ash S., Luria D., Cohen I. Excellent prognosis in subset of patients with Ewing sarcoma identified at diagnosis by CD56 using flow cytometry. *Clin Cancer Res*. 2011. Abstract.
 15. Koscielniak E., Jurgens H., Winkler K. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer*. 1992; 70 (10): 2557–2567.
 16. Lee J.A., Kim J.S., Koh J.S. Soft-tissue Ewing sarcoma in a low-incidence population: comparison to skeletal Ewing sarcoma for clinical characteristics and treatment outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40 (1): 1060–1067.
 17. Cecchetto G., Bisogno G., De Corti F. Biopsy or debulking surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children? *Cancer*. 2007; 110: 2561–2567.
 18. Evans R., Nesbit M.E., Gehan E.A., Garnsey L.A., Burgert O., Vietti T.J., Cangir A., Tefft M., Thomas P., Askin F.B. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and bones: a report from the second intergroup study. *J Clin Oncol*. 1991; 9 (7): 1173–1180.
 19. Matejovsky Z.J., Kofranek I. Massive allografts in tumor surgery. *Int Orthop*. 2006; 30: 478–483.
 20. Bacci G., Ferrari F., Rimondini S. Prognostic factor in non-metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (1): 4–11.
 21. Langholz B., Skolnik J., Barret J., Renbarger J., Seibel N., Zajicek A. Dactinomycin and Vincristine toxicity in treatment of children cancer a retrospective study from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 252–257.
 22. Горбунова Т.В., Березовская И.В., Постникова Т.В. Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы дактиномицинов при лечении солидных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 20–24.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник хирургического отделения № 1 НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

М.Б. Белогурова¹, Ю.В. Диникина¹, А.С. Лисянская²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Российская Федерация

Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков

Актуальность. На сегодняшний день проведение комбинированной противоопухолевой терапии позволяет достигнуть высокого уровня длительной выживаемости у детей с онкологической патологией, составляющей более 75%. Противоопухолевое лечение (химио-/лучевая терапия) может приводить к повреждению гонад и бесплодию, что существенно влияет на последующее качество жизни излеченных пациентов. Сегодня активно обсуждается проблема сохранения фертильности до начала противоопухолевой терапии; более того, существующие методы должны быть предложены пациентам, находящимся в группе риска развития гонадной дисфункции. Сочетание противоопухолевого лечения с методами сохранения фертильности дало начало новой дисциплине — онкофертильности. **Целью** этой статьи явилось обобщение данных по особенностям физиологии репродуктивной системы у мужчин, изучение факторов риска ее повреждения, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также описание наиболее частых нарушений со стороны репродуктивной функции ввиду проведения химио-/лучевой терапии. Кроме того, в статье приведены существующие методы вспомогательных репродуктивных технологий по сохранению фертильности у мальчиков и подростков со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: детская онкология, рак, фертильность, химиотерапия.

40

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли у детей довольно малочисленны в общей структуре новообразований. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), частота онкологических заболеваний у детей составляет 2–8% всей онкологической заболеваемости.

Встречаемость злокачественных опухолей в детском возрасте составляет 10–17 случаев на 100 000 детей в год. В России на 30 млн детей до 18 лет диагностируется 4000–4500 злокачественных новообразований в год [1]. По эпидемиологическим данным Национального института рака (США), на каждый случай рака, диагностированно-

M.B. Belogurova¹, Y.C. Dinikina¹, A.S. Lisanskaya²

¹ Saint-Petersburg state pediatric medical University, Russian Federation

² Saint-Petersburg state medical University named after academician I.P. Pavlov, Russian Federation

Complications of Anticancer Therapy on the Part of the Reproductive Function in the Treatment of Cancer in Boys

Relevance. The introduction of combined cancer therapy today allows to achieve long-term survival for children more than 75%. Cancer treatment (chemo-/radiotherapy) may cause gonadal toxicity and permanent infertility, significantly impacting future quality of life in male patients. Pretreatment strategies for preserving fertility before anticancer treatment are highly discussed today and should be counseled to patients at risk of gonadal failure. Life-preserving treatments with fertility-preserving options lead to a formation of a new discipline called oncofertility. **The aim** of this review is to generalize data on features of male reproductive physiology, to describe risk factors for anticancer therapy-associated gonadotoxicity and the most often reproductive function disorders in male patients. Recent advances of assisted reproductive technologies and the methods of fertility preservation in pediatric patients are also reported.

Key words: pediatric oncology, cancer, fertility, chemotherapy.

го у детей, приходится 150 случаев заболеваний у взрослых.

В России за 11-летний период (с 1994 по 2004 г.) показатель общей детской онкологической заболеваемости возрос на 16,3%, при этом он существенно различается на отдельных территориях Российской Федерации [2].

На сегодняшний день 5-летняя общая выживаемость детей с онкологической патологией по совокупности нозологий составляет около 78% [3]. Благодаря улучшению выживаемости все больше пациентов достигают репродуктивного возраста, в связи с чем встают вопросы о сохранении их фертильности с целью улучшения качества жизни.

По данным исследователей из Соединенных Штатов Америки, 1 из 1300 молодых мужчин был излечен от онкопатологии в детском возрасте. Из них около 30% получали гонадотоксичное лечение и в настоящее время страдают бесплодием, приобретенным в качестве осложнения от проведенной терапии [4], тогда как 1 из 5000 молодых мужчин находится в группе риска по развитию бесплодия.

Следует подчеркнуть, что меры профилактики и возможного предупреждения отдаленных эффектов противоопухолевой терапии с целью улучшения качества жизни больных должны предприниматься уже на начальных этапах лечения.

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН

Наступление пубертата у мальчиков колеблется в возрастном диапазоне 9,5–13,5 лет и

характеризуется увеличением яичек в объеме (≥ 4 мл).

В препубертатном периоде семенные каналцы яичек содержат только незрелые клетки Сертоли и сперматогонии, большая часть которых имеет очень низкий пролиферативный потенциал. Клетки Лейдига в интерстиции отсутствуют, но имеются мезенхимальные предшественники, пролиферирующие и формирующие зрелые формы клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон.

Деятельность яичек регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, оказывает стимулирующее влияние на продукцию гонадотропинов гипофиза. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ, в то время как у женщин его секреция осуществляется циклически. Отличия в репродуктивной системе мужчин и женщин обуславливают особенности нарушений фертильности после противоопухолевой терапии. Сперматогенез начинается в препубертатном возрасте с дифференцировки сперматогонияльных стволовых клеток (СКК) [5]. Далее путем митотического деления образуются сперматогонии → сперматоциты → сперматиды → сперматозоиды (рис. 1).

Спермархе у мальчиков (появление сперматозоидов) — событие, ассоциированное с началом продукции гонадотропина [6]. Продукция спермы у мужчин поддерживается продукцией фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом и регулируется по типу «отрицательной обратной связи»

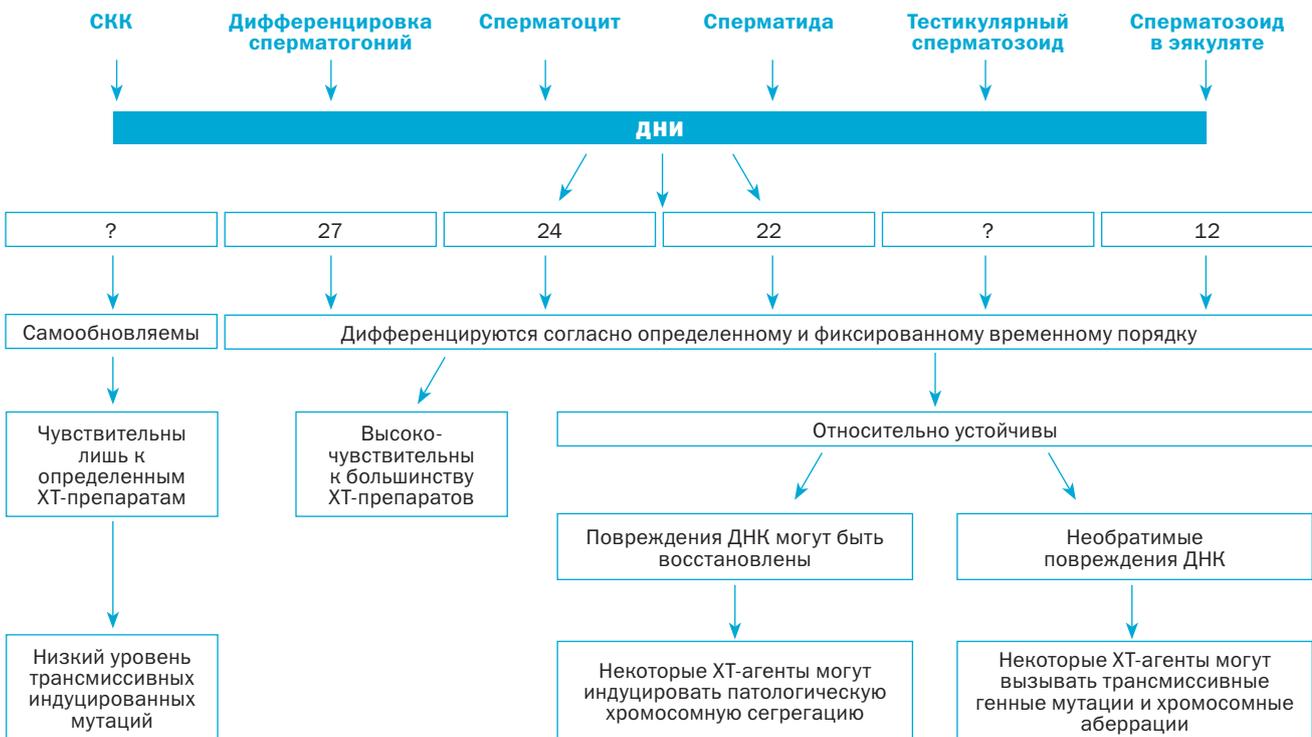


Рис. 1. Схема созревания сперматозоида, показывающая клеточную морфологию, чувствительность к противоопухолевым препаратам, способность аккумулировать и восстанавливать повреждения ДНК, чувствительность к индукции передающихся мутаций [15]

Примечание. СКК — сперматогонияльные стволовые клетки, ХТ — химиотерапевтический.

продукцией ингибина, выделяемого семенными канальцами внутри яичка. Продукция андрогенов регулируется лютеинизирующим гормоном гипофиза и также контролируется механизмом «отрицательной обратной связи» путем продукции тестостерона тестикулярными клетками Лейдига. Полностью процесс сперматогенеза занимает примерно 74 дня, после чего на протяжении 12–21 дня сперма транспортируется через придаток яичка [7].

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА

Нарушение фертильности у пациентов мужского пола может быть вызвано как самой злокачественной опухолью, так и проводимой терапией [8]. Продуцирующие сперму зародышевые клетки более чувствительны к химио- и лучевой терапии, нежели тестостеронпродуцирующие клетки Лейдига (гландулоциты яичка) [9]. Тогда как эндокринная дисфункция, а именно снижение продукции тестостерона, наблюдается редко [9], манифестация азооспермии после противоопухолевого лечения регистрируется довольно часто. Функциональные повреждения спермы, такие как подвижность сперматозоидов и морфологические нарушения, реже описываются в литературе, и доказано восстановление их морфологии после завершения терапии [10, 11]. После восстановления количества сперматозоидов фертильность, как правило, восстанавливается. Однако в случае длительной азооспермии число сперматозоидов может достигать плато на уровне тяжелой олигоспермии, и тогда могут иметь место морфологические изменения сперматозоидов, что сопоставимо со стерильностью [12].

С началом противоопухолевой терапии (химио-/лучевой) сперма может продуцироваться в течение первых двух месяцев ввиду относительной устойчивости герминативных клеток. Даже невысокие дозы химиотерапии и низкие дозы лучевой терапии на гонады могут вызвать преходящее снижение числа сперматозоидов, сохраняющееся в течение 2–3 мес после завершения лечения, ввиду гибели высокочувствительных дифференцирующихся сперматогоний. Пролонгированное снижение числа сперматозоидов или азооспермия могут иметь место после более высоких доз химио- или лучевой терапии. Окончательное восстановление продукции спермы зависит от выживаемости ССК и сохранения возможности к их дифференцировке. В исследовании Meistrich было показано, что у мышей временной интервал до полного восстановления фертильности напрямую зависит от степени повреждения стволовых сперматогонимальных клеток [13], тогда как у крыс стерильность обуславливается степенью повреждения соматического окружения, препятствующего дифференцировке ССК по тестостеронзависимому

пути [14]. У мужчин период азооспермии после цитотоксической терапии может быть обусловлен как повреждением ССК, так и блокированием их дифференцировки [15].

Несмотря на то, что вероятность восстановления сперматогенеза снижается с продолжительностью сохраняющейся азооспермии, в зарубежной литературе описан случай восстановления сперматогенеза у мужчины с анамнезом азооспермии в течение 20 лет [16].

У большинства пациентов с ятрогенной азооспермией при проведении биопсии яичек в семенных канальцах обнаруживаются только клетки Сертоли, и отсутствуют герминативные клетки, однако в нескольких канальцах могут сохраняться изолированные сперматогонии [17], что, вероятно, и обуславливает потенциал к восстановлению сперматогенеза и указывает на блок сперматогонимальной дифференцировки на данный момент.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Так как противоопухолевые препараты могут вызывать повреждение ДНК, имеет место опасность индуцирования изолированных генных или хромосомных мутаций в половых клетках, которые могут вызывать генетические болезни у потомства [18]. Важно различать мутации, возникающие в дифференцирующихся герминативных клетках и в ССК. Исследования на животных показали, что дифференцирующиеся клетки более чувствительны к индукции и трансмиссии мутаций, чем ССК [19]. Если в результате мутаций, возникших на поздних стадиях сперматогенеза, продукция мутирующей спермы будет сохраняться в течение 3 мес, то индуцированные нарушения в ССК приведут к пожизненной продукции измененной спермы у мужчин (см. рис. 1).

Клинических данных для оценки исходов беременностей у женщин, наступивших от партнеров, получавших в этот период цитотоксическую терапию, недостаточно. Существует несколько больших исследований генетических заболеваний у потомства, зачатого в отдаленные сроки после проведения противоопухолевого лечения у мужчин (в данном случае трансмиссия генетических мутаций возможна только в случае повреждения ССК). Было показано, что увеличения риска генетических дефектов и заболеваний у потомства от естественной беременности не отмечается, и риск таковых не превышает 4%, как и в общей популяции детей [20, 21]. Кроме того, исследования, проведенные после ядерного взрыва в Японии, показали отсутствие увеличения генетических болезней у детей, рожденных от родителей, подвергшихся радиации [22]. Данные наблюдения должны обнадеживать мужчин, желающих иметь детей после завершения противоопухолевого лечения. Тем не менее эти исследования исключают только двукратное или более увеличение риска

генетических нарушений, тогда как небольшой риск их развития все же остается.

Структурные хромосомные aberrации обнаруживались в сперме более чем через 5 лет после проведения лучевой и химиотерапии по схеме MOPP [мехлорэтамин, винкристин (Oncovin), прокарбазин, преднизолон], то есть имеются указания, что они были индуцированы в ССК [23]. Патологическое число хромосом (анеуплоидия) может сохраняться в течение определенного времени после завершения химиотерапии (до 4–18 мес) и возвращаться к норме [24]. Эти результаты демонстрируют, что имеет место значительное увеличение риска генетических нарушений в случае зачатия или консервации спермы во время или в короткие сроки после проведения цитотоксической терапии, однако риск снижается в довольно короткие сроки после завершения лечения.

Присутствие высокого уровня повреждений ДНК сперматозоидов коррелирует со сниженной спо-

собностью к оплодотворению. Более того, поврежденные участки ДНК считаются потенциально предмутационными очагами. Если данные поломки корректно репарируются в яйцеклетке или зиготе, они могут не иметь последствий, однако в случае некорректной репарации или ее отсутствия они могут привести к мутации последовательности ДНК или хромосом [15].

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МАЛЬЧИКОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Факторы риска и методы оценки осложнений со стороны репродуктивной функции у мужчин после перенесенного противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте подробно изложены в табл. 1 [25], тем не менее ниже приведены уточнения к каждому из встречающихся нарушений.

Таблица 1. Факторы риска и методы оценки осложнений со стороны репродуктивной функции у мужчин после перенесенного противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте [25]

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
<p>Гипоандрогенизм:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задержка полового развития • Снижение уровня тестостерона 	<p>Алкоголирующие препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бусульфан • Кармустин (BCNU) • Хлорамбуцил • Циклофосфамид • Ифосфамид • Ломустин (CCNU) • Мелфалан • Прокарбазин • Тиотепа • Карбоплатин • Цисплатин • Дакарбазин (DTIC) • Темозоломид <p>Лучевая терапия:</p> <p>≥ 20 Гр</p> <ul style="list-style-type: none"> • Яички • Таз <p>≥ 30 Гр</p> <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Орбита/глаз • Ухо • Назофарингеальная область • Вальдейерова кольцо <p>Другие зоны в комбинации с алкогольлирующими агентами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Живот • Простата/мочевой пузырь • Подвздошная/бедренная область • ТОТ <p>Хирургическое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Орхиэктомия • Гипоталамо-гипофизарная ось 	<p>Лечебные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокие кумулятивные дозы или комбинация алкогольлирующих агентов • ХТ в комбинации с ЛТ на малый таз, живот, яички, нейроэндокринную ось • Молодой возраст <p>Другие факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Индивидуальная вариация кумулятивной дозы, приводящая к гипогонадизму • Сперматогенез повреждается более низкими дозами в сравнении с синтезом тестостерона • Препубертатный статус не защищает от тестикулярной токсичности 	<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка пубертатного статуса • Оценка сексуальной функции (эрекция, либидо, ночные поллюции) <p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Критерии Таннера • Объем яичек (орхидометр Прадера) <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФСГ, ЛГ, тестостерон • Исследование костной плотности у пациентов с гипогонадизмом 	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация и наблюдение у эндокринолога при задержке полового развития, патологических уровнях гормонов • Гормонозаместительная терапия при гипогонадизме

Таблица 1. Продолжение

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
<p>Преждевременное половое созревание:</p> <ul style="list-style-type: none"> Наступление половой зрелости в возрасте до 9 лет 	<p>Лучевая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 Гр <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орбита/глаз Ухо Назофарингеальная область Вальдейерово кольцо 	<ul style="list-style-type: none"> Молодой возраст 	<p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> Критерии Таннера Объем яичек (орхидометр Прадера) Рост, вес <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> ФСГ, ЛГ, тестостерон Rg-исследование костей MPT головного мозга для исключения других причин преждевременного полового созревания 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение и лечение у эндокринолога
<p>Снижение фертильности:</p> <ul style="list-style-type: none"> Олигоспермия Азооспермия 	<p>Алкилирующие препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> Бусульфан Кармустин (BCNU) Хлорамбуцил Циклофосамид Ифосфамид Ломустин (CCNU) Мелфалан Прокарбазин Тиотепа Карбоплатин Цисплатин Дакарбазин (DTIC) Темозоламид <p>Лучевая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> Тестикулярное облучение Фланковое/абдоминальное Тотальное абдоминальное облучение, тазовое Простата/мочевой пузырь/подвздошная область Паховая/бедренная область TOT <p>≥ 30 Гр</p> <p>Краниальное облучение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орбита/глаз Ухо Назофарингеальная область Вальдейерово кольцо <p>Хирургическое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> Орхизектомия Гипоталамо-гипофизарная ось 	<p>Лечебные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> МОРР ≥ 3 циклов Бусульфан <p>≥ 600 мг/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Циклофосфан <p>> 7,5 г/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Ифосфамид <p>> 60 г/м²</p> <ul style="list-style-type: none"> Сочетание нескольких алкилирующих агентов Любые алкилирующие агенты в сочетании с тестикулярным облучением, тазовым, TOT Облучение яичек: 1–3 Гр – азооспермия может быть обратимой; 3–6 Гр – азооспермия необратима > 1,2 Гр – повреждение герминативного эпителия > 20 Гр – повреждение клеток Лейдига в препубертатном возрасте > 30 Гр – повреждение клеток Лейдига в постпубертатном возрасте 	<p>Обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> Критерии Таннера Объем яичек (орхидометр Прадера) Исключение эякуляторного бесплодия (дифференцировка ретроградной эякуляции/отсутствия эякуляции) <p>Лабораторные исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> Спермограмма ФСГ, ЛГ, тестостерон 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение эндокринолога Консультация репродуктолога Обсуждение необходимости контрацепции в период проведения лечения

Таблица 1. Окончание

Осложнения	Лечение	Факторы риска	Методы обследования	Методы лечения
Сексуальная дисфункция: <ul style="list-style-type: none"> • Эякуляторная дисфункция • Эректильная дисфункция 	Хирургическое лечение: <ul style="list-style-type: none"> • Нейрохирургическое: • Головной мозг/ гипоталамус/гипофиз/ спинной мозг • Хирургия таза, мочеполового тракта • Цистэктомия Лучевая терапия: <ul style="list-style-type: none"> • Таз, мочеполовой тракт, мочевого пузыря, спинной мозг • Краниальное облучение 	Лечебные факторы: <ul style="list-style-type: none"> • Повреждение спинного мозга выше крестца • Лучевая терапия на половой член ≥ 55 Гр у взрослых и ≥ 45 Гр у детей препубертатного возраста • Пресакральная или ретроперитонеальная резекция опухоли Другие факторы: <ul style="list-style-type: none"> • Сопутствующая патология • Гипогонадизм 	Анамнез: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка психосексуального развития • Оценка сексуальной функции (эрекция, либидо, ночные поллюции) Обследование: <ul style="list-style-type: none"> • Физическое • Мочеполовой тракт • Критерии Таннера 	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация и наблюдение уролога

Примечание.

ТОТ — тотальное облучение тела, ХТ/ЛТ — химио-/лучевая терапия, МОРР — мехлорэтамин + винкристин (Опсovin) + прокарбазин + преднизолон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон.

Гипоандрогенизм

Пубертатное развитие и поддержание вторичных половых признаков у мужчин обеспечивается адекватной продукцией тестостерона тестикулярными клетками Лейдига. Неадекватная продукция тестостерона — гипоандрогенизм — повышает риск развития остеопороза и метаболических нарушений, ассоциированных с хроническими заболеваниями. В табл. 1 представлены факторы риска развития и параметры оценки гипоандрогенизма [25]. Тестикулярные клетки Лейдига относительно устойчивы к цитотоксической терапии в сравнении с герминативными клетками, поэтому даже в случае развития азооспермии после лечения продукция тестостерона может оставаться нормальной, и вторичные половые признаки будут выражены адекватно [26].

При гипоандрогенизме у лиц, перенесших противоопухолевое лечение в детском и подростковом возрасте:

- 1) сохраняется адекватная продукция тестостерона после немиелоаблативных доз алкилирующих агентов и тестикулярного облучения в дозе < 20 Гр;
- 2) отмечается субклиническая недостаточность клеток Лейдига (тестостерон на нижней границе нормы, повышен лютеинизирующий гормон сыворотки крови) в случае использования средневисоких доз алкилирующих препаратов (кумулятивная доза Циклофосфана ≥ 20 г/м²) или низких доз тестикулярного облучения (< 14 Гр) [27];
- 3) пациенты с анамнезом односторонней орхизектомии, не получавшие другого лечения, могут сохранять нормальную продукцию тестостерона [28], однако в литературе описана связь тестикулярного рака с гипоандрогенизмом независимо от лечения [29];

4) пубертатный статус является фактором риска для развития гонадотоксичности, ассоциированной с лучевой терапией. Гипоандрогенизм развивается в случае использования лучевой терапии на яички в дозе ≥ 24 Гр у пациентов до наступления половой зрелости и ≥ 30 Гр — после [30]. При использовании химиотерапии пубертатный статус не имеет защитного эффекта [25];

5) важно понимать, что доза гонадотоксичной терапии, повреждающая функцию яичек, может варьировать у пациентов; тем не менее каждый излечившийся пациент находится в группе риска по развитию гипоандрогенизма. Ухудшение тестикулярной функции взаимосвязано с увеличением возраста, поэтому молодые пациенты, получившие лечение в раннем возрасте, имеют риск развития гипоандрогенизма во взрослой жизни [27];

6) использование андрогензаместительной терапии у пациентов с симптомами андрогеновой недостаточности или субклинического течения недостаточности клеток Лейдига по сегодняшний день является спорным вопросом [25].

Преждевременное половое созревание

Преждевременное половое созревание определяется как наступление половой зрелости ранее 9 лет. Раннее начало полового созревания обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы, в результате чего происходит пульсирующая секреция ГРГ, который приводит к стимуляции яичек гонадотропинами [25]. Факторы риска и методы обследования пациентов с преждевременным половым созреванием описаны в табл. 1 [25]. Лечение с использованием аналогов ГРГ (инъекции депо

аналогов или ежегодная имплантация длительно действующих аналогов ГРГ, например лейпрорелина ацетата) направлено на торможение развития вторичных половых признаков и сохранение роста пациента [31].

У мальчиков, подвергшихся краниальному облучению и имеющих сниженный объем яичек в виду аплазии герминативных клеток, довольно трудно оценить начало преждевременного полового созревания. В этих случаях основным методом мониторинга является исследование гонадотропинов сыворотки крови и тестостерона [25].

Снижение фертильности

Фертильность у мужчин требует правильного функционирования яичек, гипоталамо-гипофизарной системы и органов мочеполового тракта. Пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, имеют риск снижения фертильности даже в случае повреждения функции одного из компонентов. Бесплодие может быть вторичным вследствие повреждения сперматогенеза, дефицита гонадотропинов ввиду проведения облучения центральной нервной системы, или функциональных нарушений органов генитоуринарного тракта после проведения хирургического лечения на органах малого таза / спинном мозге, или лучевой терапии. Длительность вторичной азооспермии ввиду гонадотоксичного лечения очень вариабельна и восстановление сперматогенеза может происходить в течение нескольких лет после его завершения [25].

При лечении онкологических заболеваний у детей наиболее часто с риском развития олиго-/азооспермии ассоциированы следующие препараты (указаны кумулятивные дозы): Циклофосфан ($> 5-7,5 \text{ г/м}^2$ — с нарушениями параметров спермограммы; $> 19 \text{ г/м}^2$ — с азооспермией), ифосфамид ($> 60 \text{ г/м}^2$), прокарбазин ($> 4 \text{ г/м}^2$), бусульфан ($> 600 \text{ мг/м}^2$), мелфалан ($> 140 \text{ мг/м}^2$) и цисплатин ($> 600 \text{ мг/м}^2$) [32]. Препубертатный статус не является защитным от действия алкилирующих агентов на герминативные клетки [25].

Герминативный эпителий яичек особенно чувствителен к лучевой терапии. В табл. 1 описаны факторы риска нарушения сперматогенеза вследствие лучевой терапии. В работе Green и соавт. показано, что вероятность зачатия снижается после облучения яичек в суммарной дозе, превышающей $7,5 \text{ Гр}$ [32]. Интересно отметить, что фракционированное облучение низкими дозами в течение длительного времени является более токсичным, чем разовое в эквивалентной дозе [33]. Хирургическое лечение или лучевая терапия на органы мочеполового тракта могут снижать фертильность вторично вследствие повреждения эректильной или эякуляторной функции, включая нарушение выделения спермы или ретроградную эякуляцию (выделение в мочевого пузырь) [34].

Вторичное бесплодие вследствие центрального гипогонадизма может быть восстановлено путем

гормонозаместительной терапии. Методы оплодотворения *in vitro* (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ) доступны в случаях криоконсервации спермы до начала лечения, олигоспермии и эякуляторной дисфункции с использованием микродиссекционной экстракции спермы из паренхимы яичка [25].

Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция охватывает различные состояния, в силу которых индивид не способен вступать в сексуальную связь в виду физических, эмоциональных, социальных изменений после перенесенной онкологической патологии. Процесс нормальной сексуальной функции является комплексным, и ее нарушение может быть обусловлено потерей сексуального влечения, эректильной дисфункцией, нарушениями эякуляции, оргазмической дисфункцией. Психосексуальная дисфункция, в свою очередь, бывает обусловлена снижением настроения, слабостью, социальной изоляцией, задержкой психосексуального развития после перенесенного заболевания [35]. Анкетирование 282 молодых пациентов (средний возраст 27 лет), перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте, выявило у 32% из них те или иные нарушения сексуальной функции [35].

Сохранение фертильности

На сегодняшний день модификация гонадотоксичной терапии в сторону уменьшения доз цитотоксических препаратов, снижения доз лучевой терапии, использование протонного облучения для зон высокого риска (например, малый таз), использование методов репродуктивных технологий до начала лечения способствуют снижению отдаленных неблагоприятных последствий со стороны репродуктивной функции у излеченных от онкопатологии. В исследованиях J. Bramswig и соавт. по изучению отдаленных результатов лечения лимфомы Ходжкина у мальчиков было показано, что химиотерапия вызывает высокий и, очевидно, дозозависимый процент повреждения тестикулярной функции (клеток Лейдига, сперматогенеза) как у пациентов пре-, так и постпубертатного возраста. Детальный анализ показал, что прокарбазин является основным гонадотоксичным агентом в лечении данной нозологии [36]. Schellong и соавт. по результатам мультицентрового исследования DAL-HD-90 показали, что замена прокарбазина на этопозид в схеме лечения лимфомы Ходжкина не снижает эффективности терапии, однако уменьшает риск повреждения герминативных клеток [37]. Позднее, показав идентичную эффективность прокарбазина и дакарбазина в лечении продвинутых стадий лимфомы Ходжкина у детей, удалось полностью изъять гонадотоксичный прокарбазин из протокола лечения лимфомы Ходжкина у детей.

Несмотря на большие возможности существующих репродуктивных технологий по лечению бесплодия и способности иметь потомство после противоопухолевого лечения, не все пациенты обращаются за помощью ввиду низкой информированности, высокой стоимости, нежелания подвергаться медицинским вмешательствам с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий [38].

Криоконсервация спермы — общепринятый и эффективный метод сохранения фертильности, доступный для пациентов, достигших половой зрелости. Сперма должна быть забрана до начала противоопухолевой терапии ввиду риска повреждения ДНК сперматозоидов или нарушения качества спермы. Несмотря на то, что количество спермы может быть снижено у пациентов с некоторыми типами рака, включая рак яичка, лейкоз, лимфому Ходжкина [39], возможности репродуктивных технологий позволяют успешно заморозить и в дальнейшем использовать очень ограниченное количество спермы.

На сегодняшний день с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (оплодотворение *in vitro*, ИКСИ, тестикулярная экстракция спермы) ограничения для проникновения сперматозоида в яйцеклетку, вызванные количественными изменениями спермы и морфологическими повреждениями сперматозоидов, могут быть также преодолены.

Гормональная гонадопротекция у пациентов мужского пола (использование аналогов ГРГ) для защиты клеток сперматогенного эпителия не доказала своей эффективности в клинической практике [40].

Метод экранирования гонад должен использоваться в период проведения лучевой терапии [40].

У мальчиков до наступления половой зрелости невозможно получение гаплоидных половых клеток (сперматозоидов, сперматид), поэтому единственным методом сохранения репродуктивной функции является криоконсервация ткани яичка. Криоконсервированный биоптат яичка в последующем используют для проведения тестикулярной аутоотрансплантации. Тем не менее следует учитывать, что при использовании данного метода имеется высокий риск переноса злокачественных клеток, поэтому перед проведением криоконсервации должно быть проведено гистологическое исследование образцов ткани. Данная методика пока остается экспериментальной.

Только совместная работа и тесное сотрудничество врачей детских онкологов, онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, репродуктологов может привести к минимизации гонадотоксичности противоопухолевого лечения, разработке эффективных методов сохранения фертильности и реализации репродуктивной функции у пациентов, перенесших противоопухолевое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнер М.А., Кейро М.С. Секреты детской онкологии и гематологии. Пер. с англ. М.-СПб.: Издательство «БИНОМ» – Издательство «Диалект». 2008. 272 с., ил.
2. Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.В. Факторы онкологического риска у детей. *Рос. онкол. журнал*. 2001; 3: 43–45.
3. Fallat M.E., Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008; 121 (5): 1461–1468.
4. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (2): 332–9.
5. Nistal M., Paniagua R. Occurrence of primary spermatocytes in the infant and child testis. *Andrologia*. 1984; 16 (6): 532–536.
6. Kulin H.E., Frontera M.A., Demers L.M., Bartholomew M.J., Lloyd T.A. The onset of sperm production in pubertal boys: relationship to gonadotropin excretion. *Am J Dis Child*. 1989; 143 (2): 190–193.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 432 с., ил.
8. Orgeta C., Tournaye H. Impact of radiotherapy and chemotherapy on the testis. In: Seli E. and Agarwal A. (Eds). Fertility preservation. *New York: Springer*. 2012. P. 261–270.
9. Shalet S.M., Tsatsoulis A. Whitehead E. et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependant upon age. *J Endocrinol*. 1989; 120: 161–165.
10. Meistrich M.L., Wilson G., Brown B.W. et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men, treated with combination chemotherapy for Ewing's and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992; 70: 2703–2712.
11. Gandini L., Sgro P., Lombardo F. et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2882–2889.
12. Anserini P., Chiodi S., Spinelli S. et al. Semen analysis following allogenic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counseling. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30: 447–451.
13. Meistrich M.L. Quantitative correlation between testicular stem cell survival, sperm production, and fertility in the mouse after treatment with different cytotoxic agents. *J Androl*. 1982; 3: 58–68.
14. Zhang Z., Shao S., Meistrich M. The radiation-induced block in spermatogonial differentiation is due to the somatic environment, not the germ cells. *J Cell Physiol*. 2007; 211: 149–158.
15. Meistrich M. Male Gonadal Toxicity. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 53 (2): 261–266.

16. Marmor D., Grob-Menendez F., Duyck F. et al. Very late return of spermatogenesis after chlorambucil therapy: Case-reports. *Fertil Steril.* 1992; 58: 845–846.
17. Kreuser E.D., Kurrle E., Hetzel W.D. et al. Reversible germ cell toxicity after aggressive chemotherapy in patients with testicular cancer: Results of a prospective study. *Klin Wochenschr.* 1989; 67: 367–378.
18. Witt K.L., Bishop J.B. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res.* 1996; 355: 209–234.
19. Meistrich M.L. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod.* 1993; 8: 8–10.
20. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33: 29–33.
21. Meistrich M.L., Byrne G. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 1069–1071.
22. Neel J.V., Schull W.J., Awa A.A. et al. The children of parents exposed to atomic bombs: Estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Genet.* 1990; 46: 1053–1072.
23. Brandriff B.F., Meistrich M.L., Gordon L.A. et al. Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. *Hum Genet.* 1994; 93: 295–299.
24. Tempest H.G., Ko E., Chan P. et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008; 23: 251–258.
25. Kenney L.B., Cohen L.E., Shnorhavorian M., Metzger M.L. et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the children's oncology group. *J of Clinical Oncology.* 2012; 30 (27): 3408–3416.
26. Howell S.J., Shalet S.M. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl.* 2002; 25: 269–276.
27. Kiserud C.E., Fossa A., Bjoro T. et al. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer.* 2009; 100: 455–463.
28. Bandak M., Aksglaede L., Juul A. et al. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage 1 testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47: 2585–2591.
29. Eberhard J., Stahl O., Cwikiel M. et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158: 561–570.
30. Izzard M.A. Leydig cell function and irradiation: A review of the literature. *Radiother Oncol.* 1995; 34: 1–8.
31. Carel J.C., Lahlou N., Roger M. et al. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 135–147.
32. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 332–339.
33. Apperley J.F., Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev.* 1995; 9: 93–116.
34. Macedo A., Jr., Ferreira P.V., Barroso U., Jr. et al. Sexual function in teenagers after multimodal treatment of pelvic rhabdomyosarcoma: A preliminary report. *J Pediatr Urol.* 2010; 6: 605–608.
35. Zebrack B.J., Foley S., Wittmann D. et al. Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2010; 19: 814–822.
36. Bramswig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer.* 1990 Mar 15; 65 (6): 1298–302.
37. Schellong G., Potter R., Bramswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1999 Dec; 17 (12): 3736–44.
38. Ginsberg J.P., Ogle S.K., Tuchman L.K. et al. Sperm banking for adolescent and young adult cancer patients: Sperm quality, patient, and parent perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 594–598.
39. Opsahl M.S., Fugger F.F., Sherins R.G., Schulman J.D. Preservation of reproductive function before therapy for cancer: new options involving sperm and ovary cryopreservation. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3 (4): 189–191.
40. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (18): 2917–2931.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белогурова Маргарита Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Диникина Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (921) 913-22-05, **e-mail:** dinikinayulia@mail.ru

Лисянская Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

И.Н. Нурмеев^{1, 2}, Д.В. Осипов¹, Р.З. Шаммасов¹, И.В. Осипова¹,
А.Ю. Осипов^{1, 2}, Н.А. Умаров²

¹ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан,
Казань, Российская Федерация

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Республика Татарстан,
Российская Федерация

Особенности и современные возможности нехирургического лечения осложненных гемангиом у детей

В статье отражен опыт нехирургического (консервативного) лечения осложненных гемангиом у детей.

Цель. Изучение опыта медикаментозного лечения осложненных гемангиом у детей. **Материалы и методы.** Представлен опыт медикаментозного лечения 3050 пациентов (2007–2014 гг.), у 112 (3,67%) из которых был осложненный характер опухоли. Применены лазерное и хирургическое удаление, пропранолол-терапия со стационарной и амбулаторной фазами лечения. **Результаты.** Достоверное улучшение или излечение отмечено во всех случаях: устранение изъязвлений и кровотечений, а также симптомов, связанных с давлением гемангиомы на окружающие ткани. Показано, что очищение (эпителизация) язв происходит достоверно быстрее при применении пропранолол-терапии. **Заключение.** Тактика медикаментозного ведения пациентов с гемангиомами показала себя как эффективная и безопасная. Медикаментозное лечение является предпочтительным для группы детей с осложненными гемангиомами.

Ключевые слова: дети, гемангиома, язва, кровотечение, лечение, пропранолол.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность гемангиом у детей достигает 45,7% среди всех доброкачественных опухолей детского возраста; среди популяции новорожденных заболеванию подвержены до 1/4 детей [1, 2]. Имеются сведения, что частота осложнений гемангиом достигает 40%, среди которых 7,5% — кровотечения, 21% — изъязвления [3]. Доказан факт спонтанной регрессии гемангиом, однако этот процесс носит малопредсказуемый характер, нередко разочаровывая ожидания

пациентов и специалистов [1, 4]. Этиологические факторы гемангиом дискутабельны, некоторую обоснованность имеют лишь мутационная и плацентарная теории [5–8]. Сложность диагностики и лечения гемангиом усугубляется отсутствием единой классификации, способной обеспечить взаимопонимание между педиатрами, дерматологами, детскими хирургами и онкологами. Одной из общепризнанных проблем лечения гемангиом считается определение показаний к началу лечения. Однозначность пока-

I.N. Nurmeev^{1, 2}, D.V. Osipov¹, R.Z. Shammassov¹, I.V. Osipova¹,
A.Yu. Osipov^{1, 2}, N.A. Umarov²

¹ Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan,
Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Advanced Features of Non-Surgical Treatment of Complicated Hemangiomas in Children

Experience of nonsurgical (conservative) treatment of complicated hemangiomas is presented. **Aim.** Study of experience of nonsurgical treatment of complicated hemangiomas in children. **Material and methods.** 3050 patients (2007–2014 years), among them 112 (3,67%) — complicated hemangiomas. **Treatment methods.** Laser and surgical removal, propranolol therapy with in-patient and out-patient phases. **Results.** Improvement in all cases, elimination of ulcers and bleeding events and other compression symptoms of hemangiomas. Clearance of ulcers was faster in propranolol-therapy group. **Conclusion.** Tactic of nonsurgical (medicamentous) management of hemangiomas is effective and safe; it is preferable for complicated hemangiomas.

Keywords: children, hemangioma, ulcer, bleeding, treatment, propranolol.

Таблица. Распределение гемангиом в группе исследования по локализации (n = 112)

Локализация	Количество	%
Голова	17	15,18
Конечности	19	16,96
Туловище	12	10,71
Множественные поражения, осложненная гемангиома в составе множественного поражения	17	15,18
Гемангиома орбиты	15	13,39
Гемангиома печени	3	2,69
Промежность, область наружных половых органов	29	25,89
Всего	112	100

заний остается предметом дискуссий между специалистами. В то же время ни у кого не вызывает сомнений необходимость безотлагательного лечения осложненных гемангиом, когда поверхность новообразования является местом возникновения изъязвления или источником кровотечения [9, 10]. В современном тренде лечения гемангиом выделяется внедрение терапии β -адреноблокаторами, как правило, пропранололом. В основе такого лечения лежит малоизученная способность препаратов вызывать в гемангиоме инволюционный процесс [11–13]. Особенность терапии заключается в ее способности влиять на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сердечный ритм и проводимость [14, 15]. Опасна передозировка препарата [16, 17]. Можно отметить возможности пропранолол-терапии в отношении гемангиом, осложненных изъязвлением. Традиционно такие новообразования являлись показанием к хирургическому удалению. Имеются сведения, что проведение пропранолол-терапии способствует регрессу и в этой группе гемангиом [9, 10].

Представляется актуальной проработка вопроса терапии осложненных гемангиом, когда местное и хирургическое лечение сочетается или заменяется медикаментозным.

Цель: изучение опыта медикаментозного лечения осложненных гемангиом у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2007–2014 гг. в ДРКБ МЗ РТ проведено лечение 3050 пациентов с гемангиомами, из них девочек 2247 (73,67%), мальчиков 803 (26,33%). Возраст пациентов — от 30 дней до 10 мес 8 дней (средний возраст 5,1 мес \pm 15 дн). Возможность медикаментозного лечения по программе «Оценка эффективности и безопасности лечения больных с гемангиомами препаратом пропранолол (Анаприлин)» было одобрено локальным Этическим комитетом при ГБОУ ВПО «КГМУ» протоколами № 9 от 27.11.2012 и № 3 от 25.03.2014.

Характер гемангиом осложненный — у 112 (3,67%), осложненный кровотечением — у 31 (1,02%), изъязвлением — у 64 (2,1%), сочетанием кровотечения и изъязвления — у 17 (0,56%). Кроме того, у 14 (0,46%) детей имели место осложнения, затрагивающие зре-

ние, функцию печени и дыхание. Локализация осложненных гемангиом представлена в табл., наиболее часто отмечали осложненные гемангиомы промежности и области наружных половых органов.

До 2012 г. традиционным для осложненных гемангиом считалось инвазивное лечение: хирургическое удаление, лазерная коагуляция, местная терапия.

С 2012 г. стали применять пропранолол-терапию (препараты Анаприлин, Обзидан). Лечение включало в себя стационарную и амбулаторную фазы. Рабочей дозой пропранолола считали 2 мг/кг в сут с набором дозы за 3–10 дней, с ее понижением в ряде случаев.

Оценивали косметический результат лечения, его длительность и удовлетворенность проводимой терапией (рис. 1). В ряде случаев проводили комбинированное лечение с использованием пропранолол-терапии и Nd:YAG и Er:YAG лазеров (рис. 2).

До 2012 г. пролечено 79 пациентов (70,54%), после 2012 г. — 33 (29,46%). В структуре пациентов, находящихся на пропранолол-терапии, осложненные гемангиомы составили относительно большую долю — 11%, что связано с критериями отбора в программу пропранолол-терапии, где осложненная гемангиома рассматривалась как абсолютное показание.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фотодокументация позволила констатировать излечение с опорой на фактические исходные данные пациентов во всех случаях. У всех пролеченных больных отмечено улучшение/выздоровление.

Длительность лечения изъязвления гемангиомы традиционными хирургическими средствами составляла $21 \pm 2,1$ дня. С 2012 г. эпителизация поверхности достигалась за $4,5 \pm 1,2$ дня, что



Рис. 1. Ребенок Г., 6 мес. Гемангиома правой голени, осложненная изъязвлением
Примечание. а — до лечения, б — через 12 дней от начала лечения.



Рис. 2. Ребенок А., 5 мес. Гемангиома области грудной клетки, осложненная изъязвлением
Примечание. а — до лечения, б — через 3 нед от начала лечения

позволяет констатировать достоверное улучшение показателя в 4,67 раза ($p \geq 95\%$).

Удовлетворенность результатом лечения оказалась выше в группе медикаментозного лечения, что обусловлено быстрой эпителизацией, отсутствием продолженного периферического роста опухоли, отсутствием местных ожоговых явлений, связанных с лазерным воздействием.

Возможность исключения оперативного лечения вблизи открытой язвы особенно актуальна ввиду высокого риска заноса хирургической инфекции.

Гемодинамических отклонений, обусловленных протоколом лечения β -адреноблокаторами, не выявлено. Отдельные измерения стационарной фазы выходили за границы нормы, что диктует необходимость тщательного мониторинга показателей и врачебного наблюдения.

ВЫВОДЫ

Тактика медикаментозного ведения пациентов с гемангиомами показала себя как эффективная и безопасная.

Медикаментозное лечение является предпочтительным для группы детей с осложненными гемангиомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуткин Д.В., Лагунова З.В., Панчешникова Э.С., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Гемангиомы: этиология и патогенез. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2004; 2: 20–23.
2. Исаков Ю.Ф. Хирургические болезни детского возраста: учебник в 2 т. М.: ГЭОТАР-Мед. 2004.
3. Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 1567–1576.
4. Jacobs A.H. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. *Cal Medicine*. 1957; 86 (1): 8–10.
5. Абшилава Д.И., Колыгин Б.А., Гасанов Д.Г. Врачебная тактика при гемангиомах у детей. *Л.*, 1984. 24 с.
6. Boye E., Yu Y., Paranya G., Mulliken J.B., Olsen B.R., Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *Clin Invest*. 2001; 107 (6): 745–752.
7. Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48 (4): 477–493.
8. Marchuk D.A. Pathogenesis of hemangioma. *Clin Invest*. 2001; 107 (6): 665–666.
9. Hong E., Fischer G. Propranolol for recalcitrant ulcerated hemangioma of infancy. *Ped Dermatol*. 2012; 29: 64–67.
10. Tan C.E., Itinteang T., Leadbitter P., Marsh R., Tan S.T. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health*. 2014; 3. Doi: 10.1111.
11. Colella G., Vuolo G., Siniscalchi G., Itrò A. Radiotherapy for maxillo-facial hemangiomas in children: dental and periodontal long term effects. 2005; 54 (9): 509–516.
12. Fette A. Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy. *Scientific World Journal*. 2013; 20: 850193.
13. Lèautè-Labréze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B., Taneb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2649–2651.
14. Farhangi V., Sansone R.A. QTc prolongation due to propranolol overdose. *Int J Psychiatry Med*. 2003; 33 (2): 201–202.
15. Puttgen K.B., Summerer B., Schneider J., Cohen B.A., Boss E.F., Bauman N.M. Cardiovascular and blood glucose parameters in infants during propranolol initiation for treatment of symptomatic infantile hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013; 122 (9): 550–554.
16. Janmohamed S.R., Madern G.C., de Laat P.C., Oranje A.P. Haemangioma of infancy: two case reports with an overdose of propranolol. *Case Rep Dermatol*. 2011; 3 (1): 18–21.
17. Reith D.M., Dawson A.H., Epid D., Whyte I.M., Buckley N.A., Sayer G.P. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34 (3): 273–278.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нурмеев Ильдар Наилевич, доктор медицинских наук, доцент Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 267-89-69, **e-mail:** nurmeev@gmail.com

Дмитрий Владиславович Осипов, кандидат медицинских наук, врач-сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан

Адрес: 420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140, **тел.:** +7 (843) 267-89-69, **e-mail:** osipovdv1936@rambler.ru

Шаммасов Рафаэль Закариевич, заведующий онкогематологическим отделением Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан

Адрес: 420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140, **тел.:** +7 (843) 237-30-07, **e-mail:** rshamm@hotmail.com

Осипова Ильдия Вагизовна, врач Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан

Адрес: 420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140, **тел.:** +7 (843) 237-30-07, **e-mail:** osipovdv1936@rambler.ru

Осипов Александр Юрьевич, ассистент кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 267-89-57, **e-mail:** osipov_pedsurg@mail.ru

Умаров Никита Андреевич, Казанский государственный медицинский университет

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 267-89-57, **e-mail:** umarov-nikita@mail.ru

Н.И. Петрикова, А.М. Ефременков, Е.М. Игнатъев, Н.А. Сниткин

Детская областная клиническая больница, Белгород, Российская Федерация

Плевропульмональная бластома: собственное клиническое наблюдение

Плевропульмональная бластома (ППБ) является очень редкой, агрессивной и злокачественной опухолью, которая исходит из легких или плевры. Она встречается крайне редко и имеет плохой прогноз, характеризуется наличием мезенхимальных элементов (недифференцированных хрящевых, мышечных клеток, фибробластов разной степени дифференцировки) и эпителиальных клеток. ППБ может быть представлена исключительно кистозным (тип I), солидным (тип III) или смешанным (тип II) компонентом. Важно помнить, что симптоматика ППБ неспецифична, часто манифестирует напряженным пневмотораксом. В статье представлено клиническое наблюдение сложной диагностики ППБ (тип II) у девочки 3 лет.

Ключевые слова: плевропульмональная бластома, дети, онкология.

ВВЕДЕНИЕ

Плевропульмональная бластома (ППБ) — очень редкая первично-злокачественная опухоль легких у детей, которая чаще всего встречается в возрасте 2–3 лет [1–3].

Впервые в научной литературе случай ППБ описал N.R. Barrett в 1945 г. [3]. В 1952 г. W.G. Barnard опубликовал клинические проявления данного заболевания, и из-за гистологического сходства с тканью легкого плода двенадцатой недели гестации назвал ее эмбриомой [1, 4, 5]. H. Spencer в 1961 г. предположил происхождение ППБ из легочной бластомы, по аналогии с опухолью Вильмса, и предложил термин «бластома». В 1988 г. J.C. Manivel ввел термин «пульмональная бластома», который использовался только для определения данного типа опухоли у взрослых. Позднее был предложен термин «плевропульмональная бластома» для обозначения данного заболевания в педиатрической практике [3, 6].

Несмотря на ряд исследований, посвященных ППБ, гистогенез опухоли до сих пор оста-

ется спорным. T.M. Stackhouse считает, что эта опухоль может быть подтипом карциносаркомы, микроскопически напоминающим легкие плода [7]. Некоторые авторы полагают, что ППБ происходит из соматоплевральной мезодермы или грудной спланхоплевры. Это предположение объясняет отсутствие эпителиального компонента, плюрипотентность и анатомическое расположение опухоли [3, 6]. Таким образом, ППБ — это исключительно мезенхимальная ткань, представленная эмбриональной стромой без злокачественного эпителия, причем не только легочного, но и плеврального или медиастинального происхождения [2, 8, 9].

Позднее L.P. Dehner классифицировал ППБ и выделил 3 типа опухоли:

- I состоит исключительно из кистозного компонента;
- II — из кистозно-солидного компонента;
- III — из солидного компонента.

Чаще всего диагностируется II тип ППБ [2, 3, 9, 10].

N.I. Petrikova, A.M. Efremenkov, E.M. Ignatiev, N.A. Snitkin

Children's Regional Hospital, Belgorod, Russian Federation

Pleuropulmonary Blastoma: Literature Review and Proper Clinical Supervision

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a very rare, highly aggressive and malignant tumor originating in either lungs or pleura. It is extremely uncommon and is considered to have a very poor prognosis. It is characterized by mesenchymal elements (including undifferentiated cartilaginous and muscle cells or fibroblasts of varying differentiation) and epithelial cells. PPB may be exclusively presented as a cystic component (type I), a solid component (type III) or both solid and cystic ones (type II). It is important to remember that the symptoms of PPB are nonspecific with frequent tense pneumothorax.

Clinical observation of a complex PPB (type II) diagnostics in a 3-year-old girl is presented in the article.

Key words: pleuropulmonary blastoma, children, oncology.

СИМПТОМАТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

При гистологическом исследовании при малом увеличении солидный компонент представлен плотным скоплением клеток с редкими микроцистами. Обычное окрашивание чаще показывает преобладание обоих островков бластной и мезенхимальной ткани в опухоли. Бластоматозные участки, как правило, представлены мелкими клетками с невыраженным цитоплазматическим компонентом и эксцентричными ядрами. В эпителиальных клетках нет митотической активности, а их скопление напоминает железистую ткань без признаков злокачественности. Мезенхимальный компонент представлен веретенообразными клетками с овальным ядром и выраженной митотической активностью. Встречаются также клетки мышечной и хрящевой ткани. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается положительная реакция на виментин, цитокератин А. Эпителиальный компонент имеет выраженную иммунотропность к цитокератину А и поверхностному антигену эпителиоцитов [3, 6, 9].

Симптоматика ППБ неспецифична, часто болезнь протекает «под маской» респираторных инфекций. Больные дети жалуются на боли в груди, кашель, слабость. Иногда первым проявлением ППБ бывает напряженный пневмоторакс, сопровождающийся выраженной одышкой. Радиологические исследования на начальных стадиях ППБ также неспецифичны, полученные данные должны дифференцироваться с эхинококкозом, бронхогенной кистой, абсцессом легкого или кистозной аденомой. Большую помощь в диагностике данной опухоли может оказать мультиспиральная компьютерная томография. Чаще всего на серии снимков определяется солидный компонент опухоли и несколько тонкостенных кист, смещение средостения в здоровую сторону [3, 6, 9].

При лабораторных тестах чаще всего наблюдаются тенденция к анемизации, ускорение скорости оседания эритроцитов, могут присутствовать умеренный лейкоцитоз, тромбоцитоз. Рост опухоли не приводит к увеличению концентрации в крови хорионического гонадотропина человека, α -фетопротеина, антител к плацентарной щелочной фосфатазе [11].

Проведение бронхоскопии с аспирационной биопсией и последующим цитологическим исследованием, как правило, не приносит результатов, так как ППБ имеет периферическую локализацию [12]. Перкутанный пункционный способ забора материала в данном случае более информативен. Самым эффективным диагностическим приемом на сегодняшний день является видеоторакоскопия с проведением полноценной биопсии образования с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [3].

Лечение подразумевает радикальное удаление опухоли, при необходимости — лобэктомия или пневмонэктомию [6].

О послеоперационной химиотерапии впервые сообщили Willnow и Hoffman. Kummet и Doll рекомендуют проводить курс химиотерапии перед радикальной операцией, однако в связи с редкой встречаемостью опухоли и, соответственно, редкими случаями дооперационной диагностики — это маловыполнимо [3]. Большинство авторов придерживается схемы с дактиномицином и винкристином, сходной для лечения опухоли Вильмса. Однако из-за высокой агрессивности опухолевого процесса и быстрого метастазирования (особенно при II и III типах) данная схема малозффективна, поэтому поиск рациональной химиотерапии продолжается. Имеется сообщение об успешном применении цисплатина и этопозида [10, 13], изофосфамида и винкристина [11]. В литературе встречаются сообщения о проведении лучевой терапии, но результаты ее неоднозначны [9, 12, 14].

Прогноз для ППБ в большинстве случаев неблагоприятный. Опухоль быстро увеличивается в размерах, обладает инвазивным ростом, дает метастазы в мозг, кости, печень [6]. В литературе упоминаются единичные случаи 10-летней выживаемости. Более половины пациентов умирает в первый год после оперативного лечения из-за рецидива опухоли или ее метастазирования; 5-летняя выживаемость составляет около 45%, а 10-летняя — только 8% [3, 10, 15].

Учитывая крайнюю редкость ППБ, отсутствие патогномичной симптоматики, быстрый рост и метастазирование опухоли, диагностика и лечение ее представляют большие трудности у детских хирургов, педиатров и онкологов. Хотим поделиться своим клиническим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Т., 3 года, обратилась в районную больницу с жалобами на одышку, затруднение дыхания, редкий сухой кашель, слизистое отделяемое из носа. Клинические проявления были расценены участковым педиатром как симптомы острого респираторного вирусного заболевания, назначены противовирусные препараты, ингаляции, обильное питье. Через 2 нед девочка поступила в хирургическое отделение центральной районной больницы с клиническими проявлениями напряженного пневмоторакса справа. В экстренном порядке произведено дренирование плевральной полости по Бюлау. Выставлен диагноз: «Правосторонняя деструктивная пневмония, напряженный пневмоторакс справа». Назначена инфузионная и антибактериальная терапия. По стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение гнойной хирургии детской областной клинической больницы, где продолжил лечение. При переводе: состояние средней степени тяже-

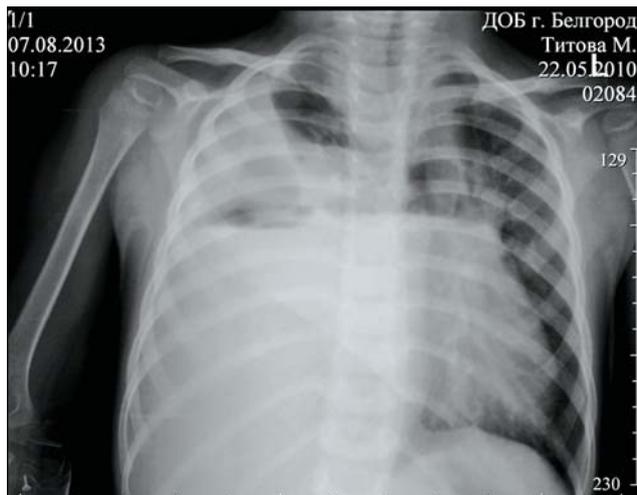


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции: признаки правостороннего пневмогидроторакса

сти, температура тела до 37,5°C; в гемограмме обращает на себя внимание умеренный лейкоцитоз с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия легкой степени, ускорение скорости оседания эритроцитов. С 5-х сут по дренажу отделяемого не было. После обзорной рентгенографии грудной клетки в прямой проекции дренаж удален на 7-е сут после поступления. Через 4 дня состояние ребенка заметно ухудшилось, появилась одышка. При рентгеновском исследовании определялись признаки правостороннего гидроторакса (рис. 1). Произведена плевральная пункция, получено около 280 мл серозной жидкости. При бактериологическом исследовании полученной жидкости возбудителей не выделено. При проведении цитологического исследования атипичных клеток не обнаружено. Плевральная жидкость исследована на наличие возбудителей туберкулеза — отрицательно. Общее состояние ребенка и гемограмма — без видимой динамики. Через 3-е сут после первичной пункции отмечено повторное скопление жидкости в правой плевральной полости, в связи с чем выполнено дренирование области по Бюлау. Получено около 250 мл серозно-геморрагического экссудата. Лечение продолжено. Положительной динамики не наблюдалось. Несмотря на проводимую интенсивную терапию (антибактериальная, инфузионная, иммунотерапия, трансфузия препаратов крови), состояние ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности. Проведено исследование грудной клетки методом спиральной компьютерной томографии: выявлено опухолевидное образование, занимающее практически всю правую половину грудной клетки, оттесняющее органы средостения влево, диафрагму и печень — книзу (рис. 2, 3).

Для уточнения характера опухолевого процесса, а также с учетом размеров образования принято решение о проведении операционной биопсии. Произведена заднебоковая торакотомия справа. При ревизии установлено, что большую

часть правой половины грудной полости занимает опухолевидное образование плотноэластической консистенции, интимно спаянное и прорастающее в висцеральную плевру; имеются рыхлые спайки между листками плевры, при попытке разделения которых отмечается умеренное капиллярное кровотечение. Опухоль серо-белого цвета, на разрезе напоминающая «рыбье мясо», с участками кровоизлияний. Легочная ткань не визуализируется. Сделаны мазки-отпечатки на цитологическое исследование. Фрагмент опухоли взят для гистологического и иммуногистохимического исследования. Для цитологического исследования взят красный костный мозг из трех точек: цитограмма соответствует злокачественному новообразованию с низкой дифференцировкой клеток.

При гистологическом исследовании: инфантильная фибросаркома.



Рис. 2. Спиральная компьютерная томография грудной клетки: опухоль занимает правую половину грудной клетки, средостение смещено влево

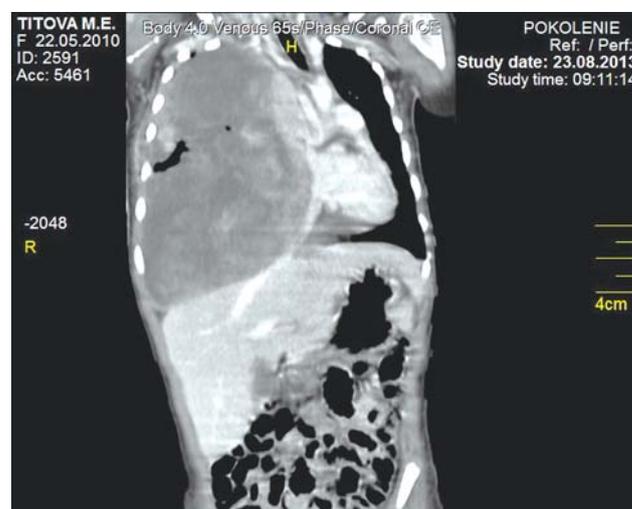


Рис. 3. Спиральная компьютерная томография грудной клетки: опухоль занимает всю правую половину грудной клетки, оттесняя средостение влево, печень книзу, легочная ткань не прослеживается

Проведена скintiграфия скелета: отмечается повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в 4-м и 5-м ребрах справа (зона оперативного вмешательства). Физиологическое повышенное накопление РФП в ростковых зонах. Заключение: очаги гиперфиксации РФП в 4-м и 5-м ребрах справа.

Ребенок заочно консультирован в НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», блоки-стекла пересмотрены, выставлен диагноз: «Пulьмональная плевробластома, II тип».

Ребенок был переведен в онкологическое отделение, где назначена полихимиотерапия IVA (вин-

кристин, Адриамицин, Циклофосфан) по протоколу лечения мягкотканых сарком, которая не имела эффекта: наступил летальный исход.

ВЫВОДЫ

ППБ является крайне редким, высокозлокачественным заболеванием, плохо поддающимся лечению, с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Тем не менее нужно помнить о существовании этого заболевания и быть настороженным в диагностике и лечении больных с напряженным пневмотораксом и затяжным течением респираторных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Barnard W.G. Embryoma of lung. *Thorax*. 1952; 7: 299–301.
- Gonullu G., Evrensel T., Kurt E., Aydin S., Bayram S., Aydin F., Yilmazbayhan D., Manavoğlu O. Pleuropulmonary blastoma in an adult patient: Report of a case. *Turkish Journal of Cancer*. 2007; 37 (4): 158–161.
- Romeo C., Impellizzeri P., Grosso M., Vitarelli E., Gentile C. Pleuropulmonary blastoma: long-term survival and literature review. *Medical and Pediatric Oncology*. 1999; 33: 372–376.
- Fung C.H., Lo J.W., Yonan T.N. Pulmonary blastoma. An ultrastructural study with a brief review of literature and discussion of pathogenesis. *Cancer*. 1977; 39: 153–163.
- Senac M.O., Wood B.P., Isaacs H., Weller M. Pulmonary blastoma: a rare childhood malignancy. *Radiology*. 1991; 179: 743–746.
- Miniati D.N., Chintagumpalac M., Langston C., Dishopet M.K., Olutoyeal O.O., Nuchtern J.G., Cass D.L. Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 41: 66–71.
- Stackhouse E., Harrison E., Ellis F. Primary mixed malignancies of lung: carcinosarcoma and blastoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969; 57: 385–399.
- Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary of childhood. *Cancer*. 1988; 62: 1516–1526.
- Orazi C., Inserra A., Schingo P., Sio L., Cutrera R., Boldrini R., Malena S. Pleuropulmonary blastoma, a distinctive neoplasm of childhood: report of three cases. *Pediatr Radiol*. 2007; 37: 337–344.
- Hashemi A., Souzani A., Souzani A., Keshavarzi S. Pleuropulmonary blastoma in children: a case report. *Iran J Cancer Prev*. 2012; 2: 105–107.
- Perdikogianni Ch., Stiakaki E., Danilatou V. Pleuropulmonary blastoma: an aggressive intrathoracic neoplasm of childhood. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2001; 18: 259–266.
- Calabria R., Srikanth M.S., Chamberlin K. Management of pulmonary blastoma in children. *Am Surg*. 1993; 59: 192–196.
- Kuzucu A., Soysal O., Yakinci C., Aydin N.E. Pleuropulmonary blastoma: report of a case presenting with spontaneous pneumothorax. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2001; 19: 229–230.
- Jimenez J.F. Pulmonary blastoma in childhood. *J Surg Oncol*. 1987; 34: 87–93.
- Priest J.R., McDermott M.B., Bathia S. Pleuropulmonary blastoma. A clinicopathological study of 50 cases. *Cancer*. 1997; 80: 147–161.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Петрикова Наталья Ивановна, врач детский хирург, детский онколог хирургического отделения Детской областной клинической больницы г. Белгорода

Адрес: 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-35-87, **e-mail:** shatilo75@yandex.ru

Ефременков Артём Михайлович, кандидат медицинских наук, врач детский хирург хирургического отделения Детской областной клинической больницы г. Белгорода

Адрес: 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-35-87, **e-mail:** efremart@yandex.ru

Игнатъев Евгений Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением Детской областной клинической больницы г. Белгорода

Адрес: 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-35-87, **e-mail:** ignatevem@mail.ru

Сниткин Николай Антонович, заведующий отделением гнойной хирургии Детской областной клинической больницы г. Белгорода

Адрес: 308036, Белгородская область, Белгород, ул. Губкина, д. 44, **тел.:** +7 (4722) 55-13-39

С.Б. Бондаренко, Н.М. Иванова, Т.А. Шароев, А.Г. Притыко

Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва, Российская Федерация

Применение порт-систем в онкологии у детей

Актуальность. В лечении больных с различной онкологической патологией важен надежный длительный безопасный венозный доступ.

Цель исследования: оценка преимуществ венозного доступа.

Пациенты и методы. В 2013 г. в нашей клинике проведена имплантация 42 центральных порт-систем детям от 5 мес до 17 лет. Всем детям планировалась длительная парентеральная терапия, химиотерапия. Для решения возникших проблем доставки цитостатиков в мировой онкологической практике были разработаны специальные имплантируемые под кожу инфузионные системы, условно названные портами, которые с успехом применяются у нас в клинике. Многие лекарственные препараты вызывают токсические эффекты в месте введения. Использование периферических вен для химиотерапии быстро приводит к серьезным осложнениям. Наиболее часто отмечают экстравазацию противоопухолевого препарата, развитие химического флебита, облитерацию просвета сосудов. В педиатрии дополнительно приходится брать во внимание негативное отношение маленьких пациентов к любым инвазивным процедурам. Все манипуляции у них необходимо выполнять под наркозом, инфекционные осложнения достаточ-

но быстро генерализуются в организме. Сегодня эти устройства обеспечивают адекватный доступ к центральным венозным сосудам, особенно при проведении полихимиотерапии в течение длительного времени (1–2 года), а также при высокодозной химиотерапии. Преимущества подкожного порта: уменьшает фатальный порою риск инфицирования; обеспечивает возможность венозного доступа в течение нескольких лет; позволяет многократно вводить химиопрепараты; все препараты вводятся безболезненно; не требуются перевязки; позволяет проводить регулярные безболезненные заборы крови из вены для анализа; психологический комфорт для пациента; после окончания инфузии и удаления иглы больной может вернуться к привычному образу жизни, без опасений принимать душ или ванну, плавать в бассейне или море. Продолжительность послеоперационного периода составляет 7 дней и обусловлена заживлением послеоперационной раны. В двух случаях отмечалось фиброзирование катетера порта вследствие отсутствия работоспособности, что потребовало его удаления.

Заключение. Полученные сведения, позволяют рекомендовать имплантируемые порт-системы для широкого использования.

Л.И. Гусев, Н.М. Иванова, Д.А. Притыко, А.В. Сухарев,
Ю.А. Нестерова, В.В. Сафонов

Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва, Российская Федерация

Лазерная терапия в детской онкологии

Актуальность. В детской онкологии лазерная терапия впервые в мире была применена в научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в середине 80-х гг. прошлого века при лечении постлучевых реакций кожи. Несколько позже низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛИ) стала применяться при лечении оральных мукозитов, воспалительных явлений носоглотки, флебитов, длительно незаживающих послеоперационных ран, пролежней. При проведении химиотерапии, оральные мукозиты у детей возникают в 50–80% случаев. При немедленном обращении достаточно 2–3 процедур лазерной

терапии, чтобы полностью снять боль, отек, местное повышение температуры.

Цель исследования. Оценить дополнительные возможности вспомогательной терапии в детской онкологии.

Пациенты и методы. В НПЦ медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы лазерная терапия в детской онкологии стала применяться с 2012 г. За период 2013 г. лазерная терапия была проведена 70 детям с онкологическими заболеваниями. Самому маленькому пациенту было 2 мес, самому старшему — 17 лет. Средний возраст детей составил 4 года. В 77% случаев лазерная

терапия проводилась по поводу орального мукозита, в 10% — по поводу вялотекущего процесса заживления послеоперационных ран, в 11% — по поводу острой респираторной вирусной инфекции, в 2% — по поводу токсического гепатита. При этом следует отметить, что в 27% случаев пациентам с оральным мукозитом и вялотекущим раневым процессом дополнительно проводилось чрескожное лазерное облучение крови (лазерная или квантовая гемотерапия). Такое добавление лазерного облучения крови обусловлено его мощным, противовоспалительным действием, что приводит к быстрому восстановлению нарушенных функций основных систем гомеостаза и способствует уси-

лению репаративных процессов в послеоперационном периоде у больных.

Результаты. Во всех случаях отмечался положительный эффект, что позволило проводить противоопухолевую терапию без длительных перерывов. Каких-либо осложнений или побочных проявлений ни в одном случае не наблюдалось.

Заключение. На сегодняшний день в России лазерная терапия впервые в мире использована в детской онкологической практике. Она применяется только в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, а с недавних пор — в НПЦ медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы.

Е.О. Зауралов, О.М. Солдатов, В.С. Верещагина

Детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

Показатели заболеваемости и смертности от онкологических новообразований у детей Республики Мордовия за 2000–2010 гг.

57

Актуальность. Непрерывный рост онкологической заболеваемости у детей (за последнее десятилетие практически на 20%) вызывает необходимость изучения региональных особенностей заболеваемости и смертности от опухолей в детском возрасте.

Цель исследования: изучить онкологическую заболеваемость и смертность у детей от 0 до 17 лет, проживающих в Республике Мордовия (РМ) за период 2000–2010 гг.

Пациенты и методы. Проведено исследование онкологической заболеваемости и смертности у детей РМ с 2000 по 2010 гг. Анализировались данные отделения онкологии Детской республиканской клинической больницы г. Саранска и Республиканского онкологического диспансера. Выявлено 307 детей с онкологическими заболеваниями. Анализ показателей заболеваемости/смертности проводили методом линейного регрессионного анализа. Для выявления статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента с использованием программы Statistica 10.

Результаты. В период с 2000 по 2010 гг. среди детского населения РМ наблюдалось повышение онкологической заболеваемости. Так, если в 2000 г. на 100 тыс. детей приходилось 10,1% заболевших, то к 2010 г. этот показатель увеличился до 25%. Среднегодовой прирост составил

5,8%, общий прирост — 82%. Средняя заболеваемость у детей РМ составила 17,35 на 100 тыс. В структуре заболеваемости I место занимали новообразования кроветворной и лимфатической ткани (7,86%), из них лейкозы — 5,27%, лимфома Ходжкина — 1,7%, неходжкинская лимфома — 0,89%; II — опухоли центральной нервной системы (2,57%); III — опухоли костей (1,17%).

Смертность от онкологических заболеваний у детей РМ также повышалась, темп прироста составил 5,9% в год. В структуре заболевших преобладали мальчики; среднегодовое соотношение мальчиков и девочек в РМ составляло 1,89:1. В сравнении с соседними регионами в РМ отмечался самый высокий уровень заболеваемости гемобластозами — 7,86, солидные опухоли чаще встречались в Пензенской области — 6,57. Среднегодовой показатель смертности в период с 2000 по 2010 г. от всех злокачественных новообразований был самым высоким в Пензенской (5,67) и Ульяновской (5,59) областях, в то время как в РМ этот показатель был самым низким по сравнению с соседними регионами — 4,16 на 100 тыс. детского населения.

Заключение. Таким образом, несмотря на высокий уровень заболеваемости опухолями у детей в РМ, отмечалась низкая смертность от злокачественных новообразований в сравнении с соседними регионами.

О.А. Капкова, И.В. Нечушкина, А.Б. Рябов, О.П. Близиуков,
В.И. Лебедев, И.В. Каминская

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Внегонадные герминогенные опухоли

Актуальность. Герминогенные опухоли — типичные новообразования детского возраста. Источник этих опухолей — первичная половая клетка. Неправильная миграция примордиальных герминогенных клеток может стать причиной появления эктопических герминогенных клеток. Персистенция в организме таких эктопических герминогенных клеток может быть одним из возможных механизмов появления внегонадных герминогенных опухолей.

Цель исследования: изучить структуру внегонадных герминогенных опухолей и результаты лечения.

Пациенты и методы. В исследование было включено 99 детей с герминогенными опухолями внегонадной локализации. Преобладали злокачественные опухоли, которые составили 87,9%. Крестцово-копчиковая область, которая является наиболее частой локализацией герминогенных опухолей, была диагностирована у 69 (69,7%) детей. Затем по частоте следовали герминогенные опухоли средостения (у 10; 10,1%) и забрюшинного пространства (у 8; 8,1%). Общая доля указанных локализаций составила 87,9%. Крайне редкие локализации (12,1%) были представлены практически единичными наблюдениями с поражением почек, влагалища, вольфова протока, передней брюшной стенки, желудка, легкого и т.д. Опухоли желточного мешка и смешанные герминогенные

опухоли наиболее часто диагностировались при поражении крестцово-копчиковой области (87%). При локализации герминогенных опухолей в средостении и забрюшинном пространстве в равной степени диагностировались незрелые тератомы и смешанные герминогенные опухоли.

Результаты. Лечение детей проводилось по единому плану. На первом этапе после цитологической верификации диагноза или при наличии повышенных уровней маркеров проводилось химиотерапевтическое лечение по схеме ВЕР. В предоперационный период дети получали от 2 до 4 курсов в зависимости от уровня опухолевых маркеров и сокращения размеров опухоли. После операции и при наличии опухолевых клеток в удаленном препарате химиотерапия продолжалась. Количество курсов определялось уровнем маркеров в процессе лечения. В настоящий момент жив 71 ребенок (81,6%) из 87 со злокачественными герминогенными опухолями внегонадной локализации. Сроки наблюдения — от 2 до 10 лет. Из 16 умерших детей 11 были с опухолями крестцово-копчиковой области, 5 — с опухолями средостения.

Заключение. Результаты лечения детей с внегонадными герминогенными опухолями определяются не только морфологическим строением опухоли, но и локализацией процесса. Наиболее худшие результаты лечения определяются в группе больных с опухолями средостения.

Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Республика Беларусь

Определение резистентности опухолей семейства саркомы Юинга по профилю маркеров ангиогенеза для ранней коррекции терапевтического плана

Актуальность. Несмотря на достижения в диагностике, хирургии, лучевой и химиотерапии, в последние десятилетия около 1/3 пациентов с локальными формами саркомы Юинга имеют неудовлетворительные результаты лечения. Прогнозирование таких пациентов с рефрактерны-

ми формами при инициальной диагностике может дать преимущества им для попытки своевременно усиления терапии.

Цель исследования. Ранее проведенные нами исследования среди спектра маркеров ангиогенеза (VEGFA, включая изоформы 121, 165, 189;

VEGFC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, HIF-1 α , TF, TFPI-1, TFPI-2, uPA, PAI-1) выявили, что только уровни экспрессии мРНК гена *TFPI 2* и соотношения VEGFA165/VEGFA189 в опухолевой ткани достоверно отличаются при локальных и метастатических формах у детей со злокачественными заболеваниями костей и мягких тканей. Таким образом, мы предположили, что данные биологические характеристики могут иметь прогностическое значение для пациентов с локальными опухолями семейства саркомы Юинга.

Пациенты и методы. Образцы опухолей от 25 пациентов с диагнозом саркомы Юинга (20 пациентов с локальными формами, 5 — с метастатическими) были исследованы на экспрессию *TFPI 2*, VEGF 165 и VEGF 189 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени перед началом терапии.

Результаты. Мы установили молекулярную комбинацию, которая может определить рефрактерность опухоли непосредственно перед началом системной терапии. При молекулярной комбинации плохого прогноза показатель 5-летней бессобытийной выживаемости для локальных форм саркомы Юинга составил 27,3%, в то время как у остальных пациентов — 88,9%. Данный тест не коррелировал с известными клиническими прогностическими маркерами (пол, возраст, объем опухоли, концентрация лактатдегидрогеназы, наличие центральной локализации и степень патоморфоза опухоли).

Заключение. Одновременно низкий уровень экспрессии гена *TFPI 2* и соотношения VEGFA 165/189 в ткани опухоли позволяет прогнозировать ранний возврат заболевания при локальных формах саркомы Юинга.

С.В. Маньковская¹, М.В. Фридман², О.В. Красько³, Ю.Е. Демидчик¹

¹ Институт физиологии, Минск, Республика Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики, Минск, Республика Беларусь

59

Частота перестроек RET/PTC1,3 в папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков при разных этиологических формах заболевания

Актуальность. Перестройки RET/PTC — одни из основных молекулярных событий папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Имеются сообщения, что они чаще встречаются в радиогенных, чем в спорадических формах карциномы.

Цель исследования. Определение частоты перестроек RET/PTC1,3 в ПРЩЖ у детей и подростков из Беларуси.

Пациенты и методы. Исследован 41 случай ПРЩЖ у пациентов в возрасте 7–18 лет. В первой группе (I) изучали 10 ятрогенных опухолей, возникших после химиолучевого лечения. Во второй (II) — 17 постчернобыльских карцином, диагностированных у лиц, облученных в 0–18 лет вследствие аварии на ЧАЭС. В третьей (III) — 14 спорадических раков, выявленных у пациентов, родившихся после техногенной катастрофы (позднее января 1987 г.). Все опухоли классифицированы согласно pTNM 7-го издания. РНК выделена из образцов опухолевой и нормальной тиреоидной ткани с помощью реагента TRIzol. Поиск перестроек RET/PTC1 и RET/PTC3 проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета Statistica 6.0.

Результаты. В I группе наблюдались 3 девочки и 7 мальчиков (средний возраст 13,1 \pm 3,2 года), во II — 9 девочек и 8 мальчиков (средний возраст 15,7 \pm 1,0 года), в III — 6 девочек и 8 мальчиков (средний возраст 13,1 \pm 2,9 года). Доминирование лиц мужского пола в I группе, скорее всего, связано с распространенностью заболевания гемобластомами среди мальчиков. Средний возраст пациентов во II группе оказался значимо выше, чем в группах I и III ($p = 0,0069$). Перестройки RET/PTC выявлены в 16 (39,0%) ПРЩЖ. В I группе обнаружено 4 (40,0%) случая, во II — 7 (41,1%), в III — 5 (35,7%). Соотношение типов перестроек в изученных когортах не различалось. Анализ клинико-морфологических характеристик RET/PTC-позитивных раков показал, что данным опухолям присуща биологическая агрессивность. В I, II и III группах экстратиреоидный рост карциномы отмечен в 100; 100 и 85,7% случаев, соответственно; метастазы в регионарных лимфоузлах шеи — в 100; 80,0 и 100%, отдаленные метастазы — в 25; 20 и 42,8%. Медиана опухолевого узла в I группе составила 10 мм, во II — 22 мм, в III — 18 мм. Преобладание RET/PTC-позитивных микрокарцином в I группе, возможно, объясняется регуляр-

ными медосмотрами пациентов, входящих в ее состав.

Заключение. Получены предварительные данные, указывающие на некоторые особенности RET/PTC-позитивных раков у пациентов

с различной этиологией заболевания. Однако ввиду малого количества изученных случаев их клиническая значимость пока еще неясна. Исследование выполнено в рамках проекта В-1910 МНТЦ.

Л.Ш. Махмудова, К.К. Абдуллаева, Й.М. Нуритдинов, Ш.А. Васихов

Республиканский онкологический научный центр, Республика Таджикистан

Меланома у детей

Актуальность. Меланома является экстремально редким заболеванием в детском возрасте. Исследования показали, что злокачественная меланома кожи в допубертатном периоде, хотя и редко, но имеет место (McWhorter, Woolner, 1954). Verdaguer и соавт. (1965) сообщили о 4 из 7 пациентов до 20-летнего возраста с меланомой хориоидеи, первым проявлением заболевания у которых был меланоз склеры. В своем исследовании Sheild's с соавт. (1991) отметили, что заболеваемость увеальной меланомой у пациентов моложе 20 лет составляет 1,1%.

По данным A.D. Singh с соавт. (1998), только 63 (0,8%) из 8000 пациентов с увеальной меланомой были в возрасте до 20 лет, из них 10 (16% от общего количества детей с меланомой и 0,12% от общего количества пациентов) — до 10-летнего возраста. Несколько авторов предположили возможность возникновения злокачественных меланом у детей из ретинального пигментного эпителия. Классификация увеальной меланомы по гистологической структуре имеет то же прогностическое значение у детей, что и у взрослых — веретенчатые меланомы протекают менее злокачественно, чем эпителиоидные (Art, 1962).

Цель исследования: определить заболеваемость меланомой любых локализаций у детей, заре-

гистрированных в РОНЦ Республики Таджикистан за период с 1983 по 2013 г.

Пациенты и методы. Ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни детей с меланомой, зарегистрированных в РОНЦ РТ с 1983 по 2013 г.

Результаты. За 30-летний период наблюдения в РОНЦ РТ зарегистрирован 1 случай меланомы кожи обоих плеч и спины, развившейся на фоне врожденного гигантского пигментного невуса, у ребенка 12 лет и три случая внутриглазной меланомы у детей в возрасте 8 мес, 8 лет и 1 года 2 мес. В последнем случае процесс был двусторонним. Два случая внутриглазной меланомы из трех имели типичные клинические симптомы хориоидальной меланомы, однако правильный клинический диагноз до операции не был поставлен из-за малого возраста пациентов.

Заключение. В литературе описано всего несколько случаев увеальной меланомы у детей моложе 10 лет, еще реже описаны случаи врожденной увеальной меланомы. Случай двусторонней увеальной меланомы у ребенка 1 года 2 мес, несомненно, можно отнести к врожденному варианту внутриглазной меланомы. Все три случая внутриглазной увеальной меланомы будут описаны в связи с экстремальной редкостью данного заболевания у детей допубертатного периода.

Л.Ш. Махмудова, Н.Р. Хайталиева

Республиканский онкологический научный центр,
Душанбе, Республика Таджикистан

Ретинобластома в Таджикистане

Актуальность. Ретинобластома (РБ) — единственная злокачественная опухоль сетчатки, встречающаяся у одного из 14 000–34 000 новорожденных. Выявляемость всех случаев ретинобластомы даже в хорошо развитых странах с четко налаженной регистрацией остается недостоверной и сомнительной (С.В. Саакян, 2005). Важной проблемой в мире является ранняя диагностика опухоли у новорожденных.

Цель исследования: определить частоту и удельный вес РБ среди других злокачественных опухолей, зарегистрированных в ОНЦ РТ за период с 2007 по 2013 г. у детей, а также изучить частоту отдельных клинических признаков и причины поздней диагностики РБ в Республике Таджикистан.

Пациенты и методы. Ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни детей с РБ.

Результаты. С 2007 по 2013 г. в РОНЦ зарегистрировано 87 случаев заболевания РБ, из них 21 — двусторонняя РБ. В структуре злокачественных новообразований среди детей РБ составила 4,9% и заняла третье место после лимфосарком и лимфомы Ходжкина. За последние 20 лет частота встречаемости РБ увеличилась в 1,2 раза. Наиболее частыми симптомами, обращающими на себя внимание родителей, являлись лейкокория (51,7%) и страбизм (28,7%); значительно реже (19,5%) — псевдовоспалительные изменения. Частота поражения правого глазного яблока при молатеральной РБ составила 27 (40,9%), левого глаза — 39 (59,1%). У 63,2% детей с РБ первые признаки опухоли появились в

первые два года жизни. Появление заболевания в возрасте старше 5 лет в нашем исследовании не обнаружено. 12 детей с РБ оказались от близкородственного брака (13,8%); 38,4% впервые обратились на Т3–Т4-стадиях заболевания. Родители 31 больного отказались от лечения.

Заключение. Причинами поздней диагностики продолжают оставаться следующие факторы: отсутствие онкологической настороженности среди детских офтальмологов, отсутствие профилактических осмотров у детей до 3 мес, скрытое течение заболевания (61% случаев), позднее обращение (19%), длительное обследование (5%), врачебные ошибки (15%).

В.С. Немировченко, А.В. Попа

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Эпигенетическая терапия в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами

61

Актуальность. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой одну из распространенных групп опухолей в детском и подростковом возрасте. Эпигенетические аномалии, в отличие от генетических мутаций, потенциально обратимы и могут быть восстановлены, что делает данное направление терапии достаточно перспективным.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с ОМЛ, получавших химиотерапевтическое лечение согласно протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2002, с результатами, полученными при включении в протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007 эпигенетической терапии (вальпроевая и полностью транс-ретиноевая кислоты).

Пациенты и методы. В исследование был включен 121 ребенок с подтвержденным диагнозом ОМЛ: из них 51 (42,1%) получил лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2002, 70 (57,9%) — по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007. Наблюдаемые дети были в возрасте от 2,5 мес до 17 лет.

Результаты. Сочетание эпигенетического лечения с химиотерапией позволило в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2007 увеличить количество ремиссий до 91,4% против 84,3 в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2002 ($p = 0,3$). Благодаря включению эпигенетических препаратов в лечение больных группы высокого риска число ремиссий составило 91,4% (протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007) против 69,2% (протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2002; $p = 0,05$). В протоколе

НИИ ДОГ ОМЛ 2007 достигнута 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — $56,1 \pm 7,0\%$; 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — $51,7 \pm 7,0\%$; общая выживаемость (ОВ) — $54,7 \pm 6,1\%$ против $43,6 \pm 7,2$ ($p = 0,09$), $39,2 \pm 7,0$ ($p = 0,75$) и $47,4 \pm 7,0\%$ ($p = 0,39$) в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2002, соответственно. Среди детей младше 1 года в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2007 5-летняя БРВ составила $91,7 \pm 8,1\%$, БСВ — $81,8 \pm 11,2\%$, ОВ — $83,9 \pm 10,4\%$ против $25,0 \pm 21,3$ ($p = 0,002$), $25,0 \pm 22,4$ ($p = 0,015$) и $25,0 \pm 22,0\%$ ($p = 0,01$) в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2002, соответственно. Отмечена тенденция к увеличению безрецидивной и бессобытийной 5-летней выживаемости детей, включенных в стандартную группу риска: в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2007 $71,3 \pm 14,1\%$ против $69,2 \pm 12,7$ в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2002 ($p = 0,68$) и ОВ — $90,0 \pm 9,8$ против $75,5 \pm 12,3\%$ ($p = 0,29$), соответственно. В группе высокого риска благодаря сочетанию химио- и эпигенетической терапии (протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007) БРВ составила $53,4 \pm 10,1\%$, БСВ — $45,0 \pm 9,8\%$, ОВ — $45,1 \pm 10,7\%$ против $30,8 \pm 10,9$ ($p = 0,04$), $23,1 \pm 12,7$ ($p = 0,2$) и $30,8 \pm 13,9\%$ ($p = 0,16$) в протоколе НИИ ДОГ ОМЛ 2002, соответственно.

Заключение. Применение препаратов, индуцирующих ремиссии путем воздействия на активность генов и снижающих уровни гиперметилирования ДНК, позволяет увеличить количество ремиссий и 5-летнюю безрецидивную, бессобытийную и общую выживаемость детей с ОМЛ.

И.В. Нечушкина, О.П. Близнюков, О.А. Капкова, М.М. Евстафиева,
Ю.В. Синягина, Е.И. Бойченко

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического
научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Опухолевые поражения яичников у девочек

Актуальность. Опухолевые поражения половых органов у детей значительно отличаются по своему морфологическому строению от таковых у взрослых, а следовательно, и лечение должно отличаться от ведения взрослых пациентов с опухолями яичников.

Цель исследования: изучить морфологическую структуру опухолей яичников у детей.

Пациенты и методы. Изучение морфологического строения опухолевых поражений яичников у 448 пациенток в возрасте до 15 лет показывает резкое преобладание опухолей герминогенной природы (65,18%) и опухолей стромы и полового тяжа (21,65%). Средний возраст детей с опухолями яичников составил $10,075 \pm 0,58$ года. Наибольшая часть детей (35,10%) была в возрасте от 10 до 13 лет, 27,02% — в возрасте от 7 до 10 лет, 16,86% — старше 13 лет.

Результаты. Из 294 девочек с герминогенными опухолями яичников доброкачественный характер носил у 44 (14,96%). Анализ структуры злокачественных герминогенных опухолей показывает преобладание опухолей одной морфологической структуры (169; 57,49%); в 2 раза реже (81; 27,55%) встречаются смешанные герминогенные опухоли. У 97 детей в нашем исследовании установлено наличие опухолей стромы и полового тяжа. Анализ структуры поражений

опухолями стромы и полового тяжа показывает преобладание ювенильной гранулезоклеточной опухоли (у 45; 46,44%), андробластомы (у 13; 13,39%) и неклассифицируемых опухолей стромы и полового тяжа (у 11; 11,32%). Злокачественные поражения отмечены в 21 (21,64%) случае. Доля злокачественных поражений среди гранулезоклеточных опухолей и андробластом примерно одинакова — 25,495 и 23,08%, соответственно. Неклассифицируемые опухоли стромы и полового тяжа в 45,45% были злокачественными. Гонадобластома значительно реже встречается в детском возрасте, чем герминогенные опухоли и опухоли стромы и полового тяжа (4,24%). Гонадобластома — опухоль, которая наиболее часто диагностируется в детском и подростковом возрасте и сочетается с пороками половой дифференцировки, которые требуют расширения объемов оперативного вмешательства при наличии Y-хромосомы.

Заключение. Лечение детей с опухолями гонад определяется морфологическим строением патологии, так как большинство герминогенных опухолей у детей злокачественные, а опухоли стромы и полового тяжа — доброкачественные. При планировании лечения необходимо учитывать возможность наличия пороков половой дифференцировки.

Нечушкина И.В., О.А. Капкова, А.И. Карселадзе, Ю.В. Синягина,
Е.И. Бойченко, И.В. Каминская

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического
научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Особенности клинического течения герминогенных опухолей яичников у девочек

Актуальность. Герминогенные опухоли — типичные новообразования детского возраста. Эти опухоли чрезвычайно разнообразны по своему морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу.

Цель исследования. Изучение частоты различных герминогенных опухолей у детей и особенностей их клинического течения.

Пациенты и методы. Анализ структуры злокачественных герминогенных опухолей, проведенный у 294 пациенток, показывает преобладание опухолей одной морфологической структуры (57,49%). Нами проанализирована частота выявления различных герминогенных опухолей в составе смешанных опухолей яичника. Опухоль желточного мешка присутствует в составе сложных герминогенных

опухолей у 67,90% больных, а дисгерминома — только у 34,57% пациенток. Возрастает частота эмбриональной карциномы — с 5,32 до 38,27%, хориокарциномы — с 2,36 до 14,81%. Полиэмбриома (17,28%) встретилась в нашем исследовании только в составе смешанных герминогенных опухолей. Обращает на себя внимание большая доля тератодных опухолей (зрелая и незрелая тератома) в составе смешанных герминогенных опухолей (80,25%).

Результаты. К сожалению, до сих пор высок процент детей, которым диагноз злокачественной опухоли яичника ставится после экстренного оперативного вмешательства. Наличие острого болевого синдрома обусловило проведение экстренных операций у 33,60% больных с герминогенными опухолями яичников. Опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома и хориокарцинома в 46,43–77,78% случаев сопровождают

ся осложнениями, приводящими к экстренному оперативному вмешательству. Причинами острого болевого синдрома являлись перекут ножки опухоли яичника и/или разрыв капсулы опухоли. Перекут ножки опухоли яичника наиболее часто происходит у больных с дисгерминомой и незрелой тератомой и значительно реже сопровождается разрывом капсулы опухоли. У больных с опухолью желточного мешка, эмбриональной карциномой, хориокарциномой или смешанной герминогенной опухолью яичника разрыв капсулы опухоли может происходить без предварительного перекута ножки опухоли яичника.

Заключение. У каждого четвертого ребенка диагноз опухолевого поражения яичников ставится после разрыва капсулы опухоли. Опухоль желточного мешка и эмбриональная карцинома наиболее часто сопровождаются разрывом капсулы опухоли.

И.В. Нечушкина, М.И. Нечушкин, Ю.В. Синягина

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

63

Лечение детей с опухолевыми поражениями влагалища и шейки матки

Актуальность. Опухолевые поражения шейки матки и влагалища значительно реже встречаются у детей по сравнению с опухолевыми поражениями яичников (17,68%), поэтому нет достаточного опыта в ведении больных с указанной патологией.

Цель исследования: провести анализ структуры опухолевых поражений влагалища и шейки матки и особенностей лечения в зависимости от локализации процесса и морфологического строения опухоли.

Пациенты и методы. Проведено обследование и лечение 85 детей. Злокачественные опухоли влагалища и шейки матки в 82,35% случаев представлены эмбриональной рабдомиосаркомой, в 15,30% — герминогенными опухолями (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак), в 2,35% — злокачественными эпителиальными опухолями. Осмотры показали, что у 46,81% детей опухоль во влагалище охватывала более полуокружности влагалища, у 36,17% — поражала более 2/3 длины влагалища, то есть опухоль имела инфильтративный характер роста. Установлено, что рабдомиосаркома половых органов у большинства девочек носила локализованный характер.

Результаты. После биопсии дети с герминогенными опухолями получали лечение по схеме ВЕР под контролем динамики опухолевых маркеров с хорошим эффектом. После проведения

биопсии и получения результатов гистологического лечения дети с рабдомиосаркомой половых органов получали от 2 до 4 курсов химиотерапии по схеме VAC для сокращения размеров экзофитной части опухоли, которая затем удалялась. При поражении шейки матки выполнялась экстирпация матки с маточными трубами и верхней третью влагалища. Затем больные с рабдомиосаркомой получали брахитерапию и одномоментно химиотерапию. Суммарная доза лучевой терапии составила 50 Гр. Общее количество курсов — 8–10: при I стадии живы 86,96% больных; результаты хуже при увеличении размеров опухоли. Следует подчеркнуть, что у 35% детей, получивших внутриволостное облучение по поводу опухоли влагалища, наступило менархе в возрасте от 12 лет 8 мес до 13 лет 6 мес. Другие дети по возрасту приближаются к пубертатному периоду. Развитие вторичных половых признаков у них соответствует возрасту. Одна из пациенток, получившая лечение по поводу рабдомиосаркомы влагалища, родила девочку. Беременность протекала без осложнений. Роды путем кесарева сечения.

Заключение. Применение внутриволостного облучения позволяет получить не только хорошие результаты лечения, но и сохранить возможность правильного развития вторичных половых признаков.

Нечушкина И.В., В.М. Козлова, О.А. Капкова, Л.В. Валентей,
Е.И. Бойченко, В.И. Лебедев

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического
научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Сочетание пороков половой дифференцировки и опухолей гонад у детей

Актуальность. Генетические изменения в первичных половых клетках ведут не только к развитию пороков половой дифференцировки, но и к опухолевой трансформации пораженных гонад. Риск малигнизации такой гонады чрезвычайно высок (33–35%). Единый эмбриогенез половой гонады через стадию индифферентной гонады объясняет причину развития опухолей, одинаковых по морфологическому строению, как у мальчиков, так и у девочек.

Цель исследования: изучить взаимосвязь пороков развития и различных по морфологическому строению опухолей гонад.

Пациенты и методы. В исследование включены больные, имеющие фенотипические признаки женского, а генетические — мужского пола. В процессе обследования детей с опухолями половых органов установлено наличие пороков развития у 34 (7,85%) пациентов с опухолями яичников. Как правило, гонада расположена в брюшной полости, в кариотипе присутствует Y-хромосома или ее части. Нами установлено, что наличие гонадобластомы в опухоли сопровождается пороками развития в 68,42% случаев. У 16,65% больных с дисгерминомой яичников

также выявлены пороки развития. Опухоли желточного мешка и смешанные герминогенные опухоли в 7,14–9,87% случаев сочетаются с пороками развития.

Результаты. Гонадобластома и герминогенные опухоли яичников — основная группа опухолей, сочетающихся с пороками половой дифференцировки. Наиболее частым пороком развития, диагностированным у больных с опухолями яичников, является дисгенезия гонад: у 26 (76,47%) пациентов в нашем исследовании. Генетическое обследование данной группы детей показало, что основной патологией, выявляемой у детей, является синдром Сваера (69,57%), значительно реже определяется дисгенезия гонад с кариотипом 46 XX (30,43%); у 2 из них диагностирован синдром Ульриха–Нунан. Определение уровня гормонов имеет большое диагностическое значение для подтверждения диагноза дисгенезии гонад.

Заключение. При обследовании детей с опухолями яичников необходимы консультация генетика, как правило, с определением пола ребенка, а также определение уровня гормонов для подтверждения нарушения функции гонад.

М.Ю. Рыков

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического
научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Профилактика и лечение катетерассоциированных инфекций у детей с онкологическими заболеваниями

Актуальность. Катетерассоциированные инфекции и тромбозы катетеров — частые осложнения у детей, для лечения которых требуется длительный сосудистый доступ. Такие осложнения нарушают протоколы лечения и его эффективность.

Цель исследования. Снижение количества инфекционных и тромботических осложнений у детей с центральными венозными системами.

Пациенты и методы. С 2010 по 2013 г. нами наблюдались 298 больных с различными онкологическими заболеваниями в возрасте от 3 мес до 17 лет: у 142 (47,9%) были имплантированы венозные порт-системы, у 156 (52,0%) — подключичные катетеры. Оценивались следующие критерии: местные проявления инфекции, катетерассоциированные инфекции и тромбозы катетеров.

Результаты. У больных, которым были имплантированы венозные порты, инфицирование перипортальных тканей было отмечено в 2 случаях (1,57%), тромбозы катетеров порта — в 6 (4,7%). Эти осложнения объясняются нарушением правил эксплуатации систем. Развития катетерассоциированных инфекций отмечено не было. У 115 (83,3%) больных с подключичными катетерами отмечено инфицирование места пункции, что проявлялось гиперемией, отеком, болезненностью при пальпации, у 3 (2,17%) — истечением гноя из пункционной раны, у 56 (48,6%) указанные симптомы возникали в первую неделю после установки. Развитие катетерассоциированных инфекций кровотока отмечено в 15 слу-

чаях (10,8%), тромбоз подключичных катетеров — в 54 (39,1%). При тромбировании систем в них вводили 3 мл урокиназы 25 000 МЕ с экспозицией 15 мин. Тромбозы подключичных катетеров в 22 случаях (40,7%) потребовали их замены. В качестве растворов для закрытия систем применялись раствор гепарина или препарат, содержащий тауролидин. При использовании последнего развития катетерассоциированных инфекций не отмечено.

Заключение. Частота развития осложнений выше у больных с подключичными катетерами, их лечение часто требует замены катетера, что травматично и требует применения общей анестезии.

М.Ю. Рыков, А.З. Дзампаев

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Профилактика инфекционных осложнений у детей с саркомами костей после эндопротезирования конечностей

65

Актуальность. Осложнения инфекционного характера после проведения комбинированного лечения детей с костными саркомами являются серьезнейшей проблемой, сводящей к нулю все усилия по возможностям органосохраняющих хирургических вмешательств.

Цель исследования. Лечение детей с костными саркомами предусматривает большое количество курсов химиотерапии. Первая задача — создание безопасного и комфортного венозного доступа с минимальным риском инфекционных и тромботических осложнений.

Пациенты и методы. С 2008 по 2013 г. мы наблюдали 175 детей с костными саркомами конечностей в возрасте от 3 до 17 лет. Из них органосохраняющие операции (эндопротезирование конечностей) были выполнены 167 (95,4%): в 2008 г. — 24 пациентам, в 2009 — 34, в 2010 — 28, в 2011 — 44, в 2012 — 37. Наименьший возраст пациентов, которым была выполнена операция по эндопротезированию составил 3,5 года при операции на коленном суставе, 4 года — при операции на плечевом суставе. Венозные порты применяются нами с 2010 г. и были имплантированы 80 (45,2%) больным с костными саркомами конечностей: в 2010 г. — 5 (17,8%) пациентам, в 2011 — 39 (88,6%), в 2012 — 36 (97,2%). Подключичные катетеры были установлены 96 (54,8%) пациентам.

Результаты. Инфекционные осложнения развились у 18 больных с эндопротезами конечностей (10,8%). Количество инфицирований эндопротезов составило 3 (12,5%) в 2008 г., 5 (14,7%) — в 2009, 3 (10,7%) — в 2010, 4 (9,0%) — в 2011, 3 (8,1%) — в 2012. Двухэтапное реэндопротезирование было выполнено у 11 (61,1%) пациентов, консервативное лечение (антибактериальная терапия) позволило сохранить эндопротезы у 7 пациентов (38,8%). При этом ранние, развившиеся в сроки до 3 мес с момента операции, инфекционные осложнения отмечались у 64,3% пациентов, отсроченные (в сроки от 3 мес до 2 лет) — у 24,1%, поздние — (в сроки свыше 2 лет) — у 11,6%. Катетерассоциированные инфекции развились у 28 (29,1%) больных с подключичными катетерами, тогда как у больных с имплантированными венозными портами таковых не зафиксировано.

Заключение. Применение имплантируемых венозных порт-систем у детей с костными опухолями позволило снизить инфекционные осложнения после эндопротезирования конечностей и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, их применение значительно дешевле по сравнению с использованием подключичных катетеров, учитывая стоимость лечения осложнений.

М.Ю. Рыков, О.А. Кириллова, А.З. Дзампаев

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Катетеризация центральных вен у больных с опухолью Аскина

Актуальность. Лечение опухоли Аскина у детей (PNET торакопульмональной зоны) предполагает на первом этапе проведение не менее 5 курсов химиотерапии, что требует катетеризации центральной вены уже в первые часы после постановки диагноза. При этом анатомия органов грудной полости часто изменена из-за распространенности опухолевого процесса, что делает пункцию подключичной вены еще более опасной. Имплантация венозного порта часто невозможна из-за противопоказаний для проведения общей анестезии. Оптимальный выбор — катетеризация внутренней яремной вены на стороне поражения, что проще и безопаснее катетеризации бедренной вены.

Цель исследования: оценить возможности сокращения сроков до начала проведения неоадьювантной терапии.

Пациенты и методы. С 2010 по 2013 г. мы наблюдали 15 пациентов с опухолью Аскина в возрасте от 6 до 17 лет. У 7 из них опухолевый процесс вызывал смещение органов средостения, прорастал купол диафрагмы, оттеснял и сдавливал подключичные артерию и вену. Этим больным была выполнена катетеризация внутренней яремной вены на стороне поражения после ее предварительной разметки с помощью ультразву-

ка. В качестве раствора для закрытия катетеров в промежутках между их использованием нами применялся препарат, содержащий тауролидин, препятствующий образованию биопленки на внутренней поверхности катетера.

Результаты. После проведения 2 курсов химиотерапии была достигнута значительная регрессия процесса и стабилизация состояния, позволившая обеспечить этих больных длительным сосудистым доступом. Случаев гемопневмоторакса, травмы прилежащей общей сонной артерии и других анатомических структур, катетерассоциированных инфекций отмечено не было. У 3 больных развился тромбоз катетера, который был успешно разрешен введением в него 3 мл урокиназы с экспозицией 15 мин.

Заключение. Катетеризация внутренней яремной вены у больных с противопоказаниями для имплантации подкожных венозных портов и высоким риском развития осложнений при попытке катетеризации подключичной вены позволяет в кратчайшие сроки начать проведение неоадьювантной химиотерапии. Применение тауролидина в промежутках между использованием катетера позволяет избежать инфекционных осложнений. Однако наличие внешнего центрального венозного катетера требует постоянного пребывания детей в стационаре.

С.С. Салиева, Б.М. Жумадуллаев, Р.З. Боранбаева, Б.А. Байзакова,
Г.А. Нуржанова, Н.А. Асламбекова, К.С. Бертаева, Е.С. Сарсекбаев,
С.Ш. Саргелов, М.А. Енsepбаев, А.С. Ахметкалиева, Б.К. Куанова,
А.К. Сыдыкбекова, А.Б. Ибраимова, М.С. Султанкул, М.А. Нурсулейменова,
Ж.Б. Елеубаева, М.Г. Буленбаева

Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан

Непосредственные результаты лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков с применением протокола EuroNET-PHL

Актуальность. Ежегодно в Республике Казахстан регистрируется 15–20 новых случаев лимфомы Ходжкина у детей и подростков в возрасте до 18 лет, что составляет около 5% всех злокачественных новообразований детского и подросткового возраста.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения лимфомы Ходжкина у детей с внедрением и применением программы терапии по протоколу EuroNET-Pediatric Hodgkin's Lymphoma.

Пациенты и методы. В исследование включены 13 новых случаев лимфомы Ходжкина у детей в возрасте до 18 лет, которым проведены комплексные обследования, включающие ультразвуковое исследование, компьютерную / магнитно-резонансную томографию (по требованию позитронно-эмиссионную компьютерную томографию), а также лабораторные исследования с февраля 2013 по апрель 2014 г. Медиана возраста — 9,1 года; мальчиков было 7, девочек — 6. В 100% случаев верификация диагноза определена путем гистологического и иммуногистохимического исследования. По морфологическим вариантам у 3 детей (23,1%) определен лимфоцитопреобладающий, у 3 (23,1%) — смешанно-клеточный, у 7 (53,8%) — вариант нодулярного склероза. По стадийности заболевания: I стадия — у 1 (7,7%), II стадия — у 2 (15,4%), III стадия — у 9 (69,2%), IV стадия — у 1 (7,7%). Наличие Б-симптоматики — в 50%, б-симптомати-

ки — в 53,8%. Согласно протоколу, лечение получали по ТГ-1 1 пациент, по ТГ-2 — 6, по ТГ-3 — 6. Из 13 новых случаев 9 детей (69,2%) завершили программную терапию, 3 (23,07%) продолжают лечение, 1 пациент (7,7%) выбыл из протокола в связи с отказом родителей от продолжения терапии после достижения регрессии опухолевого процесса.

Результаты. Из 9 человек, завершивших лечение, непосредственный результат терапии в виде полной регрессии процесса достигнут в 100% случаев со сроками наблюдения от 1 года. Трое детей продолжают лечение с частичной регрессией очагов поражения.

Заключение. Внедрение протокола терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков EuroNET-PHL и проведение лечения по терапевтическим группам улучшает непосредственные и будет способствовать улучшению отдаленных результатов терапии.

В.Б. Силков

Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация

67

Хирургический этап в лечении метастатического поражения легких у детей

Актуальность. Метастазирование злокачественных опухолей является одной из важных проблем клинической онкологии. Целесообразность активной хирургической тактики при метастазах в легких остается предметом дискуссии.

Цель исследования. Определить место хирургического метода как компонента комбинированного и комплексного лечения метастатического поражения легких у детей.

Пациенты и методы. В отделении детской онкологии СПб ГБУЗ «ГКБ № 31» за период с 1991 по 2013 г. оперированы 38 больных с метастазами в легких опухолей различных локализаций. Возраст пациентов составил от 1,5 до 18 лет. Всего было проведено 76 метастазэктомий. Все больные, у которых была проведена метастазэктомия, получили интенсивную полихимиотерапию. У пациентов, у которых метастазы были обнаружены при первичной диагностике, их размер и количество не влияли на объем и вид оперативного вмешательства в основном очаге. У всех пациентов было выполнено оперативное вмешательство по удалению первичной опухоли. У 12 пациентов потребовалось выполнить повторные операции по удалению внутрилегочных очагов.

Результаты. У 26 (68,4%) пациентов метастазы были выявлены при первичной диаг-

ностике, у 2 (7%) — в процессе лечения, у 10 (26,3%) — по окончании лечебной программы в сроки от 1 до 18 мес. Размеры депозитов по данным мультиспиральной компьютерной томографии составили от 1 мм до 2 см. При хирургическом лечении метастазов в легких предпочтение отдавали щадящим оперативным вмешательствам. Осложнений в послеоперационном периоде при проведении данных видов оперативных вмешательств не отмечалось. В 12 случаях потребовалось выполнить повторные операции в связи с появлением новых внутрилегочных очагов. У 13 пациентов в сроки от 4 до 12 мес после метастазэктомии отмечено прогрессирование опухолевого процесса. В настоящее время живы 25 пациентов после проведения метастазэктомии без признаков рецидива при сроках наблюдения от 1 года до 14 лет.

Заключение. Предоперационная компьютерная томография не всегда может точно определить количество депозитов в легких, поэтому необходима тщательная пальпация ткани легкого. Показаниями для повторных вмешательств являются ограниченность поражения легких, отсутствие местного рецидива опухоли, а также отдаленных метастазов в другие органы.

А.В. Сухарев, К.Ф. Савлаев, Т.А. Шароев, Н.М. Иванова,
С.Б. Бондаренко, Р.М. Каюмов

Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва, Российская Федерация

Опыт имплантации подкожных центральных венозных портов у младенцев

Актуальность. Имплантация подкожных венозных портов позволяет улучшить качество проведения противоопухолевой терапии у детей. У младенцев для проведения полихимиотерапии, инфузионной, сопроводительной и корригирующей терапии, лабораторного мониторинга, обследования с внутривенным введением контрастных веществ применяются центральные венозные катетеры.

Цель исследования. Демонстрация нашего опыта имплантации подкожных центральных венозных портов детям первого года жизни, больным солидными злокачественными опухолями.

Пациенты и методы. В ГБУЗ «НПЦ медпомощи детям ДЗ» г. Москвы в течение последних 2 лет произведена имплантация подкожных центральных венозных портов 5 младенцам, больным солидными злокачественными опухолями.

Результаты. У 2 детей выявлена моноклатеральная нефробластома, у 2 — монокулярная ретинобластома, у 1 — забрюшинная нейробластома. Возраст пациентов составил от 4,5 до 12 мес. В стандартное предоперационное обследование обязательно включалось дуплексное сканирование сосудов шеи с оценкой диаметра яремных вен. Хирургическое вмешательство проводилось под наркозом по методике, применя-

емой нами у детей более старшего возраста. Основные этапы: обеспечение доступа к правой яремной вене между ножками кивательной мышцы, далее пункция внутренней яремной вены с катетеризацией по Seldinger, до входа в правое предсердие (выбор размера катетера определялся диаметром внутренней яремной вены), затем формирование подкожного кармана в правой подключичной области, куда имплантировался порт после подсоединения его к катетеру. Адекватность и глубина постановки сосудистого катетера оценивались интраоперационно рентгенологически при помощи электронно-оптического преобразователя. Длительность операций составила 40–60 мин, кровопотеря — 30–50 мл. Осложнений не отмечалось. В ближайшие часы после операций было возможным проведение полихимиотерапии и/или инфузионной, сопроводительной и корригирующей терапии, лабораторного мониторинга, обследования с внутривенным введением контрастных веществ.

Заключение. Использование подкожных центральных венозных портов у младенцев, больных солидными злокачественными опухолями, — современная альтернатива центральному венозному катетеру, позволяющая улучшить качество проведения противоопухолевой терапии.

М.В. Фридман¹, С.В. Маньковская², О.В. Красько³, Ю.Е. Демидчик¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

² Институт физиологии, Минск, Республика Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики, Минск, Республика Беларусь

Характеристики постчернобыльской папиллярной тиреоидной карциномы у детей и подростков в зависимости от продолжительности латентного периода

Актуальность. Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПКЩЖ) у детей и подростков остается актуальной медицинской проблемой и привлекает внимание исследователей, прежде всего в связи с высокой заболеваемостью после аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Цель исследования: провести сравнительный клинко-морфологический анализ особенностей постчернобыльской (техногенной) ПКЩЖ в зависимости от срока, прошедшего с момента облучения.

Пациенты и методы. Пересмотрены готовые микропрепараты и изучены истории болезней 936

детей и подростков, оперированных в 1986–2005 гг. Все наблюдения разделили в зависимости от продолжительности латентного периода на три группы: 1990–1995 гг. — 319 пациентов, 1996–2001 гг. — 499, 2002–2005 гг. — 118. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. С учетом длительности латентного периода (4–9, 10–15, 16–18 лет) отчетливо проявились тренды со значимым увеличением количества регистрируемых случаев у девочек, причем соотношение полов составило 1,5:1; 1,8:1 и 2,7:1, соответственно ($p < 0,001$). Также отмечен рост числа пациентов с опухолью, ограниченной щитовидной железой (34,5; 40,3 и 58,0% в соответствующих периодах, $p = 0,0003$); практически не было случаев с отдаленным распространением карциномы (доля больных с поражением легких уменьшилась с 14,1 и 11,0 до 2,5%, соответственно 3 возрастным группам детей; $p = 0,0006$). В то же время в третьем латентном периоде у большего числа детей и подростков обнаруживались многофокусные поражения (у 2,8; 7,6 и

11,0%, соответственно; $p = 0,0014$), и сами узлы чаще росли экспансивно (3,5; 12,4 и 16,9% в соответствующих периодах, $p < 0,0001$). Среди морфологических особенностей ПКЩЖ, зарегистрированных в отдаленном периоде, также обнаружены статистически значимые специфики: солидный вариант, как и присутствие солидного компонента в архитектонике, встречались реже ($p < 0,0001$); снизилось число наблюдений с инвазией лимфатических ($p < 0,0001$) и/или кровеносных сосудов ($p = 0,0703$), с распространенным внутриопухолевым склероглиозом ($p = 0,0015$) и интратиреоидной лимфогенной диссеминацией псаммомными тельцами ($p < 0,0001$).

Заключение. По мере увеличения срока, прошедшего с момента контакта с ионизирующим облучением, клиническое течение тиреоидной карциномы становится более благоприятным: местно-агрессивные свойства опухоли уменьшаются, и снижается частота органного метастазирования. Исследование выполнено в рамках проекта В-1910 МНТЦ.

Н.Р. Хайталиева, З.А. Мадаминова, М.Н. Умарова, М.Н. Рахматов

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения, Душанбе, Республика Таджикистан

Лимфома Ходжкина у детей в Таджикистане

Актуальность. В последнее время у детей отмечается рост онкологической заболеваемости, а именно лимфомы Ходжкина (ЛХ). В связи с отсутствием онкологической настороженности у врачей первичного звена, поздней обращаемостью родителей за медицинской помощью, участились случаи поздней диагностики ЛХ. Вместе с тем своевременная диагностика ЛХ повышает эффективность проведения противоопухолевой терапии и дает шанс ребенку на полное выздоровление. Благодаря внедрению международных протоколов лечения выживаемость детей в возрасте до 18 лет достигла в настоящее время 95%.

Цель исследования: изучить результаты лечения ЛХ у детей за 2009–2013 гг., состоящих на учете в ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ.

Пациенты и методы. За последние 5 лет (2009–2013) в детском отделении РОНЦ наблюдалось 80 больных ЛХ, из которых 51 мальчик (62,4%) и 29 девочек (37,6%). Распределение по возрасту было следующим: 2–4 года — 4 пациента, 4–6 лет — 5, 7–10 лет — 29, 11–15 лет — 42. Первыми симптомами, вынудившими родителей обратиться за медицинской помощью, были увеличение лимфоузлов различных групп (54 больных). В 50% случаев у пациентов имелись симптомы интоксикации. У 14 больных отмечалось увеличение лимфоузлов

средостения и увеличение селезенки, у 12 — асцит. Морфологическая структура: смешанно-клеточный вариант — у 30 (37,5%) больных, лимфоидное преобладание — у 19 (23,7%), лимфоидное истощение — у 14 (17,5%), нодулярный склероз — у 9 (11,3%); 8 (10%) больных отказались от биопсии. В процессе обследования обнаружено, что 35 больных (43,7%) поступили со II, 17 (21,3%) — с III, 10% — с IV стадией заболевания.

Результаты. Из общего количества пациентов 20% отказались от предложенного лечения, из них 10% — от биопсии, 10% — от химиотерапии; 5% больных (терминальная стадия) направлены на симптоматическое лечение по месту жительства. 83% больных получили комплексное лечение, включающее химиолучевую терапию, из них 17 (21,3%) — по схеме ABVD, 41 (51,2%) — по схеме ACOP, 2 (2,5%) — по схеме BEACOPP. В настоящий момент на диспансерном учете находятся 43 пациента в состоянии ремиссии (16 девочек и 27 мальчиков). Судьба остальных больных неизвестна.

Заключение. Эффективность лечения ЛХ зависит от ранней диагностики и своевременно начатого комплексного лечения. При наличии ранних симптомов заболевания (лимфаденит, симптомы интоксикации) необходима консультация онколога.

VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

С 16 по 18 сентября 2014 г. в Казани, прошел VIII Съезд онкологов и радиологов, собравший более 2500 специалистов-онкологов РФ, стран Содружества Независимых Государств и евразийского региона.

Съезд открыли премьер-министр РТ И.Ш. Халиков, заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации Т.В. Яковлева, министр здравоохранения РТ А.Ю. Вафин, главный онколог МЗ РФ, директор ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» академик РАН М.И. Давыдов. Проведение такого события — назревшая необходимость, связанная с обсуждением современных методов лечения онкологических заболеваний и решением тех проблем, которые объединяют Россию, страны СНГ и Евразии. Обмен мнениями и опытом, сообщения о новых технологиях и методах диагностики и лечения — пусковой элемент развития онкологической науки.

В рамках Съезда 17 сентября на однодневной конференции по проблемам Детской онкологии, состоящей из двух секций — Диагностика и лечение больных солидными опухолями (председатели Р.З. Шаммасов, Казань; акад. РАН В.Г. Поляков, Москва; д-р А. Anderson, Лондон; канд. мед. наук Т.К. Мустафаев, Республика Узбекистан) и Новые подходы в диагностике и лечении злокачествен-

ных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей у детей (председатели Р.З. Шаммасов, Казань; проф. Г.Л. Менткевич, Москва; член-корр. БНАМН О.А. Алейникова, Минск; докт. мед. наук А.В. Попа, Москва), были представлены и обсуждены 17 докладов и 2 англоязычные лекции.

Секция «Диагностика и лечение больных солидными опухолями»

В пленарном докладе «Хирургическое лечение опухолевой патологии новорожденных в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ» заведующий отделением хирургии детей раннего возраста А.А. Подшивалин представил 10-летний опыт лечения новорожденных с онкологическими заболеваниями. За период с 2003 по 2014 г. было пролечено 53 ребенка, поступивших из родильных домов, с объемными образованиями, такими как лимфангиомы, опухоли забрюшинного пространства, опухоли мягких тканей, крестцово-копчиковые тератомы, секвестры легкого различной локализации, кисты яичников. После предоперационной подготовки детям проводилось оперативное лечение с радикальным удалением опухоли практически во всех случаях. При этом в случаях секвестрации легких и кист яичников операции проводились с применением малоинвазивных технологий. По данным гистологического заключения, 18,8% опухолей имели злокачественный характер. Все дети выписаны из отделения с клиническим улучшением или выздоровлением.

Доклад «Лечение детей с нейробластомой групп низкого и среднего риска» представил заведующий торакоабдоминальным отделением НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» А.П. Казанцев. За период с 2007 по 2012 г. на обследовании и лечении находилось 104 пациента в возрасте от 1 мес до 15 лет с гистологически подтвержденной локализованной и местнораспространенной нейробластомой, которым проводилось лечение по протоколам COG P9641, A3961. После комплексного обследования на первом этапе лечения у всех детей выполнялось оперативное вмешательство в объеме радикального удаления или биопсии опухоли. После проведения гистологического исследования устанавливалась стадия по INSS и группа риска, на основании которой проводилась лучевая терапия и полихимиотерапия (ПХТ) препаратами этопозид, карбоплатин, циклофосфамид, доксорубин. Из 104 пациентов, получавших лечение по данным протоколам, сегодня живы 103 пациента без при-



Мечеть Казанского Кремля Кул-Шариф



Доклад заведующего торако-абдоминальным отделением НИИ ДОГ РОНЦ А.П. Казанцева

знаков рецидива заболевания и метастазов, сроки наблюдения — от 5 до 38 мес. Один ребенок в возрасте 1 мес с IVS-стадией погиб на фоне ПХТ от печеночной недостаточности вследствие тотального метастатического поражения печени. Таким образом, адекватное обследование, определение группы риска пациентов, позволяет добиться высоких результатов лечения по вышепредставленным протоколам.

В докладе «Рецидивы нейробластомы у детей, подходы к терапии» И.В. Пролесковская (Минск) представила интересный опыт республики Беларусь на примере 55 пациентов с прогрессированием или рецидивом заболевания, получавших лечение в ГУ «РНПЦ ДОГи» с октября 1997 по апрель 2014 г. Предложенный автором подход с применением интенсивной ПХТ и поддержкой ауто-ТГСК (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) при прогрессировании/рецидиве заболевания имеет положительный эффект и позволяет достичь общей выживаемости $0,50 \pm 0,16$ при медиане наблюдения 28,56 мес.

Заведующий детским отделением Т.К. Мустафаев в докладе «Современное состояние и перспективы развития детской онкологической службы в Республике Узбекистан» поделился опытом в диагностике и лечении злокачественных опухолей у детей. Были представлены острые проблемы, которые существуют на сегодняшний день в республике. Так, обеспеченность онкологических учреждений детскими онкологами составляет 65%. Докладчик привел статистические данные по показателям заболеваемости, абсолютному количеству детей с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования по областям. Отметил проблему поздней выявляемости злокачественных опухолей у детей. Показатель 5-летней выживаемости по республике составляет лишь 42,4%. В Узбекистане начинается использование современных протоколов лечения, новых технологий, что, вероятно, улучшит показатели выживаемости детей и снизит частоту запущенных случаев.

Заведующий отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» А.З. Дзампаев в своем докладе сообщил об особенностях эндопротезирования у детей с костными саркомами. Основными выводами доклада стали следующие:

- 1) при эндопротезировании тазобедренного сустава использование биполярной чашки позволяет сохранить анатомические структуры, дальнейшее развитие вертлужной впадины и улучшить функциональные результаты;
- 2) при резекции дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости у девочек до 13 лет и мальчиков до 15 лет целесообразно применять раздвижные эндопротезы «неинвазивного» типа;
- 3) при предполагаемом дефиците длины конечности до 3 см, а также при резекции проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела большеберцовой кости возможно применение эндопротеза раздвижной конструкции «минимально инвазивного» типа;
- 4) эндопротезирование преимущественно бесцементное;
- 5) всегда имеет место индивидуальное моделирование эндопротеза.

В докладе «Опухоли головного мозга у детей — диагностика и комбинированное лечение в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ» Е.Н. Гришина представила результаты комплексного лечения детей в отделении онкогематологии. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) по частоте развития занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста. Несмотря на достижения в лечении солидных опухолей за последние годы, результат остается неудовлетворительным, что является социально значимой проблемой. За период с 2004 по 2013 г. было выявлено 189 первичных пациентов с опухолями ЦНС (23% в структуре общей онкологической заболеваемости). Согласно морфологической верификации, эмбриональные опухоли составили 31%, астроцитарные — 40%, диффузные опухоли ствола головного мозга — 12,1%, опухоли других гистологических вариантов — 16,9%. Было произведено тотальное удаление опухоли (у 48), субтотальное удаление опухоли (у 50), частичное удаление опухоли (у 39), биопсия, включая стереотаксическую (у 24), шунтирующие операции (у 41). ПХТ получили 127 пациентов. Лучевая терапия проведена 78 (локальная лучевая терапия — 47, краниоспинальное облучение — 31); 57 пациентов получали лучевую терапию параллельно с химиотерапией. Общая выживаемость за 9-летний период составила 63% [низкозлокачественные глиомы — 98%, герминативноклеточные опухоли — 68%; анапластические эпендимомы — 63%; эмбриональные опухоли (медуллобластома, ПНЭО, АТРО) — 53%, высокозлокачественные глиомы — 23%; диффузные опухоли ствола головного мозга — 13%]. Таким

образом, комплексный подход в лечении опухолей ЦНС позволяет улучшить результаты лечения.

Доклад «Состояние детской онкологической и гематологической службы в Республике Казахстан» представил заведующий отделением детской онкологии НЦПДХ Б.М. Жумадуллаев. В частности, он сообщил, что обеспеченность детскими онкологическими и гематологическими койками в республике по состоянию на 2014 г. составляет 348 мест, кадровые ресурсы по специальности детская онкология/гематология — 77 врачей (в 2013 г. — 58). Заболеваемость детей до 15 лет — 8,0 на 100 тыс. детского населения, до 18 лет — 11,6. За период 2000–2012 гг. в республике выявлено 3596 новых случаев злокачественных новообразований у детей. В их числе рак носоглотки (1%), ретинобластома (2%), герминогенные опухоли (7%), опухоли костей (7%), нефробластома (7%), опухоли мягких тканей (5%), нейробластома (8%), лимфомы (9%), лейкозы (32%), опухоли ЦНС (16%), прочие (6%). В республике существует возможность для прохождения реабилитации детей, излеченных от онкологических заболеваний в специально созданном Республиканском реабилитационном детском санатории «Алатау».

В докладе «Применение роботизированной стереотаксической лучевой терапии у детей» А.В. Назаренко представил результаты работы клиники «Онкостоп» на базе ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». С марта 2013 по сентябрь 2014 г. на аппарате «Кибернож» в режиме гипофракционирования дозы было проведено облучение 11 детей в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 11 лет): из них с саркомой Юинга — 3, остеосаркомой — 2, рабдомиосаркомой — 2, рабдоидной и герминогенной опухолями, ретинобластомой и недифференцированным раком носоглотки — по 1 случаю. У 7 детей облучалась первичная опухоль: у 5 из них в связи с рецидивом или неэффективностью предшествующего лечения. У 4 проведено лечение отдаленных метастазов (легкие — 2, головной мозг — 2). Суммарная очаговая доза при лечении первичных опухолей варьировала от 30 до 42 Гр, при лечении метастазов — от 24 до 40 Гр. Общий положительный ответ со стороны облучаемых опухолей отмечен у 9 пациентов. Один больной умер через 1,5 мес от прогрессирования заболевания вне области облучения, другой выбыл из-под наблюдения через 2,5 мес после облучения без оценки отдаленного эффекта.

В докладе «Мультимодальный подход в лечении больных злокачественными солидными опухолями первого года жизни с использованием инновационных технологий» проф. Т.А. Шароев представил возможности использования современных технологий в онкохирургии у детей раннего возраста, применяемые в Научно-практическом центре медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области ДЗ г. Москвы с 2012 г. Были продемонстрированы возможности водоструйной и плазменной хирургии, радиочастотной

термоабляции с клиническими случаями, а также видеофильмы с записями операций. Всего выполнено 6 термоабляций 3 детям с метастазами злокачественных опухолей в печени различного генеза. Осложнения не зарегистрированы ни у одного ребенка. Выполнено 17 операций с применением плазменной хирургии: резекции различных отделов почек по поводу моно- и билатеральной нефробластомы (у 10), резекция легких и диафрагмы по поводу метастазов (у 3), удаление опухолей мягких тканей (различного объема) конечностей (у 4). Осложнения также не зарегистрированы ни у одного из прооперированных пациентов. Таким образом, новые технологии нашли применение в клинике хирургии солидных опухолей у детей с 2012 г.

В докладе Л.П. Киселёва (Минск) «Раннее прогнозирование неблагоприятных факторов саркомы Юинга на основании маркеров ангиогенеза» были рассмотрены образцы опухоли от 25 пациентов: у 20 пациентов с локальными формами саркомы Юинга, у 5 — с метастатическими. Исследование экспрессии *TFPI 2*, *VEGF 165* и *VEGF 189* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени позволило определить рефрактерность опухоли непосредственно перед началом системной терапии. При молекулярных признаках плохого прогноза показатель 5-летней бессобытийной выживаемости для локальных форм саркомы Юинга составил 27,3%, в то время как у остальных пациентов — 88,9%. Основным выводом доклада в том, что одновременно низкий уровень экспрессии гена *TFPI 2* и соотношения *VEGF 165/189* в ткани опухоли позволяет прогнозировать ранний рецидив заболевания при локальных формах саркомы Юинга.

В обзорном докладе врача отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина М.Ю. Рыкова «Выбор метода венозного доступа в педиатрии» были освещены актуальные вопросы выбора венозного доступа в онкопедиатрии, представлена историческая справка о развитии катетеризации вен, рассмотрены такие существующие сегодня варианты катетеризации, как периферический и центральный катетеры, полностью имплантируемые венозные порт-системы. Приведен слайд с рекомендациями и клиническому использованию того или иного варианта венозного доступа.

Секция «Новые подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей у детей»

Доклад «Т-альфа/бета деплеция при острых лейкозах у детей» был представлен врачом-гематологом из ФГБУ ФНКЦ «ДГОИ им. Дм. Рогачёва» (Москва) Л.Н. Шелиховой. Тема трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в комплексном лечении острых лейкозов у детей является весьма актуальной, но требует четких показаний и совер-

шенствования методов снижения токсичности проводимого лечения. Одной из возможностей для ее снижения, по мнению авторов, является Т-альфа/бета деплеция — надежная платформа при проведении ТГСК от альтернативного донора, которая способствует хорошему приживлению трансплантата и быстрой иммунореконституции. Интересным наблюдением оказалась небольшая частота клинически значимой реакции «трансплантат против хозяина», которая представляет собой важную терапевтическую проблему. Особое внимание в докладе было уделено вопросу новых подходов в терапии вирусных инфекций, развивающихся в посттрансплантационном периоде. Авторами предложены варианты профилактики и применения вирусспецифичных лимфоцитов при вирусных инфекциях. Несмотря на возможности современных методов терапии острых лейкозов, риск рецидива остается неприемлемо высоким. Один из основных неблагоприятных прогностических факторов — статус заболевания до ТГСК (минимальная остаточная болезнь). Обсуждается интеграция новых режимов кондиционирования (ОЛЛ и ТВИ), плановая посттрансплантационная иммуно-/химиотерапия как возможные методы повышения эффективности терапии данной неблагоприятной группы больных.

В докладе врача Л.С. Зубаровской «Перспективы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении злокачественных опухолей системы крови у детей» обобщен многолетний опыт НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой в трансплантации периферических стволовых клеток/костного мозга у детей с различной онкологической патологией. Представлены этапы аллогенной ТГСК, показания к различным видам ТГСК, режимы кондиционирования, осложнения и показатели выживаемости, основанные на анализе почти 1000 трансплантаций за 15-летний период времени. Было показано, что по мере совершенствования методов сопроводительной терапии снижаются показатели посттрансплантационной летальности, но вероятность развития рецидивов (24–50% в зависимости от варианта опухоли) является актуальной проблемой современной онкопедиатрии. Возможные пути решения проблемы авторы видят в проведении молекулярно-биологических исследований онкогенеза, применения новых препаратов и новых схем лечения; увеличении доз химиопрепаратов; таргетной и иммунотерапии — интерлейкины, цитокины, иммуномодуляторы (IL2, GM-CSF, интерферон), вакцины.

Использованию новых препаратов в детской онкогематологии было уделено особое внимание в программе Конференции. Подтверждением тому стал доклад «Треосульфат в режимах предтрансплантационного кондиционирования» проф. Г.Л. Менткевича (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Представлены требования, предъявляемые к новым препаратам:

высокая противоопухолевая эффективность, иммуносупрессивный эффект (для аллогенной ТГСК), умеренная токсичность (в основном гематологическая), возможность эскалации дозы и простота применения. Треосульфат оказался одним из таких препаратов, с более выраженной активностью, что было продемонстрировано в докладе путем сравнения с ранее используемым бусульфатом *in vitro*. Автор приводит собственные наблюдения применения треосульфата в режимах предтрансплантационного кондиционирования при проведении ауто- и алло-ТГСК, делает акцент на эффективности (бессобытийная выживаемость до 50%) и приемлемой токсичности препарата. Летальность, обусловленная проведением трансплантации, составила 14% в течение первых 12 мес, что позволяет рекомендовать треосульфат в качестве альтернативы бусульфату при ТГСК у детей.

Результаты лечения рецидивов ОЛЛ, по данным ведущей мировой научной группы BFM, составляют 13%, в связи с чем поиск новых препаратов для лечения патологии является актуальным и перспективным. Заведующим отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина докт. мед. наук А.В. Попа были представлены результаты терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей по оригинальному протоколу с включением нового препарата — бортезомиба (Велкейд) — 57%. Препарат, изначально рекомендованный для лечения множественной миеломы, оказался эффективен в отношении клеток ОЛЛ. Было показано, что бортезомиб повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам. Тем не менее представленные данные являются предварительными: необходимо продолжить исследование по определению роли и места препарата в лечении рецидивов ОЛЛ, обсуждению вопросов консолидации полученного полного эффекта.

В докладе «Комплексная диагностика и лечение В-зрелого острого лимфобластного лейкоза у детей» врач Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск) А.С. Фёдорова остановилась на проблеме диагностики и лечения В-зрелого острого лимфобластного лейкоза у детей. Представила спорные клинические случаи, обосновала необходимость комплексного подхода с привлечением не только иммунологических, но и цитогенетических методов для успешной диагностики данного заболевания. В докладе было показано, что результаты лечения В-ОЛЛ у детей значительно хуже (~ 74%), сопровождаются случаями прогрессирования и формированием дополнительных хромосомных aberrаций в опухолевом клоне.

Поиск новых факторов прогноза при остром миелоидном лейкозе — перспективное направление, позволяющее индивидуализировать терапию. Один из таких факторов — минимальная остаточная болезнь (МОБ) — изучается, в частности, в Республиканском научно-практическом цен-

тре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск). Доктор Ю.А. Баровская представила доклад «Роль минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей», в котором сообщила о современных существующих методах определения МОБ: цитогенетике, проточной цитометрии, полимеразной цепной реакции. Автор охарактеризовала возможные мишени, по которым можно оценивать МОБ, привела результаты лечения в зависимости от уровня МОБ и убедительно показала, что определение МОБ методом проточной цитометрии — значимый фактор прогноза при остром миелоидном лейкозе независимо от результатов морфологического исследования костного мозга.

Обзорные лекции на английском языке

Первую лекцию на тему «Паллиативная помощь в педиатрии. Ведение болевого синдрома у детей с онкологическими заболеваниями» представила врач-педиатр, консультант паллиативной медицинской помощи детям Анна-Карения Андерсон. Докладчик сообщила о видах боли у детей, способах ее купирования; современных обезболивающих (опиоидных) препаратах, применяемых в мировой практике; привела рекомендации по использованию препаратов и доз в возрастной градации детей до и после 12 лет.

Лекцию «Новая лекарственная и таргетная терапия в детской онкологии» представил проф., докт. мед. наук Тезер Кутлук из Института онкологии и онкологической клиники Университета Хачеттепе (Анкара). Докладчик сопоставил показатели заболеваемости в зависимости от возраста детей и подростков в Европейских странах, графически продемонстрировал тренды частоты 5-летней выживаемости онкологических пациентов детского возраста от 0 до 14 лет за период с 1975 по 2010 г. Из регистра детской онкологии (2002–2008 гг.), созданного Турецкой группой по изучению детских опухолей (TROG) и Турецким обществом детских гематологов (TRHD), видно распределение заболеваемости согласно типам опухолей: лейкозы

(3793 человека; 31,65%), лимфомы и ретикуло-эндотелиальные опухоли (2043; 17,05%), опухоли ЦНС, различные внутримозговые и спинномозговые новообразования (1605; 13,39%), опухоли симпатической нервной системы (895; 7,47%), ретинобластома (372; 3,10%), опухоли почки (651; 5,43%), опухоли печени (173; 1,44%), злокачественные опухоли костей (717; 5,98%), саркомы мягких тканей (773; 6,45%), герминогенные, трофобластические и другие новообразования половых органов (562; 4,69%), карциномы и другие злокачественные эпителиальные новообразования (333; 2,78%), другие злокачественные новообразования (66; 0,55%). Приведен график общей выживаемости за 84 мес (с 2002 по 2008 г.), из которого видно, что, несмотря на революционные достижения в диагностике и лечении онкологии, выживаемость детей с онкологической патологией в развивающихся странах составляет менее 50%, тогда как в развитых странах — 80%. Докладчик рассказал о таргетной терапии в детской онкологии и возникающих побочных эффектах, подчеркнул необходимость дальнейшего исследования механизмов лимфо- и лейкогенеза для определения ключевых этапов опухолевой трансформации и синтеза таргетных агентов.

Съезд прошел на высоком организационном уровне, позволил поделиться опытом, представить новые протоколы лечения и новые методы диагностики злокачественных опухолей у взрослых и детей. Были определены наиболее острые проблемы в современной клинической онкологии. Одним из путей решения существующих проблем области является создание профессиональных сообществ, к которым относятся Ассоциация онкологов России и Российское общество детских онкологов.

На сайтах обществ онкологов (<http://www.oncology.ru/association/>, <http://детскаяонкология.рф/>) доступна информация о нормативно-правовых актах Минздрава РФ, клинических рекомендациях и ведущих центрах России для консультации и оказания помощи в сложных диагностических случаях.

*О.В. Илюшина, Т.Т. Валиев
НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва*

Современные проблемы и достижения детской онкологии

3 октября 2014 г. в Санкт-Петербурге прошла II конференция детских онкологов Северо-Западного региона России «Современные проблемы и достижения детской онкологии»

Организовали конференцию ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Императорский Фонд исследования онкологических заболеваний, Медицинское учреждение «Детский хоспис», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, комитеты по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

С приветственным словом к участникам конференции обратился председатель — директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ проф. А.М. Беляев — и пожелал успешной и плодотворной работы на благо России. Участников конференции приветствовал один из организаторов — Его Императорское Величество Великий Князь Георгий Михайлович, который подчеркнул, что поддержка детской онкологии является приоритетной задачей Фонда. «Желаю всем помощи Божией и успехов в обмене опытом, достижении новых результатов, — сказал он. — Мы поможем ученым, а уж они точно знают, что требуется больным».

Первый доклад по традиции съезда был сделан руководителем Санкт-Петербургского Детского хосписа протоиереем А.Е. Ткаченко, в котором он рассказал о традициях благотворительности Российского императорского дома, организации паллиативной помощи и работе Детского хосписа. Выступление кандидата исторических наук чле-

на Союза писателей России А.Н. Закатова было посвящено благотворительности дома Романовых и истории создания Императорского фонда исследований онкологических заболеваний, основанных на соборности, следовании традициям, соблюдении кодекса чести и долга.

Проблемы учета детей, страдающих онкологическими заболеваниями, работа Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга были отражены в докладе проф. В.М. Мерабишвили, который обратил внимание на изменившуюся демографическую ситуацию — резкое снижение численности детей как в России, так и Санкт-Петербурге. После реорганизации первого в России Популяционного ракового регистра в 1993 г., работающего по международным стандартам, структура онкологической заболеваемости детей была уточнена и существенно приблизилась к средневропейской: так, у мальчиков первое место занимает лимфоидный лейкоз (31,6%), второе — злокачественные опухоли головного мозга (15,6%), третье — неходжскинская лимфома (6,6%); у девочек — лимфоидный лейкоз (29,4%), злокачественные новообразования головного мозга (13,9%), злокачественные опухоли почек (10,2%), соответственно. Основными причинами смертности детей в России по-прежнему остаются состояния в перинатальном периоде (38,5%), травмы и отравления (17,8%), врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (17,6%). Злокачественные заболевания как причина смертности детей в России находятся на 8-м месте — 3,5%. Динамика смертности детей от злокачественных заболеваний свидетельствует, что за прошедшие 32 года смертность в Санкт-Петербурге снизилась в 4 раза у мальчиков и в 5 раз у девочек. Существенное снижение смертности детей происходило в основном в последнее десятилетие.

Сотрудниками нашего института были представлены отдельные научные направления работы НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Так, в выступлении Т.В. Горбуновой по проблеме поражения костного мозга при солидных опухолях у детей было отмечено, что наиболее часто костный мозг поражается при нейробластоме (49%) и ретинобластоме (11%). Выявление злокачественных опухолевых клеток влияет на стадирование и выбор лечебной тактики, коррелирует с высокой частотой метастазирования. Проведение иммунологических исследований костного мозга про солидных опухолях у детей выявило зрелые



К.м.н. Рыков М.Ю., к.м.н. Горбунова Т.В. и Его Императорское Величество Великий Князь Георгий Михайлович

T-лимфоциты, НК-клетки и субпопуляцию $\gamma\delta$ -лимфоцитов, играющих ключевую роль в процессе метастазирования сарком мягких тканей у детей. Выступление М.Ю. Рыкова было посвящено истории развития венозного доступа в медицине, в частности в детской онкологии. Он отдельно остановился на преимуществах установки венозной порт-системы. Обеспечение центрального венозного доступа с помощью имплантируемой порт-системы снижает количество общих анестезий на 65%, операционных осложнений на 61% и способствует непрерывности проведения противоопухолевой химиотерапии.

Сотрудником ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Н.Е. Левченко был сделан доклад об опыте изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) цитостатиками у детей с распространенными формами солидных опухолей. Исследование было проведено в период с 2008 по 2014 г. у 24 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет при остеосаркоме, опухоли Вильмса, саркоме Юинга, рабдомиосаркоме, злокачественной гигантоклеточной опухоли, злокачественной шванноме. Для проведения ИХПЛ использовали мелфалан и цисплатин. Среднее количество удаленных метастазов — 10. ИХПЛ проводилась совместно с системной химиотерапией, у некоторых пациентов — с высокодозной полихимиотерапией (ВДПХТ). Среди осложнений отмечены интерстициальный отек легкого, дыхательная недостаточность легкой степени, аллергическая реакция, анемия. Все осложнения были купированы консервативно. Больные прослежены в срок от 8 мес до 5 лет. Живы 13 пациентов (из них 8 без проявлений заболевания), 11 умерли от прогрессирования опухоли.

В сообщении Э.Г. Бойченко, сотрудницы Санкт-Петербургской Детской городской больницы № 1, описаны случаи из практики редких клинических проявлений гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Докладчик подчеркнула, что широкий диапазон вовлечения органов и систем, а также разнообразие симптомов может приводить к несвоевременной диагностике и отсрочке адекватной терапии. Прогностическую значимость имеет нарушение витальных функций вовлеченных органов. Проведение программной химиотерапии по протоколу LCH-IV помогает достичь стойкого контроля над системным процессом.

Частота заболеваемости острым лейкозом (ОЛ) в республике Коми была показана в докладе В.В. Шестаковой. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование случаев заболеваемости ОЛ у детей за 20 лет: всего выявлено 136 случаев развития ОЛ у детей от 0 до 14 лет (мальчиков — 61%, девочек — 39%). Среднегодовой показатель заболеваемости ОЛЛ в республике Коми у детей составил $2,85 \pm 0,26$.

Проф. О.Г. Желудкова, представляющая Российский научный центр рентгенорадиологии

(Москва), и соавторы из разных городов России и Германии сообщили о результатах лечения 169 детей, больных анапластической эпендимомой (3-е место в структуре опухолей ЦНС). Результаты лечения прослежены за период 2004–2014 гг. Медиана возраста 4 года; мальчиков — 61,5%, девочек — 38,3%. С М0 стадией были 118 (70%) пациентов, у 14 (8%) из них инициально выявлены метастазы или опухолевые клетки в ликворе. Все пациенты были прооперированы: выполнено тотальное или субтотальное удаление опухоли. Химио- и лучевую терапию по протоколу ХИТ 2000/2008 получили 78 (46%) пациентов. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила $0,47 \pm 0,05$, пятилетняя — $0,32 \pm 0,05$, медиана до прогрессирования болезни — 17,5 мес. Благоприятными прогностическими факторами были отсутствие метастазов, остаточной опухоли и наличие лучевой терапии в программе лечения.

Тема злокачественных опухолей ЦНС продолжена в докладе А.Г. Геворгян из Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой (Санкт-Петербург). За период с 2006 по 2014 г. ВДПХТ с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 45 детям при медуллобластоме, супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли, герминоме, пинеобластоме, атипичной тератоид-рабдоидной опухоли. На момент проведения ВДПХТ 19 пациентов находились в полной ремиссии, 19 — в частичной ремиссии, у 7 отмечалась стабилизация заболевания. Использовались режимы кондиционирования: цисплатин + этопозид + ифосфамид или тиотепа + карбоплатин + этопозид. На основании проведенного исследования был сделан вывод, что ВДПХТ с ауто-ТГСК для пациентов группы высокого риска с опухолями ЦНС обладает приемлемой токсичностью и потенциально способно улучшить результаты лечения детей, находящихся в полной и частичной ремиссии. Применение ВДПХТ в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах заболевания неэффективно.

Опыт 13 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков группы высокого риска с нейробластомой ($n = 7$) и саркомой Юинга ($n = 6$) представлен И.В. Казанцевым из Санкт-Петербурга (Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой). Медиана возраста 6 лет. Показаниями для проведения алло-ТГСК были первичная химиорезистентность заболевания и дополнительные факторы риска. Медиана общей выживаемости составила 7 мес, беспрогрессивной выживаемости — 5 мес. Среди причин смертности были осложнения лечения (у 2), поздние инфекционные осложнения (у 1), прогрессирование заболевания (у 8). Вывод: данный метод может улучшить результаты пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания.

Е.Ю. Семилеткина представила сравнительную оценку анестезиологического пособия при ортопедических операциях в детской онкологии. Сотрудниками ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ (Ростов-на-Дону) проведен анализ 59 анестезиологических пособий у детей от 6 до 17 лет, прооперированных по поводу опухолей костей верхних и нижних конечностей. В первой группе (n = 30) проводили комбинированный эндотрахеальный наркоз, во второй (n = 29) — сбалансированную периферическую регионарную анестезию. Болевая импульсация, требующая введения наркотических анальгетиков, появилась в период от 8 до 10 ч по окончании операции. У 35% пациентов достаточным оказалось введение ненаркотических анальгетиков. Сбалансированная регионарная анестезия является оптимальным методом обезболивания при операциях по поводу опухолей костей конечностей у детей и позволяет отказаться от интраоперационного использования наркотических анальгетиков, снизить дозы общих анестетиков при сохранении спонтанного дыхания и стабильной гемодинамики.

Современные возможности органосохраняющего лечения больных со злокачественными опухолями костей показаны в сообщении сотрудника ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ Ю.В. Гудзь. Под наблюдением находились 122 ребенка от 5 до 17 лет, страдающих остеосаркомой. Наиболее высокие результаты имели пациенты, получившие сочетание цисплатина с доксорубицином и цисплатина, доксорубицина и ифосфамида. При этом безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 71,1 и 53,2%, соответственно (p = 0,004). При использовании современных схем неoadъювантной терапии выполнение органосохраняющих операций возможно у 80% детей с остеосаркомой. При строгом соблюдении показаний к органосохраняющим операциям результаты лечения могут быть выше у этих больных (84,2%), чем у пациентов с калечащими операциями (46,5%), при условии проведения одинаковых схем лекарственной терапии.

Сотрудники ГБОУ ВПО «Южноуральский государственный медицинский университет МЗ РФ» (Челябинск) оценили десятилетний опыт применения фотодинамической лазеротерапии (ФДТ) с Радахлорином у детей. За 10 лет лечение проведено 35 больным с первичными и рецидивными опухолями: нейробластомой, нефробластомой, герминогенными опухолями и мягкоткаными саркомами. Лазерное воздействие проводилось через 1–4 ч после внутривенного введения Радахлорина. Период повышенной светочувствительности не превышал 14 дней. Терапевтический эффект отмечен у всех больных, включая полную резорбцию опухоли у 74,5% и частичную — у 25,5%. Благодаря быстрому накоплению препарата в опухоли использование фотосенсибилизаторов хлоринового ряда позволяет сократить

количество сеансов ALN с высоким терапевтическим эффектом.

Одной из важных проблем детской онкологии является качество жизни пациентов, излеченных от злокачественных заболеваний. Доклады Е.В. Цырлиной и Н.В. Рожиной отражают катамнестические данные. В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ проведено эндокринологическое обследование 106 пациентов, получивших лечение по поводу злокачественных новообразований (лимфома Ходжкина, неходжсонская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, саркома Юинга) и находящихся под наблюдением в течение 5 и более лет. На момент обследования все пациенты находились в полной клинико-рентгенологической ремиссии. Снижение функции щитовидной железы отмечено у пациентов, получивших лечение по поводу неходжсонской лимфомы и лимфомы Ходжкина, которым проводилась лучевая терапия на область шеи. Более выраженные изменения тиреоидного гомеостаза выявлены в группе пациентов с лимфомой Ходжкина. В этих случаях имелся субклинический гипотиреоз и, возможно, снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию тироксина. Единичные случаи гипотиреоза наблюдались и при других злокачественных опухолях. Полученные результаты показывают, что дети, которым проводилась химио- и лучевая терапия, должны находиться в течение всей последующей жизни под диспансерным наблюдением с обязательным обследованием щитовидной железы.

Совместное исследование поздних ятрогенных осложнений противоопухолевого лечения детей с лимфомами и солидными опухолями проведено в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ и Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. Среди осложненных отмечено нарушение тиреоидного гомеостаза, прежде всего у пациентов с лимфомой Ходжкина, а также у детей, получивших лучевую терапию с захватом зоны шеи независимо от нозологии.

Оценка менструальной и репродуктивной функции проведена у 29 пациенток, которых разделили на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В первую группу попали пациентки, получившие только ПХТ, а во вторую — химиолучевую терапию. У двух пациенток из второй группы в зону облучения попали органы малого таза, трое получили дополнительно высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией ГСК. Результаты исследования фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, ингибина В и антимюллерова гормона сравнивали с результатами в группе здоровых женщин (n = 10): у 79,3% женщин был сохранен менструальный цикл; у 6 женщин из второй группы была аменорея; тенденция к снижению уровня эстрадиола и повышению уровня гонадотропинов имелась не только у женщин в менопаузе, но и у пациенток с сохраненным

менструальным циклом, по сравнению с группой контроля. Таким образом, оценка состояния овариального резерва позволяет выявить скрытые нарушения менструальной функции и риск ранней менопаузы, а также необходимость проводить таким больным корригирующую терапию. Особого внимания требуют пациенты, получившие гонадотоксичные препараты в возрасте до 15 лет.

По итогам работы конференции по указу Главы Императорского Дома Княгини Марии Владимировны «для поддержания развития и совершенствования отечественной науки в области онкологии, оказания помощи в проведении теоретических и практических исследований, содействия научно-практическим трудам молодых ученых и стимулирования их научного потенциала» и по заключению экспертного совета пре-

мией Императорского Фонда были награждены Татьяна Викторовна Горбунова, Асмик Григорьевна Геворгян, Виолетта Витальевна Шестакова.

Князь Георгий Михайлович поздравил лауреатов, вручив им премии и памятные знаки, а также лично подписав именные указы о присуждении премий. «Эта премия — знак уважения и благодарности Императорского Дома российским онкологам», — отметил он в своем слове. По мнению Князя, такое продолжение традиций благотворительности Императорского Дома, как эта конференция, — лучшая дань памяти его бабушке, Великой Княгине Леониде Георгиевне.

Поздравляем наших коллег с успешной научной деятельностью!

*Т.В. Горбунова
НИИ ДОГ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва*

**УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН
работы Ассоциации онкологов России на 2015 год
по последипломной подготовке специалистов**

78

№ п/п	Наименование цикла (контингент слушателей)	Вид и форма обучения	Дата и место проведения
1	2	3	4
Кафедра детской онкологии ГБОУ ДПО РМПО Росздрава Тел/факс (495) 324-73-53/ 324-98-55			
1	Актуальные вопросы детской онкологии (врачи неонкологического профиля)	Тематическое усовершенствование (72 часа)	г. Москва 15.01 – 28.01 15.04 – 28.04 9.11 – 21.11
2	Детская онкология (педиатры, детские хирурги, детские онкологи, врачи смежных специальностей: онкологи, радиологи, врачи-лаборанты и др.)	Общее усовершенствование (сертификационное усовершенствование для врачей детских онкологов) (144 часа)	г. Москва 9.02 – 10.03 25.05 – 22.06 5.10 – 31.10 25.11 – 22.12
3	Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей (педиатры, детские хирурги больниц и поликлиник г. Москвы)	Тематическое усовершенствование (прерывистый 144 часа)	г. Москва 19.03 – 8.06 7.09 – 28.12
4	Основы детской онкологии (преподаватели медицинских институтов, ФУВ, ГИДУВ, медучилищ)	Тематическое усовершенствование (108 часов)	г. Москва 16.03 – 4.04
5	Детская онкология (детские онкологи со стажем работы от 5 до 10 лет)	Профессиональная переподготовка (576 часов)	г. Москва 2.02 - 28.05 7.09 – 28.12

Паллиативная помощь детям

30–31 октября 2014 года в Санкт-Петербурге состоялся Международный конгресс «Современное состояние, новые возможности и перспективы развития паллиативной помощи детям»

Этому животрепещущему вопросу уделяется в последнее время большое внимание со стороны профессиональной медицины, медицинской ответственности, различных средств массовой информации и, безусловно, законодательной и исполнительной власти. Приветственные слова на открытии Конгресса прозвучали со стороны Председателя Совета Федерации ФС РФ В.И. Матвиенко, Уполномоченного при Президенте по правам ребенка П.А. Астахова, члена Совета Федерации ФС РФ В.А. Тюльпанова, председателя Комитета Совета Федерации ФС по науке, образованию и культуре З.Ф. Драгункиной, а также вице-губернатора Санкт-Петербурга О.А. Казанской.

На Пленарном заседании под председательством главного педиатра Санкт-Петербурга профессора А.С. Симаходского были заслушаны доклады заместителя Председателя Комитета по социальной политике Совета Федерации ФС РФ Л.В. Козловой «Законотворческая деятельность в решении проблем отечественной педиатрии»; директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ РФ Е.Н. Байбаринной «Развитие паллиативной помощи в России в рамках государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации»; представителей Министерства образования и науки РФ «Доступность образовательных услуг для детей инвалидов и детей, находящихся на паллиативном лечении»; заместителя начальника управления надзора и контроля за деятельностью органов исполнительной власти субъектов РФ Федеральной службы в сфере образования и науки «Государственный контроль (надзор) за органами государственной власти, осуществляющих государственное управление в сфере образования»; главного детского онколога МЗ РФ В.Г. Полякова «Детская паллиативная помощь в детской онкологии»; Генерального директора медицинского учреждения Детский хоспис «Использование опыта организации Детского хосписа в Санкт-Петербурге для создания учреждений детской паллиативной помощи в регионах Российской Федерации».

Второе пленарное заседание продолжилось острыми вопросами, которые подняли в своих докладах Главный внештатный специалист МЗ РФ по паллиативной помощи Д.В. Невзорова «Острые проблемы на пути становления паллиативной медицинской помощи детям России»; Ученый секретарь ФГБУ ФБМСЭ Министерства труда и социальной защиты РФ Л.Л. Науменко «Организация психологической помощи семьям с неизлечимо больным ребенком»; Уполномоченный по правам ребенка в Санкт-Петербурге С.Ю. Агапитова

«Реализации прав ребенка на образование во время прохождения лечения»; руководитель лаборатории социальной педиатрии ФГБНУ НЦЗД «Паллиативная медикосоциальная помощь детям — важнейшее направление социальной педиатрии», профессор Российского национально-исследовательского университета им. Н.И. Пирогова Е.В. Поливиченко «Неизлечимо больные дети: преимущества и ресурсы системного подхода к организации паллиативной помощи»; заместитель председателя правления Фонда поддержки детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, Н.А. Шахова «Лучшие практики и возможности развития услуг и помощи семьям с детьми и детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации».

Такое представительство свидетельствует о серьезности и актуальности обсуждаемой темы, о необходимости принятия неотложных мер в решении вопросов оказания паллиативной помощи детям, в том числе с онкологическими заболеваниями. Поэтому во второй части заседаний были проведены тематические секции под руководством специалистов, которые не понаслышке знают все проблемы этой труднейшей категории пациентов и вместе с коллективом единомышленников на практике организуют паллиативную помощь в созданных стационарах, на выделенных койках, а также с помощью выездных бригад на дому всем нуждающимся больным.

Медицинские аспекты паллиативной помощи обсуждались на секционном заседании с участием ведущих ученых и специалистов: Г.Э. Ульриха, д.м.н., профессора кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии СПбПМА; Э.В. Кумировой, медицинского директора Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», зав. отделом нейроонкологии ФГБНУ ФНКЦ «ДГОИ им. Д. Рогачёва»; Ю.А. Пунанова, заведующего отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»; М.М. Киньшиной, начальника отдела оказания лечебно-профилактической помощи детям Департамента здравоохранения Воронежской области. Одним из важных аспектов паллиативной помощи является правильное социально-психологическое сопровождение пациентов и их семей. Именно этим вопросам были посвящены выступления: А. Кудря, руководителя по развитию медицинского учреждения «Детский хоспис» Санкт-Петербурга; А.В. Гнездилова, профессора кафедры психиатрии ГОУ ДПО «СПбМАПО»; В.В. Вавилова,

председателя Правления Общественного благотворительного фонда помощи детям, больным лейкемией им. Анжелы Вавиловой из республики Татарстан; В.В. Палагина, заведующего московским центром паллиативной помощи детям; О.А. Александровой — психологом медицинского учреждения «Детский хоспис». Живую дискуссию и обмен мнениями вызвали вопросы организации паллиативной службы в регионах РФ. На этом заседании своим опытом поделились представители службы из разных регионов России: И.И. Ивонина — главный врач детской городской больницы № 3 МЗ Удмуртской Республики, К.В. Маляр — заведующая выездной паллиативной помощью детям МБУЗ ГКБ № 9 г. Челябинска, Л.А. Шукшина — заведующая отделением выездной консультативной помощи детям с паллиативными состояниями ГБУЗ СЩ областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга, В.А. Калантарова — заведующая отделением паллиативной помощи детям ГБУЗ СК Минераловодской центральной районной больницы и О.Н. Иванов — заведующий отделением паллиативной помощи детям БУ ГДБ № 3 МЗ и СР Чувашии.

В докладах подчеркивалось внимание со стороны МЗ РФ и правительства России к вопросам паллиативной помощи. В соответствии со статьей 32 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья» введен новый вид медицинской помощи, а статьей 36 определены понятие паллиативной медицинской помощи и

условия ее оказания. Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи предусмотрено финансирование паллиативной помощи (Постановление Правительства РФ от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов»). В МЗ РФ утвержден Порядок оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению. В настоящий момент в МЗ РФ согласованы дополнения в этот Порядок в части оказания паллиативной медицинской помощи в хосписах. Создана рабочая группа по разработке Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям и сейчас на доступных сайтах ведется его коррекция, вносятся дополнения, и вскоре Порядок будет утвержден официально в МЗ РФ и зарегистрирован Минюстом.

Делегаты и участники конференции пришли к единому мнению о чрезвычайной важности организации и развития медицинской паллиативной помощи детям во всех субъектах Российской Федерации, открытии на местах структурных подразделений паллиативной помощи детям, разработке образовательных программ для врачей, проходящих курсы повышения квалификации с последующей подготовкой кадров для службы паллиативной помощи детскому населению.

*В.Г. Поляков, НИИ ДОГ,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва*

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ»**

Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов» (РОДО) была создана 11 июля 2011 г.

Основной целью деятельности РОДО является содействие объединению специалистов (химиотерапевтов, иммунологов, биотерапевтов, специалистов по клеточным технологиям, молекулярных биологов, патоморфологов, генетиков, цитогенетиков, лучевых терапевтов, хирургов любого профиля, эндокринологов, офтальмологов, отоларингологов, стоматологов), принимающих участие в диагностике и лечении больных с онкологической патологией детского возраста всех локализаций и любой морфологической принадлежности.

Наши цели:

- повышение качества лечения детей с опухолевой патологией в Российской Федерации путем кооперирования усилий специалистов всех направлений в области педиатрической онкологии, продвижения стратегии участия мультидисциплинарных команд в лечении онкологических больных;
- привлечение интереса общественности, научных и практических медицинских кадров к решению комплексных вопросов лечения детей России с опухолевыми заболеваниями;
- содействие повышению качества медицинского обслуживания, снижению летальности в лечебных учреждениях Российской Федерации;
- содействие повышению уровня научных знаний и практических навыков специалистов в области детской онкологии;
- внедрение и повышение качества программ, направленных на реабилитацию, и оказание поддержки пациентам, перенесшим противоопухолевую терапию и высокотравматичные и инвалидизирующие хирургические вмешательства.

**Уважаемые коллеги, дорогие друзья!
Приглашаем Вас вступить в Российское общество детских онкологов (РОДО).**

Наши преимущества:

- ежеквартальное получение электронного и печатного экземпляра научно-практического журнала «Онкопедиатрия»;
- получение своевременной и точной информации по вопросам проведения съездов, конгрессов, конференций по детской онкологии, которые организуются и проводятся как на территории России и стран СНГ, так и за рубежом;
- своевременное информирование о новых клинических рекомендациях и протоколах лечения, утвержденных в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в других центрах России, а также о международных протоколах;

- своевременное получение информации о разрабатываемых Министерством здравоохранения РФ пилотных проектах приказов, порядков, концепций и пр. в здравоохранении в целом и в детской онкологии в частности, возможность участия в обсуждении данных документов посредством внесения замечаний, комментариев и предложений, которые далее будут резюмироваться и направляться РОДО в НП «Национальная Медицинская палата» (<http://www.nacmedpalata.ru/>) в качестве предложений для создания хорошей нормативно-правовой базы в области детской онкологии.

E-mail: radonc_journal@mail.ru; roou@roou.ru

Сайт: <http://pediatriconcology.ru/>

Тел.: +7 (495) 645-21-98 (Илюшина Ольга, помощник Президента РОДО).

**РОДО ВОШЛО В СОСТАВ
НАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПАЛАТЫ**



Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов» (РОДО) вошла в состав некоммерческого партнерства «Национальная Медицинская палата» (www.nacmedpalata.ru).

28 ноября 2014 г. на Совете НП «Национальная Медицинская палата» президент Леонид Михайлович Рошаль торжественно поздравил представителей Общества детских онкологов и вручил сертификат о членстве.

**ГЛАВНЫЙ ДЕТСКИЙ ОНКОЛОГ:
НЕОБХОДИМО УВЕЛИЧИТЬ БЮДЖЕТ
НА ЛЕКАРСТВА ИЗ-ЗА ПАДЕНИЯ РУБЛЯ**

Российским властям нужно увеличить бюджет на закупки лекарств для онкологических клиник в условиях падения рубля, чтобы избежать ухудшения ситуации с оказанием помощи онкобольным, считает главный детский онколог Минздрава РФ, замдиректора НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Владимир Поляков.

По его словам, с учетом девальвации и инфляции финансовые возможности медучреждений снизятся в два-три раза, если бюджет останется на прежнем уровне. Россия не успела перейти на импортозамещающие товары, поэтому больницы, как отметил онколог, попадут «в неприятную ситуацию».

«Думаю, что объемы (закупок лекарств) сократятся по всей стране, в частности в нашем центре. Это никакой не секрет — простое арифметическое действие... Если правительство примет какие-то меры по увеличению бюджета соответственно

с девальвацией, закупки будут на прежнем уровне, а если не примет, значит, будем как-то выкручиваться», — сказал Поляков РИА Новости.

Он рассказал, что некоторые онкологические препараты можно будет заменить отечественными аналогами. Врач подчеркнул, что и больным, и медучреждениям очень хотелось бы сохранить прежний уровень закупок лекарств.

«По-хорошему, должны быть выступления на телевидении такого плана. Народ паникует — и больные, и учреждения... Сказали бы: ребята, вы не волнуйтесь. Несмотря на то, что рубль упал, мы увеличим соотношение, и все будет закуплено в том же объеме. Но я пока такого не слышал», — заметил онколог.

Ссылка на оригинал статьи: <http://riaновости.рф/society/20141217/1038799947.html>

Календарь мероприятий на 2015 г.

IX Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2015» 12–13 февраля 2015 г. Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16. Подробности на сайте: <http://uro.ru/meetings/24488.html>

XVIII Конгресс педиатров России с международным участием

13–15 февраля 2015 г. в Москве состоится XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», а также IV Евразийский форум по редким болезням и V форум детских медицинских сестер. Подробности на сайте: <http://www.nczd.ru/news.htm>
В рамках Конгресса 12–15 февраля будет проводиться III Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология». Подробности на сайте: www.doctor-roshal.ru

Симпозиум по детской онкологии в рамках XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Февраль, 2015 г. Подробности на сайте: www.ronc.ru, www.pediatr-russia.ru

Всемирный конгресс по проблемам педиатрии (4th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health)

19–21 марта 2015 г. Марракеш, Марокко. Подробности на сайте: <http://www.cipediatics.org>

24-й Международный конгресс по детской эндохирургии (IPEG's 24th Annual Congress for Endosurgery in Children)

14–18 апреля 2015 г. Нешвилл, США. Подробности на сайте: <http://www.ipeg.org/>

XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». День Российской гастроэнтерологической ассоциации

22–26 апреля 2015 г. Москва, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, пр-т Вернадского, д. 84. Подробности на сайте: http://www.webmed.ru/konferencii/ii_rossijskogo_nacionalnogo_kongressa_chelovek_i_lekarstvo/

26-я Конференция BFM, посвященная вопросам диагностики и лечения гемобластозов у детей 8–10 мая 2015 г. Будапешт, Венгрия.

7-й Европейский конгресс педиатров — Europaediatrics-2015

13–16 мая 2015 г. Флоренция, Италия. Подробности на сайте: <http://www.europaediatrics2015.org/>

IX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015»

26–28 мая 2015 г. Москва, 65–66 км МКАД, МВЦ «Крокус Экспо». Подробности на сайте: <http://www.radiology-congress.ru/congress/general.html>

1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием

8–10 июня 2015 г. Санкт-Петербург, отель «Холидей Инн Московские ворота», Московский проспект, д. 97А. Подробности на сайте: <http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/onco-2015/>

Международное общество офтальмоонкологии

16–19 июня 2015 г. Париж, Франция. Подробности на сайте: www.oog.en.com

X Съезд офтальмологов России (Ophthalmic Conference)

17–19 июня 2015 г. Москва. Подробная информация на сайте: www.oor.ru

15-й съезд Европейского общества хирургов

Июнь, 2015 г. (дата уточняется), Будапешт, Венгрия.

VI Съезд детских онкологов России

«Достижения и перспективы детской онкологии» 1–3 октября 2015 г. Подробности на сайтах: www.ronc.ru, <http://детскаяонкология.рф/>

Международное общество по детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology; SIOP)

8–11 октября, 2015 г. Кейптаун, Южно-Африканская Республика. Подробности на сайте: <http://www.siop-online.org/page/congresses>

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

20 октября 2015 г. Москва, Гостиничный комплекс «КОСМОС», проспект Мира, д. 150. Подробности на сайте: <http://www.congress2014.pedklin.ru/>

XIX Российский онкологический конгресс

Ноябрь, 2015 г. Москва, Крокус-сити. Подробности на сайте: <http://www.oncology.ru/events/2015/>

Всемирный конгресс офтальмологов / Круглый стол по вопросам офтальмологии

Подробности на сайте: <http://www.aao.org/about/awards/>

ДЕТСКИЙ ПРАЗДНИК «СОЛНЕЧНЫЙ ДЕНЬ»



В этом году любимый всеми детский праздник «Солнечный день» отметил 20-летний юбилей. Мероприятие прошло 5 октября в Губернском театре Сергея и Ирины Безруковых и собрало

более 200 детей, победивших тяжелые онкологические заболевания.

Основная идея ежегодно проводимого мероприятия — встреча вылеченных детей с их спасителями — врачами НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, которые когда-то помогли каждому ребенку пережить сложный период в их жизни. В этом году на праздник приехали повзрослевшие бывшие пациенты, которые в детском возрасте перенесли онкологические заболевания. Сегодня они, совсем уже взрослые, имеющие свои семьи, детей, работу, рассказали телевидению и маленьким участникам мероприятия, как много лет назад они боролись со страшной болезнью.

Несмотря на пасмурный, дождливый день, атмосфера в театре царила по-настоящему солнечная. Создать замечательный праздник постарались веселые клоуны, аниматоры и детский танцевальный коллектив из города Видное. А главным подарком стал премьерный спектакль «Кентервильское привидение», который артисты Губернского театра сыграли специально для детей — участников акции. Перед началом спектакля собравшихся поприветствовал директор НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Мамед Алиев. Добрые напутственные слова сказали организаторы мероприятия. Художественный руководитель Губернского театра Сергей Безруков приехать не смог, но прислал для детей видео-обращение. Он сказал: «Ребята, которые сумели победить болезнь, — это самые настоящие герои. Мы приготовили для вас подарок — детский спектакль, но со взрослым смыслом. Он о том, что самое главное в жизни — ничего не бояться и верить в лучшее».

По окончании спектакля всех участников ждал сладкий стол, памятные подарки, игры и конкурсы.

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ЗИМНИЙ БАЛ В ОТЕЛЕ RITZ CARLTON

22 ноября 2014 г. в отеле Ритц Карлтон в Москве при поддержке посольства Государства Израиль и лично Ее превосходительства чрезвычайного и полномочного посла Государства Израиль в России госпожи Дорит Голендер прошел 17-й благотворительный Зимний бал.

В этом году целью Зимнего бала стал сбор средств на лечение маленьких пациентов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научно-центра им. Н.Н. Блохина.



В течение 16 лет средства, собранные Зимним балом, используются на лечение детей с поражениями центральной нервной системы (детский церебральный паралич, аутизм). Благодаря поддержке Зимнего бала почти пять тысяч детей получили квалифицированную помощь. В 2013 г. на Зимнем балу были собраны средства на лечение больных тяжелым генетическим заболеванием — буллезным эпидермолизом. За счет этих средств получили помощь двенадцать детей, в том числе семь детей-сирот. Зимний бал также смог поддержать и ряд других социально важных программ, в основном связанных с помощью детям, оставшимся без родительского попечения, лечением и реабилитацией престарелых людей и финансированием образовательных программ для детей-сирот.

В этом году Зимний бал помог полностью покрыть высокотехнологичное медицинское лечение трех пациентов Института детской онкологии и гематологии РОНЦ, собрать за счет аукциона значительную сумму денежных средств, которые будут также направлены на лечение детей Детского института им. Н.Н. Блохина с онкологической патологией. Детям, находящимся на лечении в Центре, Фонд передал огромную шоколадную елку от кондитерской фабрики «Конфаэль».

АЛСУ И NOEL В ГОСТЯХ У МАЛЕНЬКИХ ПАЦИЕНТОВ



26 ноября 2014 г. в гости к пациентам Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина от Благотворительного фонда Константина Хабенского приезжали Алсу и участник проекта «Голос» Noel (Наиль Гимадеев). Они привезли детям сувениры — музыкальные диски, кружки и блокноты с логотипом своей совместно записанной песни «Любовь» и много-много красных воздушных шаров. Звезды фотографировались с детьми, раздавали автографы, а потом спели дуэтом песню «Любовь». Дети и их родители получили большое удовольствие.

ДНИ КИНО В НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ



20 и 21 ноября 2014 г. волонтеры компании ООО «Джонсон & Джонсон» провели мероприятие «Дни кино в НИИ ДОГ». Дети смотрели мультфильмы известного режиссера

Хаяо Миядзаки. Конференц-зал НИИ ДОГ на два дня превратился в кинотеатр: на стенах появились веселые сердечки, в проеме двери летали красивые бабочки, а под потолком висели разноцветные шары. Все приходило в «кинотеатр» по билетам, за которые каждый ребенок получил небольшой подарок после сеанса. А в самом «кинотеатре» детей ждало угощение: пастила, печенье и сок. Мероприятие получилось по-настоящему запоминающимся, ярким и добрым! Дети и мамы с удовольствием посмотрели замечательные мультфильмы. А подарки стали приятным завершением праздника.

84

РИСОВАНИЕ В СТИЛЕ ЭБРУ



Вы когда-нибудь пробовали рисовать на воде? А пациенты клиники Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина попробовали!

27 ноября 2014 г. Анна Константиновна Николаева, директор ДЦ «Радость», пригласила к детям отделений НИИ художников, владеющих искусством рисования в стиле Эбру. Рисование на воде — древнейшая восточная техника живописи. Вы целиком отдаетесь процессу, ныряете в мир цвета, красок и эмоций. Рисунки получаются как бы сами собой, а художник становится исполнителем этой сказки. Вода имеет свойство успокаивать, снимать напряжение. А это очень важно для пациентов и их родителей. У всех детей получились волшебные картинки.

СПЕКТАКЛЬ «ОГНИВО»



16 ноября 2014 г. благотворительный фонд «ОМК-участие» пригласил маленьких пациентов НИИ ДОГ РОНЦ на спектакль «Огниво» в «Театриум на Серпуховке» под руко-

водством Т. Дуровой. Для детей, находящихся в данный момент в клинике, фонд предоставил комфортабельный автобус «Мерседес спринтер». Остальных встречали прямо в театре. Яркий, красочный спектакль, живая музыка — все это надолго запомнится детям. «Отличный театр, замечательный спектакль, прекрасные актеры» — такими были отзывы родителей.

ТЕАТР «ТРИЛИКА» И ЕГО СПЕКТАКЛЬ «МУХИНА СВАДЬБА»



18 ноября 2014 г. Театр «Трилика» и компания «MR Group» привезли в НИИ ДОГ замечательный и очень смешной кукольный спектакль «Мухина свадьба» по сказке К. Чуковского «Муха-Цокотуха». Сказку показали сначала пациентам отделения гематологии, а затем

детям и родителям из отдела общей онкологии. Понравилось всем... Очень!

СБОРНАЯ ХОККЕЙНОГО КЛУБА ЦСК В ГОСТЯХ У ДЕТЕЙ

25 ноября в НИИ ДОГ приезжали руководство и спортсмены сборной профессионального хоккейного клуба ЦСК. В игровых холлах спортсмены рассказывали детям о хоккее, отвечали на вопросы, фотографировались и давали автографы, а потом навестили детей в палатах. Каждый ребенок из отделений детской онкологии и детской гематологии НИИ ДОГ РОНЦ получил на память от хоккеистов пакетик с логотипом команды, а внутри сувенир — футболка, кепка, шапка с логотипами или шайба, и фотография хоккеиста с автографом. Спортсмены пожелали каждому ребенку скорейшего выздоровления и дальнейших жизненных побед. Дети тоже не оставили спортсменов без памятного подарка — они заранее нарисовали картину о хоккее и поставили на ней свои автографы.



Нечушкина Инесса Викторовна



9 октября 2014 г. отметила 65-летний юбилей уникальный специалист с большим практическим и научным опытом в детской онкогинекологии, профессор кафедры детской онкологии, доктор медицинских наук Инесса Викторовна Нечушкина.

Инесса Викторовна с отличием окончила среднюю школу, с красным дипломом — 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). Интернатуру по акушерству и гинекологии проходила на базе Загорской ЦРБ, где в дальнейшем работала врачом акушером-гинекологом. С 1977 по 1979 г. обучалась в клинической ординатуре Сеченовского института на кафедре акушерства и гинекологии, а затем в аспирантуре Онкологического научного центра АМН СССР. В 1983 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию по теме «Влияние применения различных схем декориса на иммунореактивность больных раком тела матки».

С 1982 г. трудовая деятельность Инессы Викторовны связана с НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в котором она в должности ученого секретаря развивала одно из сложнейших направлений — детскую онкогинекологию. Практический и научный опыт И.В. Нечушкиной лег в основу докторской диссертации «Опухоли женских половых органов у детей (клиника, диагностика, лечение)», которую она успешно защитила в 2010 г.

В настоящее время Инесса Викторовна ведет не только лечебную деятельность в клинике и поликлиническом отделении НИИ детской онкологии и гематологии, но и активную преподавательскую работу в должности профессора кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России»: читает лекции, проводит семинары и практические занятия с клиническими ординаторами, аспирантами и слушателями РМАПО на пла-

новых и выездных циклах. Внедряет в обучение новейшие симуляционные технологии, что позволяет отрабатывать навыки различных диагностических и лечебных методик и манипуляций.

Круг профессиональных интересов Инессы Викторовны включает широкий диапазон проблем, в том числе применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения детей с различными опухолями половых органов, а также герминогенных опухолей внегонадных локализаций — в средостении, забрюшинной, крестцово-копчиковой области. Внедрение современных методов лечения детей (операция, химиотерапия, лучевая терапия) позволяет улучшить качество жизни маленьких пациентов. Разрабатываются вопросы оказания медицинской помощи детям с пороками развития, а также профилактики вторых опухолей.

Инесса Викторовна — автор свыше 180 научных работ, в числе которых методические рекомендации, учебные лекции, главы в учебниках и монографиях. Под руководством И.В. Нечушкиной выполнены диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по диагностике и лечению половых органов у детей.

Инесса Викторовна принимает активное участие в научно-практических конференциях, симпозиумах и съездах, в том числе международных; является членом Ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, членом редакционного совета научно-практического журнала «Онкопедиатрия».

Научная и практическая работа И.В. Нечушкиной отмечена грамотами РАМН в 2001 и 2007 гг. Инесса Викторовна — лауреат Премии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в области клинической онкологии за разработку новых методов лечения злокачественных опухолей у детей (Тактика лечения детей с опухолями гонад; 2005).

Коллектив ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», кафедра детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, редакция журнала «Онкопедиатрия» горячо поздравляют Инессу Викторовну с юбилеем, желают дальнейших успехов и крепкого здоровья!



**АЛЕКСАНДР ИЛЬИЧ
ПАЧЕС**
20.09.1925 – 07.12.2014

На 90-м году жизни после тяжелой болезни скончался видный отечественный ученый-онколог, основатель одного из основных направлений онкологии, — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, участник Великой Отечественной войны, лауреат Государственной премии, кавалер ордена Почета и многих других государственных и отечественных наград ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 4 отдела опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института клинической онкологии Александр Ильич Пачес.

Александр Ильич родился в Одессе, прошел войну, имел боевые ранения. В 1952 г. с отличием окончил Киргизский государственный медицинский институт по специальности «врач», с 1952 по 1955 г. проходил обучение в клинической ординатуре того же института по специальности «хирургия». Начал свою трудовую деятельность в республиканском онкологическом диспансере МЗ Киргизской ССР. В 1965 г. по приглашению директора академика Н.Н. Блохина зачислен на должность руководителя отделения опухолей головы и шеи Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»).

А.И. Пачес — основоположник нового направления клинической службы онкологической помощи больным опухолями головы и шеи. По инициативе Александра Ильича в 1965 г. создано отделение опухолей головы и шеи, а в 1968 г. — организован Комитет по изучению этой патологии. Исследования, посвященные различным проблемам в области диагностики и лечения опухолей, проведенные под руководством Александра Ильича, получили признание и внедрены в практическое здравоохранение не только в нашей стране, но и за рубежом.

А.И. Пачес — автор более 250 научных работ и 18 монографий; под его руководством защищены 70 докторских и столько же кандидатских диссертаций.

В течение длительного периода Александр Ильич уделял большое внимание организационной работе, включавшей труд председателя Московского онкологического общества, бессменного председателя Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи», Научного совета по злокачественным новообразованиям РАМН.

Огромный опыт научной, практической и организационной работы А.И. Пачес использовал при подготовке высокопрофессиональных научных кадров, щедро делился своим опытом с коллегами, проходящими обучение. За годы работы в Российском онкологическом научном центре Александром Ильичом была создана научная и практическая школа, успешно решающая на современном этапе проблемы означенного клинического направления. Ученики и последователи А.И. Пачеса возглавили все научные и практические отделения опухолей головы и шеи в России и странах СНГ, где продолжают развивать и воплощать в жизнь его идеи.

А.И. Пачес служил образцом ученого с блестящей эрудицией и высокопрофессиональным отношением к своей собственной деятельности и работе коллег. Александр Ильич обладал многогранным талантом ученого, врача, организатора, художника — тончайшего лирического певца природы. Светлая память о нем навсегда сохранится в сердцах близких, коллег, друзей и пациентов.

Коллектив ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», кафедра детской онкологии РМАПО, редакция журнала «Онкопедиатрия» выражают глубокие соболезнования родным и близким Александра Ильича

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Предусматривается следующая структура статьи:

- 1) инициалы, фамилия (фамилии) автора (авторов);
- 2) название статьи;
- 3) полное название учреждения (учреждений).

Надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствующие учреждения, в которых работают авторы;

4) аннотация на русском и английском языках (не менее 250 слов, раскрывающих суть статьи: цель, результаты и выводы).

5) ключевые слова;

6) текст статьи;

7) список литературы в порядке цитирования источников (не более 15 для оригинальных статей и не более 70 для теоретических и обзорных работ, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками). В пристатейных списках литературы надо указывать фамилии и инициалы **ВСЕХ** или как минимум первых шести авторов статьи, так как сокращение авторского коллектива до 2–3 фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов; самоцитирование более трех раз и преобладание несовременных источников в списке литературы не приветствуется.

8) контактная информация на каждого автора, включающая фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность; полный почтовый адрес учреждения и электронную почту автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью — в журнале он не указывается.

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 dpi, и ширину объекта не менее 100 мм отдельными файлами вместе со статьей. Все таблицы, а также подписи к рисункам располагаются в том же файле, что и текст статьи, но после списка литературы. Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Все статьи начинаются введением, содержащим четкую формулировку цели исследования. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи включают также разделы: «Пациенты и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Заключение». Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов. В конце текста могут быть приведены благодарности отдельным лицам, научным фондам и организациям.

Статьи представляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word, вместе с отсканированным сопроводительным письмом направляющей организации, на котором также есть подписи всех авторов статьи. Текст печатается шрифтом Times New Roman, 12 кегль. Общий объем рукописи не должен превышать 10 страниц для экспериментальных работ и 15 страниц для теоретических и обзорных статей. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.

При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна про-

изводства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН.

ПОЛИТИКА РЕДАКЦИИ

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право на сокращение публикуемых материалов и адаптацию их к рубрикам журнала, а также на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. **Редакция также оставляет за собой право на отказ от публикации статьи без объяснения причин.**

Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста статьи.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Авторы, использующие в своих работах данные других исследований, должны корректно ссылаться на первоисточники. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы. Авторы не должны копировать ссылки на литературные источники из других публикаций, если они не читали указанные работы.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает редакции право на ее публикацию в журнале и различных электронных источниках. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи публикуются бесплатно, часть из них — в открытом доступе, плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Статьи направляются по адресу: oncopediatria@yandex.ru

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

1. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (1 Suppl. 1): 1–320.
2. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. Москва: ВИНТИ РАН. 2005. 375 с.
3. Федосеев М. В., Намазова-Баранова Л. С. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 1: 114–1.
4. Yank V., Rennie D. *Ann Intern Med.* 1999; 130 (8): 661–70.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ИНФОРМАЦИИ:

Иванова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;
тел. (495) 414-69-89; **e-mail:** doelina@yandex.ru

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (2 номера) — 450 руб.,
год (4 номера) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу 8 (499) 132-72-04 или по эл. почте sales@nczd.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru

АКНОМИД Д®

Новый Российский ДАКТИНОМИЦИН

Показания:

- Нефробластома (Опухоль Вильмса);
- Рабдомиосаркома;
- Саркома Юинга;
- Несеминозные злокачественные опухоли яичка;
- Трофобластические опухоли.

Сравнительные доклинические и клинические исследования выявили при идентичной эффективности достоверно более низкую токсичность Акномида Д® по сравнению с конкурентными аналогами, присутствующими на рынке.



www.adikom.msk.ru
Тел.: +7 495 961 36 25

