



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ

Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов
Academic Journal of the Russian Society of Pediatric Oncologists

Онкопедиатрия

ONCOPEDIATRIA

2016 / том 3 / №2



Катя С., 9 лет



ОМК·Участие

Благотворительный фонд



Благотворительный фонд «ОМК-Участие» активно поддерживает проекты Российского общества детских онкологов и сотрудничает с НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.



В 2009-2015 годах фонд закупил медицинское оборудование и расходные материалы, оборудовал три игровые комнаты, поддержал работу единого справочного центра сайта www.pediatriconcology.ru под названием «Детская онкология. РФ», издание журнала «Онкопедиатрия», проведение двух съездов детских онкологов России. Ежегодно фонд «ОМК-Участие» проводит в онкоцентре благотворительные акции «С миру по ёлке» и «Дети – детям».



Объем благотворительной помощи, оказанной РОНЦ, составил более 34 миллионов рублей.



Поддержите благотворительные программы фонда «ОМК-Участие»! Мы будем рады партнерам, готовым к сотрудничеству с Российским обществом детских онкологов.



Сайт фонда: <http://www.omk-uchastie.ru>

Актуальная информация на страницах фонда в Фейсбуке, Контакте и Твиттере, а также на сайте www.pediatriconcology.ru



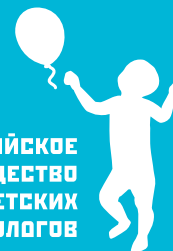
**Спасибо всем, кто вместе с нами
спешит делать добро!**



Онкопедиатрия

ISSN 2311-9977

Российское
общество
детских
онкологов



Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г. Выходит раз в три месяца.

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Валиев Т.Т., к.м.н.,
Рыков М.Ю., к.м.н.

Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Горбунова Т.В., к.м.н.

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
Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
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.
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. (Минск, Беларусь), д.м.н.
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.
Карсладзе 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.
Мошетова 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.
Сигал С. (Лос-Анджелес, США), проф.
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Суслёва 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.
Хусейнов З.Х. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н.
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.

61



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Попечительский совет

Председатель Попечительского совета — Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл
Буйнов Александр Николаевич, народный артист России
Виторган Эммануил Геденович, народный артист России
Владыкина Олеся Юрьевна, двукратная паралимпийская чемпионка, заслуженный мастер спорта России
Его Императорское Высочество Государь Наследник Цесаревич и Великий Князь Георгий Михайлович — Председатель Правления Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний
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
Миронов Евгений Витальевич, народный артист России
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России
Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ
Протоиерей Александр Евгеньевич Ткаченко — Генеральный директор Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний, основатель СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России
Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР и России
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, настоятель московского храма Святителя Николая на Трех Горах
Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель — Объединенная металлургическая компания)

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 коммуникаций (Роскомнадзор) 28 октября 2013 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-55798.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Подписные индексы

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

Электронная подписка на сайте:

www.spr-journal.ru
www.elibrary.ru
Отпечатано ООО «ХОМОПРИНТ»
117623, г. Москва, ул. Типографская, д. 10.
Тел. (499) 553-04-12
Тираж 2000 экземпляров.

Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014. The journal is published quarterly.

Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor

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

Valiev T.T., MD, PhD
Rykov M.Yu., MD, PhD

Associate editor

Punanov Yu.A., MD, PhD, prof.

Executive secretary

Gorbunova T.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
E-mail: oncopediatria@yandex.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses.

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 (Minsk, Belarus Republic)
Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)
Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)
Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)
Khuseinov Z.Kh. MD, PhD (Dushanbe, Republic of Tajikistan)
Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)
Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)

Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia
Chairman of Board of Guardians — His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill
Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness the Heir, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia
Chaplin V., Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains
Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)
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
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
Rev. Alexander Tkachenko — General Director of «The Imperial Foundation for Cancer Research», The founder of the 1st Hospice for Children in Russia.
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
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

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)
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)
Shiryaev S.V., MD, PhD (Moscow)
Shields C., MD (Philadelphia, USA)
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)
Valentei L.V., MD, PhD (Moscow)
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)
Yarovoi A.A., MD, PhD (Moscow)

Publisher

Publishing house "Pediatri"
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 (Roscomnadzor) 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»
10, Tipografskaya Str., Moscow, 117623.
Tel.: +7 (499) 553-04-12
Number of printed copies: 2,000.

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2016 / том 3 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

- 65 ОБРАЩЕНИЕ К ДЕЛЕГАТАМ IX СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ
- 66 ОБРАЩЕНИЕ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ ПРАВЛЕНИЯ ИМПЕРАТОРСКОГО ФОНДА ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЕГО ИМПЕРАТОРСКОГО ВЫСОЧЕСТВА ГОСУДАРЯ НАСЛЕДНИКА ЦЕСАРЕВИЧА И ВЕЛИКОГО КНЯЗЯ ГЕОРГИЯ МИХАЙЛОВИЧА К ДЕЛЕГАТАМ IX СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, В.Г. Поляков
- 67 РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕШНЕГО АУДИТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ОДНОМ ИЗ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

- В.М. Мерабишвили, С.А. Кулева
- 80 ДЕТСКИЙ ПОПУЛЯЦИОННЫЙ РАКОВЫЙ РЕГИСТР СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ
- И.С. Долгополов
- 88 ВЕРЬТЕ ТОЛЬКО СТАТИСТИКЕ, КОТОРУЮ САМИ ПРАВИЛИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.П. Колбацкая, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Н.Н. Тупицын, А.В. Попа, И.Н. Серебрякова, В.В. Тимошенко, Т.В. Шведова
- 91 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, РАБДОМИОСАРКОМой И САРКОМой ЮИНГА
- М.Ю. Рыков, А.А. Петраш, В.Г. Поляков
- 106 ЦЕНТРАЛЬНЫЕ КАТЕТЕРЫ, ВВОДИМЫЕ ЧЕРЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ВЕНУ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
- Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова
- 113 ФАКТОРЫ РОСТА СОСУДИСТОЙ СЕТИ В ПЛАЗМЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- И.А. Турабов, Н.В. Марков, А.Ю. Вальков, М.Ю. Яницкая, А.А. Логваль, Д.Е. Саблин, Е.С. Саблин
- 120 ЗАБРЮШИННАЯ ЗРЕЛАЯ МОНОДЕРМАЛЬНАЯ НЕВРОГЕННАЯ ТЕРАТОМА: РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, Ю.И. Ключагина, А.И. Сендерович
- 125 ОПЫТ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ
- И.М. Каганцов, А.Л. Карманов, В.В. Шестакова, И.А. Санников
- 133 ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОБЛАСТОМой
- 139 МАТЕРИАЛЫ IX СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 168 ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДО В РЕСПУБЛИКУ ИНГУШЕТИЯ

ONCOPEDIATRIA / 2016 / volume 3 / № 2

CONTENTS

EDITOR'S NOTE

- 65 ADDRESS TO THE DELEGATES OF IX CONGRESS OF ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS OF CIS AND EURASIA
- 66 ADDRESS OF THE CHAIRMAN OF THE BOARD OF THE IMPERIAL CANCER RESEARCH FUND, HIS IMPERIAL AND ROYAL HIGHNESS GRAND DUKE GEORGII MIKHAILOVICH, TO THE DELEGATES OF IX CONGRESS OF ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS OF CIS AND EURASIA

EDITORIAL

- M.Yu. Rykov, E.N. Baibarina, O.V. Chumakova, V.G. Polyakov
- 67 THE RESULTS OF THE EXTERNAL AUDIT OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN ONE OF THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

DEBATING CLUB

- V.M. Merabishvily, S.A. Kulyova
- 80 NORTH-WEST PEDIATRIC POPULATION-BASED CANCER REGISTRY OF RUSSIA: METHODOLOGICAL BASIS
- I.S. Dolgopolov
- 88 BELIEVE ONLY IN THE STATISTICS YOU HAVE PROOFREAD

ORIGINAL ARTICLES

- O.P. Kolbatskaya, T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, N.N. Tupitsyn, A.V. Popa, I.N. Serebryakova, V.V. Timoshenko, T.V. Shvedova
- 91 THE COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE MARROW LYMPHOCYTE SUBSETS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, RHABDOMYOSARCOMA, AND EWING'S SARCOMA
- M.Yu. Rykov, A.A. Petrash, V.G. Polyakov
- 106 PICC IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CANCER: THE FIRST EXPERIENCE
- L. Kiselev, T. Savitskaia, O. Aleinikova
- 113 PLASMA AND SERUM ANGIOGENESIS-RELATED MARKERS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SARCOMAS AND NON-MALIGNANT MUSCULOSKELETAL DISEASES

CLINICAL CASE

- I.A. Turabov, N.V. Markov, A.Y. Valkov, M.Y. Yanitskaya, A.A. Logval, D.E. Sablin, E.S. Sablin
- 120 RETROPERITONEAL MATURE MONODERMAL NEUROGENIC TERATOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- T.T. Valiev, A.M. Kovrigina, Yu.I. Kluchagina, A.I. Senderovich
- 125 CYTOGENETIC RESEARCH EXPERIENCE IN PEDIATRIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS
- I.M. Kagantsov, A.L. Karmanov, V.V. Shestakova, I.A. Sannikov
- 133 LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY FOR NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN
- 139 THE PROCEEDINGS OF IX CONGRESS OF ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS OF CIS AND EURASIA FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS
- 168 VISIT OF RODO REPRESENTATIVES TO THE REPUBLIC OF INGUSHETIA

Обращение к делегатам IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Мы рады приветствовать вас на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии! Нам очень приятно, что в 2016 г. одно из крупнейших событий в научном мире проходит в г. Минске, Республике Беларусь. Наши страны на протяжении всего периода существования

связывают доброжелательные и дружеские отношения, что проявляется и в тесном взаимодействии врачей и ученых.

С момента проведения предыдущего Съезда минуло два года. За это время медицинским сообществом, которое объединяет общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов» (РОДО), были внедрены новые подходы к лечению детей с некоторыми видами злокачественных опухолей, усовершенствованы отдельные методики, получены новые данные и результаты, успешно проведен VI Съезд онкологов России с международным участием, собравшим более четырехсот специалистов, а журнал «Онкопедиатрия» вошел в список научных изданий, рецензируемых ВАК МОН РФ.

Секция, посвященная лечению детей с онкологическими заболеваниями, занимает одно из центральных мест в программе. Это не случайно, поскольку детская онкология — одна из самых сложных областей медицины, требующая мультидисциплинарного подхода. Несмотря на достигнутые успехи, остается множество нерешенных проблем. Более того, достигнутые в настоящее время успехи необходимо распространять не только в регионах России, но и в странах СНГ. Уверены, что обмен накопленным опытом будет способствовать улучшению работы нашей службы и разработке глобальных программ развития отрасли, поскольку повышение квалификации медицинских работников является главной целью Съезда.

Не сомневаемся, что обширная научная программа, включающая доклады по самым разнообразным темам, позволит каждому участнику данного мероприятия получить новую информацию и интересные данные, обменяться результатами и достижениями своей работы, что в конечном итоге будет способствовать внедрению новых подходов к лечению и позволит улучшить выживаемость детей с онкологическими заболеваниями.

Желаем всем делегатам Съезда продуктивной работы в дружеской обстановке, а также приятного общения!

Президент РОДО,
заместитель директора НИИ ДОГ
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
главный внештатный детский
специалист онколог Минздрава России,
академик РАН, профессор **В.Г. Поляков**



**Обращение Председателя Правления
Императорского Фонда исследования
онкологических заболеваний
Его Императорского Высочества Государя
Наследника Цесаревича и Великого Князя
Георгия Михайловича
к делегатам IX Съезда онкологов и радиологов стран
СНГ и Евразии**

66

Уважаемые коллеги, дорогие друзья и соотечественники!



Приветствую организаторов и участников IX Съезда онкологов и радиологов стран Содружества Независимых Государств и Евразии.

Борьба с онкологическими заболеваниями является общим делом всего Человечества. Стремление облегчить страдания и спасти жизни больных и помочь их близким объединяет всех милосердных и здравомыслящих людей, независимо от религиозных взглядов, национальной принадлежности и политических убеждений.

Международные съезды онкологов чрезвычайно важны для решения профессиональных задач. Они позволяют обмениваться достижениями, обеспечивать взаимосвязь практического опыта и теоретических исследований, расширять взаимодействие между больницами, университетами и академическими институтами. Уверен, что IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии станет важной вехой в развитии онкологической науки как в странах бывшей Российской Империи и СССР, связанных общей историей и судьбой, так и во всем мире.

Сотрудники Императорского фонда исследования онкологических заболеваний рады иметь возможность внести свою лепту в Ваше служение, ожидают от Вас советов, обращений за помощью и предложений. Желаю Вам плодотворного общения и успехов в работе.

Храни Вас Господь!

ГЕОРГИЙ

Брюссель, 12 июня 2016 г.

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1540

М.Ю. Рыков^{1, 2, 3}, Е.Н. Байбарина⁴, О.В. Чумакова⁴, В.Г. Поляков^{1, 5}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁵ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации

Введение. Повышение качества медицинской помощи (КМП) — основа любой системы здравоохранения. Для выявления существующих в настоящее время дефектов качества необходимо проведение внешнего аудита медицинских учреждений. **Материалы и методы.** Были проведены оценка соответствия оснащенности и штатов онкологического отделения, входящего в состав одной из областных детских больниц, Приложениям № 5 и № 6 к Приказу Минздрава России № 560н от 31 октября 2012 г. (в ред. от 02.09.2013 № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”», а также анализ историй болезней пациентов с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), получавших лечение в 2011–2015 гг. **Результаты.** В отделении в настоящее время работают 2 врача-гематолога. Врач детский онколог является консультантом больницы и не входит в штат отделения. Из 40 позиций необходимого для функционирования отделения оборудования в наличии имеется лишь 25 (62,5%), 6 (15%) позиций отсутствуют и 9 (22,5%) представлены в недостаточном количестве. В 2011–2015 гг. в отделении получали специализированное и симптоматическое лечение 22 пациента с солидными опухолями (11 девочек и 11 мальчиков, средний возраст — 4,8 года (3 мес – 14 лет): с саркомами костей и мягких тканей — 6 (27,3%), с нейробластомами — 9 (40,9%), с нефробластомами — 5 (22,7%), с рабдомиосаркомой — 2 (9,1%). Химиотерапевтическое лечение получили 11 (50%) пациентов, симптоматическое лечение — 3 (13,6%), паллиативная помощь была оказана 4 (18,2%) пациентам, для контрольных обследований были госпитализированы 4 (18,2%) пациента. **Заключение.** Представляется необходимым разработать рекомендации, обосновывающие целесообразность проведения отдельных этапов лечения (химиотерапия, хирургический этап, лучевая терапия) пациентов в различных регионах РФ с учетом их отдаленности от федеральных центров, плотности детского населения и ежегодного количества первичных больных.

Ключевые слова: детская онкология, организация здравоохранения, аудит, качество медицинской помощи.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации. *Онкопедиатрия*. 2016;3(2):67–79. doi: 10.15690/onco.v3i2.1540)

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование системы здравоохранения — одно из приоритетных направлений развития государства. Конституция Российской Федерации и Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016) гарантируют каждому гражданину страны качественную и бесплатную медицинскую помощь [1, 2].

В соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», качество медицинской помощи (КМП) — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата [2]. Оценка КМП — основа любой

системы здравоохранения. Для всесторонней и объективной оценки имеющихся дефектов необходимо проведение внешнего аудита медицинских учреждений. Вместе с тем в настоящее время в большинстве клиник проводится лишь субъективная внутренняя оценка деятельности медицинских работников, причем осуществляется она лишь заведующими отделениями и главными врачами, при этом не сопровождается подробным анализом проведенной работы с последующей публикацией отчетов в открытом доступе [3, 4].

Еще в 1986 г. американский статистик и консультант по менеджменту W.E. Deming (1900–1993) дал определение понятия «качества медицинской помощи» как системы управления, ориентированной на людей, целью которой

является непрерывный рост удовлетворенности потребителя, и предложил эффективный алгоритм Планируй – Делай – Изучай – Воздействуй (Plan – Do – Study – Act, PDSA) для организации лечения пациентов [5].

Для оценки качества медицинской помощи используется методика, предложенная американским врачом ливийского происхождения A. Donabedian (1919–2000), основанная на предложенной им триаде:

- 1) качество технологий — компонент медицинской помощи, описывающий, насколько комплекс лечебных мероприятий был оптимален для конкретного пациента;
- 2) качество результата — компонент медицинской помощи, описывающий отношение достигнутых

M.Yu. Rykov^{1, 2, 3}, E.N. Baibarina⁴, O.V. Chumakova⁴, V.G. Polyakov^{1, 5}

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

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The Results of the External Audit of Medical Care for Children with Cancer in one of the Regions of the Russian Federation

Introduction. Improvement of the quality of medical care (QMC) is the backbone of any health care system. It is necessary to conduct an external audit of medical institutions to identify the currently existing quality defects. **Materials and methods.** We evaluate the available equipment and existing competence of the staff of the Department of Oncology at one of the Regional Children's Clinical Hospital in accordance with the requirements of the Annexes 5–6 to the Order of Ministry of Health of the Russian Federation № 560n dated October 31, 2012 (as amended September 02, 2013 № 608n) "On approval of procedures for the provision of healthcare services in the profile 'Pediatric oncology'". The analysis of the case histories of patients with solid tumors (except brain tumors) treated in the period of 2011–2015 was also performed. **Results.** Two hematologists work at the department at the moment. The pediatric oncologist is a hospital consultant and is not included in the staff. 40 positions of the equipment are required for the department functioning. Only 25 (62.5%) items are available, 6 (15%) positions do not exist, and 9 (22.5%) are presented in insufficient quantities. Out of 22 patients with solid tumors (11 girls and 11 boys, mean age — 4.8 years (3 months — 14 years)) who received specialized and symptomatic treatment in 2011–2015, six (27.3%) had sarcomas of bones and soft tissue, nine (40.9%) had neuroblastomas, five (22.7%) had nephroblastomas, and two (9.1%) had rhabdomyosarcomas. Eleven (50%) patients underwent chemotherapy, 3 (13.6%) received symptomatic treatment, 4 (18.2%) were provided with palliative care, and four (18.2%) patients were hospitalized for a control examination. **Conclusion.** Elaboration of recommendations is required. These recommendations should provide rationalization for feasibility of certain treatment stages (chemotherapy, surgery, radiotherapy) in patients from different regions of the Russian Federation with regard to their remoteness from the federal centers, density of pediatric population, and the annual number of primary patients.

Key words: pediatric oncology, health organization, audit, quality of medical care.

(For citation: Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. The Results of the External Audit of Medical Care for Children with Cancer in one of the Regions of the Russian Federation. *Onkopediatria*. 2016;3(2):67–79. doi: 10.15690/onco.v3i2.1540)

фактических результатов с реально достижениями;

- 3) качество структуры описывает условия оказания помощи, включая квалификацию кадров, наличие и состояние оборудования, помещений, лекарственное обеспечение, наличие расходных материалов, рациональность использования ресурсов и т.д. [5].

Таким образом, КМП складывается из систем качества самого лечебно-профилактического учреждения и жизни вне его стен, а мониторинг КМП и работа по предупреждению врачебных ошибок должны занимать одно из основных мест в лечебном процессе [6, 7].

С целью оценки КМП авторами данной работы был проведен внешний аудит медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы истории болезней детей с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), которые в 2011–2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в детском онкологическом отделении, входящим в состав одной из детских областных больниц, а также проведена оценка оснащенности отделения медицинским оборудованием и укомплектованность штата медицинского персонала в соответствии с Приложениями № 5 «Рекомендованные штатные нормативы детского онкологического отделения (на 18 коек)» и № 6 «Стандарт оснащения детского онкологического отделения» к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» [8].

Истории болезней пациентов анализировались в соответствии с разработанной авторами данной статьи анкетой, содержащей следующие пункты:

1. Учреждение первичного обращения.
2. Время от момента появления первых симптомов до момента обращения.
3. Время от момента обращения до начала обследования.
4. Время от момента обращения до верификации диагноза.
5. Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения.
6. Время от момента обращения до начала специализированного лечения.
7. Обследование проведено в полном объеме: да, нет.
8. Направлялся для дообследования в другие клиники региона: да, нет.
9. Направлялся для дообследования в федеральные центры: да, нет.

10. Направлялся на консультацию в федеральные центры: да, нет.
11. Все этапы лечения выполнены в регионе: да, нет.
12. Направлялся на лечение в федеральные центры: да, нет.
13. Осложнения специализированного лечения: да, нет, какие.
14. Соответствие лечения федеральным клиническим рекомендациям: да, нет.
15. Доступ в венозную систему (периферические катетеры, подключичные катетеры, туннелируемые катетеры, PICC, имплантированная венозная порт-система).
16. Количество госпитализаций за период лечения.
17. Количество койко-дней (общее, среднее за госпитализацию).
18. Получал лечение в дневном стационаре: да, нет.
19. Органосохраняющее лечение: да, нет.
20. Источник финансирования: обязательное медицинское страхование (ОМС), высокотехнологичная медицинская помощь, добровольное медицинское страхование, хозрасчет, благотворительные фонды.
21. Исход лечения (продолжает лечение, ремиссия, прогрессирование, рецидив, летальный исход, выбыл из наблюдения).

Соответствие проведенного пациентам лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) оценивалось по следующим критериям:

- 1) диагностика в рекомендованном объеме;
- 2) применение рекомендованных химиотерапевтических препаратов в рекомендованных дозировках;
- 3) выполнение хирургического этапа лечения в необходимом объеме;
- 4) соблюдение сроков и последовательности этапов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Детское онкологическое отделение располагает 30 койками, из которых 10 выделены для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями (включая гемобласты), 10 — для лечения пациентов с гематологическими заболеваниями и 10 — для пациентов с кардиопатологией. В зависимости от загруженности отделения и текущих потребностей распределение коек может меняться.

В ходе проведенного аудита выявлено, что по ряду показателей оснащение отделения медицинским оборудованием не соответствует Приложению № 6 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (табл. 1). Из 40 анализируемых позиций необходимого для функционирования отделения медицинского оборудования в детском онкологическом отделении имеется 25 (62,5%), 6 (15%) позиций отсутствует и 9 (22,5%) представле-

Таблица 1. Оснащение детского онкологического отделения медицинским оборудованием

Оснащение	В наличии	Рекомендовано согласно Приложению № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Общее количество коек	30	-	-
Количество коек для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями	10	-	-
Количество функциональных кроватей для детей грудного возраста	10	10	Соответствует
Количество кроватей с подогревом или матрасов для обогрева	0	9	Не соответствует (9/100)**
Количество противопролежневых матрасов	1 матрас, 2 подушки под голову, 2 подушки под ноги	10	Не соответствует (9/90)**
Количество пеленальных столов	0	1 на 5 коек (2)*	Не соответствует (2/100)**
Количество прикроватных столиков	8	10	Не соответствует (9/20)**
Количество прикроватных тумб	51	10	Соответствует
Количество кресел-каталок	1	По требованию	Соответствует
Количество каталок для перевозки больных с подъемным механизмом и съемными носилками	2	По требованию	Соответствует
Количество массажных кушеток	0	По требованию	Соответствует
Количество сейфов для хранения сильнодействующих лекарственных препаратов	1	2	Не соответствует (1/50)**
Количество передвижных аппаратов для ультразвуковых исследований с датчиком	1	1	Соответствует
Количество вакуумных электроотсосов	2	1 на 5 коек (2)*	Соответствует
Количество аппаратов искусственной вентиляции легких	0	2	Не соответствует (2/100)**
Количество мешков Амбу	1	2	Не соответствует (1/50)**
Количество переносных наборов для реанимации	1	1	Соответствует
Количество мобильных реанимационных тележек	1	1	Соответствует
Количество бестеневых ламп в перевязочных	1	1	Соответствует
Количество инфузоматов	5	10	Не соответствует (5/50)**
Количество шприцевых инфузоров	5	3	Соответствует
Количество медицинских штативов	14	10	Соответствует
Количество передвижных гепафильтров	0	1 на палату	Не соответствует (5/100)**

Таблица 1. Оснащение детского онкологического отделения медицинским оборудованием (Окончание)

Оснащение	В наличии	Рекомендовано согласно Приложению № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Количество передвижных рентгеновских аппаратов	1 (в отделении лучевой диагностики)	1	Не соответствует (1/100)**
Количество тромбомиксеров	0	1	Не соответствует (1/100)**
Количество бактерицидных облучателей воздуха	20	По требованию	Соответствует
Количество ламинарных шкафов	1	2	Не соответствует (1/50)**
Количество ингаляторов	4	1 на 6 коек (2)*	Соответствует
Количество наборов для отоларингологического обследования	1	1	Соответствует
Количество наборов для офтальмоскопического обследования	1	1	Соответствует
Количество негатоскопов	1	1	Соответствует
Количество кислородных подводок к кроватям	4	10	Не соответствует (6/60)**
Количество инструментальных столов	6	3	Соответствует
Количество электронных весов для детей до 1 года	1	2	Не соответствует (1/50)**
Количество весов	2	2	Соответствует
Количество ростометров	1	2	Не соответствует (1/50)**
Количество стетофонендоскопов	2	1 на 1 врача	Соответствует
Количество тонометров для измерения артериального давления, в том числе с манжетой для детей до 1 года	3	1 на 1 врача	Соответствует
Количество дозаторов для жидкого мыла	8	По требованию	Соответствует
Количество термометров	30	10	Соответствует
Количество емкостей для сбора бытовых и медицинских отходов	11	По требованию	Соответствует
Количество емкостей для дезинфекции инструментария и расходных материалов	70	По требованию	Соответствует

Примечание. * — в скобках приведены данные на 10 коек; ** — в скобках указано количество недостающих единиц/процент несоответствия.

ны в недостаточном количестве. Так, в отделении отсутствует тромбомиксер. В наличии один противопролежневый матрас вместо положенных девяти, один мешок Амбу вместо положенных двух, пять инфузоматов вместо положенных десяти, лишь четыре кислородные подводки к кроватям вместо десяти. Однако потребности в полном списке оборудования в рутинной деятельности отделения практически не возникает, что говорит об избыточности Приказа №560н. При этом отметим, что отсутствие тромбомиксера создает сложности

при необходимости хранения тромбоконцентратов в отделении.

В настоящее время в отделении работают 2 врача-гематолога, занимающих 1,5 ставки. Еще один врач детский онколог занимает 0,5 ставки в качестве консультанта больницы и не входит в штат отделения. Два врача-гематолога и один врач детский онколог находятся в декретном отпуске. Должность заведующего отделением вакантна, куратором отделения является один из заместителей главного врача. Помимо этого, в отделении

работают 10 человек из числа среднего и младшего медицинского персонала. Курацию пациентов кардиологического профиля осуществляют 2 врача из Кардиоревматологического центра, входящего в состав консультативно-диагностического центра (КДЦ) больницы.

Таким образом, в штате отделения в настоящее время отсутствуют заведующий, врачи детские онкологи, врач-психотерапевт и младшие медицинские сестры по уходу за пациентами. Отмечается недоукомплектованность штатов палатных медицинских сестер (занято 4,75 ставок вместо положенных 8). При этом занято лишь 0,5 ставки медицинской сестры перевязочной (вместо положенной 1), 0,5 ставки санитарки-ваннщицы (вместо положенной 1) и 1 ставка врача-трансфузиолога (вместо положенных 1,5 ставок). Подробнее штатное расписание и его соответствие Приложению № 6 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. представлено в табл. 2.

В ходе аудита установлено, что пациентов, удовлетворяющих приведенным выше критериям, в 2011 – 2015 гг. было 22: с саркомами костей и мягких тканей — 6 (27,3%), с нейробластомами — 9 (40,9%), с нефробластомами — 5 (22,8%), с рабдомиосаркомами (РМС) органной принадлежности — 2 (9%), из них поступили в 2011 г. 4 (18,2%) пациентов, в 2012 г. — 4 (18,2%), в 2013 г. — 3 (13,6%), в 2014 г. — 4 (18,2%), в 2015 г. — 7 (31,8%). Все пациенты получали лечение за счет средств

территориального фонда ОМС. Некоторые виды исследований (иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани) были выполнены в научно-исследовательских институтах федерального подчинения и оплачивались из бюджета областной больницы.

Среди анализируемой группы было 11 девочек и 11 мальчиков, средний возраст составил 4,8 года (3 мес – 14 лет). С I стадией заболевания был 1 (4,5%) пациент, со II — 7 (31,8%), с IV — 11 (50%), с неустановленной стадией на момент аудита было 3 (13,6%) пациента.

Среди шести пациентов (средний возраст 8,3 года) с саркомами костей и мягких тканей был 1 пациент с саркомой Юинга левой большеберцовой кости, 1 пациент с саркомой Юинга L₅-позвонка, 1 пациент с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью малого таза, 1 пациент с подозрением на саркому Юинга левой бедренной кости, 1 пациент с остеосаркомой правой подвздошной кости и 1 пациент с остеосаркомой правой большеберцовой кости. Таким образом, с мягкоткаными опухолями был 1 (16,7%) пациент, с саркомами Юинга — 2 (33,3%), с остеосаркомами — 2 (33,3%) и у 1 (16,7%) пациента диагноз на момент аудита не был верифицирован (табл. 3).

Среди пяти пациентов (средний возраст 3,8 года) с нефробластомами двое имели правостороннюю локализацию опухолевого процесса, трое — левостороннюю (табл. 4).

Таблица 2. Штатное расписание детского онкологического отделения

Показатели	В штате	Рекомендовано согласно Приложению № 5	Соответствие рекомендациям Приложения № 5
Заведующий отделением	0	1	Не соответствует (100)**
Врач детский онколог	0	1 на 6 коек (1,5)*	Не соответствует (100)**
Врач-психотерапевт	0	0,5 на 18 коек (0,25)*	Не соответствует (100)**
Врач по лечебной физкультуре	3 (не входят в штат отделения)	0,5 на 18 коек (0,25)*	Соответствует
Старшая медицинская сестра	1	1	Соответствует
Медицинская сестра палатная	4,75	4,75 на 6 коек (8)*	Не соответствует (40,6)**
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	0	4,75 на 6 коек (8)*	Не соответствует (100)**
Медицинская сестра перевязочной	0,5	1	Не соответствует (50)**
Сестра-хозяйка	1	1	Соответствует
Санитарка буфетной	2	2	Соответствует
Санитарка-ваннщица	0,5	1	Не соответствует (50)**
Воспитатель	1	0,5	Соответствует
Санитарка	4,75	4	Соответствует
Врач-трансфузиолог	1 (не входит в штат отделения)	1 на 6 коек (1,5)*	Не соответствует (33,3)**

Примечание. * — в скобках приведены данные на 10 коек; ** — в скобках указан процент несоответствия.

Таблица 3. Пациенты с мягкоткаными и костными саркомами

№	Пациент, диагноз	Возраст (на момент первой госпитализации), пол	Годы наблюдения	Количество госпитализаций, лечение (специализированное, симптоматическое)	Общее количество койко-дней	Среднее количество койко-дней за госпитализацию	Сопутствующие заболевания и осложнения лечения
1	Пациент У., саркома Юинга левой большеберцовой кости, состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*, IIb ст.	9 лет, М	2013–2015	7 (специализированное лечение, ПХТ)	139	19,8	Нарушение сердечного ритма (СЛС), малые аномалии развития сердца, цереброваскулярный синдром, флебопатия сосудов сетчатки
2	Пациентка К., саркома Юинга L5-позвонка с распространением в позвоночный канал на уровне L4–L2. Состояние после удаления экстрадуральной опухоли позвоночного канала (НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, ФНКЦ ДГОИ)*, IV ст.	2 года, Ж	2013–2015	7 (специализированное лечение, ПХТ)	139	19,8	Кардиомиопатия, малые аномалии развития сердца, флебопатия сетчатки ОУ, инфекция мочевых путей, нижний вялый парез, нарушение функции тазовых органов
3	Пациентка А., десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль малого таза, множественные метастазы в правой плевральной полости, имплантационные перитонеальные метастазы, IVb ст. Состояние после комбинированного лечения (ФНКЦ ДГОИ)*	12 лет, Ж	2013–2014	12 (специализированное, ПХТ)	129	10,75	Структура левого мочеточника, артериальная гипертензия, синдром вегетативной дисфункции, малые аномалии развития сердца, миопия I ст. обоих глаз
4	Пациент Ч., остеосаркома правой подвздошной кости. Метастазы в легких, IV ст. Состояние после биопсии, ПХТ (РДКБ)*	10 лет, М	2014	3 (специализированное, ПХТ)	72	24	Токсический гепатит, малые аномалии развития сердца
5	Пациентка Г., остеосаркома правой большеберцовой кости, состояние после ПХТ (НИИ ДОГ)*, IIb ст.	4 года, Ж	2015	2 (специализированное, ПХТ)	27	13,5	Токсическая гепатопатия, миокардиодистрофия, нарушение сердечного ритма
6	Пациент Р., саркома Юинга левой бедренной кости (РДКБ)*	13 лет, М	2015	1 (обследование)	30	30	Не выявлены

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: РДКБ — Российская детская клиническая больница Минздрава России; ФНКЦ ДГОИ — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России; НИИ ДОГ — Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; М — мужской; Ж — женский; ПХТ — полихимиотерапия; * — в скобках указано учреждение, где пациент обследовался, консультировался и получал основные этапы лечения.

Таблица 4. Пациенты с нефробластомами

№	Пациент, диагноз	Возраст, пол	Годы наблюдения	Количество госпитализаций, лечение (специализированное, симптоматическое)	Общее количество койко-дней	Среднее количество койко-дней за госпитализацию	Сопутствующие заболевания
1	Пациент Б., нефробластома справа, II ст., состояние после комбинированного лечения (НИИ ДОГ)*	8 мес, М	2011–2012	5 (специализированное, ПХТ)	19	3,8	Не выявлены
2	Пациент К., нефробластома слева, I ст., состояние после комбинированного лечения (НИИ ДОГ)*	6 лет, М	2011–2012	9 (специализированное, ПХТ, симптоматическое)	122	13,5	Малые аномалии развития сердца, дисфункция синусового узла
3	Пациентка П., нефробластома слева, состояние после комбинированного лечения (НИИ ДОГ)*, метастазы в легких, II ст.	10 лет, Ж	2012–2013	3 (специализированное, ПХТ)	151	50,3	Дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития сердца, хронический гастродуоденит, токсический гепатит
4	Пациент П., низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника, состояние после туморадреналэктомии (ФНКЦ ДГОИ)*	3 мес, М	2014–2015	3 (симптоматическое, контрольное обследование)	13	4,3	Малые аномалии развития сердца, перинатальное поражение ЦНС, ликворная киста большой затылочной цистерны, гидроцефальный синдром, субдуральные гигромы с двух сторон
5	Пациентка Ч., нефробластома справа, II ст. Состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*	2 года, Ж	2015	1 (контрольное обследование)	2	2	Не выявлены

Из девяти пациентов с нейробластомами (средний возраст 3,5 года) у 5 было выявлено поражение забрюшинного пространства, у 1 — правого надпочечника, у 1 — левого надпочечника (табл. 5).

Из двух пациентов с РМС органной принадлежности (средний возраст 7,9 года) был 1 пациент с эмбриональной РМС малого таза и 1 — с РМС мочевого пузыря (табл. 6).

Суммарно 22 пациента с онкологическими заболеваниями были госпитализированы 86 раз и провели в отделении 1259 койко-дней: пациенты с саркомами костей и мягких тканей — 536 (42,6%) койко-дней (12 госпитализаций), с нефробластомами — 307 (24,4%) койко-дней (21 госпитализация), с нейробластомами — 381 (30,3%) койко-день (31 госпитализация) и пациенты с РМС органной принадлежности — 35 (2,7%) койко-дней (4 госпитализации). Из этого следует, что имеющихся мощностей, выделенных для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями (10 коек), достаточно для анализируемого региона.

Все пациенты при появлении первых признаков заболевания обратились к участковым педиатрам по месту жительства. Из 22 пациентов после того, как у них было заподозрено злокачественное новообразование, 4 (18,2%) самостоятельно приняли решение обратиться в клиники федерального подчинения, 18 (81,8%) пациентов для первичного обследования были госпитализированы в профильное отделение детской областной больницы.

Среднее время от момента появления первых симптомов заболевания до момента обращения составило 3 дня (мин. — 1 день, макс. — 5 дней), до верификации диагноза и начала специализированного лечения — 8 дней (мин. — 5 дней, макс. — 11 дней). Такие сроки объясняются как направлением пациентов на обследование в лечебные учреждения, расположенные в Москве, так и временем, необходимым для гистологической верификации диагноза. При этом наиболее продолжительными являются гистологические методы, проводимые при подозрении на опухолевое поражение костной ткани, поскольку требуется ее декальцификация. Несмотря на перечисленные выше аспекты, подобные сроки укладываются в допустимые нормы и характерны для большинства лечебных учреждений.

Наиболее часто манифестация заболеваний начиналась с появления болевого синдрома, что было характерно для 20 (90,9%) пациентов. У 12 (54,5%) пациентов также отмечались температурные реакции в виде субфебрилитета. Потеря веса была отмечена у 6 (27,3%) пациентов. У 2 (9%) пациентов с нефробластомами причиной обращения к врачу послужила макрогематурия.

Ни одному из пациентов диагноз в отделении установлен не был, как не были проведены некоторые необходимые этапы обследования и лечения: например, гистологическая верификация опухоле-

вого поражения, МРТ, сцинтиграфия, оперативные вмешательства. Все пациенты направлялись на дообследование и консультации в клиники федерального подчинения.

Химиотерапевтическое лечение в условиях отделения получили 11 (50%) пациентов, симптоматическое лечение (коррекция показателей крови, терапия фебрильной нейтропении) — 3 (13,6%), паллиативная помощь была оказана 4 (18,2%) пациентам. Для контрольных обследований были госпитализированы 4 (18,2%) пациента.

Хирургический этап лечения всем пациентам был выполнен на базе федеральных научно-исследовательских институтов.

Осложнения лечения (за исключением стандартных осложнений полихимиотерапии, таких как панцитопения, тошнота, рвота) были диагностированы у 9 (40,9%) пациентов: преобладали токсический гепатит, развившийся у 4 (44,4%) пациентов и инфекции мочевыводящих путей, отмеченные у 3 (33,3%) пациентов.

К настоящему времени из анализируемой группы в результате прогрессирования основного заболевания умерли 4 (18,2%) пациента, 10 (45,4%) достигли ремиссии и 8 (36,4%) продолжают лечение.

ФКР по лечению соответствующих нозологий были выполнены всем пациентам практически в полном объеме, однако на базе онкологического отделения областной больницы проводились лишь некоторые курсы ПХТ. Случаев избыточности лечения (полипрагмазии) отмечено не было. Нарушением ФКР явилось то, что лишь 3 (13,6%) пациентам, нуждающимся в системах длительного венозного доступа, в федеральных центрах были имплантированы венозные порт-системы, тогда как при лечении 19 (86,4%) пациентов использовались подключичные или периферические катетеры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Общая численность детского населения в возрасте 0–17 лет в анализируемом регионе составила 251 499 человек¹. При этом общая заболеваемость злокачественными новообразованиями детей данной возрастной группы составила 13,1 на 100 тыс., а общее количество пациентов, состоящих на учете, составляет 212 человек.

Важной особенностью региона, входящего в состав Центрального федерального округа, является его близкое расположение по отношению к Москве (менее 200 км), что делает возможным направление пациентов на консультацию в профильные федеральные научно-исследовательские институты с помощью железнодорожного или автомобильного транспорта.

¹ Здесь и далее приведены данные за 2015 г., взятые из ежегодного отчета Министерства здравоохранения субъекта РФ.

Таблица 5. Пациенты с нейробластомами

№	Пациент, диагноз	Возраст, пол	Годы наблюдения	Количество госпитализаций, лечение (специализированное, симптоматическое)	Общее количество койко-дней	Среднее количество койко-дней за госпитализацию	Сопутствующие заболевания
1	Пациентка В., забрюшинная нейробластома, метастазы в средостении, костном мозге, костях скелета, IV ст., состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*	2 года, Ж	2011	1 (паллиативная помощь, летальный исход)	3	3	Токсическая энцефалопатия, миокардиодистрофия, нарушение сердечного ритма
2	Пациент К., нейробластома левого надпочечника, состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*, IV ст.	13 лет, М	2012	3 (специализированное, ПХТ)	36	12	Токсический гепатит, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, малые аномалии развития сердца
3	Пациентка Д., забрюшинная нейробластома забрюшинного пространства, метастазы в забрюшинных лимфоузлах, костном мозге, костях скелета. Состояние после комбинированного лечения (ФНКЦ ДГОИ)*, IV ст.	11 мес, Ж	2012–2014	19 (специализированное, ПХТ)	251	13,2	Тромбоз общей подвздошной артерии и наружной подвздошной артерии, укорочение правой нижней конечности около 1 см, формирующаяся эквинаварусная деформация правой стопы, нейропатия малоберцового нерва
4	Пациент А., забрюшинная нейробластома справа, состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*, II ст.	2 года, М	2012	3 (специализированное, ПХТ)	27	9	Малые аномалии развития сердца
5	Пациентка Г., забрюшинная нейробластома, метастазы в костном мозге, состояние после комбинированного лечения (НПЦ)*, IV ст. Рецидив	6 лет, Ж	2014	1 (обследование, симптоматическая терапия)	14	4	Не выявлены
6	Пациентка Р., забрюшинная нейробластома слева (?) (РДКБ)*	1,5 года, Ж	2014	1 (обследование)	14	14	Малые аномалии развития сердца, дисплазия соединительной ткани, миокардиодистрофия, дискинезия желчевыводящих путей
7	Пациентка А., нейробластома правого надпочечника, состояние после хирургического лечения (КГБУЗ «ККЦОМД»), гистологическое исследование (НИИ ДОГ, ФНКЦ ДГОИ)*	11 мес, Ж	2015	1 (обследование)	25	25	Не выявлены

Таблица 5. Пациенты с нейробластомами (Окончание)

№	Пациент, диагноз	Возраст, пол	Годы наблюдения	Количество госпитализаций, лечение (специализированное, симптоматическое)	Общее количество койко-дней	Среднее количество койко-дней за госпитализацию	Сопутствующие заболевания
8	Пациент К., забрюшинная нейробластома с билатеральным поражением надпочечников, метастазы в костном мозге, состояние после ПХТ (РНЦР)*, IV ст.	1 год, М	2015	¹ (дневной стационар, симптоматическое лечение)	5	1	Не выявлены
9	Пациентка А., забрюшинная нейробластома, метастазы в легких, состояние после комбинированного лечения (Морозовская больница)*, IV ст. Прогрессирование заболевания	4 года, Ж	2015	¹ (дневной стационар, симптоматическое лечение)	6	1	Не выявлены

Примечание. НПЦ — Научно-практический центр «Солнцево» Департамента здравоохранения г. Москвы; КГБУЗ «ККЦОМД» — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; РНЦР — ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Таблица 6. Пациенты с рабдомиосаркомами (РМС)

№	Пациент, диагноз	Возраст, пол	Год	Количество госпитализаций, лечение (специализированное, симптоматическое)	Общее количество койко-дней	Среднее количество койко-дней за госпитализацию	Сопутствующие заболевания и осложнения лечения
1	Пациентка Т., эмбриональная РМС малого таза, забрюшинного пространства, состояние после биопсии опухоли, ПХТ (РДКБ)*, IIb ст.	1,8 года, Ж	2011–2012	³ (специализированное лечение, ПХТ)	30	10	Инфекция мочевых путей, рецидивирующее течение, вульвит
2	Пациент Д., эмбриональная РМС мочевого пузыря с поражением простаты и заднего отдела уретры, состояние после комбинированного лечения (РДКБ)*, IV ст.	14 лет, М	2015	¹ (дневной стационар, симптоматическое лечение)	5	1	Не выявлены

Детское онкологическое отделение областной больницы является единственным профильным для лечения детей со злокачественными новообразованиями в анализируемом регионе.

Онкопедиатрия — мультидисциплинарная область медицины, требующая совместной работы врачей различных специальностей: диагностов, патоморфологов, хирургов, детских онкологов, лучевых терапевтов. Врачи перечисленных специальностей, работающие в лечебных учреждениях области, не имеют достаточного опыта лечения детского населения, поскольку ежегодно выявляется лишь небольшое количество первичных пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте 0–17 лет. Это делает нецелесообразным проведение всех этапов лечения не только на базе детской больницы, но и в пределах всего региона.

Основной причиной того, что диагнозы пациентам не были установлены в областной больнице, является отсутствие квалифицированной патоморфологической службы, что делает невозможным гистологическую верификацию диагнозов. Однако близость анализируемого региона к Москве позволяет оперативно доставлять гистологические препараты для их анализа в федеральные центры, что практически не сказывается на времени, затрачиваемом на этот этап диагностики. Данная тактика оправдана, поскольку специалисты крупных клиник имеют наибольший опыт.

При незначительной потребности в оперативных вмешательствах (порядка 15–20 в год) разумной является тактика направления пациентов в онкологические отделения крупных клиник для проведения сложного хирургического, в том числе органосохраняющего, лечения, которое и было проведено всем пациентам из анализируемой группы.

Вполне целесообразной представляется тактика начала ПХТ сразу после установления диагноза в крупных специализированных отделениях с последующим продолжением данного этапа лечения в клиниках по месту жительства пациентов, что обеспечивает разумную маршрутизацию пациентов.

Учитывая, что лечение детей с онкологическими заболеваниями должно проводиться опытными детскими онкологами, регионам необходимо привлечение молодых специалистов с использованием мер социальной поддержки, целевого приема, с обеспечением жильем, материальной помощью.

Развитая в регионе сеть телемедицины позволяет удаленно проводить обучение специалистов, работающих в первичном звене, повышая их онкологическую настороженность, что будет способствовать раннему выявлению пациентов с онкологическими заболеваниями.

Таким образом, представляется целесообразным при доработке порядка по медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями описать онкологические отделения для детей,

обладающие различным функционалом в зависимости от таких критериев, как численность, плотность и заболеваемость детского населения в регионе. При этом штатное расписание и перечень оборудования должны отвечать поставленным перед отделением задачам.

Имплантируемые венозные порт-системы, являющиеся стандартом венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями в странах Западной Европы и США, в отделении не используются, что объясняется отсутствием необходимого для их установки оборудования и квалифицированного медицинского персонала². Более того, используемые при лечении пациентов подключичные катетеры эксплуатировались в большинстве случаев с превышением максимально допустимых сроков, а некоторые пациенты выписывались из клиники с установленными внешними центральными венозными катетерами, что несло высокие риски развития осложнений и нарушало ФКР по обеспечению венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями [9].

Поскольку у большинства пациентов злокачественные новообразования были выявлены на поздних стадиях заболевания, необходимо усилить подготовку врачей первичного звена (участковых педиатров) в плане онкологической настороженности, а также разработать для этой категории специалистов «check list» — анкету, заполнение которой при первичном обращении пациентов направлено на раннюю и своевременную диагностику злокачественных новообразований. Помимо этого, необходимо усилить контроль за профилактическими медицинскими осмотрами детского населения в учебных заведениях всех уровней.

ВЫВОДЫ

Необходимо обеспечить функционирование целостной системы онкологической помощи детям в регионе, которая обеспечит как КМП, так и экономический эффект.

Учитывая ограниченное ежегодное количество первичных пациентов с солидными онкологическими заболеваниями в анализируемой области, не представляется целесообразным проведение в областной больнице сложных, органосохраняющих операций, выполнение которых возможно лишь специалистами, имеющими не только высокую квалификацию, но и значительный опыт в детской онкологии. Оптимальным решением является проведение в условиях анализируемого отделения химиотерапевтических этапов лечения в соответствии с рекомендациями специалистов профильных федеральных научно-исследовательских институтов, что при грамотной маршрутизации пациентов приведет к экономии имеющихся ресурсов.

² В настоящее время имплантируемые венозные порт-системы при лечении детей с онкологическими заболеваниями используются в 13 клиниках РФ [9].

Проведенный аудит также выявил предпосылки для внесения некоторых изменений в Приложения к Приказу № 560н, направленных на устранение требований к избыточности оснащения детских онкологических отделений.

В соответствии с вышеизложенным, представляется необходимым разработать рекомендации, обосновывающие целесообразность проведения отдельных этапов лечения (химиотерапия, хирурги-

ческий этап, лучевая терапия) пациентов в различных регионах РФ с учетом их отдаленности от федеральных центров, плотности детского населения и ежегодного количества первичных больных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков В.Г., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Сусулева Н.А., Рыков М.Ю. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. *Онкопедиатрия*. 2015;2(3):177–187
2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_121895
3. Алексеев П.С., Колосков В.В., Чернышева Н.И. К вопросу об экспертизе качества медицинской помощи при онкологических заболеваниях. *Фундаментальные исследования*. 2010;2:19–23.
4. Климин В.Г., Харламова Н.А. Работа Министерства здравоохранения Свердловской области по контролю качества оказания медицинской помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2009;4:18–20.
5. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol. 1. The definition of Quality and Approaches to its Assessment. *Health Administration Press*. 1980. 163 p.
6. Михайлова Н.В. Методология обеспечения и управления качеством медицинской помощи в соответствии с международными стандартами ИСО серии 9000. *Вестник Росздравнадзора*. 2010;3:19–27.
7. Смеянов В.А., Тарасенко С.В., Смеянова О.И., Демихова Н.В. Медико-социальная модель управления качеством медицинской помощи на уровне учреждения здравоохранения. *Научные ведомости*. Серия Медицина. Фармация. 2014;18(189):178–182.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”». URL: <http://base.garant.ru/70346920>
9. Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Сусулева Н.А., Поляков В.Г. Обеспечение венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: пятилетний опыт НИИ детской онкологии и гематологии. *Онкопедиатрия*. 2015;2(3):193–204.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

Байбарина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер, д. 3

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127994, Москва, Рахмановский пер, д. 3

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1541

В.М. Мерабишвили¹, С.А. Кулева^{1, 2}¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Детский популяционный раковый регистр Северо-Западного региона России: методологические основы создания

Злокачественные новообразования у детей возникают относительно редко, что осложняет получение реальной карты распространенности новообразований на отдельных административных территориях. Наиболее перспективным направлением улучшения результатов объективной оценки выявления злокачественных опухолей среди детского населения является создание популяционного ракового регистра на уровне федерального округа. Впервые в России будет создана современная система учета, динамического наблюдения и анализа эффективности проводимых противораковых мероприятий среди детского населения в рамках одного федерального округа, что позволит осуществлять контроль над максимальным сбором необходимых сведений о заболевших детях, качеством проведенного лечения, получением реальных величин онкологической заболеваемости и выживаемости и проведением в дальнейшем фундаментальных исследований по оценке риска возникновения опухолей во втором и третьем поколении. Разработка алгоритма создания системы детского популяционного ракового регистра на уровне федерального округа, работающего в тесной связи с существующими территориальными раковыми регистрами, является актуальной.

Ключевые слова: дети, злокачественные опухоли, детский популяционный раковый регистр, методология формирования.

(Для цитирования: Мерабишвили В.М., Кулева С.А. Детский популяционный раковый регистр Северо-Западного региона России: методологические основы создания. Онкопедиатрия. 2016;3(2):80–87. doi: 10.15690/onco.v3i2.1541)

V.M. Merabishvily¹, S.A. Kulyova^{1,2}¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russian Federation² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation

North-West Pediatric Population-Based Cancer Registry of Russia: Methodological Basis

Malignant tumors in children arise rather seldom that complicates obtaining the real rate of tumors prevalence in certain administrative territories. Federal Population-based Cancer Registry is the most perspective approach to improving objective assessment results of the malignant tumor prevalence in children. For the first time in Russia the modern system of the data management, case follow-up, and the effectiveness analysis of cancer control in children within one federal district will be established that allows monitoring the maximum collection of necessary information about pediatric patients and treatment quality, obtaining actual rates of incidence and survival, and conducting further basic research on the risk of malignant tumors developing in the second- and third-generation. Algorithm development for the implementation of the Federal Pediatric Population-based Cancer Registry operating in close connection to the existing territorial cancer registries is a crucial task.

Key words: children, malignant tumors, children's population-based cancer registry, formation methodology.

(For citation: Merabishvily V.M., Kulyova S.A. North-West Children's Population-Based Cancer Registry of Russia: Methodological Bases of Creation. *Onkopediatria*. 2016;3(2):80–87. doi:10.15690/onco.v3i2.1541)

ОСОБЕННОСТИ УЧЕТА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

На сегодняшний день появилась необходимость развития системы детского популяционного ракового регистра (ДПРР) с тщательным прослеживанием судеб заболевших в нескольких поколениях. Раковый регистр — это современная и наиболее прогрессивная форма развития информационной системы онкологической службы. Традиционно выделяют госпитальный раковый регистр, который функционирует в структуре одного стационара и обеспечивает формирование базы данных на всех пациентов, и популяционный (территориальный) раковый регистр (ПРР), сосредоточивающий в своей структуре сведения обо всех больных злокачественными новообразованиями на административной территории.

Ключевыми задачами информационной системы динамического наблюдения детей, больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), являются существенное улучшение ее качества и достижение максимального охвата детских контингентов динамическим наблюдением, что дает возможность совершенствовать регистрацию, внедрять системы новых аналитических показателей, контроля качества и достоверности учетных признаков программы наблюдения.

Учитывая малое число первичных случаев ЗНО среди детей на территориальном уровне, наиболее перспективным направлением улучшения результатов объективной оценки распространенности ЗНО среди детского населения является создание популяционного ракового регистра на уровне федерального округа (ФО). Впервые в России планируется создание современной системы учета, динамического наблюдения и анализа эффективности проводимых противораковых мероприятий среди детского населения в рамках одного ФО, что позволит осуществлять максимальный контроль за сбором необходимых сведений о заболевших и умерших детях, качеством проведенного лечения, а также получать реальные показатели онкологической заболеваемости и выживаемости с проведением в дальнейшем фундаментальных исследований по оценке риска возникновения ЗНО в поколениях. Результатом проведенного исследования является не только увеличение объема базы данных детского популяционного ракового регистра, но и повышение ее качества, включающее расширение возможностей социальной и экономической реабилитации пациентов, и определение фундаментальных параметров расчета относительного риска возникновения ЗНО во втором и третьем поколениях у излеченных детей в последующем. Таким образом, ключевой задачей создания ДПРР на уровне федерального округа является достижение полноты и качества учета, возможности расчета показателей выживаемости детей, больных ЗНО, расчет риска развития злока-

чественной опухоли во втором и третьем поколениях. В связи с этим разработка алгоритма создания системы детского популяционного ракового регистра на уровне ФО, работающего в тесной связи с существующими территориальными раковыми регистрами, является актуальной.

В начале своей работы популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга столкнулся с проблемой, типичной для многих территорий России: информация о некоторых детях со злокачественными опухолями у педиатров отсутствовала. Первая база данных о детях с опухолями была создана в 1983–1987 гг.: источником сведений для нее явились картотеки поликлинических отделений, архивы свидетельств о смерти, журналы регистрации выписок детей, поступивших в Городской онкологический диспансер. Проведенный анализ документации показал, что официально было зарегистрировано менее 50% детей, больных злокачественными новообразованиями, а по некоторым локализациям (опухоли мозга) — до 80%. Созданный нами в 1993 г. первый в России Популяционный раковый регистр позволил уже к 2000 г. получить первые расчеты выживаемости больных на популяционном уровне, в том числе и детского контингента [1].

Динамика улучшения показателей выживаемости за последние несколько лет очевидна. В частности, среднегодовое повышение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет.

Проведен поиск информации по вопросу о детских популяционных раковых регистрах в электронной библиографической базе данных Medline, созданной национальной медицинской библиотекой США; в научной электронной библиотеке www.e-library.ru; осуществлен анализ сведений отечественной и зарубежной литературы по организации ПРР. При изучении 343 источников, включивших сведения о национальных раковых регистрах, оказалось, что универсальной модели по учету и мониторингу злокачественных заболеваний в детском возрасте в настоящее время не существует [2, 3]. Как правило, это общие раковые регистры, охватывающие случаи онкологических заболеваний во всех возрастных группах. В отдельных странах, точнее в регионах Италии, Франции, Великобритании, существуют специализированные детские национальные раковые регистры, фиксирующие случаи заболевания у детей от 0 до 14 лет. Наиболее крупным и опытным является Немецкий детский популяционный канцер-регистр (German Childhood Cancer Registry, GCCR), регистрирующий по 1800 случаев злокачественных заболеваний в год из 26 центров клинических исследований и клиник Германии. Законодательство Германии отдало только этой организационной структуре все полномочия и права на сбор информации о заболеваемости и смертности у детей и подростков до 18 лет. База данных уже включает более 50 000 пациентов, что

указывает на репрезентативность выборки и возможность проведения эпидемиологических исследований [4]. Мировой опыт показывает, что канцер-регистр является отличным аналитическим инструментом, позволяющим получить основные медико-статистические характеристики, информацию для проведения эпидемиологических исследований, оценить результаты терапии и стоимостные характеристики этого лечения.

ОСОБЕННОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Существуют определенные отличия между новообразованиями, встречающимися во взрослом или детском возрасте. В частности, в практике детского онколога используется, как правило, не анатомо-топографический (локализационный), а биологический принцип классификации. Например, если у взрослых выделяют группу злокачественных новообразований надпочечника, то в детской практике опухоли надпочечника (нейробластомы) включены в группу опухолей симпатической нервной системы. Согласно биологическому принципу классификации, структура заболеваемости у детей существенно отличается от структуры заболеваемости у взрослых. Первое место занимают гемобластозы (лейкозы и лимфомы), представленные почти в половине всех злокачественных процессов (от 44 до 49%). Значительный удельный вес принадлежит и опухолям центральной нервной системы (ЦНС) — 15–19% (по МКБ-10: C70–72). Нефробластомы находятся на третьем месте, составляя около 6–8%; далее по частоте располагаются опухоли симпатической нервной системы (6–7%), костей (5–6%) и мягких тканей (4%). Новообразования, наиболее распространенные среди взрослого населения, такие как рак молочной железы, легких, желудка, матки, у детей встречаются крайне редко и описываются как казуистические случаи.

У детей, помимо злокачественных новообразований, подобных взрослым (лимфомы, саркома Юинга, остеогенная саркома и т.д.), можно выделить варианты дизонтогенетических опухолей, развивающихся из эмбриональных недифференцированных клеток, уклонившихся в силу каких-либо причин от пути миграции из желточного мешка при формировании каудального конца уrogenитального гребня: их появление связано с нарушением дробления, с неполным отщеплением некоторых бластомеров в ранний эмбриональный или ранний фетальный период. Условно можно выделить группу новообразований из эмбриональных камбиальных клеток, сохранившихся при рождении и персистирующих до определенного возраста в ЦНС (подependимой желудочков), в симпатических ганглиях и надпочечниках. Такие опухоли имеют высокие потенции для роста и дифференцировки (ретинобластомы, нейрогенные опухоли, медуллобластомы).

Среди особенностей новообразований у детей можно также выделить относительно редкую встречаемость опухолей эпителиальной природы и преобладание мезенхимальных неоплазий (сарком).

В отличие от взрослых у детей отсутствуют предопухолевые заболевания. Клиническая картина опухолей у них зависит от особенностей исходных клеток и локализации образования. Она отличается своеобразным течением с относительно долгим экспансивным характером роста при нефробластомах и гепатобластомах и быстрым генерализованным распространением с экстранодальным вовлечением при неходжкинских лимфомах. Неходжкинские лимфомы у детей существенно отличаются от лимфом у взрослых. Они развиваются из незрелых клеток-предшественников Т и В лимфоцитов, поэтому более 95% лимфом составляют высокозлокачественные варианты с диффузной гистологической структурой, при которых выявляется стремительная генерализация патологического процесса с вовлечением костного мозга, ЦНС, костей, с преобладанием экстранодальных локализаций. Опухоль растет так быстро, что до 80% детей поступают в специализированную клинику уже с III–IV стадией заболевания.

Уникальными особенностями нейробластомы являются два ее свойства — реверсия (созревание) в ганглионевромы (спонтанная или под действием химио- и/или лучевой терапии) и спонтанная регрессия у детей до одного года.

Некоторые злокачественные новообразования (ретинобластома, опухоль Вильмса) могут быть наследственно обусловленными и нередко сочетаются с пороками развития. Например, такие синдромы, как WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genito-Urinary Anomalies, Mental Retardation — акроним, объединяющий следующие симптомы: опухоль Вильмса, аниридию, патологию мочеполовых органов, умственную отсталость) и Дениса–Драша (синдром, ассоциированный с мальформациями мочеполовой системы, псевдогермафродитизмом, мезангиальным склерозом почек), являются фенотипическим продуктом мутации *WT1* в гене, расположенном на коротком плече хромосомы 11 (11p13), который вовлечен в регуляцию транскрипции фактора *Pax-2*, связанного с дифференцировкой почечного эпителия в процессе нефрогенеза. Как правило, мутация одного аллеля онкосупрессора *WT1* приводит к развитию пороков мочеполовой системы, а инактивация оставшейся копии гена (потеря гетерозиготности) связана с канцерогенезом. У пациентов с данным наследственным синдромом в 80% случаев развиваются опухоли, среди которых наиболее часто — опухоль Вильмса. Именно поэтому дети с семейным анамнезом нефробластомы нуждаются в постоянном наблюдении детским онкологом. Герминальные мутации могут лежать и в основе других детских опухолей: рабдомиосарком, нейро- и гепатобластом, аденокортикального рака.

ДИНАМИКА КУМУЛЯТИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

В последние десятилетия отмечено улучшение показателей выживаемости у детей с онкопатологией. К примеру, в США показатели 5-летней выживаемости в 1960 г. среди детей составляли менее 30%, а к 1990 г. они повысились до 70% [5]. Включение в программы терапии комплексных методов приблизило и российские показатели выживаемости к американским и общеевропейским в ведущих стационарах. Еще вчера считавшиеся фатальными злокачественные опухоли у детей сегодня излечиваются с использованием современных программ с мультидисциплинарным подходом к терапии. Успешное применение современных протоколов позволяет достичь желанной цели более чем в 80% случаев. Риск смертности от онкопатологии с включением этих подходов и внедрением новых каждый год падает на 4–6% [6].

В Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость детей, леченных в 1980–1987 гг., составляла 34,1% [7], тогда как, например, в Англии, по данным Манчестерского детского ракового регистра, эта цифра была равна 60% [8].

Пятилетняя выживаемость детей с опухолями, леченных в 90-х гг. прошлого века в Санкт-Петербурге, составила 61,9%, в начале 2000-х гг. отмечено повышение выживаемости до 69,4% с приближением показателя к общеевропейским цифрам (71,8%) (табл. 1) [6, 7, 9].

Улучшение показателей выживаемости в первую очередь следует объяснять успехами в терапии наиболее распространенных локализаций — лейкозов и лимфом (табл. 2, 3).

Благодаря интенсификации лечения удалось значительно улучшить результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом: выживаемость с 10–15% в 1970–80-е гг. достигла в настоящее время 80% [10].

Традиционно хорошие результаты наблюдались при лимфоме Ходжкина и опухолях почки. По дан-

Таблица 1. Динамика 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), больных злокачественными новообразованиями (по МКБ-10: C00–97), в Санкт-Петербурге

Период наблюдения	Абс.	Относительная выживаемость
<i>Мальчики</i>		
1994–1999	349	61,9±2,6
2000–2004	190	69,4±3,4
2005–2008	146	72,9±3,3
<i>Девочки</i>		
1994–1999	268	59,9±3,1
2000–2004	145	69,3±3,9
2005–2008	127	75,2±3,8

Таблица 2. Динамика 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), больных лейкозами (по МКБ-10: C91.0–9; 92.0–9; 93.0–9; 94.0–5; 95.0–2, 7, 9)

Период наблюдения	Абс.	Относительная выживаемость
<i>Мальчики</i>		
1994–1999	130	65,2±4,2
2000–2004	55	70,7±6,2
2005–2008	51	86,5±6,3
<i>Девочки</i>		
1994–1999	67	70,8±5,7
2000–2004	51	70,7±6,4
2005–2008	44	66,1±6,3

Таблица 3. Динамика 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), больных злокачественными новообразованиями головного мозга (по МКБ-10: C71)

Период наблюдения	Абс.	Относительная выживаемость
<i>Мальчики</i>		
1994–1999	79	48,3±5,6
2000–2004	37	59,0±8,2
2005–2008	22	36,5±11,0
<i>Девочки</i>		
1994–1999	60	48,9±6,6
2000–2004	23	55,4±10,6
2005–2008	16	56,4±10,7

ным авторов из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и ГКБ № 31, для детей, леченных от лимфомы Ходжкина в 2002–2006 гг., 5-летняя общая выживаемость составила 94% при 87% бессобытийной выживаемости [11, 12]. Использование европейского протокола для лечения опухоли Вильмса у детей (SIOP 93–01, руководитель — проф. Н. Граф) повысило выживаемость детей с односторонней опухолью до 94,4% при общей выживаемости более 80% [13]. Несомненно, на улучшение показателей общей выживаемости детской популяции повлияло и внедрение в практику онкологических отделений протоколов группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster, руководитель — проф. А. Райтер) для лечения неходжкинских лимфом, благодаря чему цифры 5-летней бессобытийной выживаемости увеличились с 30 до 82% [14, 15]. В табл. 4 представлена динамика 5-летней выживаемости детей с лимфомами по данным популяционного ракового регистра.

Следует отметить, что результаты лечения варьируют не только в зависимости от вида злокачественного заболевания и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономических условий страны

Таблица 4. Динамика 5-летней выживаемости детей (0–14 лет), больных лимфомами (по МКБ-10: С81–85, 88, 90, 96)

Период наблюдения	Абс.	Относительная выживаемость
<i>Мальчики</i>		
1994–1999	54	70,6±6,2
2000–2004	40	80,0±6,2
2005–2008	19	74,1±7,3
<i>Девочки</i>		
1994–1999	28	62,6±9,5
2000–2004	13	77,1±11,7
2005–2008	11	82,2±13,1

проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (морфологическое строение, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики).

АЛГОРИТМ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ДЕТСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО РАКОВОГО РЕГИСТРА СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

О необходимости организации детского популяционного ракового регистра нам стало ясно в начале 80-х гг. XX в., когда сотрудниками НИИ онкологии была проведена перепись онкологических больных в Ленинграде. Исследование, проведенное О.А. Капитоновой [1] — сотрудницей лаборатории онкологической статистики, показало, что полученный первичный материал, на основе которого формируется государственная отчетность в Горонкодиспансере, в два раза меньше полученного ею самой. О.А. Капитонова выявила значительное число детей, больных ЗНО, в архивах лечебных учреждений, включая федеральные.

Таблица 5. Смертность детского населения (0–14 лет) территорий Северо-Западного федерального округа России от злокачественных заболеваний (оба пола)

Территория	Абс.	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)
Северо-Западный ФО	75	3,80	3,80
Архангельская обл.	5	2,50	2,54
Вологодская обл.	7	3,55	3,56
Калининградская обл.	7	4,76	4,82
Санкт-Петербург	34	5,44	5,44
Ленинградская обл.	6	2,58	2,63
Мурманская обл.	1	0,79	0,77
Новгородская обл.	4	4,26	4,28
Псковская обл.	3	3,19	3,26
Республика Карелия	1	0,98	0,96
Республика Коми	7	4,50	4,52

С созданием в 1993 г. первого в России популяционного ракового регистра проблема первичного учета ЗНО среди детского населения стала менее острой, однако полностью обеспечить сбор данных не удалось в связи со слабой юридической поддержкой ракового регистра [6, 7, 9].

Вопросам методологии распространенности ЗНО у детей посвящено большое число исследований [16, 17]. В табл. 5 представлены данные о смертности детского населения от опухолевых заболеваний в 2013 г. Наибольшая смертность зарегистрирована в Санкт-Петербурге, т.к. в северной столице сконцентрировано основное количество федеральных центров Северо-Западного ФО, куда госпитализируются больные из регионов. На сегодняшний день смерть пациента регистрируется в том городе, где находился больной, и не фиксируется в регионе. Этот дефект можно исправить только с созданием полноценного ДПРР с полным доступом к персонифицированным данным во все лечебные учреждения региона.

Система ДПРР создается в дополнение всем территориальным раковым регистрам федерального округа, в тесном контакте с ними, взаимно дополняя базу данных и контролируя динамическое наблюдение на протяжении жизни нескольких поколений, взятых на учет больных ЗНО. Дискуссионным остается вопрос о возрастной группе. Известно, что до 35-летнего возраста заболеваемость ЗНО находится на очень низком уровне [7]. Совершенно очевидно, что создаваемый регистр федерального округа должен включать детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет). Сейчас активно обсуждается проблема, в какую базу данных следует отнести молодых людей от 19 до 30 лет или даже до 35-летнего возраста, так как специфика структуры заболеваемости ЗНО в этой группе близка к подростковой [18, 19]. Вероятнее всего, создаваемая система учета, контроля и

динамического наблюдения за больными ЗНО в предлагаемой системе должна включать больных в возрасте минимум до 35 лет.

Существующая система деятельности популяционных раковых регистров России проводит свою работу на административных территориях в основном с численностью населения от 100 тыс. до 1 млн. На этих территориях в течение отчетного года регистрируются единичные случаи ЗНО среди детского населения, что не дает возможности правильно оценить величину аналитических показателей. Кроме того, лечение данной группы населения, как правило, осуществляется в федеральных учреждениях, редко передающих выписки из истории болезни в раковые регистры по месту жительства больных, что ведет к искажению государственной отчетности.

Еще одной важной проблемой для Министерства здравоохранения Российской Федерации является следующее обстоятельство: проведенный нами опрос руководителей раковых регистров всех административных территорий России в связи с организацией в сентябре 2015 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова совместно с ВОЗ/МАИР Школы онкологов по развитию в России системы ПРР, соответствующих международным стандартам, показал, что на 20 административных территориях врачи-онкологи ПРР не имеют доступа к базе данных умерших (кроме СЗФО РФ), что искажает государственную отчетность относительно накопления контингентов, одногодичной летальности и исключает возможность расчета показателей выживаемости больных. Девяносто процентов ПРР не имеют в штате патологоанатома, который должен не только осуществлять кодирование гистологических типов опухолей в регистрационных картах, но и проводить контроль профессионального уровня всех патологоанатомов на административной территории.

Кроме того, накопленные за последние 20 лет в раковых регистрах административных территорий сведения о детях требуют более тщательного динамического наблюдения и прослеживания судеб не только излеченных детей, но и их последующего поколения для изучения закономерностей риска распространения рака в последующих поколениях и выработки программ предупреждения развития этих процессов.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТСКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО РАКОВОГО РЕГИСТРА

Можно выделить следующие этапы работы.

1. Разработка методологии проведения расчета по формированию ДПРР на федеральном уровне.
2. Обоснование кадрового и технического обеспечения.
3. Разработка системы организации, сбора и накопления данных о первичных случаях ЗНО

у детей в масштабах федерального округа, исключая потери пациентов.

4. Разработка методологии деятельности ДПРР на уровне ФО. ДПРР, как правило, должен быть организован на базе федерального учреждения в федеральном округе. В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» он должен быть организован в составе двух групп — производственной и аналитической. Работа в ДПРР должна осуществляться в тесном контакте с существующими регистрами. На всех административных территориях должны быть выделены ответственные за контролем ведения детского регистра на местах. Сотрудники ДПРР свое основное внимание должны направлять на активный поиск больных детей для формирования полной базы данных ДПРР федерального округа путем постоянного контакта со всеми учреждениями, осуществляющими лечение больных детей.
5. Разработка комплекса программного обеспечения сбора, накопления и анализа данных ДПРР с охватом и электронным контролем максимального числа лечебных учреждений всех административных территорий.
6. Проведение полевых испытаний проверки системы работы ДПРР.
7. Формирование единой базы детских регистров. Сформированная полная база данных позволит осуществить более точно расчеты показателей заболеваемости и смертности детей, вычислить ряд аналитических показателей эффективности лечения, включая расчет показателей выживаемости больных.
8. После завершения формирования базы данных регистра можно будет приступить к следующему этапу — анализу риска возникновения ЗНО во втором и третьем поколениях детей, излеченных от ЗНО.

Для осуществления изложенного необходимо в первую очередь рекомендовать следующее.

1. Создание проекта Приказа или Распоряжения Министерства здравоохранения об организации самостоятельной структуры ДПРР в СЗФО РФ и развитие существующей системы регистра с правом его сотрудников контролировать все лечебные учреждения.
2. Определение источников финансирования и утверждение штатной структуры, как это принято во многих странах мира.
3. Выделение необходимых средств для формирования двух программных продуктов:
 - а) ведения базы данных ДПРР;
 - б) программы расчета аналитических показателей, включая расчет показателей выживаемости больных и риски развития опухолей среди детей во втором и третьем поколении у лиц, излеченных от рака.

Если в детский регистр будут включены и молодые люди в возрасте до 35 лет, то исследование риска возникновения ЗНО во втором

и третьем поколении примет еще большее значение для проведения фундаментальных исследований.

4. Расчет расходов на пропагандистскую, профилактическую и издательскую деятельность ДПРР.

В идеале детский популяционный раковый регистр должен представлять собой сеть единой системы автоматизации госпитальных раковых регистров, в которую должна быть представлена информация по единообразной идеологии с использованием одинаковых кодификаторов с созданием центральной базы данных о пациентах детского возраста. Использование автоматизированных рабочих мест позволит быстро и качествен-

но обеспечить органы управления достоверной и исчерпывающей информацией, необходимой для углубленного анализа работы онкологической службы в целом.

Таким образом, функционирование детского популяционного канцер-регистра, использующего оригинальные и международные стандарты и рекомендации, несомненно, улучшит мониторинг злокачественных опухолей у детей. Стандарты и рекомендации необходимы для осуществления проспективной эпидемиологической оценки выживаемости, своевременного проведения диагностических мероприятий как в каждом конкретном случае, так и в регионе в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капитонова О.А., Мерабишвили В.М., Колыгин Б.А., Филатов В.Н. Злокачественные опухоли у детей в Ленинграде. Злокачественные новообразования в Ленинграде. Под ред. Р.И. Вагнера, В.М. Мерабишвили. СПб.: ПО Ленуприздата. 1991. С. 134–45.
2. Grabow D., Spix C., Blettner M., Kaatsch P. Strategy for long-term surveillance at the German Childhood Cancer Registry — an update. *Klin Padiatr.* 2011;223(3):159–64.
3. Debling D., Spix C., Blettner M., Michaelis J., Kaatsch P. The cohort of long-term survivors at the German childhood cancer registry. *Klin Padiatr.* 2008;220(6):371–7.
4. Фасеева Н.Д., Мерабишвили В.М., Кулева С.А. Детский популяционный канцер-регистр — важный инструмент для анализа заболеваемости, выживаемости и смертности детей. Петербургский онкологический форум (1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи-2015», 8–10 июня 2015. Сборник тезисов. СПб, 2015. С. 405.
5. Robinson LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005;11:2557–64.
6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Ладога. 2015. 296 с.
7. Мерабишвили В.М., Демин Е.В. Выживаемость детей (0–14) Санкт-Петербурга, заболевших злокачественными новообразованиями (С00–96). Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011. С. 345–57.
8. Stiller CA, Allen MB, Eatock EM. Childhood cancer in Britain: the National Registry of Childhood Tumours and incidence rates 1978–1987. *Eur J Cancer.* 1995;31A(12):2028–34.
9. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2006. 440 с.
10. Бойченко Э.Г., Карачунский А.И., Белогурова М.Б. и др. Сравнительный анализ результатов лечения детей с ОЛЛ в соответствии с тремя различными режимами химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга за период 1993–2007 гг. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011;4:6–15.
11. Белогурова М.Б., Радулеску Г.Г., Викторovich Т.Д. и др. Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколам DAL-HD и GPOH-HD. *Педиатрия.* 2009;4:28–32.
12. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Сравнительный анализ двух рискадаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Вопросы онкологии.* 2008;1:53–8.
13. Шац Л.И., Матченкова Н.В., Силков В.Б. и др. Результаты лечения опухоли Вильмса по рекомендациям GPOH и SIOP. Опыт одного центра. Сборник материалов VI Межрегионального совещания НОДГО 4–7 июня 2015. Москва. 2015. 67 с.
14. Белогурова М.Б., Радулеску Г.Г., Кириченко М.М. и др. Результаты лечения детей с В-клеточными лимфомами по модифицированному протоколу BMF. *Терапевтический архив.* 1998;7:39–41.
15. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиотерапия больных с НХЛ из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования В-НХЛ-М с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-NHL-BFM 90. *Онкогематология.* 2009;3:4–14.
16. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.:

- МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена». 2015. 250 с.
17. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе. Под ред. В.М. Мерабишвили, А.М. Беляева. СПб.: Ладоса. 2015. 556 с.
 18. Pearce MS, Parker L, Windebank KP, Cotterill SJ, Craft AW. Cancer in adolescents and young adults aged 15–24 years: A report from the North of England young person's malignant disease registry, UK. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:687–93.
 19. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):288–98.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела противораковой борьбы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, руководитель Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного федерального округа

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68, **e-mail:** MVM@niioncologii.ru

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; **e-mail:** Kulevadoc@yandex.ru

От редакции:

Уважаемые коллеги, в этом номере мы предлагаем вам новую форму работы: публикация статьи с комментарием рецензента. Приглашаем вступить в дискуссию и присылать свое мнение о напечатанных статьях.

И.С. Долгополов

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

Верьте только статистике, которую сами правили

Статистика в целом, а медицинская статистика в частности не просто собирает цифры и факты, обобщая данные и предоставляя их для последующих статей, докладов и презентаций. Целью статистической обработки данных является дальнейшее проспективное планирование направлений развития. Например, на базе сведений медицинской статистики выстраиваются представления о количественном и качественном составе больных, необходимых ресурсах и местах их размещения для оказания этим больным соответствующей современным требованиям медицинской помощи в оптимальные сроки, о количестве и качестве медицинских кадров, необходимых объемах финансирования и т.п. Чем полнее и честнее данные, тем выше эффективность системы здравоохранения, построенной на их базе. И наоборот... Обработывая данные и публикуя их в журналах специализированной направленности, необходимо предоставлять полные и достоверные цифры. Любой профессионал сразу потеряет интерес к вашим данным и в дальнейшем будет с недоверием относиться к вашей работе.

В настоящем номере журнала опубликована статья, посвященная необходимости и перспективам организации регистра по детской онкологии в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) с некоторыми статистическими выкладками за 15 лет работы специализированных учреждений этого региона. Статья вызвала во мне двойственные чувства. Я абсолютно согласен с аргументацией о необходимости организации и обеспечения полноценного функционирования детского онкологического регистра, высказанной в начале статьи. Мне также представляются аргументированными и продуманными цели и задачи этого регистра и его организационная структура, о которых говорится в заключении. Центральная же часть статьи, где представлены данные о работе существующей статистической структу-

ры Популяционного ракового регистра, требует серьезного разбора и комментариев.

Начну с того, что нигде в статье не представлены показатели общей заболеваемости онкологической патологией у детей. А это является основным показателем, характеризующим и определяющим все этапы оказания медицинской помощи — от диагностики до диспансерного наблюдения. Не располагая сведениями о масштабах заболеваемости, нельзя планировать объем специализированного коечного фонда, количество и состав штатных единиц врачей и медицинских сестер, потребности в диагностических службах, закупку лекарственных препаратов и т.п. Учитывая крайне высокую стоимость лечения пациентов с онкологической патологией, недоучет выливается в недофинансирование десятков миллионов рублей в год или, что еще хуже, в снижение качества лечения, нарушение программ и в конечном итоге в увеличение смертности.

Позволю себе напомнить, что заболеваемость оценивается в абсолютных и относительных цифрах, приведенных на 10^5 или на 10^6 населения данного региона (страны). Принимая во внимание, что авторы в статье оперируют данными, полученными в возрастной категории 0–14 лет, о ней я и хотел бы поговорить. По данным регистров США, Великобритании, Франции, заболеваемость раком в этой группе колеблется от 151 до 153 на 10^6 всех детей 0–14 лет вне зависимости от континента, расового состава населения страны, формы организации системы здравоохранения, пищевых привычек и т.д. [1–3]. В Российской Федерации (РФ) цифры существенно ниже. По данным МЗ РФ, заболеваемость новообразованиями у детей составила всего 115,4 в 2014 г. [4]. По данным регистра ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, общая стандартизованная заболеваемость в 2006–2010 гг. составила 123,9 на 10^6 детей в возрасте 0–14 лет, а по данным ФГУ «Московский

научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — так и вообще 65,2 на 10^6 в 2010 г. [5]. Рискну предположить, что и в РФ заболеваемость должна быть на этом уровне, т.е. даже в самом оптимистическом случае имеется недоучет в 27–29 человек на 10^6 детского населения. Исходя из численности населения до 15 лет в РФ на 2010 г. в 21 401 000, мы получаем 570–620 недоучтенных случаев первичного рака в год. Учитывая существенные расхождения в данных по заболеваемости не только с мировыми цифрами, но и внутри страны, было бы интересно увидеть объективные цифры из СЗФО, где регистр, по уверениям авторов статьи, функционирует с 1993 г. Тем более что речь потенциально идет об относительно небольшом количестве впервые диагностированных случаев в регионе, где сосредоточены одни из лучших специализированных учреждений страны. Согласно Переписи населения РФ в 2010 г., дети в возрасте 0–14 лет составляли в Северо-Западном округе 1716,36 тыс. человек. Взяв за стандарт цифру в 150 новых случаев рака на 1 млн детей в год, мы получаем цифру в 225 человек. Если опираться на показатели МЗ РФ, то эта цифра будет еще меньше. Справедливости ради стоит отметить, что с 2000 по 2010 г. детское население СЗФО прогрессивно сокращалось. По данным Росстата, сокращение составило 4%, или около 70 тыс. человек, что с учетом невысокой заболеваемости детей раком находится в пределах статистических колебаний. Поскольку данная рецензия не претендует на научный труд, я позволю себе для простоты написания пренебречь этими колебаниями.

Не проведя оценки заболеваемости в общем и по нозологиям, авторы статьи сразу переходят к оценке показателей выживаемости. Кстати, авторы не уточняют, о какой выживаемости идет речь, что недопустимо в статье, посвященной статистике. При взгляде на табл. 1 видно, что выживаемость неуклонно растет и приближается к средним общеевропейским и североамериканским цифрам. Однако, при взгляде на абсолютное число пациентов возникают вопросы. Во-первых, почему неуклонно падает абсолютное число больных с 1994 по 2008 г.? Так, если в 1994–1999 гг. живыми зафиксировано 717 пациентов, то в 2000–2004 гг. в статистику попало 335, а за следующую пятилетку — только 273 пациента. При этом общая выживаемость возросла с 60 до 74%. Чем авторы могут объяснить такое снижение поступления пациентов? Во-вторых, почему так мало пациентов, учитывая численность населения в возрасте до 14 лет, было учтено в Регистре? Если взять последние 5 лет, то, как я уже писал, за 2005–2008 г. в показателе выживаемости учтено 273 пациента, т.е. по 55 больных в год! Если

учесть, что выживаемость в этот период составила 74%, то получается, что всего было учтено чуть более 70 детей с раком в год. Конечно, расчеты выживаемости по Каплану–Майеру и другим методикам — это не простое математическое деление и умножение, но, при всем уважении, цифра, сколько-нибудь соответствующая реальной заболеваемости в этой возрастной группе, не достигается и близко. Стандартизованная заболеваемость на 10^6 детского населения оказывается существенно ниже даже самой официальной цифры. Думается в этом причина, почему авторы ее не привели, а постарались отвлечь внимание на выживаемость, усложнив еще при этом и понимание результатов, разделив пациентов по полу, т.е. абсолютно произвольному и ничтожному показателю для оценки этой величины.

Далее следуют три таблицы с оценкой выживаемости пациентов с лейкозами, лимфомами и опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Не буду останавливаться на том, что они все опять разделены по полу, как будто у мальчиков с опухолью головного мозга прогноз достоверно хуже, чем у девочек. Ни даже на том, что анализ выживаемости при всех опухолях ЦНС не является показательным, а есть просто упражнение для ума и статистической компьютерной программы. Ибо выживаемость пациентов с глиомой ствола не превышает 5% в первые 2 года, а при медуллобластоме составляет от 40 до 70% в течение 5 лет наблюдения в зависимости от группы риска. Вычисление среднего не дает ничего для понимания проблемы, создания программ лечения, распределения потоков больных и медицинских ресурсов. Отмечу только, что во всех таблицах число пациентов неуклонно снижается от 1994–1999 к 2005–2008 г. Так, за последнюю пятилетку абсолютное число больных с опухолями ЦНС составило 38, а с лимфомами — 30 человек, или около 8 и 6 человек в год, соответственно. Если учесть, что доля опухолей ЦНС и лимфом у пациентов этого возраста в среднем колеблется около 17–20 и 10–12%, соответственно, то получается, что заболеваемость, учтенная в регистре, опять существенно ниже расчетной в 225 человек. Если бы речь шла об анализе за 1 год, то можно было бы представить, что имеет место некая необъяснимая флюктуация, но ведь приведены данные за 5 лет. Это значит, что Регистр, откуда авторы берут данные, не охватывает всех детей, больных раком на территории СЗФО, а только их малую часть, поступающую в определенные медицинские учреждения, с которыми это Регистр сотрудничает. Высказанные выше замечания справедливы и для представленных данных по пациентам с острыми лейкозами (табл. 2), где 5-летняя выживаемость анализируется совместно для пациен-

тов с острыми лимфобластными и миелоидными лейкозами. При этом в тесте дается ссылка только на результаты лечения острого лимфобластного лейкоза.

К моему глубокому сожалению, после прочтения этой статьи у меня создалось впечатление, что результаты, представленные авторами, не выглядят достоверными и убедительными, поэто-

му использовать данные этого регистра, на мой взгляд, нецелесообразно.

Уважаемые коллеги, предоставлять статистические данные следует не для того, чтобы опубликовать статью или показать собственную значимость. Статистика должна быть использована как инструмент, чтобы выявить ошибки и несовершенство в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/index.html
2. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/childrens-cancers>
3. Rapport sur l'offre de soins en cancerologie pediatrique (Septembre 2007 – Mars 2009). L'Institut National du Cancer, 2009. <http://www.e-cancer.fr>
4. Здравоохранение в РФ в 2015 году. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). <http://www/gks.ru/zdrav15pttf>
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 196 с.

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1543

О.П. Колбацкая¹, Т.В. Горбунова², В.Г. Поляков^{2, 3}, Н.Н. Тупицын¹, А.В. Попа²,
И.Н. Серебрякова², В.В. Тимошенко¹, Т.В. Шведова²

¹ НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами, рабдомиосаркомой и саркомой Юинга

В отечественной и зарубежной литературе еще недостаточно данных об иммунной системе костного мозга детей в норме и при развитии острых лейкозов и солидных опухолей. **Целью работы** стало изучение количественных особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга детей при развитии острых лейкозов и мелкокруглоклеточных сарком (рабдомиосаркомы и саркомы Юинга). **Материалы и методы.** В исследование включены 111 детей в возрасте от 9 мес до 17 лет, средний возраст — $7,6 \pm 0,4$ года. Рабдомиосаркома была диагностирована у 16 детей, саркома Юинга (СЮ) — у 16, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — у 38, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — у 26. У 15 детей в ходе проведенного комплексного обследования наличие злокачественного заболевания было исключено (группа сравнения). Всем пациентам было выполнено морфологическое и иммунологическое исследование костного мозга. **Результаты.** Характерным изменением субпопуляционного состава костного мозга больных при обоих видах сарком является повышение процента CD3+HLADR+ и CD8+HLADR+ Т клеток и снижение процента Leu8+CD4+ Т клеток по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Но только у больных СЮ отмечалось абсолютное повышение количества CD8+HLADR+ Т клеток ($4,6 \pm 1,0$ против $1,8 \pm 0,4$ тыс/мкл; $p = 0,030$), а также снижение относительного и абсолютного количества Leu8+CD4+ субпопуляции ($13,7 \pm 2,4$ против $33,5 \pm 4,7\%$, $p = 0,001$; $2,2 \pm 0,8$ против $5,3 \pm 1,1$ тыс/мкл, $p = 0,031$). Для обоих вариантов ОЛ сходным было повышение процента CD5+ Т клеток и снижение процента CD8+ Т клеток ($p < 0,05$), абсолютные значения не отличались от контрольных ($p > 0,05$). Сравнение субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга больных ОМЛ и ОЛЛ выявило достоверные различия только в процентах CD19+ и CD19+CD5+ В клеток, которые были достоверно ниже у больных ОМЛ ($13,4 \pm 1,8$ против $19,5 \pm 2,1\%$; $p = 0,033$ и $2,2 \pm 0,5$ против $4,7 \pm 0,8\%$, соответственно; $p = 0,016$). При ОЛ в большей степени был снижен процент цитотоксических Т лимфоцитов (ЦТЛ), чем при саркомах, максимальное относительное содержание CD8+ Т клеток было в костном мозге больных рабдомиосаркомой. Содержание Т хелперов во всех четырех группах больных достоверно не различалось между собой в относительных и абсолютных числах ($p > 0,05$). **Выводы.** На основании проведенного нами комплексного морфологического и иммунологического исследования установлено, что злокачественные заболевания характеризуются специфическими для каждой нозологической формы изменениями субпопуляционного состава Т и В лимфоцитов костного мозга, что позволяет выявить их клиническое и прогностическое значение, лучше понимать механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы и может быть полезным при разработке программ иммунотерапии.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, костный мозг, острые лейкозы, Т лимфоциты, В лимфоциты, НК клетки, саркома Юинга, рабдомиосаркома.

(Для цитирования: Колбацкая О.П., Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Тупицын Н.Н., Попа А.В., Серебрякова И.Н., Тимошенко В.В., Шведова Т.В. Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами, рабдомиосаркомой и саркомой Юинга. Онкопедиатрия. 2016;3(2):91–105. doi: 10.15690/onco.v3i2.1543)

ВВЕДЕНИЕ

Костный мозг, с одной стороны, является центральным органом гемопоэза и иммунопоэза, обеспечивает сохранность и целостность орга-

низма, с другой — выполняет функции вторичного лимфоидного органа, в котором находятся основные антителопродуценты (плазматические клетки) и лимфоциты-эффекторы. В исследовании

ях М. Feuerer и соавт. показано, что костный мозг является ключевым органом в индукции и повышении противоопухолевого иммунного ответа, эффективность которого коррелирует с количеством зрелых Т-клеток костного мозга [1]. Но среди литературных источников нет систематизированных данных о показателях иммунной системы костного мозга детей в норме, о количественных

и качественных особенностях иммунной системы костного мозга детей при развитии как лейкозов, так и солидных опухолей, их прогностическом значении и возможности применения иммунотерапии.

Острые лейкозы у детей (ОЛ) — являются частым злокачественным заболеванием у детей. Р. Yotnda и соавт. изучили вопрос, почему наличие *in vivo* специфического иммунного ответа при В-клеточном

O.P. Kolbatskaya², T.V. Gorbunova¹, V.G. Polyakov¹, N.N. Tupitsyn², A.V. Popa¹,
I.N. Serebryakova¹, V.V. Timoshenko², T.V. Shvedova¹

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

² Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

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

The Comparative Analysis of Bone Marrow Lymphocyte Subsets in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Rhabdomyosarcoma, and Ewing's Sarcoma

Russian and foreign literature presents insufficient data about the bone marrow immune system of children under normal and pathological conditions (acute leukemia (AL) and solid tumors). **The aim** of the research was to study the quantitative characteristics of bone marrow lymphocytes subpopulations in children with developing acute leukemia and small round cell sarcomas (rhabdomyosarcoma (RMS) and Ewing's sarcoma family tumors (ESFT)). **Materials and methods.** The study included 111 children aged 9 months to 17 years (mean age – 7.6 ± 0.4 years). Rhabdomyosarcoma was diagnosed in 16 children, Ewing's sarcoma (C10) — in 16 children, acute lymphoblastic leukemia (ALL) — in 38 children, and acute myeloid leukemia (AML) — in 26 children. Malignancy was excluded basing on complex assessment in 15 cases (experimental group). All patients underwent cytological and immunological examination of bone marrow. **Results.** Typical change in the bone marrow subpopulations of patients with both types of sarcomas was the increase in the percentage of CD3+HLADR+ and CD8+HLADR+ T-cells and the decrease in the percentage of Leu8+CD4+ T cells versus the control group data ($p < 0.05$). But only in patients with ESFT we detected the absolute increase in the number of CD8+HLADR+ T cells ($4.6 \text{ tys/mm} \pm 1.0$ against $1.8 \text{ tys/mm} \pm 0.4$, $p = 0.030$) and reduction in the relative and absolute number of Leu8+CD4+ subpopulations ($13.7\% \pm 2.4$ against $33.5\% \pm 4.7$, $p = 0.001$; $2.2 \text{ tys/mm} \pm 0.8$ against $5.3 \text{ tys/mm} \pm 1.1$, $p = 0.031$). In patients with both types of AL we observed the increase in percentage of CD5+ T cells and decrease in percentage of CD + T cells ($p < 0.05$), the absolute values were similar to control ($p > 0.05$). Comparison of bone marrow lymphocytes subpopulations in ALL and AML patients demonstrated the significant differences only in the percentage of CD19+ and CD19+CD5+ B cells, the value was significantly lower in AML patients ($13.4\% \pm 1.8\%$ vs 19.5 ± 2.1 , $p = 0.033$ and $2.2\% \pm 0.5\%$ vs 4.7 ± 0.8 , $p = 0.016$, respectively). The percentage of CTLs was proportionately lower under AL than sarcomas, the maximum relative content of CD8 + T cells was revealed in the bone of RMS patients. The T-helper cells content in all four treatment groups did not significantly differ in relative and absolute values ($p > 0.05$). **Conclusions.** Comprehensive morphological and immunological examination results demonstrated that these cancers are characterized by specific changes in subpopulation content of T and B bone marrow lymphocytes that revealed their clinical and prognostic value, the mechanisms of interaction between the tumor and the immune system, and may be useful in the development of immunotherapy programs.

Key words: subpopulation of lymphocytes, bone marrow, acute leukemia, T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK-cells, Ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma.

(For citation: Kolbatskaya O.P., Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Tupitsyn N.N., Popa A.V., Serebryakova I.N., Timoshenko V.V., Shvedova T.V. The Comparative Analysis of Bone Marrow Lymphocyte Subsets in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Rhabdomyosarcoma, and Ewing's Sarcoma. *Onkopediatria*. 2016;3(2):91–105. doi: 10.15690/onco.v3i2.1543)

лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ) у детей не подавляет лейкоэмический клон [2]. По результатам работы было выявлено, что Т-клеточный иммунный ответ с участием Т хелперов и цитотоксических Т лимфоцитов (ЦТЛ) был ингибирован на многих уровнях, что в целом могло объяснить его неэффективность.

Саркомы мягких тканей и костей составляют 12% всех злокачественных опухолей детского возраста. Несмотря на то, что в последние годы доказана важная роль костного мозга в канцерогенезе и метастазировании, до сих пор остаются неизученными иммунологические факторы прогноза при солидных опухолях у детей. Отечественные авторы ранее показали, что клетки естественной резистентности костного мозга приводят к редукции имеющихся метастазов сарком и предотвращают появление новых [3, 4]. Дефекты иммунной системы костного мозга могут иметь значение уже на этапе возникновения сарком и в качестве источника происхождения опухоли многие авторы указывают мультипотентную мезенхимальную стволовую клетку, находящуюся в костном мозге [5]. В исследованиях D. Cho и соавт. [6], Z. Fan и соавт. [7] показана тесная связь лимфоцитов костного мозга и клеток костных и мягкотканых сарком. В последние годы открыта важная роль $\gamma\delta$ TCR лимфоцитов, натуральных киллеров и CD3+CD57+ Т лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете [6, 8, 9].

Детальная характеристика лимфоцитарных субпопуляций костного мозга при злокачественных заболеваниях у детей (острых лейкозах и саркомах) является в настоящее время актуальной задачей, решение которой может улучшить результаты лечения больных, в частности при использовании методов иммунотерапии. Сравнение количественных характеристик субпопуляций лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами и саркомами, позволит выявить степень угнетения/активации клеточного звена иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование были включены 26 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 38 — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 32 — с солидными опухолями (рабдомиосаркома и саркома Юинга); 15 детей, у которых были исключены злокачественные неоплазии, составили контрольную группу.

Всем пациентам злокачественное заболевание было диагностировано *de novo* по результатам комплексного клинического обследования, включающего современные методы диагностики онкологических заболеваний. Диагноз во всех случаях был верифицирован на основании результатов морфологического, цитохимического (лаборатория детской гематоцитологии; руководитель — докт. мед. наук И.И. Матвеева) и иммунофенотипического исследования костного мозга (лаборатория

иммунологии гемопоэза; руководитель — докт. мед. наук, проф. Н.Н. Тупицын), а также иммуногистохимического исследования биоптата саркомы в отделе патологической анатомии опухолей человека (руководитель — докт. мед. наук, проф. А.И. Карселадзе). Всем больным проведено морфологическое (подсчет миелограммы) и иммунологическое (количественный анализ лимфоцитарных субпопуляций) исследование костного мозга.

У всех включенных в нашу работу пациентов взятие пунктата костного мозга в количестве 0,5 мл осуществлялось в пробирки с сухим ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) с последующим приготовлением морфологических препаратов и их окраской по Паппенгейму. Диагноз ОЛ у всех больных был установлен согласно критериям классификации ВОЗ (2008), число бластов во всех случаях превышало 20%. При цитохимическом исследовании определяли активность в бластных клетках миелопероксидазы, липидов в реакции с суданом черным В, α -нафтил-ацетат-эстеразы самостоятельно и в реакции с ингибированием фторидом натрия (NaF), PAS-положительное вещество в диффузной/диффузно-гранулярной форме. Количество позитивных клеток выражалось в процентном значении.

Иммунофенотипирование у всех больных проводилось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием тройной флюоресцентной метки. Панель моноклональных антител (МКА) включала антитела к общелейкоцитарному антигену CD45, стволовоклеточному антигену CD34, линейно-нерестриктированным антигенам CD38 и HLA-DR, антигенам миелоидной (CD13 и CD33), моноцитарной (CD14 и CD64), эритроидной (гликофорин А) и мегакариоцитарной (CD61) линии дифференцировки, общему антигену острого лимфобластного лейкоза CD10 (CALLA), В-линейным антигенам (CD19, CD20, CD22, CD23), Т-линейным антигенам (CD3, CD5, CD7, CD4, CD8) и NK-клеточному антигену CD56. Маркер расценивался как положительный при обнаружении его более чем на 10% бластов для CD34 и более чем на 20% бластов для остальных антигенов. Для установления варианта острого лейкоза (ОМЛ и ОЛЛ) использовалась одна и та же панель МКА, за исключением того, что для диагностики пре-Т-варианта ОЛЛ использовался кортикальный тимоцитарный маркер CD1a. В панели антител, использованных при диагностике ОМЛ и ОЛЛ, отсутствовали антитела к антигенам CD28, CD57, CD25, Leu8, $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -цепям TCR, так как данные маркеры не имеют диагностической ценности при изучении бластной популяции, но представляют большой интерес при оценке иммунологического статуса костного мозга детей, больных рабдомиосаркомой и СЮ.

Статистические расчеты проведены с помощью программы SPSS 17 и включали корреляционный анализ (коэффициент Пирсона), сравнение средних (критерий Стьюдента) и точный крите-

рий Фишера с доверительным интервалом 95%. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Характеристика группы детей, больных ОМЛ

В данной группе 26 человек в возрасте от 1 года до 15 лет, медиана возраста составляет $8,2 \pm 0,7$ года, из них мальчиков 14 (53,8%), девочек — 12 (46,2%). Большинство детей исследуемой группы имели острый миелобластный лейкоз с созревaniem (M2) — 38,5% случаев и острый миеломонобластный лейкоз (M4) — 23,1%. Реже встречались острый миелобластный лейкоз без созревания (M1) — 15,4% случаев и острый монобластный лейкоз без созревания (M5a) — 11,5% (у 3 пациентов). Острый миелобластный лейкоз с минимальными признаками дифференцировки (M0) диагностирован в 7,7% случаев, а острый промиелоцитарный лейкоз (M3) — в 3,8% (у 1).

Характеристика группы детей, больных ОЛЛ

В данной группе всего 38 детей в возрасте от 0,9 до 15 лет, средний возраст — $6,0 \pm 0,6$ года: мальчиков — 23 (60,5%), девочек — 15 (39,5%).

В группе детей преобладал пре-пре-В-иммуноподвариант (у 33; 87,0%); пре-Т-иммуноподвариант был диагностирован в 4 (10,4%), про-В-иммуноподвариант — всего в 1 (2,6%) случае. При анализе лимфоцитарной субпопуляции больных ОЛЛ нами было отмечено, что в части случаев бластная субпопуляция характеризовалась яркой экспрессией общелейкоцитарного CD45-антигена. Поэтому было невозможно отделить бластную субпопуляцию от лимфоцитарной по характеристикам светорассеяния.

Среди больных ОЛЛ яркая экспрессия CD45-антигена отмечена в основном в случае пре-пре-В-иммуноподварианта (у 6; 54,5%), реже CD45+++ экспрессия на бластных клетках встречалась при пре-Т-иммуноподварианте (у 4; 36,4%). Про-В-ОЛЛ был диагностирован у 1 (9,1%) больного, поэтому делать вывод о закономерности степени экспрессии CD45-антигена при данной нозологии будет неправомерно. Слабая экспрессия CD45-антигена была отмечена у больных пре-пре-В-ОЛЛ (у 27; 100%), поэтому только в данной нозологической группе было проанализировано количество субпопуляций лимфоцитов костного мозга.

Характеристика группы детей, больных рабдомиосаркомой и СЮ

Рабдомиосаркома диагностирована у 16 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, средний возраст — $6,8 \pm 1,0$ года, у которых при морфологическом исследовании костного мозга было исключено метастатическое поражение. Мальчиков и девочек было по 8 человек (по 50%, соответственно).

Группа больных СЮ включает 16 человек: 11 (68,8%) мальчиков и 5 (31,2%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет, средний возраст — $10,6 \pm 1,0$ года. Классическая саркома Юинга была диагностирована у 12 (75%) больных, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) — у 3 (18,8%), опухоль Аскина — у 1 (6,2%).

Ядросодержащие клетки пунктата костного мозга выделяли путем стандартного лизиса эритроцитов с помощью раствора FACS Lysing solution (Becton Dickinson, США). Окраска лимфоцитарных популяций проводилась с использованием широкой панели моноклональных антител (МКА) (трехцветная флюоресценция) (Becton Dickinson, США).

Характеристика группы сравнения

В данную группу включены 15 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, медиана возраста — $8,4 \pm 1,5$ года, из них 11 (73,3%) мальчиков и 4 (26,7%) девочки. В поликлинике НИИ ДООГ в связи с наличием доброкачественных опухолей, пороков развития органов и тканей, воспалительных процессов пациенты прошли полное общеклиническое обследование, в том числе при помощи визуализирующих и лабораторных методов. Наличие злокачественной опухоли было исключено по данным гистологического исследования. При изучении субпопуляций лимфоцитов детей контрольной группы использована та же панель антител, что и при исследовании лимфоцитов костного мозга детей, имеющих солидные опухоли. Мы использовали результаты исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга этих детей для сопоставления с результатами, полученными при изучении лимфоцитарных субпопуляций у больных ОЛ, рабдомиосаркомой и СЮ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели гемопоэза и субпопуляции лимфоцитов костного мозга у детей контрольной группы

Пунктаты костного мозга детей, не имеющих злокачественных опухолей, были нормоклеточными (53,3%) и средноклеточными (46,7%), показатели миелограмм в основном не отличались от общепринятых норм по А.И. Воробьеву

Мы проанализировали лимфоцитарные субпопуляции костного мозга детей контрольной группы с целью изучения иммунного статуса нормального костного мозга в детском возрасте и последующего сравнения с количеством лимфоцитарных субпопуляций костного мозга у детей, больных острым лейкозом и саркомами: данные представлены в табл. 1:

Показатели гемопоэза и субпопуляции лимфоцитов костного мозга у детей, больных рабдомиосаркомой и СЮ

Мы проанализировали состояние гемопоэза у детей, больных рабдомиосаркомой и СЮ, в сравнении с данными контрольной группы. При сравне-

Таблица 1. Лимфоцитарные субпопуляции костного мозга детей контрольной группы

Субпопуляция	n	Min, %	Max, %	M±m, %
CD3	15	26,6	90,0	60,8±5,0
CD7	3	34,8	78,1	57,1±12,5
CD5	13	23,8	93,3	59,2±5,4
CD56	12	1,1	22,8	9,4±1,7
CD19	15	1,9	60,2	26,7±4,3
CD20	4	15,0	33,3	25,3±3,8
CD19CD5	13	1,9	54,0	15,1±4,1
CD4	14	25,7	66,0	39,3±2,8
CD8	14	41,2	67,6	50,5±2,4
CD4/CD8	14	0,5	1,6	0,8±0,1
CD3CD38	11	15,5	89,3	66,0±7,3
CD3CD56	13	0,9	69,1	12,6±5,5
CD3HLADR	13	1,8	27,8	12,2±1,9
CD3CD57	11	2,2	55,0	16,9±5,6
CD3CD28	11	0,6	94,8	60,5±9,8
CD8CD38	10	9,4	47,1	34,6±3,7
CD8HLADR	11	0,5	14,7	8,9±1,4
CD8CD57	10	0	44,0	11,6±5,0
CD8CD28	11	0,2	41,1	24,6±4,5
HLADR	3	17,2	52,4	37,8±10,6

нии клеточности костного мозга можно отметить, что у детей контрольной группы пункты были нормоклеточными (у 8; 53,1%) и средnekлеточными (у 7; 46,9%), снижения и повышения клеточности не отмечено. Более чем у половины больных рабдомиосаркомой пункты были нормоклеточными (у 10; 62,2%), средnekлеточными и со сниженной клеточностью — у равного числа больных (по 3; по 18,9%); повышения клеточности не отмечено. У больных СЮ в основном были нормоклеточные (у 9; 55,9%) и средnekлеточные (у 3; 18,9%) пункты; снижение клеточности отмечено у 3 (18,9%), а повышение — у 1 (6,3%) больного.

При сравнении миелограмм больных рабдомиосаркомой и СЮ с нормой по А.И. Воробьеву выявлено, что средние значения процентного содержания гранулоцитарного и эритроидного ростков, индекса созревания нейтрофилов, лимфоцитов по данным двух методов подсчета (морфологического и цитометрического) находятся в пределах принятых в настоящее время норм. Однако можно отметить низкое минимальное количество эритроидного ростка (2,4%), сниженное минимальное количество гранулоцитарного ростка (35,2%), повышенный процент лимфоцитов при морфологическом подсчете (18,4%), а также высокое максимальное значение лейкоцитарно-эритроидного соотношения, то есть показатели, которые выходят за границы принятых норм и свидетельствуют о разбавлении нескольких пунктов периферической кровью.

Важно отметить, что относительные и абсолютные количества лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и больных СЮ, подсчитанные морфологически и цитометрически, не отличались от показателей контрольной группы ($p>0,05$).

Мы проанализировали относительное содержание субпопуляции лимфоцитов (Т клеток, В лимфоцитов, НК клеток) костного мозга больных рабдомиосаркомой и СЮ. При сравнении количества Т-клеточных субпопуляций больных рабдомиосаркомой с данными контрольной группы выявлено достоверное повышение CD3+ Т лимфоцитов с признаками активации (CD3HLADR+), $p=0,001$, в частности активированных ЦТЛ (CD8HLADR+), $p=0,004$, а также TCR $\gamma\delta$ + клеток ($p=0,007$). Но абсолютные количества данных субпопуляций костного мозга больных саркомой не отличались от показателей контрольной группы ($p>0,05$). Среди субпопуляций костного мозга больных саркомой было достоверно снижен процент Т хелперов с молекулой адгезии CD62L (Leu8), ($p=0,015$), но абсолютное количество данной субпопуляции не отличалось от контрольного значения ($p=0,383$) (табл. 2).

При сравнении процентного количества лимфоцитов костного мозга больных СЮ с данными контрольной группы также были обнаружены достоверные различия в содержании Т-клеточных субпопуляций. Существенно снижено процентное содержание Т хелперов ($p=0,011$), а содержание ЦТЛ, напротив, повышено ($p=0,000$). Это отразилось в снижении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p=0,002$), что свидетельствует о двукратном преобладании субпопуляции ЦТЛ над Т хелперами в костном мозге больных СЮ. Абсолютные количества данных субпопуляций достоверно не отличаются от показателей контрольной группы ($p>0,05$). У больных СЮ достоверно снижены относительные и абсолютные количества лимфоцитов, имеющих молекулу адгезии Leu8, в частности Т хелперы ($p<0,05$) (табл. 3).

При сравнении CD3-позитивных субпопуляций Т лимфоцитов больных СЮ и контрольной группы выявлено достоверное повышение активированных Т лимфоцитов (CD3+HLADR+) и CD3+CD57+ клеток ($p<0,05$); сравнение абсолютного количества с контрольными достоверных отличий не выявило ($p>0,05$). Относительное и абсолютное содержание CD3+ Т лимфоцитов с костимуляторной молекулой CD28+ у данной группы больных было достоверно ниже, чем в контрольной ($p<0,05$).

Сравнение процентного и абсолютного содержания субпопуляций цитотоксических Т лимфоцитов костного мозга больных СЮ выявило достоверное повышение активированных Т киллеров CD8+HLADR+ ($p<0,05$). Повышение CD57-позитивных клеток ($p=0,028$) и CD38-позитивных ЦТЛ ($p=0,004$) было только в относительных значениях, абсолютные количества не отличались от контрольных ($p>0,05$).

Таблица 2. Сравнение относительного и абсолютного количества субпопуляций костного мозга больных рабдомиосаркомой и контрольной группы

Субпопуляция	Количество	Контрольная группа	Больные рабдомиосаркомой	p
CD3HLADR+	Отн.	12,2±1,9 (n=13)	37,1±6,3 (n=14)	0,001
	Абс.	2,7±0,7 (n=11)	3,6±0,7 (n=10)	0,386
CD8HLADR	Отн.	8,9±1,4 (n=11)	28,7±6,1 (n=10)	0,004
	Абс.	1,8±0,4 (n=10)	2,3±0,5 (n=9)	0,456
Leu8CD4	Отн.	33,5±4,7 (n=10)	17,6±3,6 (n=10)	0,015
	Абс.	5,3±1,1 (n=10)	3,6±1,6 (n=9)	0,383
TCRγδ+	Отн.	9,2±1,4 (n=11)	15,8±1,6 (n=11)	0,007
	Абс.	1,7±0,5 (n=10)	2,2±0,5 (n=10)	0,634

При сравнении субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и СЮ выявлены достоверные различия. Относительное и абсолютное количество субпопуляции Т хелперов у больных данных групп практически не различалось ($p < 0,05$). Процент ЦТЛ (CD8+ Т клеток) у больных рабдомиосаркомой достоверно выше, чем у больных СЮ ($p = 0,001$), абсолютные количества ЦТЛ костного мозга у данных групп больных не различались ($p = 0,644$). За счет повышения процентного содержания субпопуляции ЦТЛ иммунорегуляторный индекс костного мозга больных

СЮ ($0,4 \pm 0,1$) достоверно снижен по сравнению с иммунорегуляторным индексом костного мозга больных рабдомиосаркомой ($p = 0,036$) и свидетельствует о двукратном преобладании процента CD8+ Т клеток над CD4+ Т клетками. Среди костномозговых субпопуляций лимфоцитов больных сравниваемых групп процент CD3+ Т клеток с молекулой CD57+, в частности ЦТЛ, не отличался ($p > 0,05$). Абсолютные количества CD3+CD57+ и CD8+CD57+ Т лимфоцитов были достоверно выше у больных СЮ, ($p < 0,05$). Процент γδТ клеток у больных рабдомиосаркомой был достоверно выше, чем

Таблица 3. Сравнение относительного и абсолютного количества субпопуляций эффекторных Т клеток костного мозга больных саркомой Юинга с данными контрольной группы

Субпопуляция	Количество	Контрольная группа	Больные саркомой Юинга	p
CD4	Отн.	39,3±2,8 (n=14)	26,9±3,5 (n=16)	0,011
	Абс.	6,7±1,2 (n=11)	4,1±1,5 (n=14)	0,224
CD8	Отн.	50,5±2,4 (n=14)	68,5±3,1 (n=16)	0,000
	Абс.	9,9±2,4 (n=11)	9,3±2,0 (n=14)	0,864
CD4/CD8		0,8±0,1 (n=14)	0,4±0,1 (n=16)	0,002
Leu8	Отн.	66,3±6,5 (n=10)	36,0±7,4 (n=14)	0,008
	Абс.	10,9±2,3 (n=10)	4,8±1,2 (n=13)	0,022
Leu8CD4	Отн.	33,5±4,7 (n=10)	13,7±2,4 (n=14)	0,001
	Абс.	5,3±1,1 (n=10)	2,2±0,8 (n=13)	0,031

Таблица 4. Сравнение субпопуляций лимфоцитов-эффекторов костного мозга детей, больных рабдомиосаркомой и саркомой Юинга

Субпопуляция	Количество	Больные рабдомиосаркомой	Больные саркомой Юинга	p
CD8+	Отн.	50,5±4,0 (n=16)	68,5±3,1 (n=16)	0,001
	Абс.	8,0±2,0 (n=11)	9,3±2,0 (n=14)	0,644
CD4+/CD8+		0,7±0,1 (n=14)	0,4±0,1 (n=16)	0,036
CD8+CD57+	Отн.	12,2±6,2 (n=7)	25,8±3,7 (n=14)	0,060
	Абс.	0,8±0,3 (n=6)	3,4±0,6 (n=13)	0,014
CD3+CD57+	Отн.	19,6±8,4 (n=8)	38,4±6,4 (n=13)	0,091
	Абс.	1,2±0,3 (n=7)	4,5±0,8 (n=13)	0,009
TCRγδ	Отн.	15,8±1,6 (n=11)	10,0±1,2 (n=11)	0,010
	Абс.	2,2±0,5 (n=10)	1,4±0,2 (n=11)	0,170

у больных СЮ ($p=0,010$), но сравнение абсолютных количеств данной субпопуляции различий не выявило ($p=0,170$) (табл. 4).

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных острыми лейкозами

По данным морфологического подсчета, процент лимфоцитов костного мозга больных ОМЛ был достоверно ниже контрольного значения ($p=0,000$), но абсолютное количество лимфоцитов не было снижено ($p=0,067$). По результатам цитометрического подсчета процент лимфоцитарных популяций костного мозга больных ОМЛ и контрольной группы не различался ($p=0,454$), но абсолютное количество лимфоцитов больных ОМЛ было снижено ($p=0,010$). По сравнению с контрольной группой у больных ОМЛ достоверно снижен процент CD3+HLADR+ Т клеток, Т хелперов и ЦТЛ ($p<0,05$) без изменения иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p>0,05$), что свидетельствует о равном угнетении двух основных эффекторных субпопуляций. Но только субпопуляция Т хелперов костного мозга больных ОМЛ была снижена также и в абсолютном значении ($p=0,032$). У больных ОМЛ значительно снижено относительное содержание всей В-лимфоцитарной субпопуляции и CD19+CD5+ клеток ($p<0,05$), абсолютные количества данных субпопуляций не отличались от контрольных ($p>0,05$) (табл. 5).

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных ОЛЛ

Относительное количество лимфоцитарной популяции костного мозга больных ОЛЛ, подсчитанное морфологически, было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,000$). Но по

результатам цитометрического подсчета процент лимфоцитов костного мозга больных ОЛЛ не отличался от процента лимфоцитов детей контрольной группы ($p=0,658$). Сравнение абсолютных количеств лимфоцитарных популяций больных ОЛЛ и контрольной группы, подсчитанных по морфологическим и цитометрическим данным, достоверных различий не выявило ($p>0,05$).

При сравнении относительного количества лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных ОЛЛ с данными контрольной группы нами были выявлено снижение числа Т клеток-эффекторов (Т хелперов и ЦТЛ; $p<0,05$) без изменения иммунорегуляторного индекса ($p=0,371$), что свидетельствует об угнетении субпопуляций в равной степени. Абсолютные количества Т хелперов и ЦТЛ костного мозга больных ОЛЛ не отличались от контрольных значений ($p>0,05$). Относительное содержание CD5-позитивных Т лимфоцитов костного мозга больных ОЛЛ, напротив, было повышено ($p=0,023$), а абсолютное количество данной субпопуляции не отличалось от контрольного значения ($p=0,669$). Процент CD19+ В лимфоцитов костного мозга больных ОЛЛ не отличался от контрольного значения ($p=0,098$), но абсолютное содержание В клеток было достоверно ниже ($p=0,037$). CD19+CD5+ субпопуляция В лимфоцитов в костном мозге больных ОЛЛ была достоверно снижена в относительном ($p=0,002$) и абсолютном ($p=0,002$) значении (табл. 6).

Сравнение относительного содержания лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных ОМЛ и ОЛЛ

Сравнение относительного и абсолютного содержания лимфоцитарной популяции костного мозга

Таблица 5. Сравнение относительного и абсолютного количества лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и контрольной группы

Субпопуляция	Количество	Контрольная группа	Больные ОМЛ	p
CD3+HLADR+	Отн.	12,2±1,9 (n=13)	6,5±1,6 (n=13)	0,034
	Абс.	2,7±0,7 (n=11)	0,9±0,5 (n=7)	0,066
CD5+	Отн.	55,0±6,5 (n=14)	70,2±4,0 (n=25)	0,005
	Абс.	10,0±1,8 (n=10)	10,9±1,6 (n=5)	0,717
CD4	Отн.	39,3±2,8 (n=14)	30,8±3,4 (n=17)	0,028
	Абс.	6,7±1,2 (n=11)	1,7±0,5 (n=4)	0,032
CD8	Отн.	50,5±2,4 (n=14)	32,4±3,4 (n=17)	0,001
	Абс.	9,9±2,4 (n=11)	4,6±1,3 (n=2)	0,101
CD4/CD8		0,8±0,1 (n=14)	1,0±0,2 (n=17)	0,307
CD19	Отн.	26,7±4,3 (n=15)	12,8±1,9 (n=26)	0,002
	Абс.	5,6±2,1 (n=11)	1,6±0,4 (n=5)	0,098
CD19+CD5+	Отн.	15,1±4,1 (n=13)	2,2±0,6 (n=25)	0,000
	Абс.	3,2±1,2 (n=10)	0,3±0,1 (n=5)	0,066

больных ОМЛ и ОЛЛ выявило, что процент лимфоцитов, подсчитанный морфологически, был достоверно выше у больных ОМЛ ($p=0,001$). Абсолютные количества лимфоцитов больных ОМЛ и ОЛЛ по данным морфологического подсчета достоверно не различались ($p=0,540$). По результатам цитометри-

ческого подсчета лимфоцитарных популяций двух групп больных ОЛ не обнаружено достоверных различий при сравнении относительного и абсолютного содержания лимфоцитов ($p>0,05$).

Сравнение относительного и абсолютного количества лимфоцитарных субпопуляций костного

Таблица 6. Сравнение относительного и абсолютного содержания лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) с данными контрольной группы

Субпопуляция	Количество	Контрольная группа	Больные ОЛЛ	p
CD4	Отн.	39,3±2,8 (n=14)	29,9±1,7 (n=15)	0,008
	Абс.	6,7±1,2 (n=11)	4,7±1,1 (n=15)	0,228
CD8	Отн.	50,5±2,4 (n=14)	34,2±2,1 (n=15)	0,000
	Абс.	9,9±2,4 (n=11)	5,5±1,3 (n=15)	0,104
CD4/CD8		0,8±0,1 (n=14)	1,0±0,1 (n=15)	0,371
CD5+	Отн.	55,0±6,5 (n=14)	70,2±2,0 (n=27)	0,023
	Абс.	10,0±1,8 (n=10)	8,6±1,9 (n=26)	0,669
CD19+	Отн.	26,7±4,3 (n=15)	19,5±2,1 (n=27)	0,098
	Абс.	5,6±2,1 (n=11)	2,1±0,6 (n=26)	0,037
CD19+CD5+	Отн.	15,1±4,1 (n=13)	4,7±0,8 (n=27)	0,002
	Абс.	3,2±1,2 (n=10)	0,5±0,1 (n=26)	0,002

Таблица 7. Сравнение относительного и абсолютного количества лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных острым миелоидным (ОМЛ) и острым лимфобластным (ОЛЛ) лейкозом

Субпопуляция	Количество	Больные ОМЛ	Больные ОЛЛ	p
CD19+	Отн.	13,4±1,8 (n=26)	19,5±2,1 (n=27)	0,033
	Абс.	1,2±0,3 (n=8)	2,1±0,6 (n=26)	0,396
CD19+CD5+	Отн.	2,2±0,5 (n=25)	4,7±0,8 (n=27)	0,016
	Абс.	0,2±0,1 (n=7)	0,5±0,1 (n=26)	0,282

мозга пациентов данных нозологических групп выявило различие только в относительных количествах В-клеток. У больных ОЛЛ достоверно выше процентное содержание CD19+ В-клеток ($p=0,033$) и CD19+CD5+ В-клеток ($p=0,016$) по сравнению с больными ОМЛ. Абсолютные количества В-клеточных субпопуляций костного мозга больных ОМЛ и ОЛЛ не различались ($p>0,05$) (табл. 7).

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами, рабдомиосаркомой и СЮ

С целью оценки сходства/различий количественного изменения иммунного статуса костного мозга детей, больных острыми лейкозами, рабдомиосаркомой и саркомой Юинга, мы сравнили процентное содержание лимфоцитарных субпопуляций с данными контрольной группы.

Сравнение субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и больных ОМЛ

Сравнение процентного содержания лимфоцитарных субпопуляций больных данных нозологических групп выявило достоверные различия. CD3+

Т-клетки с маркером активации HLADR были достоверно выше у больных рабдомиосаркомой как в относительном ($p=0,000$), так и в абсолютном значении ($p=0,013$). Относительные и абсолютные количества Т-хелперов у больных рабдомиосаркомой и ОМЛ не различались ($p>0,05$). У больных ОМЛ по сравнению с больными рабдомиосаркомой достоверно ниже процент ЦТЛ ($p=0,005$), но сравнение абсолютных значений CD8+ Т-клеток у больных данных групп различий не выявило ($p=0,139$). Снижение процента CD8+ Т-клеток у больных ОМЛ привело к достоверному повышению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p=0,002$), что свидетельствует о равном содержании Т-хелперов и ЦТЛ в костном мозге больных ОМЛ. Процентное содержание CD19+ и CD19+CD5+ В-лимфоцитов костного мозга больных ОМЛ было достоверно меньше по сравнению с больными рабдомиосаркомой ($p<0,05$), но абсолютные значения данных субпопуляций в сравниваемых группах больных не различались ($p>0,05$) (табл. 8).

Сравнение субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и ОЛЛ

При сравнении относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов костно-

Таблица 8. Сравнение субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)

Субпопуляция	Количество	Больные рабдомиосаркомой	Больные ОМЛ	p
CD3+HLADR	Отн.	37,1±6,3 (n=14)	6,0±1,6 (n=14)	0,000
	Абс.	3,6±0,7 (n=10)	0,9±0,5 (n=7)	0,013
CD8+	Отн.	50,6±4,3 (n=15)	32,4±3,4 (n=17)	0,005
	Абс.	7,8±2,0 (n=11)	2,5±1,3 (n=4)	0,139
CD4/CD8		0,4±0,1 (n=16)	1,0±0,2 (n=17)	0,002
CD19+	Отн.	23,3±4,7 (n=16)	12,8±1,9 (n=26)	0,029
	Абс.	4,4±1,2 (n=12)	1,2±0,3 (n=8)	0,049
CD19+CD5+	Отн.	9,5±2,7 (n=12)	2,2±0,6 (n=41)	0,001
	Абс.	5,0±3,5 (n=11)	0,2±0,1 (n=7)	0,307

го мозга больных данных групп мы обнаружили достоверные различия. Процент CD3+ Т клеток был выше у больных ОЛЛ ($p=0,024$), а процент CD3+ Т клеток с маркером HLADR, напротив, был выше у больных рабдомиосаркомой ($p=0,000$); сравнение абсолютных количеств данных субпопуляций различий не выявило ($p>0,05$). Процент CD5-позитивных Т лимфоцитов был достоверно выше у больных ОЛЛ ($p=0,000$), абсолютные количества клеток данной субпопуляции у больных ОЛЛ и рабдомиосаркомой не различались ($p=0,670$). Относительное содержание ЦТЛ в костном мозге больных ОЛЛ достоверно ниже, чем у больных рабдомиосаркомой ($p=0,002$), различия в абсолютных количествах не выявлены ($p=0,295$), иммунорегуляторный индекс не различался ($p=0,092$). В костном мозге больных ОЛЛ достоверно ниже процентное содержание CD19+CD5+ В лимфоцитов по сравнению с больными рабдомиосаркомой ($p=0,034$), абсолютные количества данной субпопуляции не различаются ($p=0,058$) (табл. 9).

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных СЮ и больных ОМЛ

При сравнении лимфоцитарных субпопуляций костного мозга больных данных групп мы выявили ряд достоверных различий. Относительное и абсолютное количество CD3+ Т клеток с маркером HLADR было достоверно выше у больных СЮ ($p=0,000$ и $p=0,020$, соответственно), чем у больных ОМЛ. Процент CD5+ Т клеток достоверно выше в костном мозге больных ОМЛ ($p=0,000$), но абсо-

лютные количества не различались ($p=0,539$). Относительное количество ЦТЛ (CD8+ Т клеток) достоверно выше в костном мозге больных СЮ ($p=0,000$), но абсолютные количества достоверно не различались ($p=0,098$). Относительное и абсолютное содержание Т хелперов (CD4+ Т клеток) в костном мозге больных ОМЛ и СЮ достоверно не различалось ($p>0,05$). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 достоверно выше в костном мозге больных ОМЛ ($p=0,002$), что свидетельствует о равном содержании Т хелперов и ЦТЛ у данной группы пациентов. Процент CD19-позитивных В лимфоцитов был достоверно ниже у больных ОМЛ ($p=0,022$), чем у больных СЮ, но сравнение абсолютных количеств не выявило достоверных различий ($p=0,158$). Содержание CD19+CD5+ В клеток было достоверно меньше у больных ОМЛ как в относительном ($p=0,000$), так и в абсолютном значении ($p=0,044$) (табл. 10).

Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных СЮ и ОЛЛ

При сравнении процентного содержания Т клеток, В лимфоцитов костного мозга больных данных групп выявлены достоверные различия. Количество CD3+ и CD5+ Т клеток было выше у больных ОЛЛ ($p<0,05$), сравнение абсолютных количеств данных субпопуляций в группах больных достоверных различий не выявило ($p>0,05$). Содержание CD3+ Т клеток с маркером HLADR у больных ОЛЛ, напротив, было ниже и в относительном, и в абсолютном значении ($p<0,050$). Среди клеток-эффекторов относительное и абсолютное

Таблица 9. Сравнение субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных рабдомиосаркомой и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)

Субпопуляция	Количество	Больные рабдомиосаркомой	Больные ОЛЛ	<i>p</i>
CD3+	Отн.	59,2±4,8 (n=16)	65,9±2,7 (n=26)	0,024
	Абс.	9,1±2,4 (n=12)	8,4±2,0 (n=25)	0,921
CD3+HLADR	Отн.	37,1±6,3 (n=14)	10,7±3,1 (n=21)	0,000
	Абс.	3,6±0,7 (n=10)	1,5±0,8 (n=20)	0,102
CD5+	Отн.	62,1±5,9 (n=13)	70,2±2,0 (n=27)	0,000
	Абс.	9,1±2,3 (n=12)	8,6±1,9 (n=26)	0,670
CD8	Отн.	50,6±4,3 (n=15)	34,2±2,1 (n=15)	0,002
	Абс.	8,0±2,0 (n=15)	5,5±1,3 (n=15)	0,295
CD4/CD8		0,7±0,1 (n=14)	1,0±0,1 (n=15)	0,092
CD19+CD5+	Отн.	9,5±2,7 (n=12)	4,7±0,8 (n=27)	0,034
	Абс.	5,0±3,5 (n=10)	1,5±0,8 (n=20)	0,058

Таблица 10. Сравнение субпопуляций лимфоцитов костного мозга больных саркомой Юинга и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)

Субпопуляция	Количество	Больные саркомой Юинга	Больные ОМЛ	p
CD3+HLADR	Отн.	37,5±6,3 (n=15)	6,5±1,6 (n=13)	0,000
	Абс.	4,9±1,1 (n=14)	0,9±0,5 (n=7)	0,020
CD5+	Отн.	48,7±4,7 (n=14)	73,2±2,7 (n=25)	0,000
	Абс.	7,3±1,8 (n=13)	9,0±1,8 (n=7)	0,539
CD8	Отн.	68,5±3,1 (n=16)	35,5±2,9 (n=17)	0,000
	Абс.	9,3±2,0 (n=14)	2,5±1,3 (n=4)	0,098
CD4/CD8		0,4±0,1 (n=16)	1,0±0,1 (n=16)	0,002
CD19+	Отн.	21,8±3,5 (n=16)	13,4±1,8 (n=26)	0,022
	Абс.	3,3±1,0 (n=14)	1,2±0,3 (n=8)	0,158
CD19+CD5+	Отн.	13,2±2,4 (n=14)	2,2±0,5 (n=25)	0,000
	Абс.	1,9±0,6 (n=13)	0,2±0,1 (n=7)	0,044

содержание Т хелперов достоверно не различалось ($p>0,050$). Процентное содержание ЦТЛ достоверно выше у больных СЮ ($p=0,000$), что отразилось в повышении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 у больных ОЛЛ до $1,0\pm0,1$ ($p=0,000$), свидетельствующем о равном содержании Т хелперов и ЦТЛ. Абсолютные количества ЦТЛ костного мозга у данных групп больных не различались ($p=0,119$). Относительное и абсолютное количество CD19+ В лимфоцитов костного мозга больных данных нозологических групп достоверно не различалось ($p>0,05$), за исключением CD19+CD5+ субпопуляции, относительное и абсолютное количество которой у больных ОЛЛ было достоверно ниже ($p=0,000$ и $p=0,003$, соответственно) (табл. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные иммунологические исследования выявили ряд характерных особенностей, отличающих субпопуляционный состав лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами и мелкокруглоклеточными саркомами, от субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга детей, не имеющих онкологической патологии. Из числа клеток костного мозга как кандидаты на роль эффекторов противоопухолевого иммунитета рассматриваются в первую очередь NK клетки, моноциты/макрофаги и Т-цитотоксические лимфоциты. Противоопухолевый иммунитет связан

с формированием клона антигенспецифических Т-эффекторов — ЦТЛ, способных распознавать и осуществлять реакции киллинга против опухолевых клеток, несущих на своей поверхности определенный пептид туморассоциированных антигенов в главном комплексе гистосовместимости I (Major Histocompatibility Complex, МНС). ЦТЛ развивают киллинг только в случае достаточно высокой экспрессии молекул МНС на поверхности клетки. NK клетки, напротив, высокоэффективны в отношении молекул, лишенных МНС I, так как имеют киллерингибирующие рецепторы KIR, активирующие цитотоксические реакции в случае снижения или отсутствия экспрессии МНС. Важная роль в противоопухолевом иммунитете отводится $\gamma\delta$ Т лимфоцитам, которые распознают не процессированные пептидные антигены в отличие от $\alpha\beta$ Т клеток, а различные МНС-подобные стрессиндуцированные аутоантигены, экспрессируемые злокачественными клетками, то есть при помощи менее специфических механизмов, не требующих первичной презентации антигена или прайминга [8].

В нашей работе выявлено достоверное снижение процента лимфоцитов костного мозга больных ОМЛ (при морфологическом подсчете) в сравнении с данными контрольной группы, что может свидетельствовать об угнетении лимфоцитарной популяции пролиферирующим лейкоэмическим клоном, развитию опухолевыми клетками «контратаки»

Таблица 11. Сравнение процентного содержания субпопуляций костного мозга больных саркомой Юинга и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)

Субпопуляция	Количество	Больные саркомой Юинга	Больные ОЛЛ	p
CD3+	Отн.	54,3±4,6 (n=16)	65,9±2,7 (n=26)	0,024
	Абс.	8,1±2,2 (n=14)	8,4±2,0 (n=25)	0,921
CD3+HLADR	Отн.	37,5±6,3 (n=15)	10,7±3,1 (n=21)	0,000
	Абс.	4,9±1,1 (n=14)	1,5±0,8 (n=20)	0,014
CD5+	Отн.	48,7±4,7 (n=14)	70,2±2,0 (n=27)	0,000
	Абс.	7,3±1,8 (n=13)	8,6±1,9 (n=26)	0,670
CD8	Отн.	68,5±3,1 (n=16)	34,2±2,1 (n=15)	0,000
	Абс.	9,3±2,0 (n=14)	5,5±1,3 (n=15)	0,119
CD4/CD8		0,4±0,1 (n=16)	1,0±0,1 (n=15)	0,001
CD19+CD5+	Отн.	13,2±2,4 (n=14)	4,7±0,8 (n=27)	0,000
	Абс.	1,9±0,6 (n=13)	0,5±0,1 (n=26)	0,003

против лимфоцитов [10]. Абсолютное количество лимфоцитов костного мозга детей данной нозологической группы, полученное при морфологическом подсчете, не отличалось от показателя контрольной группы, а полученное по данным цитометрического подсчета было достоверно выше. Эти результаты можно объяснить клоновой пролиферацией лимфоцитов-эффекторов после распознавания антигенов и активации. У больных ОЛЛ процентное содержание лимфоцитов костного мозга (морфологический подсчет) было достоверно снижено, что также свидетельствует об угнетении лимфоцитарного роста лейкоэмическим клоном, а абсолютное количество, подсчитанное двумя методами, не отличалось от контрольного значения, что также объясняется клоновой пролиферацией лимфоцитов-эффекторов. Сравнение процента лимфоцитов костного мозга двух групп больных ОЛ выявило, что лимфоцитарный росток в большей степени был угнетен в случае ОЛЛ (по данным морфологического подсчета). По цитометрическим данным различий в относительном и абсолютном содержании лимфоцитов костного мозга у больных ОЛ нет.

При сравнении уровня клеток-эффекторов костного мозга больных ОЛ с контрольной группой выявлены сходные изменения субпопуляционного состава, характерные для обоих вариантов ОЛ, что может свидетельствовать о наличии общих механизмов угнетения лимфоцитов-эффекторов бласт-

ной популяцией при детских лейкозах, о равной степени активационно-индуцированного апоптоза [10]. Выявлены также отличия, уникальные для каждого варианта ОЛ, которые могут быть следствием различий в биологических свойствах бластных клеток.

В группе детей, больных ОМЛ, достоверно снижены относительные количества Т-хелперов и ЦТЛ по сравнению с данными контрольной группы, но при сравнении абсолютных значений CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов с контрольной группой была достоверно снижена только субпопуляция Т-хелперов, что может свидетельствовать о более выраженном цитотоксическом воздействии миелобластов на CD4+ Т-клетки и подавлении ими клоновой пролиферации [11].

У детей, больных ОЛЛ, также было достоверно снижено относительное содержание клеток-эффекторов (Т-хелперов и ЦТЛ), но абсолютные количества не отличались от контрольных значений. Как при ОМЛ, так и при ОЛЛ не отмечено снижения относительного и абсолютного количества CD3+ Т-клеток по сравнению с контролем, но только при ОМЛ был достоверно ниже процент HLADR-позитивных CD3+ Т-клеток. Это наблюдение может свидетельствовать о большей цитотоксичности миелобластов в отношении Т-клеток (в частности, Т-хелперов) костного мозга, что подтверждается литературными данными [11].

При обоих вариантах ОЛ у детей отмечено достоверное повышение процента CD5+ Т лимфоцитов, что может говорить об аналогичных механизмах антигенной стимуляции и пролиферации Т лимфоцитов в ответ на развитие лейкозного клона. Но абсолютные количества CD5+ Т клеток больных ОЛ не отличались от контрольных значений, что может свидетельствовать об активационно-индуцированном апоптозе этой части Т-клеточной субпопуляции. У больных ОМЛ и ОЛЛ иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 не отличался от контрольного значения, что свидетельствует об угнетении субпопуляций Т хелперов и ЦТЛ в равной степени. Также при обоих вариантах ОЛ был достоверно снижен, по сравнению с контрольной группой, процент CD19+ и CD19+CD5+ В лимфоцитов, но только у больных ОЛЛ содержание данных субпопуляций было снижено в абсолютном значении. Данный результат может свидетельствовать о существенном цитотоксическом воздействии бластной популяции на В лимфоциты и их апоптозе, более выраженном при ОЛЛ.

Интересно отметить, что в отличие от ОМЛ и ОЛЛ у взрослых, между которыми были выявлены достоверные различия в процентах Т хелперов и ЦТЛ [14], ОМЛ и ОЛЛ в детской популяции не различаются по относительному и абсолютному содержанию клеток-эффекторов, а только лишь по относительному содержанию CD19+ и CD19+CD5+ В лимфоцитов, которые были достоверно ниже в случае ОМЛ. Абсолютные количества В-клеточных субпопуляций костного мозга детей, больных ОМЛ и ОЛЛ, не различались. Полученные нами результаты можно объяснить биологической особенностью ОЛ у детей по сравнению с ОЛ у взрослых, аналогичными механизмами цитотоксического воздействия миелобластов и лимфобластов при детских лейкозах на Т лимфоциты костного мозга, развитием опухолевой контратаки и Fas-индуцированного апоптоза, которые могут быть в большей степени выражены при ОМЛ у детей [12], что подтверждается худшим прогнозом данного варианта лейкоза по сравнению с ОЛЛ.

Сравнение субпопуляционного состава костного мозга детей, больных саркомами, с данными контрольной группы выявило достоверные различия, как уникальные для каждого вида сарком, так и характерные для обоих видов. Так, в группе больных рабдомиосаркомой достоверно выше процент $\gamma\delta$ Т лимфоцитов. Этот результат может свидетельствовать о большей иммуногенности клеток рабдомиосаркомы в отношении $\gamma\delta$ Т клеток, активирующихся неклассическим путем без первичной презентации антигена при распознавании молекул, родственных антигенам I класса HLA (MICA и MICB), а также UL-16-связывающих белков 1-3 (ULBP1-3). Абсолютное содержание $\gamma\delta$ Т клеток не отличалось от контрольного значения. Очевидно, что одновременно с процессами

распознавания антигена и активации $\gamma\delta$ Т клеток происходит процесс активационно-индуцированного апоптоза и подавление их клоновой пролиферации.

По сравнению с данными контрольной группы субпопуляционный состав костного мозга больных СЮ характеризуется повышением процента CD3+HLADR+ Т клеток, процента CD8+ ЦТЛ как с молекулами активации HLADR+ и CD38+, так и без них, и особых субпопуляций CD3+CD57+ и CD8+CD57+. CD57 маркер Т лимфоцитов связан с их функциональным старением, и нарастание данной субпопуляции при ряде опухолей ассоциируется с плохим прогнозом. Важно отметить, что у больных СЮ снижено относительное содержание Т хелперов, вследствие чего снижен иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, свидетельствующий о дисбалансе в соотношении клеток-эффекторов. Абсолютное количество CD4+ Т клеток не отличалось от контрольного, что можно объяснить компенсаторной пролиферацией пула Т хелперов.

Может иметь существенное клиническое и прогностическое значение при СЮ снижение пула CD3+CD28+ Т клеток в относительных и абсолютных значениях. Молекула CD28 является функционально важной, и, как известно, полная активация Т лимфоцита достигается при получении костимуляторного сигнала при взаимодействии CD28 с B7 лигандом. Снижение экспрессии CD28 молекулы на Т лимфоцитах может свидетельствовать об их активационно-индуцированной анергии и нарушении Th-опосредованных реакций клеточного иммунитета у больных СЮ.

Для рабдомиосаркомы и СЮ сходными изменениями в субпопуляционном составе костного мозга было повышение процента HLADR+ Т клеток, в частности ЦТЛ, но только в случае СЮ было отмечено также и абсолютное повышение ЦТЛ, что может отражать более выраженный пролиферативный ответ при распознавании антигенов опухолевых клеток и/или менее выраженный активационно-индуцированный апоптоз при данном заболевании.

Наряду с этим для субпопуляционного состава костного мозга больных рабдомиосаркомой и СЮ характерно снижение в равной степени процента Т хелперов с молекулой адгезии Leu8, достоверного различия между их количествами нет ($p > 0,05$). Но только у больных СЮ было отмечено абсолютное снижение Leu8CD4+ Т клеток, а также относительное и абсолютное снижение всех Leu8+ Т клеток, следствием чего может быть снижение поступления Т хелперов в патологический очаг при данном заболевании и нарушение функций Т-клеточного звена противоопухолевого иммунитета в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенной работы выявлены различия в содержании клеток-эффекторов кост-

ного мозга, характерные для острых лейкозов и мелкокруглоклеточных сарком. При ОЛ в большей степени был снижен процент ЦТЛ, чем при саркомах, максимальное относительное содержание CD8+ Т клеток было в костном мозге больных рабдомиосаркомой. Иммунорегуляторный индекс у больных ОЛ был повышен до 1,0 и свидетельствовал об имеющемся дисбалансе в содержании клеток-эффекторов, что проявилось в равном содержании Т хелперов и ЦТЛ. При саркомах, напротив, отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса до 0,4, что означает двукратное преобладание CD8+ Т клеток над CD4+ Т клетками. Сравнение абсолютных величин субпопуляции ЦТЛ всех нозологических групп различий не выявило, что может свидетельствовать о большем пролиферативном ответе данной субпопуляции при ОЛ, чем при саркомах. Содержание Т хелперов во всех четырех группах больных достоверно не различалось между собой в относительных и абсолютных числах. Это может означать, что субпопуляция CD4+ Т клеток была угнетена опухолевым воздействием примерно в равной степени, поскольку была снижена по сравнению с контролем. Наряду с этим возможен умеренный пролиферативный ответ Т хелперов при распознавании опухолевых антигенов, выраженный в равной степени у всех больных.

При анализе субпопуляционного состава костномозговых лимфоцитов больных мелкокруглоклеточными саркомами не отмечено угнетения В-клеточных субпопуляций в отличие от боль-

ных ОЛ, у которых было достоверно снижено процентное и абсолютное содержание CD19+ и CD19CD5+ клеток, более всего — при ОМЛ. Мы можем предполагать, что клетки мелкокруглоклеточных сарком не оказывают цитотоксического воздействия на В лимфоциты в отличие от бластных клеток. Также мы считаем, что в целом у больных ОЛ наблюдается угнетение клеточного иммунитета в большей степени, чем у больных мелкокруглоклеточными саркомами.

На основании проведенного нами комплексного морфоцитохимического и иммунологического (трехцветная проточная цитометрия) исследования у детей, больных ОЛ, рабдомиосаркомой и СЮ, установлено, что данные злокачественные заболевания характеризуются специфическими для каждой нозологической формы изменениями субпопуляционного состава Т и В лимфоцитов костного мозга при диагностике, что позволяет выявлять их клиническое и прогностическое значение, лучше понимать механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы и может быть полезным при разработке программ иммунотерапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Feurerer M, Beckhove P, Garbi N, Mahnke Y, Limmer A, Hommel M, Hammerling GJ, Kyewski B, Hamann A, Umansky V, Schirmmacher V. Bone marrow as a priming site for T-cell responses to blood-borne antigen. *Nat Med*. 2003Sep;9(9):1151–7.
- Yotnda P, Mintz P, Grigoriadou K, Lemonnier F, Vilmer E, Langlade-Demoyen P. Analysis of T-cell defects in the specific immune response against acute lymphoblastic leukemia cells. *Exp Hematol*. 1999;27:1375–1383.
- Дейчман Г.И., Кашкина Л.М., Ключарева Т.Е., Матвеева В.А. и др. Влияние клеток костного мозга, селезенки и перитонеального экссудата на метастазирование опухолевых клеток в легкие сибирских хомячков. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1982;XCIV(10):102–105.
- Трапезников Н.Н., Тупицын Н.Н., Барышников А.Ю. и др. Иммунопатогенетические аспекты саркомы Юинга. *Вестн. онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*. 1998;1:41–49.
- Madhumathi D, Premalata C, Devi V, et al. / Bone marrow involvement at presentation in pediatric non-haematological small round cell tumours. *Indian J Pathol Microbiol*. 2007;50(4):886–889.
- Cho D, Shook D, Shimasaki N, et al. Cytotoxicity of activated natural killer cells against pediatric solid tumours. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3901–3909.
- Fan Z, Yu P, Wang Y, et al. NK-cell activation by LIGT triggers tumor-specific CD8+ T-cell immunity to reject established tumours. *Blood*. 2006;107(4):1342–1351.
- Caccamo N, Dieli F, Meraviglia S, et al. $\gamma\delta$ cell modulation in anticancer treatment. *Cur Cancer Drug Targets*. 2010;10:27–36.
- Serrano D, Monteiro J, Allen S, et al. Clonal expansion within the CD4+CD57+ and CD8+CD57+ T cell subsets in chronic lymphocyte leukemia. *J Immunol*. 1997;158(3):1482–1489.
- Buzyn A, Petit F, Ostankovitch M, Figueiredo S, Varet B, Guillet J-G, Ameisen J-C, Estaquier J. Membrane-bound Fas (APO-1/CD95) ligand on leukemic cells: a mechanism of tumor immune escape in leukemia patients. *Blood*. 1999;94(9):3135–3140.

11. Buggins AGS, Arno MJ, Milojkovic D, et al. Characterization of an AML-derived immunomodulatory factor(s) that inhibit T cell activation and the signal transduction pathways involved. *Blood*. 2000;96:501a.
12. Колбацкая О.П., Тупицын Н.Н. Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных острыми лейкозами в период диагностики заболевания. *Иммунология*. 2012;33(2):77–82.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колбацкая Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** helgaopk69@yandex.ru

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

Тупицын Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** nntca@yahoo.com

Серебрякова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории центрального клинко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Тимошенко Валентина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Шведова Тамара Викторовна, биолог, группа гемоцитологии клинко-диагностической лаборатории центрального клинко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1544

М.Ю. Рыков^{1, 2, 3}, А.А. Петраш¹, В.Г. Поляков^{1, 4}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену, при лечении детей с онкологическими заболеваниями: первый опыт использования

Введение. Дефицит квалифицированных кадров и оборудования в некоторых клиниках Российской Федерации не позволяет массово использовать системы длительного венозного доступа. В силу этих причин, несмотря на то что продолжительность лечения большинства детей с онкологическими заболеваниями превышает один год, при лечении данной категории пациентов допустимо использование центральных катетеров, вводимых через периферическую вену (ЦКПВ). **Пациенты и методы.** С марта по июнь 2016 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получали лечение 10 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым были установлены ЦКПВ фирмы Bard (США) моделей Groshong 3 F, 4 F Single-Lumen PICC. **Результаты.** В настоящее время все установленные ЦКПВ продолжают функционировать. Отмечен лишь один случай тромбоза катетера, который был успешно устранен введением в него урокиназы 500 МЕ/мл в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин. Прочих осложнений (тромбоза вен, катетерассоциированных инфекций кровотока) за анализируемый период времени не отмечено. **Заключение.** Результаты собственных наблюдений, опыт зарубежных клиник, простота установки катетера, не требующая применения интраоперационной рентгенографии и общей анестезии, а также положительные отзывы пациентов будут способствовать дальнейшему внедрению ЦКПВ в клиническую практику.

Ключевые слова: детская онкология, венозный доступ, центральные катетеры, вводимые через периферическую вену.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Петраш А.А., Поляков В.Г. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: первый опыт использования. Онкопедиатрия. 2016;3(2):106–112. doi: 10.15690/onco.v3i2.1544)

ВВЕДЕНИЕ

Продолжая серию публикаций, посвященных длительному венозному доступу, считаем необходимым затронуть роль внешних центральных венозных катетеров (ВЦВК), используемых при лечении детей с онкологическими заболеваниями. В предыдущих статьях нами были описаны особенности установки и эксплуатации имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС), а также проведено их сравнение с подключичными катетерами (ПК), имеющими ограниченные (до 1 мес) сроки эксплуатации [1–3]. Данная статья посвящена роли ВЦВК с более продолжительным (до 6 мес) сроком службы — центральным катетерам, вводимым через периферическую вену (ЦКПВ¹).

Хотя длительность лечения большинства детей с онкологическими заболеваниями превышает указанный срок, допустимо использование ЦКПВ в лечении рассматриваемой категории пациентов, поскольку дефицит кадров и оборудования в некоторых клиниках страны не позволяет обеспечить ИВПС всех пациентов с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в длительном венозном доступе. Более того, в НИИ федерального подчинения ПК все еще являются преобладающим типом систем венозного доступа, а во многих региональных отделениях и клиниках отсутствуют квалифицированные специалисты для работы с ИВПС [4].

В силу этих причин ЦКПВ, имеющие значительно меньшие риски при установке и эксплуатации, являются безопасной альтернативой ПК. Применение устройств данного типа также оправ-

¹ PICC (англ.) — Peripherally Inserted Central Catheters.

дано и у инкурабельных пациентов, поскольку их эксплуатация возможна как в условиях хосписа, так и на дому [5].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С марта по июнь 2016 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получали лечение 10 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым были установлены ЦКПВ: 8 (80%) пациентам — в НИИ ДОГ, 2 (20%) — в клиниках регионов РФ.

Всем пациентам были установлены ЦКПВ фирмы Bard (США) моделей Groshong Single-Lumen PICC, поставляемые в стерильных наборах для установки, с внешним диаметром 3 F или 4 F². При выборе диаметра катетера мы руководствовались следующим правилом: с целью минимизации риска тромбоза сосуда диаметр катетера должен быть втрое меньше диаметра вены. Таким образом, пациентам в возрасте 8–12 лет были установлены катетеры диаметром 3 F, пациентам в возрасте 12–17 лет — 4 F.

Из анализируемой группы 4 (40%) пациентам ЦКПВ были установлены после удаления ПК перед началом очередного курса полихимиотерапии (ПХТ), 6 (60%) — перед первым курсом ПХТ. Все установки под ультразвуковым (УЗ) контролем с

² F — French, 1 F=0,33 мм.



Рис. 1. Аппарат SiteRite 8

помощью аппарата Bard SiteRite (США) (рис. 1) осуществлялись по представленной ниже схеме.

На первом этапе проводилась оценка состояния периферических вен обеих рук пациента с целью выбора наибольшей по диаметру вены (*v. basilica* или *v. cephalica*) в области средней трети плеча. Затем с помощью сантиметровой ленты проводились предварительные измерения предполагаемой длины катетера, достаточной для достижения дистальной трети верхней полой вены, что соответствует пересечению III ребра с грудиной.

Далее проводились промывание и проверка функционирования катетера и клапана, наличия необходимых компонентов в наборе для имплантации.

M.Yu. Rykov^{1, 2, 3}, A.A. Petrash¹, V.G. Polyakov^{1, 4}

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

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

PICC in the Treatment of Children with Cancer: the First Experience

Introduction. A shortage of qualified staff and equipment in some clinics of the Russian Federation limits the possibility for wide application of long-term venous access system. Therefore it is acceptable to use the peripherally inserted central catheters (PICC) in these patients though the duration of treatment exceeds one year in the majority of cases. **Materials and methods.** 10 patients aged 8 to 17 years (mean age 11.2 years) with a variety of cancers were treated at the Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin from March to June 2016 and underwent the installation of Bard Groshong 3 F (4 F) Single-Lumen PICC (USA). **Results.** All the inserted catheters continue functioning. Only one case of the catheter thrombosis was detected and successfully eliminated by introducing a solution of Urokinase 500 ME/ml (3 ml) with the 15 min exposure. Catheter-related bloodstream infections were not observed through the analyzed period. **Conclusion.** The obtained findings, the experience of foreign clinics, simplicity of insertion that does not require intraoperative fluoroscopy or general anesthesia, and positive feedback from patients contribute to the further implementation of PICC lines in clinical practice.

Key words: pediatric oncology, venous access, PICC.

(For citation: Rykov MYu, Petrash AA, Polyakov VG. PICC in the Treatment of Children with Cancer: the First Experience. Onkopediatria. 2016;3(2):106–112. doi: 10.15690/onco.v3i2.1544)

После обработки кожи антисептическим раствором на руке пациента, выбранной для имплантации катетера, и обкладывания операционного поля стерильными простынями выполнялась инфильтрационная анестезия места пункции вены 2% раствором лидокаина гидрохлорида в объеме 1 мл. Под контролем УЗИ с линейным датчиком и направляющей пункционной иглой калибра 21 G проводилась пункция вены.

По пункционной игле в вену гибким концом вперед вводился проводник катетера на глубину 20 см, после чего пункционная игла извлекалась. Далее производилось надсечение кожи скальпелем в месте введения проводника для облегчения введения дилататора. Затем по проводнику, дилатируя кожу, в вену вводился микроинтродьюсер с дилататором и расщепляемой оболочкой, проводник и дилататор извлекались. По оболочке микроинтродьюсера в вену вводился катетер с внутренним стилетом на глубину, полученную при предварительном измерении по внешним анатомическим ориентирам. Производилась проверка функционирования катетера путем аспирации крови и промывания его физиологическим раствором. С целью исключения ошибочного позиционирования катетера во внутренней яремной вене выполнялось ее УЗИ.

Далее извлекались оболочка микроинтродьюсера и стилет из катетера, производилось обрезание проксимального конца катетера на необходимой длине с учетом внешнего конца, необходимого для присоединения коннектора.

На заключительном этапе к внешнему концу катетера присоединялся коннектор, и производилась повторная проверка функционирования ЦКПВ, выполнялась бесшовная фиксация проксимального конца катетера специальной наклейкой StatLock (Bard), на место пункции вены на 1 ч

накладывалась асептическая давящая повязка с целью обеспечения гемостаза. В дальнейшем смена повязок производилась 1 раз в неделю.

Рентгенограммы грудной полости пациента с установленным ЦКПВ представлены на рис. 2.

Эксплуатация ЦКПВ осуществлялась лечащими врачами и средним медицинским персоналом. С целью предотвращения избыточного давления и разрушения катетера промывание устройства с помощью шприцов объемом не менее 10 мл³ выполнялось после каждого его использования: 10 мл физиологического раствора после инфузий, 20 мл — после введения препаратов крови или вязких препаратов, заборов образцов крови. В промежутках между курсами ПХТ, когда катетер не использовался, его промывали 1 раз в неделю.

Поскольку данные модели ЦКПВ не рассчитаны на болюсное введение, и через них не проводят инфузии со скоростью более 2,5 мл/с (900 мл/ч), при промывании использовалась «пульсирующая» техника: вводилось по 2–3 мл физиологического раствора с небольшими перерывами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время все установленные ЦКПВ продолжают функционировать.

Отмечен один случай тромбоза катетера, который был успешно устранен введением в него препарата урокиназы 500 МЕ/мл в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин.

У пациента в возрасте 9 лет через 1 мес после установки ЦКПВ по месту жительства развился тромбофлебит *v. cephalica* (рис. 3). У этого же пациента диаметр катетера (3 F) был явно недостаточен для выполнения параллельных инфузий химиотерапии (метотрексат в высоких дозах) и сопроводительной терапии (физиологический раствор,

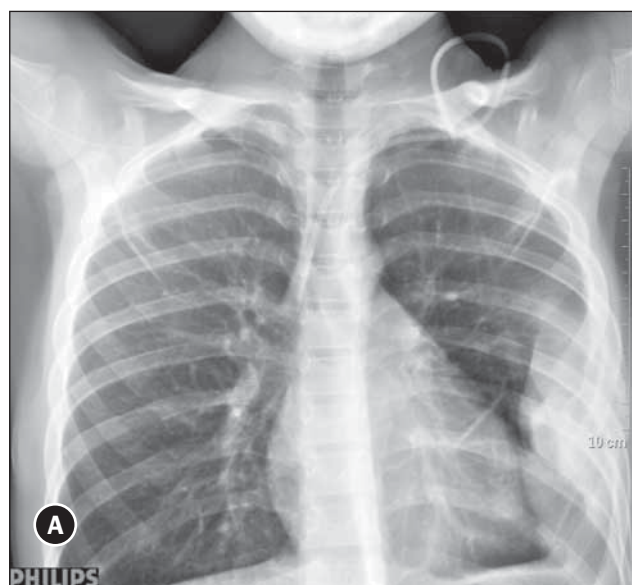


Рис. 2. Рентгенограмма (А — прямая, Б — боковая проекция) грудной полости пациентки К., 8 лет

Примечание. Доступом через *v. basilica dextra* установлен центральный катетер, вводимый через периферическую вену (ЦКПВ), доступом через *v. subclavia sinistra* — подключичный катетер (ПК).

Знаете ли Вы уровень кислотности (pH) назначаемых химиотерапевтических препаратов?
Знаете ли Вы, как влияют химиотерапевтические препараты на вены пациента?

Представляем...
**Периферически-имплантируемый
центральный венозный катетер
Грошонг (Groshong PICC)**

Превосходные характеристики
и доказанная эффективность



2000 мл/мин
скорость
кровотока

2000 мл крови в минуту
протекает через верхнюю
полую вену, разбавляя
инфузат до того, как он
окажет повреждающее
воздействие на стенку вен.

“Рекомендуется использование устройств центрального венозного доступа для кратковременного или продолжительного внутривенного введения в постоянном или прерывистом режиме таких препаратов, как противоопухолевые химиотерапевтические средства, везикулянт или известные раздражители, препараты парентерального питания, различные антибиотики и любые лекарственные средства с pH менее 5 или более 9 и осмолярностью больше 600 мОсм/л.”

INS Standards of Practice 2011, США

**Свяжитесь с представителем компании BARD в России
для получения большей информации о полном
ассортименте PICC катетеров BARD**

ООО «Бард Рус»
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д.2.
Тел.: +7 (499) 372-50-02; Факс.: +7 (499) 372-50-03

* Bard и Groshong являются торговыми марками и/или зарегистрированными торговыми марками C.R. Bard, Inc. или аффилиата.
© Copyright 2013, C. R. Bard, Inc. Все права защищены.

BARD

PATIENTS
PARTNERS
PROGRAMS



Рис. 3. Внешние проявления тромбофлебита у пациента в возрасте 8 лет спустя 2 мес после установки центрального катетера, вводимого через периферическую вену (ЦКПВ)

гидрокарбонат натрия), затруднения вызывало и введение инфузий большого объема (свыше 4 л/сут), что привело к удалению катетера с последующей установкой ИВПС.

Катетерассоциированных инфекций кровотока за анализируемый период времени не наблюдалось.

Большинство пациентов, которым на начальном этапе лечения были установлены ПК, впоследствии замененные на ЦКПВ, отмечали удобство эксплуатации последних, а также отсутствие страха, испытываемого больными как перед катетеризацией центральных вен, так и во время самой манипуляции. Лишь одна пациентка в возрасте 8 лет отметила, что эксплуатация ПК была удобнее, поскольку не накладывала ограничений на двигательную активность верхних конечностей во время выполнения инфузий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разумеется, данная серия наблюдений не позволяет обосновать целесообразность применения ЦКПВ при лечении детей с онкологическими заболеваниями. Рассмотрим опыт зарубежных клиник, где данные системы венозного доступа используются с 70-х гг. прошлого века [6].

Наиболее широко описаны результаты применения ЦКПВ у взрослых пациентов. Так, S. Sainathan и соавт. приводят результаты эксплуатации 705 катетеров. Интересно, что все устройства были установлены квалифицированными

медицинскими сестрами, при этом вмешательство интервенционных радиологов потребовалось лишь в 8,4% случаев. На наш взгляд, это оправдано, поскольку данная манипуляция характеризуется простотой и безопасностью. Каких-либо осложнений, за исключением некорректного расположения дистального конца катетера в сосудистом русле, что было отмечено в 3,8% наблюдений, авторы не наблюдали [7].

Е.У. Jeon и соавт. на основании 165 установок ЦКПВ в вены левых верхних конечностей 151 взрослому пациенту для расчета необходимой длины катетера разработали следующее уравнение:

$$\text{РЛСКТ} = \text{рост} \times 0,19 + 14,$$

где РЛСКТ — расстояние от левой локтевой складки до киля трахеи.

Наше исследование показало, что такая схема не применима к пациентам детского возраста в силу особенностей топографической анатомии [8].

В другой работе Е.У. Jeon и соавт. на основании установки 743 ЦКПВ сделали вывод о том, что процедуру предпочтительнее осуществлять через вены правой верхней конечности, что объясняется более коротким путем до каваатриального соединения [9]. Отметим, что эта закономерность характерна для всех систем венозного доступа, и использование сосудов левой половины тела оправдано лишь в некоторых случаях (безуспешность катетеризации сосудов правой половины, наличие опухолевых или иных поражений справа) [9].

Интересен вопрос о целесообразности интраоперационной рентгеноскопии. На наш взгляд, метод является оптимальным в педиатрической практике, поскольку отличается не только высокой точностью, но и возможностью быстрого устранения интраоперационных осложнений. Однако в некоторых работах отмечено, что точность электрокардиографического контроля составила 95,8% [10, 11].

Сравнение ЦКПВ с ИВПС, а также прочими системами ВЦВК показало, что использование последних сопровождается большей частотой развития инфекционных осложнений, тогда как минимальный процент был отмечен при использовании порт-систем. Несмотря на то, что исследование было подтверждено результатами, полученными у взрослых пациентов, данный вывод обоснован и в педиатрической практике [12].

Одним из важных является вопрос, имеют ли преимущества клапанные и бесклапанные катетеры? В работе М. Pittiruti и соавт. приводятся результаты, свидетельствующие об отсутствии каких-либо преимуществ катетеров с клапанами [13].

Работы российских специалистов по рассматриваемой теме практически отсутствуют. Представлены лишь результаты применения ЦКПВ в отделении детской онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический инсти-

тут» Минздрава России [14]. Однако авторы, сравнивая результаты использования ПК, ИВПС и ЦКПВ, пришли к спорным выводам. Так, осложнения при установке и эксплуатации ПК были отмечены в 32,9% случаев, при использовании ИВПС — в 66,5%, при этом из 21 имплантированной порт-системы 14 были удалены в результате осложнений. При использовании ЦКПВ осложнения получили 18,2% пациентов. Исходя из этих данных, авторы сделали заключение, что наиболее безопасным вариантом среди систем венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями является ЦКПВ. На наш взгляд, это не соответствует действительности. Высокий процент осложнений при использовании ИВПС объясняется, вероятно, дефектами в технике установки или нарушением правил эксплуатации, в пользу чего свидетельствует большой положительный опыт применения порт-систем соавторами данной статьи, а также зарубежными специалистами [4, 15–17].

В моделях ЦКПВ, использовавшихся в нашем исследовании, имелись возможности замены внешних коннекторов в случае их повреждения, что возможно в педиатрической практике (набор Replacement Connector). Данная конструктивная особенность является безусловным преимуществом.

Относительный недостаток установленных моделей — ограничение скорости инфузий до 2,5 мл/мин, что исключает возможность введения контрастных препаратов при рентгенологических и иных методах обследования (сцинтиграфия). Однако в ближайшем будущем ожидается начало продаж на отечественном рынке моделей Bard Power PICC, рассчитанных на болюсное введение, которые в настоящее время прошли сертификацию в России.

Лимитирующим фактором применения ЦКПВ может стать более высокая стоимость данных систем венозного доступа в сравнении с ПК (11–15 тыс. руб. против 2–2,5 тыс. руб.), тем не менее готовы предположить, что результаты клинко-экономического анализа с учетом стоимости лечения осложнений и затрат на многократные установки ПК за весь период лечения продемонстрируют значительную выгоду при более широком внедрении ЦКПВ. В пользу данного вывода свидетельствует и оценка затрат на массовое внедрение ИВПС, чья стоимость (20–25 тыс. руб.) значительно превышает стоимость ПК [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты, опыт зарубежных клиник, простота установки венозных приборов, не требующая параллельной интраоперационной рентгеноскопии и общей анестезии, минимальные риски развития интраоперационных осложнений, а также положительные отзывы пациентов будут способствовать дальнейшему внедрению ЦКПВ в клиническую практику в качестве альтер-



Рис. 4. Операционный блок НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Слева направо: Рич Левис, Максим Рыков, Вадим Курасов

нативы ПК, наиболее широко применяемым в РФ при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Подчеркнем, что оптимальными системами венозного доступа при лечении большинства пациентов с онкологическими заболеваниями являются ИВПС, однако для их широкого применения в клиниках страны в настоящее время отсутствует достаточное количество квалифицированных специалистов и оборудования.

Отдаленные результаты исследования, включая клинко-экономический анализ, будут представлены в одной из следующих публикаций.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы данной статьи выражают искреннюю благодарность и признательность компаниям ООО «Бард РУС» (Россия) и лично Вадиму Курасову и Светлане Шаховой, а также C.R. Bard, Inc. (США) и лично Ричу Левису (Rich Lewis) за помощь в обучении сотрудников НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России методике установке ЦКПВ (рис. 4).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыков М.Ю., Гюкова Е.В., Дзампаев А.З., Сусулева Н.А., Поляков В.Г. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии. *Онкопедиатрия*. 2014;1(1):25–31.
2. Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа. *Онкопедиатрия*. 2015;2(1):7–15.
3. Rykov MYu, Polyakov VG. Implantable venous ports in pediatric oncology: experience of single institution in Russia. *J Vasc Access*. Доступно online: <http://www.vascular-access.info/article/12c278e0-be77-49ea-918f-016f66dd8786>
4. Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Григорьева Н.А., Уланова А.С., Волюхин И.В., Турабов И.А., Поляков В.Г. Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):36–41. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1527
5. Wilson S. *Vascular Access: Principles and Practice*, Edition 5. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010. 317 p.
6. Hoshal VJ. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg*. 1975;110: 644–646.
7. Sainathan S, Hempstead M, Andaz S. A single institution experience of seven hundred consecutively placed peripherally inserted central venous catheters. *J Vasc Access*. 2014;15(6):498–502
8. Jeon E, Koh S, Lee I, Ha H, Park B. Useful equation for proper estimate of left side peripherally inserted central venous catheter length in relation to the height. *J Vasc Access*. 2015;16(1):42–46
9. Jeon E, Cho Y, Yoon D, Hwang J. Which arm and vein are more appropriate for single-step, non-fluoroscopic, peripherally inserted central catheter insertion? *J Vasc Access*. 2014;17(3):249–255.
10. Rosetti F, Pittiruti M, Lamperti M, Graziano U, Celentano D, Capozzoli G. The intracavitary ECG method for positioning the tip of central venous access devices in pediatric patients: results of Italian multi-center study. *J Vasc Access*. 2015;16(2):137–143.
11. Baldinelli F, Capozzoli G, Pedrazzoli R, Marzano N. Evaluation of the correct position of peripherally inserted central catheters: anatomical landmark vs. electrocardiographic technique. *J Vasc Access*. 2015;16(5):394–398.
12. Coady K, Ali M, Sidloff D, Kenningham R, Ahmed S. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumors. *J Vasc Access*. 2014;16(1):38–41.
13. Pittiruti M, Emoli A, Porta P, Marche B, DeAngelis R, Scoppettuolo G. A prospective, randomized comparison of three different types of valved and non-valved peripherally inserted central catheters. *J Vasc Access*. 2014;15(6):519–523.
14. Kozel YuYu, Maksimova Nam Semiletkina SA(?), Kuznetsov SA, Mkrtchyan GA, Starzeckaya MV. Modern methods of venous access in pediatric oncology. Abstract book of 10th SIOP Asia Congress, May 25–28, 2016, Moscow, Russia: 180.(не нашла)
15. Crocoli A, Tornesello A, Pittiruti M, Barone A, Muggeo P, Inserra A, Molinary A, Grillenzoni V. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Vasc Access*. 2015;16(2):130–136.
16. Perdikakis E, Kehagias E, Tsetis D. Common and uncommon complications of totally implantable central venous ports. *J Vasc Access*. 2012;13(3):345–350.
17. Levigoureux E, Charbonnel J-F, Latour J-F, Rosay H. The PICC line, a new approach for venous access. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2013;71(1):75–83.
18. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинико-экономический анализ использования внешних центральных венозных катетеров и имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с онкологическими заболеваниями. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(1):49–53.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

Петраш Александр Александрович, врач отделения анестезиологии и реанимации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1545

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

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

Факторы роста сосудистой сети в плазме и сыворотке крови у педиатрических пациентов с саркомами и незлокачественными заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Актуальность. Опухолевый ангиогенез (неоангиогенез) представляет практический интерес в качестве биологического маркера характера и прогноза развития злокачественного новообразования, а также рассматривается в качестве мишени для назначения таргетной терапии. В настоящий момент отсутствует достаточная исследовательская база по оценке роли факторов ангиогенеза у пациентов детского возраста с новообразованиями костей и саркомами мягких тканей. **Цель.** Сравнительный анализ уровня циркулирующих факторов ангиогенеза у детей с наличием и отсутствием онкопатологии. **Материалы и методы.** Исследовались уровни концентрации маркеров ангиогенеза: VEGF-A165 (VEGF, фактор роста эндотелия сосудов), VEGFC, растворимых форм рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2. Образцы плазмы и сыворотки крови были получены у 88 индивидуумов (в том числе у 32 пациентов со злокачественными заболеваниями). **Результаты.** Уровни факторов VEGF-A165, VEGFC, а также рецептора sVEGFR2 в плазме и сыворотке крови не имели статистически значимых различий у пациентов с онкозаболеванием и групп контроля. Установлено некоторое увеличение уровня VEGF-A165 как в плазме, так и в сыворотке крови в группе пациентов с наличием новообразования (злокачественного или незлокачественного) по сравнению с группой здоровых доноров. Также отмечена большая концентрация VEGF-A165 в группе с локализованным онкологическим процессом по сравнению с метастатическими формами заболевания (разница статистически не значима). Констатируется более высокий уровень sVEGFR1 в плазме крови пациентов с онкопатологией, имеющих метастазы на момент постановки диагноза, по сравнению с когортой больных с неметастатическими формами ($p < 0,05$). **Обсуждение.** Уровни исследованного спектра факторов ангиогенеза (VEGF-A165, VEGFC, sVEGFR2) в плазме и сыворотке крови не могут служить маркерами наличия онкопатологии и не отображают степень распространенности онкологического процесса. Вероятно, физиологические процессы растущего детского организма маскируют количественные изменения факторов, обусловленных неоангиогенезом. Растворимая форма рецептора sVEGFR1 может представлять интерес для дальнейшего изучения с целью прогнозирования вероятности раннего метастазирования опухоли. **Заключение.** Спектр изученных маркеров ангиогенеза в плазме и сыворотке крови не позволяет четко дифференцировать доброкачественный и злокачественный процесс в организме ребенка. Возможно, более широкий диапазон маркеров, изученный в опухолевой ткани, окажется более информативным. **Ключевые слова:** неоангиогенез, саркомы костей и мягких тканей у детей, диагностика и лечение. (Для цитирования: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Факторы роста сосудистой сети в плазме и сыворотке крови у педиатрических пациентов с саркомами и незлокачественными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Онкопедия. 2016;3(2):113–119. doi: 10.15690/onco.v3i2.1545)

113

ВВЕДЕНИЕ

Неоангиогенез (опухолевый ангиогенез — формирование злокачественной опухоли собственной сосудистой сети для ускорения местного развития и отдаленного метастазирования) рассматривается как важная и неотъемлемая составляющая канцерогенеза в целом [1–3]. Выявление надежных маркеров, характеризующих этот процесс, является сложной и пока не решенной про-

блемой, что обусловлено многочисленностью вовлеченных факторов, а также отсутствием четких представлений в отношении выбора оптимального биологического материала для проведения анализа. Фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и его изоформы, а также ряд связанных с ним рецепторов относят к фундаментальным медиаторам как патологического, так и физиологического ангиогенеза.

Представители этого семейства VEGFA и VEGFC являются важнейшим компонентом, влияющим на рост и формирование кровяных и лимфатических сосудов. Связывание VEGFA с рецепторами sVEGFR1 и sVEGFR2, презентированных на клетках сосудистого эндотелия, приводит к выраженной активации последних. На основании этих данных можно предположить, что уровень растворимых факторов ангиогенеза способен отражать наличие и потенциал злокачественности новообразования [4, 5]. Однако, на сегодняшний день не существует относительно единого мнения по поводу определения спектра маркеров ангиогенеза как для большинства неоплазм в целом, так и при злокачественных поражениях костей и мягких тканей у детей в частности [6–8]. Так же неопределенным остается вопрос выбора оптимальной среды для поиска компонентов процесса ангиогенеза — ткань опухоли или биологические жидкости (как правило, плазма или сыворотка крови) организма [9–11]?

Количественное определение циркулирующих в крови маркеров ангиогенеза может являться способом ранней диагностики онкозаболевания, определения степени распространенности процесса, а также констатацией факта наличия мишеней для таргетной антиангиогенной терапии.

Целью исследования стал анализ данных уровня циркулирующих факторов ангиогенеза у детей с наличием и отсутствием костных и мягкотканых сарком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

До выполнения диагностической операции (биопсии /удаления подозрительного на опухоль образования) у 88 индивидуумов были получены 176 образцов крови (88 — плазмы и 88 — сыворотки):

- 32 пациента детского возраста со злокачественным заболеванием (остеогенная саркома,

L. Kiselev, T. Savitskaia, O. Aleinikova

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

Plasma and Serum Angiogenesis-Related Markers in Pediatric Patients with Sarcomas and Non-Malignant Musculoskeletal Diseases

Introduction. Tumor angiogenesis is interesting as a prognostic biomarker of malignant tumors and the target for vascular therapy. At the moment, there is not sufficient research base for assessing the role of angiogenesis factors in pediatric patients with bone and soft tissue neoplasms. **Aim.** To conduct a comparative analysis of the circulating angiogenic factor levels in children with and sarcomas of bone and soft tissue and without oncologic pathology. **Patients and Methods.** We investigated the circulating angiogenic factors: VEGF-A165 (VEGF, vascular endothelial growth factor), VEGFC, soluble forms of VEGFR1, and VEGFR2 receptors. Plasma and serum samples were obtained from 88 individuals (32 cases of confirmed malignant lesions). **Results.** Levels of VEGF-A165, VEGFC, and sVEGFR2 receptor in plasma and serum had no statistically significant differences in compared groups. A definite increase in VEGF-A165 level was determined in a group of patients with tumors (malignant or non-malignant). A large concentration of VEGF-A165 was observed in the group with a localized cancer process versus the group with metastatic disease (data is not statistically significant). The higher level of plasma sVEGFR1 was detected in patients with metastases at diagnosis compared with localized disease cohort ($p < 0.05$). **Discussion.** Levels of the angiogenesis factors (VEGFA, VEGF-A165, VEGFC, sVEGFR2) in plasma and serum do not serve as markers of cancer pathology and do not reflect the dissemination of cancer process. Probably the physiological development of a child disassembles quantitative changes in factors caused by tumor angiogenesis. A soluble form of the VEGFR1 receptor should be studied to assess the possibility of early prediction of tumor metastasis. **Conclusions.** The studied markers of angiogenesis in plasma and serum do not clearly differentiate between the benign and malignant process in the body of a child. Perhaps, a wider range of markers studied in the tumor tissue will be more informative.

Key words: angiogenesis, pediatric patients with bone and soft tissue sarcomas, plasma and serum.

(**For citation:** Kiselev L., Savitskaia T., Aleinikova O. Plasma and Serum Angiogenesis-Related Markers in Pediatric Patients with Sarcomas and Non-Malignant Musculoskeletal Diseases. *Onkopediatria*. 2016;3(2):113–119. Doi: 10.15690/onco.v3i2.1545)

саркома Юинга, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, семинома);

- 20 пациентов с незлокачественным поражением тканей (у 5 — доброкачественные образования кости: остеонид-остеома, остеобластокластома, остеобластома, хондрома; у 3 — фиброзная дисплазия кости, у 1 — аневризальная киста, у 3 — посттравматические изменения, у 5 — остеомиелит, у 1 — гранулематозное воспаление, у 1 — фиброматоз мягких тканей, у 1 — оссифицирующий миозит бедра);
- 23 случая — практически здоровые дети, у которых онкопатология исключена на этапе клинико-лабораторной диагностики;
- 13 случаев — практически здоровые взрослые в возрасте 25–47 лет, из них 6 мужчин (46,2%) и 7 (53,8%) женщин, которые проходили ежегодное поликлиническое обследование в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГи).

Половозрастной состав пациентов и степень распространения опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Методы регистрации исходов

Верификация диагноза злокачественного заболевания осуществлялась с помощью гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологических (определение специфических онкогенов в материале опухоли и костном мозге для саркома Юинга и альвеолярной рабдомиосаркомы) методов в клинических лабораториях РНПЦ ДОГи.

Изучаемым материалом послужила плазма и сыворотка периферической крови индивидуумов. Для исследования использовалась плазма, полученная в результате забора 4 мл крови

в коммерческую пробирку (Becton Dickinson, США), которая содержала антикоагулянт EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, этилендиаминтетрауксусная кислота). Образцы крови центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин, полученную при этом плазму использовали для исследования. При получении сыворотки кровь в том же объеме (4 мл) собирали в сухую чистую пробирку и после ретракции сгустка образцы центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об./мин.

Хранение образцов плазмы и сыворотки осуществлялось при температуре 70°C. Уровень концентрации маркера ангиогенеза VEGFA165 (растворимая форма фактора роста эндотелия сосудов VEGFA) был определен как в плазме, так и в сыворотке крови. Помимо VEGFA165 в плазме крови определялись уровни VEGFC и растворимых форм рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2. Использовались следующие коммерческие наборы иммуноферментного анализа (ИФА): Human Quantikine VEGFA ELISA Kit, Human sVEGFR1/Flt-1 Quantikine ELISA Kit, Human sVEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit, Human VEGF-C Quantikine single plate Kit (R&D Systems, США). Количественное определение уровней циркулирующих факторов осуществлялось посредством метода построения стандартной калибровочной кривой. Концентрации рассчитывали в пг/мл согласно прилагаемой инструкции.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программы STATISTICA 6.0 с определением Me [25; 75]. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни или F-критерия Фишера для количественных признаков. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Характеристики пациентов детского возраста

Показатель	Злокачественные новообразования					Незлокачественные новообразования n=20 (%)	Дети без онкопатологии n=23 (%)
	Всего n=32 (%)	СЮ n=13 (%)	ОС n=11 (%)	РМС n=6 (%)	Другие n=2 (%)		
Мальчики n=45 (60,0%)	18 (56,3)	7 (53,9)	6 (54,5)	3 (50,0)	1 (50,0)	12 (60,0)	14 (60,9)
Девочки n=32 (60,0%)	14 (43,7)	6 (46,1)	5 (45,5)	3 (50,0)	1 (50,0)	8 (40,0)	9 (39,1)
Средний возраст, лет	12,6	12,5	12,1	14	13	12,5	11,2
Медиана, лет	13	12	13	15	13	14	12
II стадия	17 (58,6)	7 (63,6)	7 (63,6)	1 (16,7)	2	-	-
III стадия	2 (6,9)	-	-	2 (33,3)	-	-	-
IV стадия	10 (34,5)	4 (36,4)	4 (36,4)	2 (33,3)	-	-	-

Примечание. СЮ — саркома Юинга, ОС — остеогенная саркома, РМС — рабдомиосаркома.

Таблица 2. Уровни исследуемых факторов в плазме и сыворотке крови

Фактор	Злокачественные новообразования, Ме, мин.-макс.	Незлокачественные новообразования, Ме, мин.-макс.	Дети без онкопатологии, Ме, мин.-макс.	Здоровые взрослые, Ме, мин.-макс.
VEGFA165 в плазме крови, пг/мл	34,7 [40,1]	31,8 [37,4]	31,7 [32,7]	30,9 [30,2]
VEGFA165 в сыворотке крови, пг/мл	23,3–108,7 312,5 [435,9] 31,2–1464,0	24,0–120,2 369,7 [638,3] 32,2–3146,0	20,8–52,5 320,5 [303,7] 61,3–502,0	27,4–32,2 219,3 [241,2] 100,0–564,9
VEGFC, пг/мл	1666,0 [1762,0] 922,0–3961,0	1458,5 [1523,7] 1367,0–1789,0	1635,5 [1866,7] 922,0–4656,0	Не определялся
sVEGFR1, пг/мл	186,0 [210,6] 129,0–508,0	171,0 [350,4] 150,0–2694,0	175,0 [445,1] 150,0–2315,0	Не определялся
sVEGFR2, пг/мл	1761,0 [1757,6] 563,0–2409,0	1894,0 [1957,7] 1330,0–3159,0	1748,0 [1772,8] 525,0–2540,0	Не определялся

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни факторов ангиогенеза у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2. Статистически значимые различия в экспрессии форм VEGF и его рецепторов в изучаемых группах пациентов отсутствовали. В сыворотке крови концентрация VEGFA165 была более высокой по сравнению с плазмой: Ме в группе пациентов со злокачественными новообразованиями при исследовании в плазме была 34,7 пг/мл, в то время как в сыворотке — 312 пг/мл.

Имел место широкий разброс в группах с наличием образования (злокачественного или незлокачественного) по сравнению с детьми без онкопатологии и взрослыми (рис. 1, 2).

Наряду с тенденцией к увеличению Ме в группе онкологических пациентов схожая динамика выявлена в когорте с незлокачественными процессами, куда были включены пациенты с изменениями костей и мягких тканей воспалительного характера. При этом уровень VEGFA165

в плазме практически здоровых взрослых находился в сравнительно узком диапазоне — от 27,4 до 32,2 пг/мл при Ме 30,9. У практически здоровых детей наблюдался несколько больший разброс показателей концентрации — от 20,8 до 52,5 пг/мл при Ме 31,7.

Сравнительная характеристика уровня факторов ангиогенеза в зависимости от степени распространенности онкологического заболевания представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание более высокий уровень VEGFA у пациентов с IV стадией по сравнению с таковым при местной локализации процесса, однако данные не статистически значимы как для плазмы ($p=0,189$), так и для сыворотки ($p=0,299$). В группе пациентов с метастатическими формами заболевания, в отличие от локализованных форм, констатируется увеличение концентрации растворимого рецептора sVEGFR1. Данные статистически значимы ($p=0,022$).

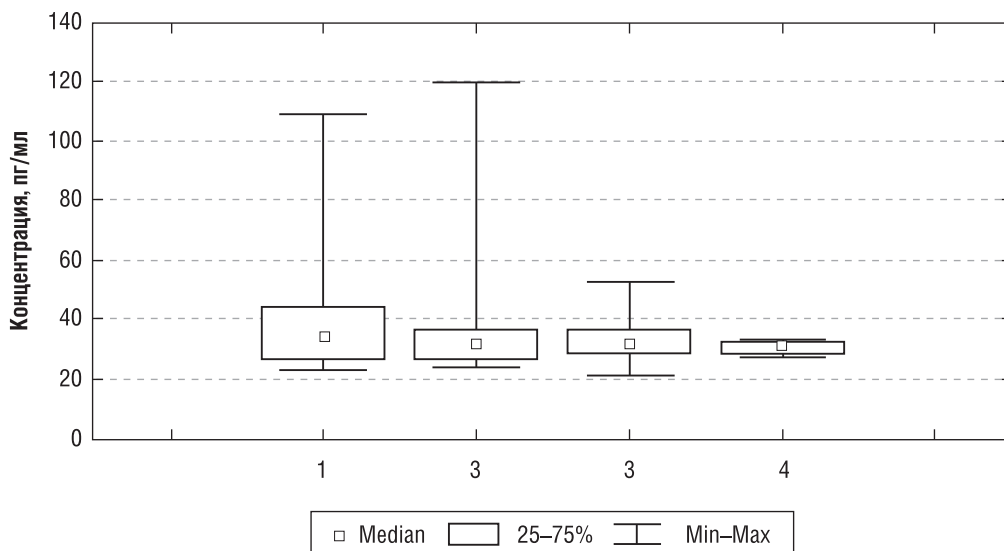


Рис. 1. Уровни VEGFA165 в плазме крови

1 — у пациентов со злокачественными новообразованиями; 2 — у пациентов с незлокачественными новообразованиями; 3 — у детей без онкопатологии; 4 — у практически здоровых взрослых.

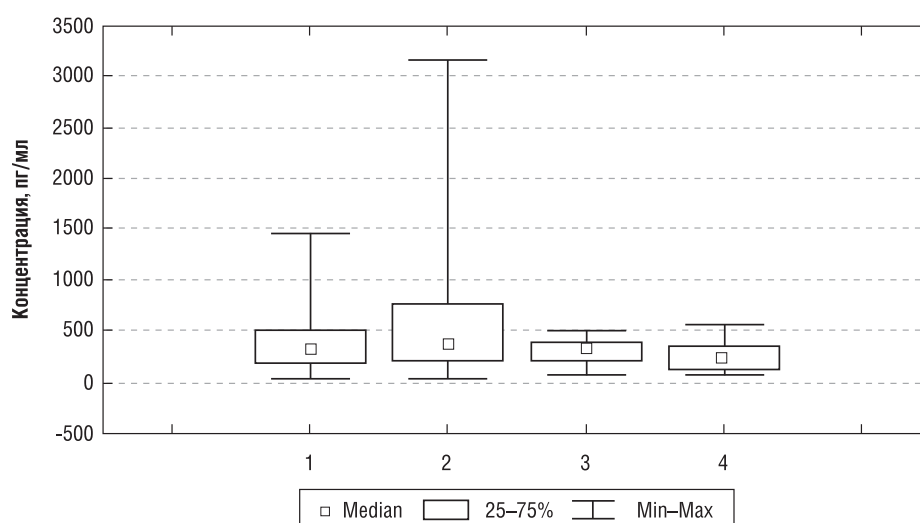


Рис. 2. Уровни VEGFA165 в сыворотке крови

1 — у пациентов со злокачественными новообразованиями; 2 — у пациентов с незлокачественными новообразованиями; 3 — у детей без онкопатологии; 4 — у практически здоровых взрослых.

Таблица 3. Уровни факторов ангиогенеза у пациентов с локализованными и метастатическими формами сарком

Фактор ангиогенеза	Локализованные формы, Ме, мин.-макс.	Метастатические формы, Ме, мин.-макс.
VEGFA165 в плазме крови, пг/мл VEGFA165 в сыворотке крови, пг/мл	34,3 [34,0], 23,3–52,5 276,2 [351,7], 60,6–1020,0	44,6 [52,2], 26,0–108,7 482,4 [595,9], 31,2–1464,0
VEGFC, пг/мл	1682,5 [1825,9], 1215,0–3961,0	1606,0 [1677,2], 922,0–3088,0
sVEGFR1, пг/мл	180,5* [178,9], 152,0–202,0	210,0* [252,9], 129,0–508,0
sVEGFR2, пг/мл	1773,5 [1722,3], 563,0–2212,0	1712,0 [1804,8], 1096,0–2409,0

Примечание. * — $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о виде материала, в котором максимально адекватно могут быть отображены различия в показателях ангиогенеза, остается дискуссионным на сегодняшний день [12, 13]. Изначально более предпочтительной для такого рода исследований рассматривалась плазма крови, так как в ней наиболее полно отражено количество специфического белка, воздействующего на эндотелиальные клетки и стимулирующего процессы ангиогенеза. Но в ряде публикаций было показано, что факторы тромбоцитарного происхождения тесно связаны с биологией опухоли и канцерогенезом [11, 12]. В норме тромбоциты могут экспрессировать собственные проангиогенные белки (в частности, VEGFA), а также захватывать активаторы и/или ингибиторы ангиогенеза, продуцируемые опухолью. При этом взаимосвязь растворимого VEGFA с прогностическими характеристиками опухоли была отмечена именно в исследованиях сыворотки крови [4, 10]. Однако этот вопрос остается открытым, и в настоящем исследовании были использованы как плазма, так и сыворотка для определения уровня циркулирующего VEGFA, представленного в крови доминирующим растворимым

сплайс-вариантом VEGFA165. Как и ожидалось, в сыворотке крови концентрация VEGFA165 была на порядок выше по сравнению с плазмой (34,7 против 312 пг/мл), однако статистически значимые различия при оценке как форм VEGF, так и его рецепторов в изучаемых группах пациентов отсутствовали. Отмечена тенденция к увеличению значений концентрации VEGFA165, превышающих медиану как в группе пациентов со злокачественными новообразованиями, так и с незлокачественной природой заболевания, куда также были включены пациенты с воспалительными заболеваниями костей и мягких тканей, патогенез которых связан с процессами репарации и активацией физиологического ангиогенеза. При этом уровень VEGFA165 в плазме практически здоровых взрослых находился в сравнительно узком диапазоне — от 27,4 до 32,2 пг/мл при Ме 30,9 — и, вероятно, отражал физиологическое значение циркулирующих факторов ангиогенеза сформировавшегося взрослого организма. У практически здоровых детей наблюдался больший разброс показателей концентрации (Ме 31,7; мин. — 20,8, макс. — 52,5), на что, вероятно, оказывали влияние процессы активного роста и физиологической лабильности.

Суммируя данные, мы не отметили значимой взаимосвязи между наличием в организме злокачественного новообразования и изменением концентрации VEGFA165 в плазме и сыворотке крови, так же как между уровнем VEGFC и растворимых рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2 в плазме. Настоящим результатом мы поддерживаем авторов, предположивших, что вследствие относительно небольших размеров новообразования по сравнению с организмом пациента уровень секреции опухолью факторов ангиогенеза представляется несущественным и слабоуловимым на фоне физиологического образования сосудистой сети [13].

Анализ уровней факторов ангиогенеза, представленных в табл. 3, имел целью установить возможную взаимосвязь экспрессии факторов ангиогенеза с распространенностью опухолевого процесса. Уровень VEGFA165 был практически в полтора раза выше метастатических форм по сравнению с группой локальных заболеваний, однако данные оказались недостоверными при изучении в обеих средах — плазме и сыворотке ($p=0,189$ и $p=0,299$, соответственно). Единственным фактором ангиогенеза из исследованного спектра, концентрация которого в плазме крови значимо отличалась при местном онкологическом процессе и распространенной форме болезни, был sVEGFR1 ($p=0,022$). По литературным данным, роль данного маркера представляется двойственным образом. С одной стороны, известно, что он секретируется эндотелиальными клетками, а его растворимый внеклеточный домен с высокой аффинностью связывает циркулирующий VEGFA и препятствует таким образом взаимодействию последнего с рецепторами на клетках-мишенях, т.е. ингибирует процесс ангиогенеза [14]. В то же время показана,

что VEGFR1 может экспрессироваться на моноцитах, и уровень его растворимой формы в крови прямо коррелирует со стадией злокачественного заболевания [15, 16]. В настоящем исследовании представлено свидетельство проангиогенной роли растворимой формы VEGFR1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши данные не показали возможность использования уровня в плазме и сыворотке крови таких факторов ангиогенеза, как VEGFA165, VEGFC, sVEGFR1 и sVEGFR2, в качестве теста для констатации наличия в организме злокачественного опухолевого процесса. VEGFA165, VEGFC и sVEGFR2 не отображают также и степень распространенности опухолевого процесса, в связи с чем не могут быть рассмотрены в качестве критерия назначения таргетной противоангиогенной терапии. Физиологический рост сосудов, вероятно, в значительной степени маскирует проопухолевый ангиогенез у пациентов детского возраста с онкопатологией костей и мягких тканей. Использование ткани опухоли в качестве субстрата может быть более целесообразно для поиска прогностических маркеров ангиогенеза. Растворимая форма рецептора sVEGFR1 может представлять интерес в качестве компонента для оценки вероятности раннего метастазирования опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисевич Н.В., Юцкевич Р.И., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Молекулярно-биологические и цитогенетические особенности первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей. *Здравоохранение: научно-практический ежемесячный журнал*. 2005;2:11–13.
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7–12.
3. Balasubramanian L, Evens A. Targeting angiogenesis for the treatment of sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:354–359.
4. Poon R, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:1207–1225.
5. West CC, Brown NJ, Mangham DC, Grimer RJ, Reed MW. Microvessel density does not predict outcome in high grade soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:1198–1205.
6. Pakos EE, Goussia AC, Tsekeris PG, Papachristou DJ, Stefanou D, Agnantis NJ. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anticancer Res*. 2005;25:3591–3596.
7. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY. Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:207–213.
8. Blandford MC, Barr FG, Lynch JC, Randall RL, Qualman SJ, Keller C. Rhabdomyosarcomas utilize developmental, myogenic growth factors for disease advantage: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:329–338.
9. Hayes AJ, Mostyn-Jones A, Koban MU, A'Hern R, Burton P, Thomas JM. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. *Br J Surg*. 2004;91:242–247.

10. Yoon SS, Segal NH, Olshen AB, Brennan MF, Singer S. Circulating angiogenic factor levels correlate with extent of disease and risk of recurrence in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Oncol.* 2004;15:1261–1266.
11. Salven D, Orpana A, Joensuu H. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 1999;5:487–491.
12. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358:2039–2049.
13. Stefanini M, Wu F, Mac Gabhann F, Popell A. A compartment model of VEGF distribution in blood, healthy and diseased tissues. *BMC Syst. Biol.* 2008;7:25.
14. Bicknell R, Harris A. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;15:219–238.
15. Lamszus K, Ulbricht U, Matschke J, Brockmann MA, Fillbrandt R, Westphal M. Levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 in astrocytic tumors and its relation to malignancy, vascularity, and VEGF-A. *Clin Cancer Res.* 2003;9:1399–1405.
16. Yoon SS, Segal NH, Park PJ, Detwiller KY, Fernando NT, Ryeom SW, et al. Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. *J Surg Res.* 2006;135:282–290.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Киселёв Леонид Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава РБ

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,
тел.: +375 (17) 265-40-84, **e-mail:** leonslight@mail.ru

Савицкая Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43,
e-mail: t.savitskaia@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор РНПЦ ДОГИ

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

DOI: 10.15690/onco.v3i2.1546

И.А. Турабов¹, Н.В. Марков¹, А.Ю. Вальков³, М.Ю. Яницкая¹,
А.А. Логваль¹, Д.Е. Саблин², Е.С. Саблин²

¹ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
Архангельск, Российская Федерация

² Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова,
Архангельск, Российская Федерация

³ Университетская больница Северной Норвегии, г. Тромсё, Норвегия

Забрюшинная зрелая монодермальная неврогенная тератома: редкое клиническое наблюдение

В статье представлено клиническое наблюдение забрюшинной монодермальной зрелой неврогенной тератомы у 4-месячного ребенка с очень редким вариантом локализации опухоли (IV тип). Изначально ребенок поступил с подозрением на аномалию развития мочевого пузыря в виде его удвоения либо на наличие гигантского дивертикула мочевого пузыря. При проведении ультразвуковых, лучевых и лабораторных исследований выявлено кистозное образование, полностью занимающее дно малого таза; вероятно, доброкачественное, смещающее мочевой пузырь вверх и кпереди. Выявленная предположительно доброкачественная опухоль полностью удалена наименее травматичным лапароскопическим доступом при помощи 3 мм троакаров. Послеоперационный период протекал без осложнений, ребенок выписан на 6-е сут в удовлетворительном состоянии. Опухоль представляла собой кистозное образование, состоящее из одной большой и двух значительно меньших по размеру кист, расположенных в общей оболочке, с прозрачным светло-желтым содержимым. Для верификации вида образования проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Образование выстлано изнутри однорядным кубическим эпителием, который иммуногистохимически экспрессирует панцитokerатин, негативен в отношении белков BerEP4, Calretinin и D2-40 (podoplanin) и потому не является мезотелием. В стенке опухолевидного образования определяются различные невроидные элементы, содержащие глиальную фибриллярную ткань мозга, зрелые мелкие нервы и один нервный ганглий. Глиальная фибриллярная ткань усиленно экспрессирует протеины GFAP и CD56, но при этом полностью негативна в отношении синаптофизина, что исключает наличие ганглиозных клеток. Признаков злокачественности не обнаружено. С учетом того, что и эпителий, и нервная ткань имеют эктодермальное происхождение, опухоль классифицирована как монодермальная тератома. Такой вид тератом чрезвычайно редок. В настоящее время при лабораторном и ультразвуковом исследовании патологии не выявлено (уровень альфа-фетопротеина — в пределах нормальных значений, мочевой пузырь расположен в типичном месте, верхние мочевые пути не расширены), акт мочеиспускания — без особенностей. Жалоб на состояние ребенка со стороны родителей нет. Приведены иллюстрированный материал и обзор литературы.

Ключевые слова: забрюшинная монодермальная зрелая неврогенная тератома, лапароскопическое удаление тератомы.

(Для цитирования): Турабов И.А., Марков Н.В., Вальков А.Ю., Яницкая М.Ю., Логваль А.А., Саблин Д.Е., Саблин Е.С. Забрюшинная зрелая монодермальная неврогенная тератома: редкое клиническое наблюдение. Онкопедиатрия. 2016;3(2):120–124. doi: 10.15690/onco.v3i2.1546)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Герминально-клеточная опухоль — достаточно редкая разновидность неоплазий; ежегодная заболеваемость составляет не более 0,6 случаев на 100 000 детей [1]. Прогенитором (от англ. progenitor — предшественник) таких опухолей является промотордальная полипотентная клетка. Опухоль возникает при нарушении развития или миграции таких клеток в процессе эмбриогенеза [1, 2].

Наиболее частой локализацией тератом у детей является крестцово-копчиковая область. Частота рождения детей с таким вариантом опухоли — 1:40 000; патология в 3 раза чаще встречается у девочек. Большая часть новообразований выявляется при рождении или в возрасте до одного года [1, 3].

В рекомендациях секции детской хирургии Американской академии (American Academy of

Paediatrics Surgical Section, APPSS) определены 4 типа крестцово-копчиковых тератом в зависимости от локализации [4]:

- тип 1: преимущественно рост наружу с минимальным поражением предкрестцовых тканей (47% наблюдений);
- тип 2: выраженный рост наружу и в полость таза (34%);
- тип 3: имеется рост наружу, но преобладает рост в полость таза с проникновением в брюшную полость (9%);
- тип 4: отсутствует наружный компонент, опухоль полностью расположена в полости таза (10%).

Основная задача морфологического исследования крестцово-копчиковых тератом заключается в диагностике их вида, степени зрелости и злокачественности. Тератомы, как правило, состоят из тканей, которые представляют собой производное от трех зародышевых листков (тридер-

мальные) и содержат органоидные элементы [5]. Классификация F. Gonzalez-Crussi (1982) включает зрелый, незрелый, вероятно, злокачественный и злокачественный варианты тератом [6].

В доступной нам литературе обнаружены лишь 2 сообщения об опухолях, содержащих исключительно эктодермальные (невроидные и эпителиальные) элементы с локализацией 4-го типа по классификации APPSS [7, 8]. В работах образования тождественно названы «вероятными тератомами», но в обоих случаях определялась эпендимальная выстилка кисты, а в наблюдении, описанном М. Akbulut с колл., киста содержала еще и элементы хориоидного сплетения [8].

У взрослых описаны случаи удаления пресакральных опухолей лапароскопическим доступом, однако нам не встретилось ни одного сообщения об удалении аналогично расположенной тератомы у детей эндохирургическим методом.

I.A. Turabov¹, N.V. Markov¹, A.Y. Valkov³, M.Y. Yanitskaya¹,
A.A. Logval¹, D.E. Sablin², E.S. Sablin²

¹ Northern state medical University of Minzdrav of Russia, Arkhangelsk, Russian Federation

² Arkhangelsk regional children's clinical hospital. P. G. Vyzhletsov, Arkhangelsk, Russian Federation

³ University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway

121

Retroperitoneal Mature Monodermal Neurogenic Teratoma: Case Report and Review of Literature

The article presents clinical observation of monodermal neurogenic retroperitoneal mature teratoma in a 4-month-old infant with a rare variant of the tumor localization (type IV). Initially, a malformation of the bladder in the form of doubling or a giant diverticulum of the bladder was suspected. The ultrasonic and x-ray examinations revealed a cystic, most likely benign, lesion that completely filled the bottom of the pelvis displacing the bladder upward and anteriorly. The lesion was completely removed by laparoscopy using 3-mm trocars which provided the least traumatic intervention. The postoperative period was uneventful; the child was discharged on the 6th day in a satisfactory condition. The tumor was presented as a cystic lesion consisting of one large and two considerably smaller cysts commonly located. The lumen was filled by transparent pale fluid. To verify the nature of the lesion histological and immunohistochemical studies were carried out. The cyst was lined with a single layer of cubic epithelium which expressed pancytokeratin immunohistochemically, was negative to BerEP4, Calretinin and D2-40 (podoplanin), and therefore was not a mesothelium. The wall of this cystic tumor contained various neurogenic elements including fibrillary glial brain-like tissue, mature small nerves and one nerve ganglion. Since both epithelium and neurogenic tissues have ectodermal derivation, the lesion was evaluated as a monodermal teratoma. Fibrillary glial tissue expressed GFAP and CD56, was completely negative to synaptophysin excluding the ganglion cells. No signs of malignancy were detected. Postoperative laboratory and ultrasound examinations did not reveal any pathology (AFP levels were within normal values, the bladder was located typically, upper urinary tract did not show any pathology), urination was normal. The parents had no complaints concerning the state of the child. The article provides visual materials and review of literature.

Key words: Retroperitoneal Monogerminal mature neurogenic teratoma, laparoscopic removal of the teratoma.

(For citation): Turabov I.A., Markov N.V., Valkov A.Y., Yanitskaya M.Y., Logval A.A., Sablin D.E., Sablin E.S. Retroperitoneal Mature Monodermal Neurogenic Teratoma: Case Report and Review of Literature. *Onkopediatria*. 2016;3(2):120–124. doi: 10.15690/onco.v3i2.1546)

Принимая во внимание чрезвычайную редкость выявления зрелых монодермальных невrogenных тератом, представляем собственное наблюдение ребенка с подобным вариантом опухоли в клинике детской хирургии Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 4 мес (01.07.2015 года рождения), поступил в отделение детской хирургии с предполагаемым диагнозом порока развития мочевого пузыря (Дивертикул? Удвоение?). Родители ребенка обнаружили периодически возникающее опухолевидное эластичное образование в правой подвздошной области, которое при ультразвуковом исследовании, проведенном в поликлинике по месту жительства, было расценено как «однородное жидкостное анэхогенное образование 74×37 мм, прилежащее к мочевому пузырю». Следует отметить, что в антенатальном и раннем постнатальном периоде патология не обнаруживалась.

Объем обследования ребенка в отделении включал цистографию, компьютерную томографию (КТ), цистоуретроскопию, эхографию кишечника.

При цистографии контрастировался деформированный, вытянутой формы и смещенный вверх над лоном мочевого пузыря. Наличия порока мочевого пузыря при Rg-контрастном исследовании не установлено.

На КТ почек и мочевого пузыря с контрастом: в полости малого таза определялось гиподенсное тонкостенное многокамерное образование овальной формы с ровными контурами однородной структуры размерами 6,5×5,4×8,3 см. Образование интимно прилежало к крестцово-копчиковой области, межпозвоночные пространства и позвоночный канал были интактными, просвет прямой кишки четко не визуализировался. Мочевой пузырь смещен кверху и вправо, дефор-

мирован интимно прилежащим к нему образованием, мочеточники смещены кнаружи. Общие, наружные и внутренние подвздошные вены и артерии смещены кнаружи (рис. 1).

Цистоуретроскопия дополнительной информации не привнесла, так как провести цистоскоп в просвет мочевого пузыря не представлялось возможным из-за аномально высокого расположения шейки мочевого пузыря. Просвет уретры не был изменен.

Для исключения взаимосвязи образования с просветом толстой кишки выполнялась гидроэхоколонография: кистозное образование со стенкой кишки не связано, образование сдавливало кишку сзади.

Уровень маркера опухолевого процесса альфа-фетопротеина (АФП) не превышал возрастной показатель нормы и составлял 54,63 Ме/мл.

Выполнено лапароскопическое удаление кистозного образования малого таза. В малом тазу, забрюшинно, строго по средней линии и кпереди от крестца интраоперационно установлено наличие кистозного образования размером 15×8 см, которое оттесняло прямую кишку влево, мочеточники и семявыносящие протоки — вверх и латерально. В связи с трудностями мобилизации кисты после рассечения брюшины произведена пункция опухоли, эвакуировано 100 мл желтого прозрачного содержимого. Дно кисты доходило до тазового дна. При дальнейшей мобилизации выявлены два дополнительных кистозных образования диаметром до 1,5 см каждое, исходящих из основного новообразования, причем не обнаружена их связь ни с окружающими органами, ни с позвоночником. Оболочки кист иссечены, удалены через расширенную рану от лапароцентеза в нижнем мезогастрии слева. Основание опухоли обработано с помощью монополярной коагуляции.

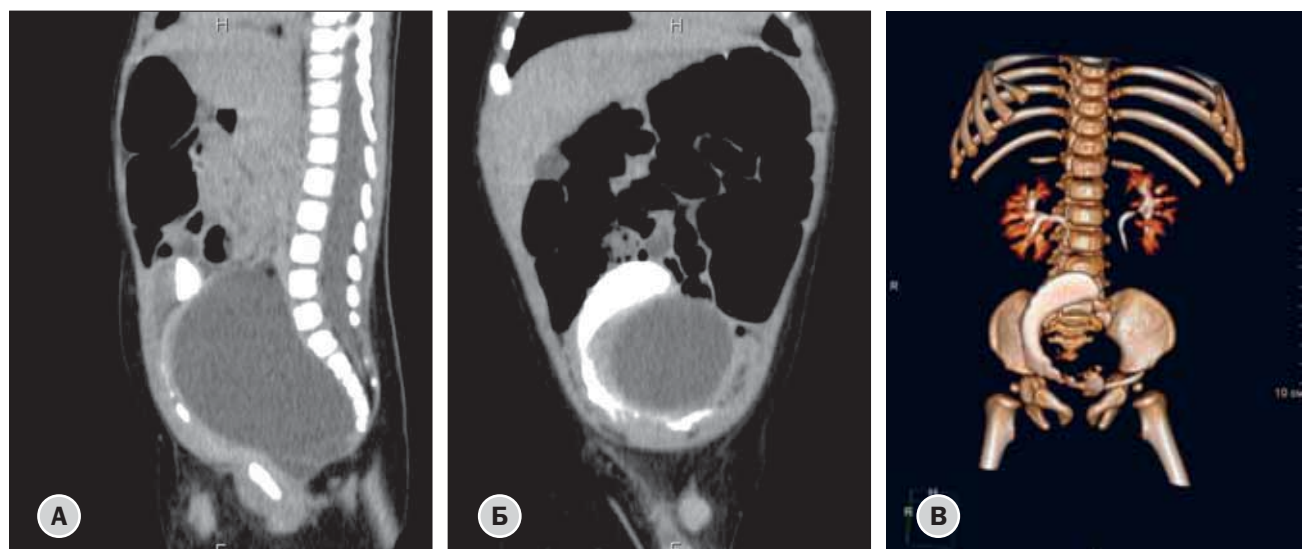


Рис. 1. Компьютерная томограмма почек и мочевого пузыря с контрастом, выполненная у пациента 4 мес

Примечание. А — кистозное образование, занимающее полость малого таза, смещающее мочевой пузырь кверху. Б — кистозное забрюшинное образование, смещающее и деформирующее мочевой пузырь вверх и вправо. В — 3D-реконструкция контрастированного мочевого пузыря, деформированного опухолевидным образованием.

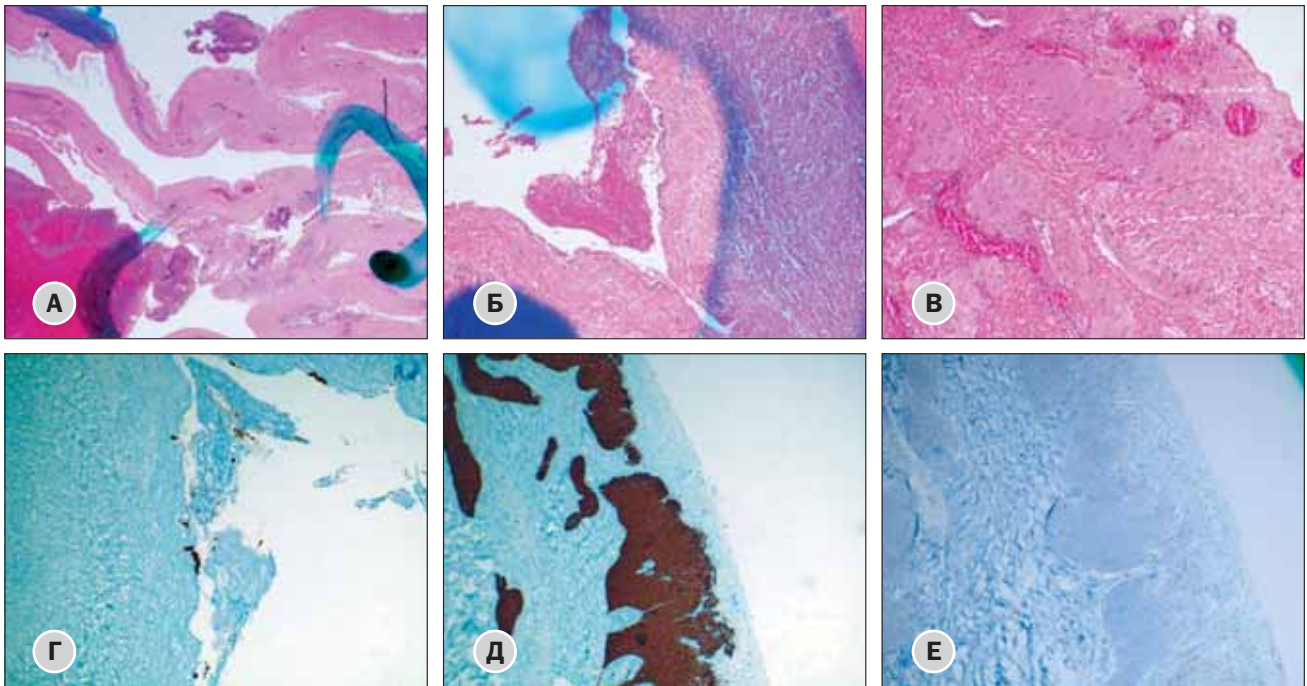


Рис. 2. Гистологическое исследование тканей опухоли у наблюдаемого пациента

Примечание. А — обзорный снимок опухоли: поликистозное образование, частично содержащее кровь. Окраска гематоксилином-эозином, ув. 30. Б — эпителиальная выстилка присутствует лишь очагово. Окраска гематоксилином-эозином, ув. 300. В — стенка кисты местами содержит глиальную фибриллярную ткань, соответствующую ткани головного мозга. Окраска гематоксилином-эозином, ув. 300. Г — сохранившаяся эпителиальная выстилка экспрессирует панцитокератин. Иммуногистохимическая окраска, ув. 300. Д — глиальная фибриллярная ткань экспрессирует глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). Иммуногистохимическая окраска, ув. 300. Е — ганглиозные (нейрональные) клетки полностью отсутствуют. Иммуногистохимическая окраска на синаптофизин, ув. 300.

123

Дальнейшее гистологическое исследование выявило наличие зрелой тератомы, состоящей из мозговой ткани и нервов с ганглиями. Дополнительное иммуногистохимическое исследование оболочек кисты выполнялось в лаборатории клинической патологии Университетской клиники Северной Норвегии (г. Тромсё). По результатам проведенных исследований установлено, что забрюшинная (пресакральная) кистозная опухоль частично выстлана однорядным кубическим эпителием, который иммуногистохимически экспрессирует панцитокератин, но негативен в отношении BerEP4, Calretinin и D2-40 (podoplanin), и потому не является мезотелием. В стенке кисты содержатся различные невроидные элементы, в том числе глиальная фибриллярная ткань мозга, зрелые мелкие нервы и один нервный ганглий. Глиальная фибриллярная ткань сильно экспрессирует GFAP (glial fibrillary acidic protein) и CD56, но полностью негативна к синаптофизину (в отношении ганглиозных клеток) (рис. 2).

Мальчику поставлен диагноз: «Доброкачественная забрюшинная (пресакральная) кистозная опухоль со зрелыми невrogenными элементами в стенке, монодермальная зрелая невrogenная тератома».

Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационные раны от лапаросцентеза зажили первичным натяжением. Спустя 7 сут при ультразвуковом исследовании установлено, что мочевого пузыря расположен в типичном месте, не изменен; нарушения оттока мочи из

верхних мочевых путей нет. Прямая кишка прослеживается, заполнена калом. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Контрольное обследование через 1 мес после операции: жалоб нет, функции тазовых органов не нарушены, АФП 25,62 Ме/мл. При УЗИ таза патологии не выявлено.

ВЫВОДЫ

Представленный случай демонстрирует редкий вариант полностью внутренней крестцово-копчиковой зрелой монодермальной невrogenной тератомы.

Локализация, возраст и макроскопическая картина типичны для внутренней крестцово-копчиковой тератомы (4-й тип). Такие тератомы обычно являются тридермальными, но при гистологическом исследовании были обнаружены исключительно эктодермальные (невроидные и эпителиальные) элементы. Дополнительные гистологические и иммуногистохимические исследования позволили расценить данный клинический вариант опухоли как вероятную монодермальную зрелую невrogenную тератому.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, et al. The malignant potential of teratomas in infancy and children: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol. *Klin Padiatr.* 2006;218(6):309–314.
2. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594–603.
3. Malogolowkin MH, Monforte HL, Kovanlikava A, et al. Pediatric germ cell tumors. Raghavan D. (eds). Germcell tumors. London: BC Decker Inc Hamilton, 2003. P. 265–286.
4. Philip A Pizzo, David G Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1780 p.
5. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(4):746–751.
6. Gonzalez-Crussi F. Extragonadal Teratomas. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 18. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., USA. 1982. P. 77–94.
7. Chee-Chee Koh, Nien-Lu Wang. An unusual neurogenic cystic tumor. *Pediatric Surgery International.* Dec 2002;18(Issue 8):743–745.
8. Metin Akbulut, Esra Canan Kelten, Cigdem Berna Ege, et al. Mature cystic teratoma with predominately neurogenic elements — case report. *Aeg Pathol J.* 2006;3:18–20.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии Северного государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (921) 241-40-30, **e-mail:** turaivan@yandex.ru

Марков Н.В., кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (921) 720-85-38, **e-mail:** nikolarx@gmail.com

Вальков А.Ю., кандидат медицинских наук, PhD
Адрес: Норвегия, г. Тромсё, Университетская больница Северной Норвегии,
e-mail: anvalkov66@gmail.com

Яницкая М.Ю., кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (911) 556-38-39, **e-mail:** medmaria@mail.ru

Логваль А.А., клинический ординатор кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (911) 681-25-31, **e-mail:** alex-logval@ya.ru

Саблин Д.Е., детский уролог Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова
Адрес: 163002, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7, **тел.:** +7 (906) 280-83-86,
e-mail: Sablinde@yandex.ru

Саблин Е.С., кандидат медицинских наук, детский хирург Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова
Адрес: 163002, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7, **тел.:** +7 (911) 552-84-82,
e-mail: Sablinde@yandex.ru

DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547

Т.Т. Валиев¹, А.М. Ковригина², Ю.И. Ключагина³, А.И. Сендерович⁴¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Гематологический научный центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представлены гетерогенной группой злокачественных новообразований, возникающих из различных по происхождению и уровню дифференцировки клеток лимфоидной ткани, различающихся по морфологической картине, иммунологическим и цитогенетическим характеристикам, клиническим проявлениям, ответу на терапию, прогнозу и выживаемости больных. Цитогенетическим характеристикам НХЛ, роли цитогенетических aberrаций в лимфомогенезе и месту цитогенетического анализа в диагностике НХЛ у детей посвящена настоящая статья. Особое внимание в работе уделено опыту применения иммуногистохимических (суррогатных) маркеров, позволяющих судить о цитогенетических изменениях при НХЛ.

Ключевые слова: цитогенетическое исследование, неходжкинские лимфомы, диагностика, дети.
(Для цитирования: Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей. Онкопедиатрия. 2016;3(2):125–132. doi: 10.15690/onco.v3i2.1547)

125

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпидемиология

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют 7–10% общего числа всех злокачественных опухолей у детей до 15 лет, занимают третье место в структуре

детской заболеваемости злокачественными новообразованиями после острых лейкозов и опухолей центральной нервной системы [1, 2]. Наиболее часто НХЛ диагностируются у детей в возрасте 5–9 лет, значительно реже — на 1–2-м году жизни [1, 3].

Т.Т. Valiev¹, A.M. Kovrigina², Yu.I. Kluchagina³, A.I. Senderovich⁴¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center of Ministry of Health, Moscow, Russian Federation² Hematology Research Center of Ministry of Health, Moscow, Russian Federation³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health, Moscow, Russian Federation⁴ Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center of Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Cytogenetic Research Experience in Pediatric Non-Hodgkin's Lymphomas

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are heterogeneous group of malignant tumours, arising from different types of lymphoid cells differentiation, different in morphology, immunology, and cytogenetic characteristics, clinical features, and treatment response, prognosis, and patients survival. Current article is about NHL cytogenetic features, it's role in lymphomagenesis, and place of cytogenetic method in NHL diagnosis. Practical use of immunohistochemical («surrogate») markers for cytogenetic aberrations prognosis is emphasized.

Key words: cytogenetic analysis, non-Hodgkin's lymphomas, diagnosis, children.

(For citation: Valiev T.T., Kovrigina A.M., Kluchagina Yu.I., Senderovich A.I. Cytogenetic Research Experience in Pediatric Non-Hodgkin's Lymphomas. Onkopediatria. 2016;3(2):125–132. Doi:10.15690/onco.v3i2.1547)

Этиология и патогенез

Уникальной особенностью НХЛ является чрезвычайно разнообразие морфоиммунологических вариантов, несмотря на то, что все они имеют одинаковое происхождение — из лимфоидной ткани.

Несмотря на детальное описание клинических и морфоиммунологических характеристик НХЛ, использование современных программ дифференцированной терапии, этиология НХЛ в большинстве случаев остается неизвестной. По мере накопления сведений о цитогенетических особенностях опухолевой клетки было установлено, что в основе лимфогенеза при НХЛ лежат мутации, способствующие активации протоонкогенов (*MYC*, *BCL-2*, *BCL-6*, *PIM-1*, *PAX-5*) и инактивации антионкогенов (*p16INK4a*, *P53*, *P27KIP1*) на фоне иммунной недостаточности, что более характерно для НХЛ с агрессивным клиническим течением. Сообщается о потенциально онкогенной при НХЛ роли факторов окружающей среды: химических веществ (гербициды, феноксиацетилловая кислота, хлорофенолы, химиотерапия в анамнезе), физических воздействий (лучевая терапия в анамнезе, высокий уровень радиационного фона); врожденных (синдромы Вискотта–Олдрича, Дауна, Клайнфельтера, Луи–Бар) и приобретенных (ВИЧ-инфекция, трансплантация солидных органов) иммунодефицитных состояний; инфекционных агентов (вирус Эпштейна–Барр, *Helicobacter pylori*, HTLV-1, HHV-8 и др.), аутоиммунных заболеваний (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), но их роль при НХЛ у детей продолжает изучаться [4–6].

Диагностика

В диагностике НХЛ следует учитывать морфоиммунологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли. Цитогенетические изменения при НХЛ имеют ряд особенностей: наиболее частыми структурными изменениями являются транслокации, главным образом реципрокные, возникающие в результате разрывов в негомологичных хромосомах, со взаимным (реципрокным) обменом поврежденными участками. Реже в патогенезе НХЛ имеют значение другие цитогенетические изменения: образование изохромосом и численные изменения кариотипа (моносомии, трисомии, полиплоидия, гиперплоидия). Неслучайно встречающиеся цитогенетические aberrации отражают моноклональный характер опухолевой пролиферации.

Лимфома Беркитта

Наиболее частым (до 50%) вариантом НХЛ у детей является лимфома Беркитта (ЛБ), которая в подавляющем большинстве случаев представлена классическим гистологическим вариантом, с экспрессией CD19, CD20, CD10, CD22, sIgM, высоким уровнем Ki-67 при отсутствии маркеров Т кле-

ток (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) и клеток-предшественниц (CD34, TdT) [7, 8].

Для ЛБ характерны цитогенетические аномалии, затрагивающие 8-ю хромосому, на которой расположен протоонкоген *c-MYC* — t(8;14)(q24;q32), реже t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(p11-12;q24). В 80% случаев определяется транслокация t(8;14)(q24;q32) — перестройка локусов генов *c-MYC* (8q24) и тяжелых цепей IgH (14q32). Реже встречаются перестройки *c-MYC* с локусами легких цепей иммуноглобулинов (Ig): в 15% случаев выявляется транслокация t(8;22)(q24;q11) — перестройка с локусом лямбда-цепи иммуноглобулинов и в 5% — транслокация t(2;8)(p11;q24) — перестройка с локусом каппа-цепи иммуноглобулинов. В результате данных транслокаций происходит нарушение регуляции протоонкогена *c-MYC*, который, попадая под действие активных промоторов, регулирующих экспрессию генов IgH или IgL, приводит к гиперсинтезу протеина *c-MYC* — активного стимулятора клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [9–11].

Мутация *c-MYC* в 10% случаев классического гистологического варианта ЛБ не выявляется. Было доказано, что экспрессия *c-MYC* при ЛБ регулируется на посттранскрипционном и эпигенетическом уровнях. Транскрипционный фактор E2F1 является одним из ключевых белков, осуществляющих контроль активности *c-MYC*, функционально связан с системой микроРНК (miRNA), роль которых в патогенезе ЛБ активно изучается. miRNA участвуют в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [10, 12]. Ряд miRNA (*has-mir-20a*, *has-mir-17-5p*, *has-mir-9*) взаимодействует с транскрипционным фактором E2F1 и регулирует активность онкогена *c-MYC*. Было установлено, что повышение активности *has-mir-20a* и *has-mir-17-5p* происходит при ЛБ независимо от наличия или отсутствия транслокаций с вовлечением *c-MYC*. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) отмечена высокая активность другой miRNA — *has-mir-9*, которая неактивна в случаях ЛБ с отсутствием транслокаций, вовлекающих *c-MYC*. Выявленные различия в активности miRNA при ДВККЛ и ЛБ могут служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием [11].

Еще одним механизмом, потенцирующим aberrации, затрагивающие *c-MYC*, является активация сигнальных путей с участием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и циклина D3 [10, 13].

Стандартное цитогенетическое исследование при ЛБ позволяет обнаружить не только патогномичные реаранжировки *c-MYC*, но и aberrации, затрагивающие локусы 1q, 6q, 7q, 17p, а также определить дупликации или трисомии хромосом 1 и 7 и делеции хромосомы 6. Перестройки с участием 6q, 7q, 13q имеют неблагоприятный прогноз. При ЛБ, кроме описанных хромосомных aberrаций, встречаются мутации и других генов — *ID3*,

GNA13, *RET*, *PIK3R1*, *SWI/SNF*, *ARID1A* и *SMARCA4*, прогностическая и диагностическая значимость которых активно изучается [14].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Частота встречаемости ДВККЛ у детей — до 20% всех НХЛ; представлена центробластным (66,7%), иммунобластным (12,2%), анапластическим (6,1%) и вариантом, богатым Т клетками/гистиоцитами (9,1%) [10, 15, 16]. Более 80% случаев ДВККЛ — это опухоль из В клеток герминального этапа дифференцировки, экспрессирующая CD10, BCL6 — при отсутствии *MUM1*.

Патогномоничная для взрослых больных транслокация t(14;18)(q32;q21) практически не встречается у детей, что свидетельствует о различных механизмах лимфогенеза в разных возрастных популяциях [10]. Наиболее частой (20–40%) цитогенетической аберрацией при ДВККЛ является хромосомная транслокация t(3;14)(q27;q32), в результате которой онкоген *BCL-6*, расположенный в локусе 3q27, активируется за счет перемещения к гену тяжелой цепи IgH (14q32). Продукт этого онкогена — цинксодержащий белок BCL-6 — является фактором транскрипции, регулирующим процессы пролиферации и дифференцировки В клеток. При первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМВККЛ) транслокация t(3;14)(q27;q32) обычно не обнаруживается, но определяются транслокации с вовлечением гена *JAK2*.

В 1/3 случаев ДВККЛ происходит перестройка локусов гена *c-MYC* (8q24). При одновременном выявлении транслокации *c-MYC* и *BCL-2* данные варианты В-НХЛ называют «double-hit lymphoma», а при одновременном выявлении транслокации *c-MYC*, *BCL-2* и *BCL-6* — «triple-hit lymphoma» [4, 10, 17]. Особенности double- и triple-hit-лимфом являются агрессивное клиническое течение, химиорезистентность и низкая выживаемость больных. Причина столь агрессивного течения опухолей, предположительно, связана с синергизмом воздействия онкогенов [18], что оказывает протективное действие на В клетки, приводит к индукции пролиферации за счет работы антиапоптотического сигнального каскада [19].

Т-лимфобластные лимфомы/лейкозы

Для Т-лимфобластных лимфом/лейкозов из клеток-предшественников (Т-ЛБЛ/ОЛЛ) характерна клональная перестройка генов Т-клеточного рецептора (TCR), одновременные реаранжировки гена тяжелых цепей IgH встречаются в 20% случаев. Изменения кариотипа выявляют у 50–70% пациентов с Т-ЛБЛ/ОЛЛ. Наиболее часто генетические аберрации затрагивают α- и δ-TCR, локализующиеся на 14q11.2, β-локус — на 7q35 и γ-локус — на 7p14-15 с близкорасположенными генами [20]. В результате эти транслокации приводят к нарушению регуляции транскрипции

соседних генов за счет близкого расположения локусами TCR.

В 7% случаев Т-ЛБЛ/ОЛЛ в цитогенетические аберрации вовлечены гены, кодирующие транскрипционные факторы, — *HOX11(TLX1)* (10q24). На реаранжировки с вовлечением *HOX11L2(TLX3)* (5q35) приходится около 20% случаев. При других транслокациях возможно вовлечение генов *MYC* (8q24.1), *TAL1* (1p32), *RBTN1(LMO1)* (11p15), *RBTN2(LMO2)* (11p13) и *LYL1* (19p13). Цитоплазматическая тирозинкиназа LCK (lymphocyte kinase) (1p34.3–35) также может участвовать в транслокации. Лocus гена *TAL1* вовлекается в транслокации в 20–30% случаев Т-ЛБЛ/ОЛЛ, при этом только в 3% можно определить t(1;14)(p32;q11), чаще возможно слияние с геном *SIL* в результате делеции на хромосоме 1p32. Аберрантная экспрессия *TAL1* препятствует клеточной дифференцировке и пролиферации за счет угнетения транскрипционной активности *E47/HEB*. Другие важные транслокации при Т-ЛБЛ/ОЛЛ включают t(10;11)(p13;q14) (*PICALM-MLLT10* [*CALM-AF10*]), которые отмечены в 10% случаев, и транслокации, вовлекающие *MLL* (8%), наиболее часто с соседним геном *ENL* на 19p13, но ни одна из них не является строго специфичной [10, 21, 22].

При Т-ЛБЛ/ОЛЛ возможны делеции: например, del(9p), которая приводит к утрате опухолевого гена-супрессора *CDKN2A* (ингибитора циклин-зависимой киназы CDK4) и выявляется в 30% случаев при цитогенетическом исследовании. Примерно у 50% пациентов встречаются мутации, вовлекающие домен внеклеточной гетеродимеризации и/или конечный С-фрагмент PEST-домена гена *NOTCH1*, который кодирует белок, играющий ключевую роль в дифференцировке Т клеток. В 30% случаев выявляют мутации гена *FBXW7* — обратного регулятора *NOTCH1*. Эти миссенс-мутации возникают в результате увеличения времени существования белка NOTCH1 [10, 21, 22].

В-лимфобластные лимфомы/лейкозы

Если при Т-ЛБЛ/ОЛЛ прогностическая роль цитогенетических аберраций не определена, то в случаях В-лимфобластных лимфом/лейкозов из клеток-предшественников (В-ЛБЛ/ОЛЛ) выявляемые аномалии кариотипа ассоциированы с прогнозом заболевания. Так, благоприятными в прогностическом плане (вероятность выздоровления около 90%) являются варианты опухоли с гипердиплоидным набором хромосом (как правило, от 50 до 66) при отсутствии транслокаций и других хромосомных аномалий. Вариант В-ЛБЛ/ОЛЛ с гипердиплоидностью достаточно распространен у детей (за исключением новорожденных, у которых он не встречается): на его долю приходится до 25% случаев. Определяются дупликация хромосом 21, X, 14 и 4, реже — 1, 2 и 3. Трисомии с вовлечением хромосом 4, 10 и 17 прогностически наиболее благоприятны [21]. Хороший прогноз отмечен при

В-ЛБЛ/ОЛЛ с $t(12;21)(p13;q22)$, а также при вариантах с транслокацией между геном *TEL(ETV6)* на хромосоме 12 и геном *AML1(RUNX1)*, расположенным на хромосоме 21, составляющих у детей до 25% случаев. При варианте В-ЛБЛ/ОЛЛ, ассоциированном с $t(12;21)(p13;q22)$ и наличием неблагоприятных факторов прогноза (возраст старше 10 лет, гиперлейкоцитоз), результаты лечения значительно хуже [22, 23].

К прогностически неблагоприятным вариантам В-ЛБЛ/ОЛЛ относят случаи заболевания с транслокацией $t(v;11q23)$, реаранжировками гена *MLL*, которые чаще встречаются у детей до одного года жизни. У больных старше одного года данный вариант наблюдается все реже, но уже в зрелом возрасте частота его снова возрастает. Случаи В-ЛБЛ/ОЛЛ с $t(v;11q23)$, реаранжировками *MLL* без вовлечения в процесс костного мозга крайне редки [10, 21, 22].

Гиподиплоидный вариант В-ЛБЛ/ОЛЛ характеризуется числом хромосом в бластных клетках менее 46, плохим прогнозом и встречается редко у детей и взрослых. Наряду с гиподиплоидным числом хромосом возможны дополнительные хромосомные аномалии [10, 21, 22]. Неблагоприятный прогноз характерен и для В-ЛБЛ/ОЛЛ с $t(1;19)(q23;p13.3)$, *E2A/PBX1 (TCF3-PBX1)*, который составляет до 6% случаев; встречается чаще у детей. В основе патогенеза этого варианта лежит транслокация $t(1;19)$, при которой образуется химерный ген между генами *E2A (TCF3)* на хромосоме 19 и *PBX1* на хромосоме 1. В результате этой транслокации появляется ген, кодирующий белок, выполняющий функцию онкогена, активирующего процессы транскрипции. В ряде случаев определяется транслокация с участием хромосомы 19, в частности $t(17;19)$, и образование химерного гена *E2A/HLF* [10].

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет до 15% случаев НХЛ и в детском возрасте наиболее часто (до 88%) представлена ALK-позитивным (ALK+), реже (до 12%) ALK-негативным (ALK-) вариантом [10, 24]. Клеточный субстрат АККЛ характеризуется атипизмом и полиморфизмом [25]. Гистологически преобладает классический вариант (66,7%), реже — мелкоклеточный (15,4%) и лимфогистиоцитарный (12,8%). Диагностически значимой является экспрессия CD30 при отсутствии В-клеточных и гистиоцитарных маркеров; выявление ALK (88%) и транслокации $t(2;5)(p23;q35)$ также свидетельствует в пользу АККЛ. Экспрессия Т-клеточных маркеров (CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) переменная. Методом полимеразной цепной реакции удается обнаружить химерный белок ALK-NMP, который является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу ана-

пластической лимфомы (*ALK*), выполняющую роль трансмембранного рецептора, близкого к тирозиновым киназам лейкоцитов, физиологическая экспрессия которого в постнатальном периоде обнаруживается только в клетках центральной нервной системы. Локус q35 на 5-й хромосоме содержит ген нуклеофосмина (*NPM*), кодирующий кислый фосфопроtein, сосредоточенный в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, обнаружение его при АККЛ свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией $t(2;5)(p23;q35)$ [26].

В 50–60% случаев обнаруживается клональная перестройка генов Т-клеточного рецептора, независимо от того, экспрессируются или нет Т-клеточные антигены [27, 28].

У ряда больных ALK+ АККЛ обнаруживается транслокация $t(1;2)(q25;p23)$ с вовлечением гена *TPM3* на хромосоме 1, кодирующего α -тропомиозин. Данная транслокация сопровождается экспрессией химерного белка TPM3-ALK. В клетках АККЛ помимо этого обнаруживаются и другие цитогенетические аномалии — $t(2;3)(p23;q35)$ и $inv(2)(p23;q35)$, $t(2;17)(p23;q23)$, $t(2;19)(p23;p13.3)$, $t(2;22)(p23;q11.2)$, $t(X;2)(q11-12;p23)$ [29]. Количественные хромосомные aberrации в виде трисомии (например, хромосомы 7) чаще отмечаются при АККЛ у детей, а моносомии (хромосомы 13 и 15) — у взрослых больных [30]. При развитии рецидивов АККЛ в детском возрасте возможно появление дополнительной транслокации $t(3;8)(q26.2;q24)$, а также реаранжировок с вовлечением генов *c-MYC*, *MCL1* и *HOX11/TCF3*, локусов 1q21 и 10q24, что значительно ухудшает прогноз.

Перестройки с участием гена *ALK* не являются строго патогномоничными для АККЛ. Известны ALK-позитивные варианты ДВККЛ, случаи воспалительной миофибробластической опухоли, нейробластомы, при которых отмечены aberrации гена *ALK* [10, 31].

Фолликулярная лимфома, педиатрический тип

Фолликулярная лимфома, педиатрический тип (пФЛ) представляет собой крайне редкую В-НХЛ (1–2% всех НХЛ у детей), для которой характерен фолликулоподобный рост и редкая трансформация в ДВККЛ в отличие от ФЛ взрослых [10, 32]. Дополнительный дифференциальный критерий для пФЛ — частое отсутствие транслокации $t(14;18)(q32;q21)$ и гиперэкспрессии *BCL2* [33]. Случаи пФЛ с экспрессией *BCL2* являются прогностически менее благоприятными [34]. Моноклональная природа В-клеточной популяции подтверждается методами проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции. Клинически у большинства пациентов определяются I–II стадии и хороший прогноз [35].

Неклассифицируемая В-клеточная лимфома, занимающая промежуточное положение между ДВККЛ и ЛБ

Неклассифицируемая В-клеточная лимфома, занимающая промежуточное положение между ДВККЛ и ЛБ (ВНЛ), впервые выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения в 2008 г. [10, 22].

Эта довольно редкая лимфома отличается высоким уровнем пролиферации ($Ki-67 > 90\%$), быстрой диссеминацией опухоли с поражением экстранодальных органов, центральной нервной системы и костного мозга, высокоагрессивным клиническим течением, низким ответом на проводимую терапию и достаточно сложной диагностикой. Фенотип В-клеток зародышевого центра ($CD20+$, $CD10+$, $BCL6+$). Для данного варианта НХЛ характерна перестройка гена *c-MYC*, которая в отличие от ЛБ не сопряжена генами тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Довольно редко выявляют транслокации гена *BCL6* и сложные aberrации кариотипа, что нехарактерно для классической ЛБ [36]. Морфологически ВНЛ может напоминать ЛБ с атипичным фенотипом ($BCL2$ -экспрессией) или же, наоборот, — типичный для ЛБ фенотип с атипичной морфологией (бластные характеристики ядер опухолевых клеток с негативной экспрессией TdT или циклина D1). В мировой литературе представлены единичные наблюдения ВНЛ у детей [37–39].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2007 по 2016 г. в исследование было включено 53 пациента. Морфоиммунологические характеристики и определение нозологической принадлежности НХЛ проводилось в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008).

Молекулярно-генетический анализ опухолевого субстрата выполнен у 53 больных. При ЛБ ($n=26$) проводилась флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-реакция) для визуализации транслокации $t(8;14)$ между геном *c-MYC*, расположенным на участке 8q24, и *IgH* — на участке 14q32, с использованием флуоресцентного зонда $C-MYC/IgH\ t(8;14)(q24;q32)$ (Kreatech, Нидерланды), в котором ген *c-MYC* окрашен зеленым цветом, а *IgH* — красным. Таким образом, при наличии транслокации $t(8;14)$ в интерфазном ядре опухолевой клетки регистрировался 1 слитный красно-зеленый или желтый сигнал, свидетельствующий о наличии хромосом с перестройкой $der(8)$ и $der(14)$, а также 1 красный и 1 зеленый сигнал, характерные для нормальных 14-й и 8-й хромосом, соответственно.

Еще одним из генетических признаков ЛБ, изученных в настоящей работе, была транслокация между участком 8q24 и локусом иммуногло-

булина, расположенного либо на участке 22q11 — транслокация $t(8;22)(q24;q11)$, либо на участке 2p11 — транслокация $t(2;8)(p11;q24)$. Более точно определить партнера по транслокации участка 8q24 с помощью FISH-реакции не представляется возможным. Данную вариантную транслокацию определяли после того, как классическая транслокация $t(8;14)(q24;q32)$ не обнаруживалась.

Для этого нами была использована флуоресцентная проба *MYC* (8q24) Break (Kreatech, Нидерланды), в которой указанный участок окрашен последовательно тремя цветами: проксимальный фрагмент *MYC* — зеленым, центральный фрагмент — голубым, дистальный — красным. Благодаря данному дизайну пробы удавалось засечь любую форму транслокации участка *MYC*, будь то с вовлечением дистального, проксимального или центрального отделов 8q24.

В случаях ДВККЛ ($n=5$) проводился FISH-анализ транслокаций с вовлечением генов *BCL2/BCL6*, при ПМВККЛ ($n=1$) — *JAK2*.

Транслокация с вовлечением локуса гена *BCL2/18q21* оценивалась у больных ПФЛ ($n=2$).

Стандартное цитогенетическое исследование выполнено 2 больным ЛБ, 3 больным В-ЛБЛ и 2 — с Т-ЛБЛ с поражением костного мозга.

В случаях АККЛ, $ALK+$ ($n=10$) методом FISH определялась транслокация $t(2;5)(p23;q35)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный цитогенетический анализ опухолевого субстрата выявил значительную цитогенетическую гетерогенность НХЛ (табл.).

При ЛБ в 100% случаев определялись транслокации с вовлечением гена *c-MYC*: $t(8;14)(q24;q32)$ — в 26 (86,7%) из 30 цитогенетически подтвержденных случаев ЛБ (рис. 1).

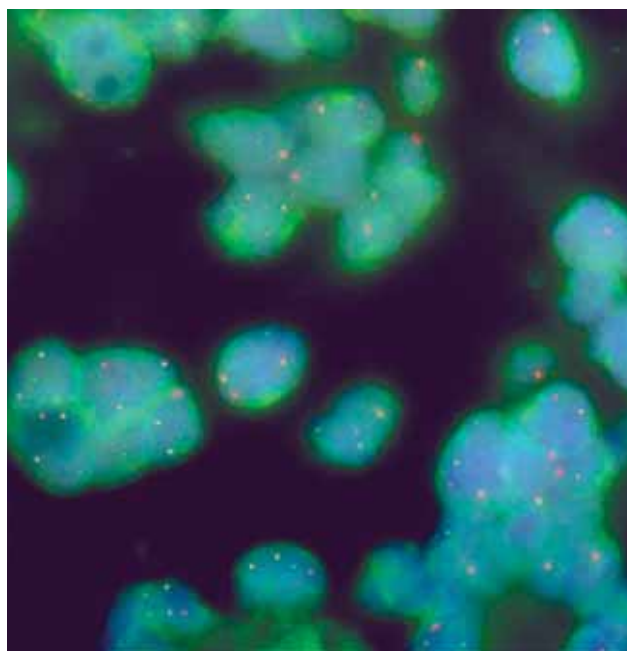


Рис. 1. Транслокация $t(8;14)(q24;q32)$ при лимфоме Беркитта на парафиновом срезе. FISH-реакция

Таблица. Спектр цитогенетических аномалий при неходжкинских лимфомах (НХЛ) у детей

Аномалия кариотипа	+/-	Число больных (n=53)		Вариант НХЛ
		Абс.	%	
Транслокация t(8;14)(q24;q32)	+	26	49,0	ЛБ
Транслокация t(8;22)(q24;q11)	+	3	5,6	ЛБ
Транслокация t(2;8)(p11;q24)	+	1	1,9	ЛБ
Гипердиплоидный кариотип (более 50 хромосом)	+	2	3,8	В-ЛБЛ
Транслокация t(12;21)(p13;q22)	+	1	1,9	В-ЛБЛ
Транслокация t(11;14)(p13;q11)	+	2	3,8	Т-ЛБЛ
Транслокация t(2;5)(p23;q35)	+	10	18,9	АККЛ, АЛК+
Транслокации с вовлечением генов <i>BCL2/BCL6</i>	-	5	9,4	ДВККЛ
Транслокация с вовлечением локуса гена <i>JAK2</i>	+	1	1,9	ПМВКЛ
Транслокация с вовлечением локуса гена <i>BCL2/18q21</i>	-	2	3,8	пФЛ

Примечание. «+» — аномалия кариотипа выявлена, «-» — аномалия кариотипа не выявлена. ЛБ — лимфома Беркитта, В-ЛБЛ/Т-ЛБЛ — В/Т-лимфобластная лимфома, АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПМВКЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, пФЛ — фолликулярная лимфома, педиатрический тип.

Вариантные транслокации с вовлечением *c-MYC* встречались реже: t(2;8)(p11;q24) — в 1 (3,3%) и t(8;22)(q24;q11) — в 3 (10%) случаях ЛБ (рис. 2).

Что касается ДВККЛ, то транслокации с вовлечением генов *BCL2/BCL6* в пяти проанализированных нами случаях не обнаружены ни в одном из наблюдений. Рearанжировки протоонкогена *c-MYC* при ДВККЛ у детей не выявлялись, тем не менее при иммуногистохимическом исследовании определялась гиперэкспрессия протеина *c-MYC* у 2 из 5 больных.

В одном случае ДВККЛ молекулярно-генетическая картина, полученная при исследовании парафиновых срезов с помощью FISH-реакции, позволила предположить наличие дупликации либо трисомии хромосомы 3.

Единственный случай ПМВКЛ, включенный в цитогенетический анализ, характеризовался

наличием транслокации с вовлечением локуса гена *JAK2* при отсутствии aberrаций, затрагивающих *BCL2*, *BCL6* и *c-MYC*.

Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников отличались гетерогенностью. Так, в 1 случае В-ЛБЛ был выявлен гипердиплоидный набор хромосом с кариотипом 50 XY, +5, +16, +21; в другом — транслокация t(12;21)(p13;q22). При Т-ЛБЛ в 2 случаях определялась транслокация t(11;14)(p13;q11).

При пФЛ ни в одном из 2 проанализированных случаев транслокации с вовлечением локуса гена *BCL2/18q21* не обнаружены.

Не только стандартное цитогенетическое и/или FISH-исследование позволяет выявить хромосомные aberrации, но и экспрессия совокупности определенных иммуногистохимических (сурrogатных) маркеров с высокой достоверностью позволяет предположить цитогенетические aberrации. Одним из таких алгоритмов является анализ экспрессии TCL-1, CD38 и CD44, позволяющий предполагать реаранжировки гена *c-MYC*. Так, при обнаружении на клетках ЛБ CD38, TCL-1 и отсутствии CD44 можно с высокой долей вероятности говорить о наличии aberrаций с вовлечением гена *c-MYC*. В нашей работе мы сопоставили данные иммуногистохимического алгоритма, учитывающего экспрессию CD38, TCL-1 и CD44 при ЛБ (n=10), с результатами FISH. При иммуногистохимическом исследовании в 10 (100%) случаях клетки опухоли были позитивны в реакции с маркерами CD38 и TCL-1, тогда как реакция с CD44 оказалась негативной. В этой же группе больных по результатам FISH в 9/10 случаев была обнаружена транслокация t(8;14)(q24;q32) и в 1/10 — t(8;22)(q34;q11). Следовательно, у всех больных с классическим вариантом ЛБ определялась та или иная транслокация с вовлечением *c-MYC*. В настоящее время в своей практике мы используем другой сурро-

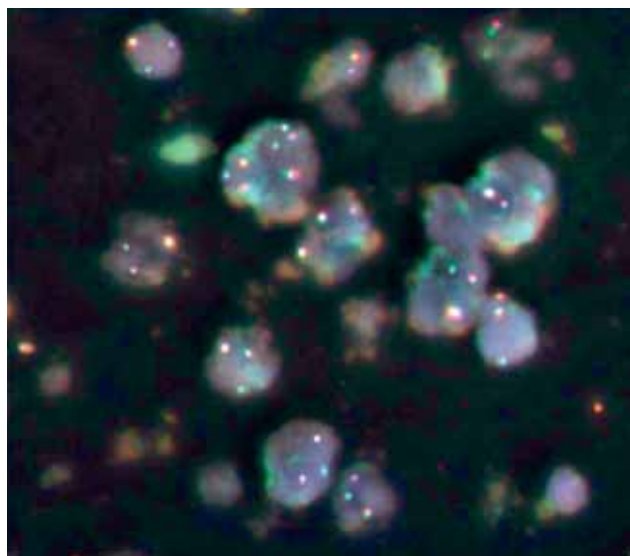


Рис. 2. Транслокация t(8;22)(q24;q11) при лимфоме Беркитта на парафиновом срезе. FISH-реакция

гательный маркер — антитело к с-MYC (клоны Y69/EP121); ядерная экспрессия в 100% опухолевых клеток свидетельствует о высокой вероятности реаранжировки гена с-MYC.

Не только при ЛБ иммуногистохимические маркеры позволяют прогнозировать наличие соответствующей генетической аберрации, но и при АККЛ на основании характера экспрессии белка ALK возможно предположить наличие транслокации t(2;5)(p23;q35). Так, если в опухолевых клетках АККЛ ALK определяется и в ядре, и в цитоплазме клетки, то с большой вероятностью можно говорить о наличии транслокации t(2;5)(p23;q35). По данным иммуногистохимического исследования у 7 из 10 детей в опухолевых клетках присутствовала транслокация t(2;5)(p23;q35). У 2 отмечалась цитоплазматическая реакция на ALK и у 1 больного — ядерная, что позволило предположить варианты транслокации, затрагивающие ген ALK. Для подтверждения данной гипотезы мы сопоставили результаты иммуногистохимического исследования с результатами FISH, и в 9 из 10 случаев была обнаружена транслокация с вовлечением гена ALK — t(2;5)(p23;q35), что свидетельствует о высокой информативности иммуногистохимических (суррогатных) маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании генетический анализ опухолевых клеток позволил подтвердить диагноз того или иного варианта НХЛ, установленного на основании морфоиммунологического исследования. Мы не наблюдали случаев расхождения морфоиммунологического и генетического диагнозов, что, вероятно, обусловлено преобладанием классических морфологических вариантов НХЛ у детей.

Проведение цитогенетического исследования абсолютно обосновано и оправдано в случаях double- и triple-hit-лимфом, ВНЛ, поскольку позволяет

выявить перестройки генов с-MYC, BCL2, BCL6, обнаружить дополнительные хромосомные аберрации, отражающие этапы лимфоогенеза и опухолевой прогрессии.

Иммуногистохимический алгоритм, определяющий экспрессию CD38, TCL-1 и CD44, с высокой долей достоверности свидетельствует о самом факте реаранжировки протоонкогена с-MYC, но не позволяет четко идентифицировать, в какую из транслокаций вовлечен с-MYC. Тем не менее получаемые таким образом данные в комплексе с морфоиммунологической характеристикой заболевания позволяют провести дифференциальную диагностику ЛБ с ДВККЛ, при которой реаранжировки с вовлечением с-MYC встречаются редко.

Для дифференциальной диагностики ЛБ и гетерогенной группы double- и triple-hit-лимфом одного факта наличия/отсутствия аберрации с вовлечением с-MYC недостаточно. В данных клинических случаях иммуногистохимический алгоритм, прогнозирующий перестройки с-MYC, не позволяет установить диагноз, что диктует необходимость проведения стандартного цитогенетического исследования или FISH с изучением транслокаций протоонкогена с-MYC, а также генов BCL2 и BCL6.

Если при В-НХЛ и АККЛ цитогенетическое исследование необходимо для уточнения диагноза, то при В-ЛБЛ выявляемые цитогенетические аномалии достоверно сопряжены с прогнозом заболевания и в последующем, возможно, станут дополнительными критериями стратификации больных на прогностические группы риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев А.В., Махонова Л.А., Петерсон И.С. и соавт. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. М.: Медицина. 2001. С. 187–203.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М.: Изд. группа РОНЦ. 2014. 226 с.
3. Patte C. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Pediatric oncology. Clinical practice and controversies. London etc: Chapman & Hall Medical. 1997. 278 p.
4. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 776 с.
5. Arnold S, Freedman, Lee M, Nadler. Chapter 130: Non-Hodgkin's Lymphomas. Holland-Frei Cancer Medicine / Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RS, Gansler TS, Holland JF, Frei E. 5th. Hamilton, Ont: B.C. Decker. 2000. SBN 1-55009-113-1.
6. Kramer S, Hikel S, Adams K, Hinds D, Moon K. Current Status of the Epidemiologic Evidence Linking Polychlorinated Biphenyls and Non-Hodgkin Lymphoma, and the Role of Immune Dysregulation. *Environmental Health Perspectives*. 2012. P. 1067.
7. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Фундаментальные исследования и клиническая практика. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(2):137–146.
8. Барях Е.А. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика / Е.А. Барях, С.К. Кравченко, А.М. Кременецкая и др. *Клиническая онкогематология*. 2010;3(2):138–143.
9. Croce C. Role of chromosome translocations in human neoplasia / C. Croce. *Cell*. 1987;49(2):155–156.
10. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. 239 с.
11. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(1):46–56.

12. Tagawa H, Ikeda S, Sawada K. Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma. *Cancer Sci*. 2013;10:121–126.
13. Sander S, Calado DP, Srinivasan L, et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell*. 2012;22(2):167–179.
14. Love C, Sun Z, Jima D. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet*. 2012;44(12):1321–1325.
15. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы / А.М. Ковригина, Н.А. Пробатова. М.: МИА. 2007. 214 с.
16. Слугин А.И. Крупноклеточные лимфомы у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2002. 145 с.
17. Nakayama S, Yokote T, Iwaki K. Triple-hit B-cell lymphoma, unclassified with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma associated with a novel complex karyotype including t(2;3)(q21;q27), t(8;14)(q24;q32) and t(14;18)(q32;q21). *Br J Haematol*. 2013;160(5):569.
18. Fanidi A, Harrington EA, Evan G. Cooperative interaction between c-MYC and BCL-2 protooncogenes. *Nature*. 1992;359(6395):554–556.
19. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117(8):2319–2331.
20. Graux C, Cools J, Michaux L, et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia*. 2006;20:1496–1510.
21. Лейкозы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина. 2009. 381 с.
22. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 2008. P. 439.
23. Бойченко Э.Г. Сравнительный анализ программ химиотерапии различной интенсивности в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 267 с.
24. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematol*. 2013;98(1):50–56.
25. Атлас опухоли лимфатической системы. Под ред. А.И. Воробьева, А.М. Кременецкой. М.: Ньюдиамед. 2007. 292 с.
26. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*. 2004;199:330–358.
27. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(7):2259–2267.
28. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361–1392.
29. Trinei M, Lanfrancone L, Campo E, et al. A new variant neoplastic lymphoma kinase (ALK)-fusion protein (ATIC-ALK) in a case of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res*. 2000. P. 793.
30. Mussolin L, Pilon M, Bonato P, et al. Cytogenetic analysis of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):446–451.
31. Subramaniam MM, Piqueras M, Navarro S, et al. Aberrant copy numbers of ALK gene is a frequent genetic alteration in neuroblastomas. *Hum Pathol*. 2009;40:1638–1640.
32. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkins lymphomas of uncommon histology. *Leukemia*. 1992;6:761–765.
33. Cook JR. Paraffin section interphase fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn Mol Pathol*. 2004;13(4):197–206.
34. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F. Pediatric follicular lymphoma—a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma-Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematol*. 2010;95(2):253–259.
35. O'Suoi C, Welch JJ, Perkins SL, Smith LM, Weitzman S, Simko SJ, Galardy PJ, Bollard CM, Gross TG, Termuhlen AM. Rare Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: A Report From Children's Oncology Group Study ANHL 04B1. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:794–800.
36. Liang X, Greffe B, Cook B, et al. Gray zone lymphomas in pediatric patients. *Pediatr. Dev Pathol*. 2011;14(1):57–63.
37. Jain D, Agrawal S, Chopra P. B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between diffuse large B cell and Burkitt lymphoma-presented with multiple lymphomatous polyposis of gastrointestinal tract. *J Gastrointest Cancer*. 2011;42(4):282–6.
38. Gualco G, Weiss LM, Harrington WJ Jr, et al. Nodal diffuse large B-cell lymphomas in children and adolescents: immunohistochemical expression patterns and c-MYC translocation in relation to clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1815–22.
39. Ahn JY, Seo YH, Park PW, et al. A case of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma in a Korean child. *Ann Lab Med*. 2012;32(2):162–6.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
Адрес: 125167, Москва, Новозыковский пр-д, д. 4а, **e-mail:** kovrigina.alla@gmail.com

Ключагина Юлия Ивановна, студентка 5-го курса ЦИОП «Медицина будущего», факультета «лечебное дело» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **e-mail:** klyuchagina92@mail.ru

Сендерович Анастасия Ильинична, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **e-mail:** a.senderovich@mail.ru

DOI: 10.15690/ONCO.V3I2.1548

И.М. Каганцов, А.Л. Карманов, В.В. Шестакова, И.А. Санников

Республиканская детская больница, Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация

Лапароскопическая нефрэктомия у детей с нефробластомой

Малоинвазивные доступы в детской хирургии и урологии получили в последнее десятилетие широкое распространение, однако сообщений о возможности применения лапароскопического доступа при удалении нефробластомы (опухоли Вильмса) у детей, особенно на первом году жизни ребенка, крайне мало. В исследовании оценен собственный опыт проведения лапароскопической нефрэктомии при нефробластоме и показана возможность ее проведения у детей раннего возраста. В период с 2010 по 2015 г. наблюдались 15 детей с односторонней нефробластомой. Средний возраст пациентов на момент операции составил 21,9 мес. Из них 7 (46,7%) на момент оперативного вмешательства не исполнилось 1 года. Стандартно лапаротомическим доступом радикальная нефрэктомия проведена 7 (46,7%) пациентам. Один (6,7%) ребенок с I стадией заболевания оперирован люмботомным доступом: ему произведена органосохранная резекция опухоли. Лапароскопическим доступом оперированы 7 (46,7%) детей, из них 5 в возрасте до 1 года. У всех пациентов, оперированных лапароскопическим доступом, ранний послеоперационный период протекал легче. Данных за продолженный рост опухоли, имплантацию опухоли в послеоперационную рану и раны от троакаров нет ни в одной из групп. В период контрольного наблюдения от 12 до 60 мес не возникло отдаленных осложнений. Явления почечной недостаточности у наблюдаемых пациентов отсутствуют. Общая выживаемость составила 92,9%. Лапароскопическая нефрэктомия при опухоли Вильмса не только возможна, но и должна проводиться у детей в любом возрасте с объемом опухоли, не превышающим 250 см³.

Ключевые слова: нефробластома, дети, лапароскопическая нефрэктомия.

(Для цитирования: Каганцов И.М., Карманов А.Л., Шестакова В.В., Санников И.А. Лапароскопическая нефрэктомия у детей с нефробластомой. Онкопедиатрия. 2016;3(2):133–138. doi: 10.15690/onco.v3i2.1548)

133

I.M. Kagantsov, A.L. Karmanov, V.V. Shestakova, I.A. Sannikov

Children's Hospital, Syktvykar, Komi Republic, Russian Federation

Laparoscopic Nephrectomy for Nephroblastoma in Children

Minimally invasive approach in pediatric surgery and urology has been widely spread in the last decades. However there are few reports about the application of a laparoscopic approach to resection of the Wilms' tumor, especially, in infants in the first year of life. In the research, we have assessed our experience of laparoscopic nephrectomy for nephroblastoma and demonstrated the possibility of its implementation in infants. In the period from 2010 to 2015 we observed 15 children with unilateral Wilms's tumor. Mean patient age was 21,9 months. 7 children (46,7%) who were under 1 year at the time of surgical intervention underwent the laparotomy radical nephrectomy. One child (6,7%) with the I stage of the disease underwent organ-sparing tumor resection, the surgery was performed by the lumbotomic approach. 7 children (46,7%) underwent the laparoscopic surgery, 5 of them were under 1 year. Early postoperative period was easier in patients after the laparoscopic surgery. Data on the continued tumor growth, tumor cell implantation within surgical wounds and trocar wounds were not registered. The long-term complications did not occur during the control follow-up period (range 12 to 60 months). The phenomenon of renal failure in patients was not detected. Survival rate was 92,9%. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor in children is possible and should be conducted in children at any age with the tumor volume no more than 250 cm³.

Key words: nephroblastoma, children, laparoscopic nephrectomy.

(For citation: Kagantsov I.M., Karmanov A.L., Shestakova V.V., Sannikov I.A. Laparoscopic Nephrectomy for Nephroblastoma in Children. Onkopediatria. 2016;3(2):133–138. doi: 10.15690/onco.v3i2.1548)

ВВЕДЕНИЕ

Малоинвазивные доступы в детской хирургии и урологии в последнее десятилетие получили широкое распространение. Лапароскопия в детской онкологии преимущественно используется для проведения биопсии с целью верификации диагноза. Совсем недавно стали появляться публикации, в которых рекомендуется лапароскопическое удаление пораженной нефробластомой (Нб) почки при ее благоприятном гистологическом варианте и отсутствии метастазов. Однако данных сообщений, особенно касающихся операций у детей первого года жизни, крайне мало. Кроме того, что успех излечения при Нб превышает 90%, это дает возможность хирургам обратить внимание на снижение травматичности оперативного лечения и улучшение косметического результата.

В связи с малым количеством описанных случаев удаления нефробластомы лапароскопическим доступом не определены показания к проведению данного вмешательства. Именно поэтому целью исследования стала оценка собственного опыта проведения лапароскопической нефрэктомии (ЛН) при Нб с обоснованием возможности ее проведения у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Условия проведения

В ГУ «Республиканская детская больница» г. Сыктывкара на базе онкологического и урологического отделений в период с 2010 по 2015 г. наблюдались 15 детей с односторонней нефробластомой.

Описание медицинского вмешательства

Из 15 детей с ОВ мальчиков было 12 (80%), девочек — 3 (20%). Средний возраст пациентов на момент операции составил 21,9 мес, из них 7 (46,7%) на момент оперативного вмешательства не исполнилось 1 года. Опухоль локализовалась справа у 7 (46,7%) детей, слева — у 8 (53,3%).

Клиническая стадия I определена у 1 ребенка (6,7%), II — у 8 (53,3%), III — у 2 (13,3%), IV — у 4 (26,7%). Все дети лечились согласно протоколу Международного общества детских онкологов (International Society of Pediatric Oncology, SIOP; 2001). Предоперационную полихимиотерапию (ПХТ) получили 7 (46,7%); 8 (53,3%) пациентам ПХТ до операции не проводилась. Тонкоигольную биопсию до оперативного лечения детям не проводили в связи с предполагаемым оперативным лечением — радикальным удалением образования и послеоперационной морфологической верификацией.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной и грудной полости. Неоадьювантную ПХТ проводили согласно протоколу SIOP 2001. Объем опухоли рассчитывали по данным КТ непосредственно перед операцией.

Пациентов раздели на две группы: в 1-ю включены дети (7; 46,7%), которым была выполнена радикальная нефрэктомия открытым стандартным лапаротомическим доступом (табл. 1), во 2-ю — больные (7; 46,7%), из них 5 в возрасте до 1 года (от 28 дней до 11 мес), которым оперативное вмешательство проведено с использованием лапароскопического доступа (табл. 2). Один пациент (6,7%), которому произведена резекция опухоли люмботомным доступом, был исключен нами из исследования.

При проведении радикальной ЛН использована следующая укладка ребенка: 3/4 на боку, противоположном локализации опухоли, с небольшим валиком в поясничной области. Произведена установка трех троакаров: 5-миллиметровый с оптикой — латеральное пупка, 3-миллиметровый — в подреберье, 5-миллиметровый — в подвздошную область. Использован пневмоперитонеум CO₂ под давлением 6–12 мм вод.ст. При лапароскопии осматривалась брюшная полость на предмет выявления метастазов и сопутствующей патологии. После мобилизации ободочной кишки выде-

Таблица 1. Характеристика пациентов, оперированных открытым доступом

Пациент, №	Возраст, мес	Вес, кг	Рост, см	Сторона поражения	Размер образования, мм*	Объем опухоли, см ³	Стадия
1	5 сут	2,6	48	Справа	38×40×43	34	II
2	13	12,5	83	Слева	101×54×65	185	II
3	44	14	95	Слева	97×112×165	932	IV
4	29	13	85	Слева	150×112×110	966	IV
5	25	10	84	Справа	132×87×115	690	II
6	30	13	90	Слева	115×120×150	1029	IV
7	6	7,3	46	Слева	168×161×108	1527	III
Средний показатель	21	10,3	75,8	Справа — 28% Слева — 72%		766	II — 43% III — 14% IV — 43%

Примечание. * — размер образования, определенный при проведении компьютерной томографии.

Таблица 2. Характеристика пациентов, оперированных лапароскопическим доступом

Пациент, №	Возраст, мес	Вес, кг	Рост, см	Сторона поражения	Размер образования, мм*	Объем опухоли, см ³	Стадия
1	9	9	72	Слева	25×20×24	6,2	II
2	28	18	100	Справа	65×70×90	213	II
3	11	11	86	Слева	30×32×66	33	II
4	9	11	86	Справа	79×44×35	63	III
5	7	11	88	Справа	37×51×57	56	II
6	13	12	91	Справа	70×60×50	109,8	IV
7	28 сут	3,6	48	Слева	41×38×40	32	II
Средний показатель	11	10,8	81,6	Справа — 57% Слева — 43%		73,3	II — 72% III — 14% IV — 14%

Примечание. * — размер образования, определенный при проведении компьютерной томографии.

лялись почечные вена и артерия с их последующими клипированием и пересечением. Мочеточник выделялся на протяжении вниз и также лигировался и пересекался. Почка и околопочечная клетчатка выделялись единым блоком. После полной мобилизации препарата выполнялось помещение его в пластиковый мешок, который вводился в брюшную полость через троакар, а извлекался через поперечно расширенную рану в подвздошной области. Рана послойно ушивалась без дренажей (рис. 1, 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологический диагноз нефробластомы подтвержден у всех детей (табл. 3).

Основной результат исследования

После открытой операции в отделении реанимации дети находились в среднем 2 сут. Кровопотеря составила 30–50 мл. Средняя длительность операции — 94 (60–155) мин. Среднее время обезбо-

ливания — 4,5 сут. ПХТ была начата в среднем на 10-е сут после операции.

У всех детей, прооперированных лапароскопическим доступом, ранний послеоперационный период протекал легче; из отделения реанимации пациенты переведены в 1-е сут. Кровопотеря составила 30–50 мл. Средняя длительность операции — 137 (70–190) мин. Среднее время обезболивания — 2,4 сут. ПХТ была начата в среднем на 7-е сут после ЛН.

У одного пациента после ЛН было выявлено жидкостное образование (серома) на 8-е сут, которое потребовало пункционного установления дренажной трубки на 22 дня под ультразвуковым контролем в ложе удаленной почки. Исход у пациента благоприятный: он наблюдается в течение 4 лет, рецидива опухоли нет.

Спустя 4 мес после операции из 14 детей умер один пациент со II стадией нефробластомы (морфологический вариант высокого риска), оперированный лапароскопическим доступом. Причина



Рис. 1. Внешний вид пациента в возрасте 28 дней после лапароскопической нефрэктомии



Рис. 2. Макропрепарат, извлеченный после лапароскопической нефрэктомии у пациента в возрасте 28 дней с опухолью Вильмса

Таблица 3. Морфологические варианты (SIOP, 2001)

Морфологический вариант (SIOP, 2001)	Открытая нефрэктомия (1-я группа)	Лапароскопическая нефрэктомия (2-я группа)
Низкий риск	3	1
Промежуточный риск	2	3
Высокий риск	2	3

смерти — полиорганная недостаточность на фоне проводимой ПХТ.

У пациентов обеих групп отсутствуют данные за продолженный рост опухоли, имплантацию опухоли в послеоперационную рану и раны от троакаров. В период контрольного наблюдения в сроки от 12 до 60 мес отдаленные осложнения также не зафиксированы. Явлений почечной недостаточности у наблюдаемых пациентов не обнаружено. Общая выживаемость составила 92,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лапароскопическая нефрэктомия является стандартным подходом к лечению при опухолях почек у взрослых пациентов, что подтверждается многочисленными публикациями в отечественной и зарубежной литературе. Работ, посвященных удалению Нб у детей лапароскопическим доступом, крайне мало. Имеются немногочисленные иностранные наблюдения по данному вопросу, основная часть из которых опубликована в последние годы.

Из доступной литературы на русском языке мы нашли одно сообщение о лапароскопическом удалении опухолей почек. А.В. Волобуев с соавт. (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. БлохинаГ) сообщили о 22 случаях ЛН: у 20 детей с нефробластомой и у 2 с раком почки. Средний возраст оперированных детей составлял 34 мес (от 3 нед до 16 лет). Среднее время вмешательства — 62 мин. Авторы отмечают один случай осложнения во время операции — ранение нижней полой вены, потребовавшее конверсии и гемотрансфузии [1].

Самый большой за последние 11 лет опыт лапароскопического удаления Нб у детей опубликован R. Duarte с соавт. [2–4]. На 26-м Европейском конгрессе детских урологов в 2015 г. ученые сообщили о 23 пациентах с нефробластомой, у которых ОБ была удалена лапароскопически. По данным R. Duarte, среднее время операции составило $170,71 \pm 26,07$ мин, положительный хирургический край был в 1 случае (4,3%). У 10 детей была I стадия заболевания, II — у 6, III — у 3, IV — у 4. Рецидив опухоли отмечен у 2 (8,7%) пациентов: у 1 — локальный (положительный край) и у 1 — метастаз в легкие. Бессобытийная выживаемость за 10-летний период составила 91,3%. Авторы делают вывод, что ЛН у детей при Нб после ПХТ является безопасным методом, и долгосрочное выживание пациентов сопоставимо с результатами открытых вмешательств [5].

На том же конгрессе M.D. Leclair с соавт. опубликовали данные мультицентрового исследования из 5 центров Франции за 9 лет. Авторы сообщают, что из 79 пациентов с ОБ 34 (43%) были отобраны для миниинвазивной хирургии, из них 12 (15,2%) была произведена ЛН [6].

R.L. Romao с соавт. из Торонто сообщают о 13 ЛН при опухоли почки, из них у 7 детей с Нб. Авторы считают, что ЛН является привлекательной альтернативой открытой операции в тщательно отобранных случаях у детей с опухолью почки. Тем не менее они указывают, что необходим более длительный срок наблюдения за пациентами с целью сопоставления результатов открытой и ЛН [7].

В 2014 F. Varlet с соавт. опубликовали мультицентровое сообщение из 6 центров Франции о проведении ЛН при опухоли почки у 17 детей. При медиане наблюдения 42 мес (диапазон 12 и 77 мес) после радикальной ЛН у 15 детей не было онкологических осложнений. У одного пациента случился местный рецидив без интраоперационного повреждения опухоли. Один ребенок с почечно-клеточным раком умер через 4 года после операции из-за метастазов в головной мозг и в легкие без местного рецидива. Авторы утверждают, что радикальная нефрэктомия у детей с Нб или другими формами рака почки может быть безопасно выполнена лапароскопически при размере опухоли до 8 см в диаметре, а также при условии, что опухоль, по данным компьютерной томографии (КТ), не пересекает край позвонков [8].

B.D. Cabezalí и соавт. сообщили об оперированных лапароскопическим доступом 4 пациентах с Нб, средний возраст которых на момент вмешательства составил 3 года 7 мес (от 23 мес до 6 лет), из них с I стадией было 2, с IV — 2. Все пациенты в период наблюдения более 3 лет остаются живы [9].

J.B. Liu и соавт. опубликовали данные о 7 пациентах с Нб, оперированных в двух центрах Китая с использованием лапароскопического доступа. Средний возраст детей на момент вмешательства составил $1,9 \pm 1,5$ года (от 3 мес до 2 лет 9 мес). Авторы не отмечают послеоперационных осложнений и указывают на возможность проведения данного вида операции у отдельных пациентов [10].

Имеются также публикации с описанием единичных пациентов, которым произведена ЛН при Нб [11].

В обнародованных результатах работ все авторы отмечают, что лапароскопическая нефрэктомия

при Нб у детей возможна и имеет как преимущества, так и недостатки, характерные для малоинвазивных операций. Из преимуществ отмечаются меньшая интраоперационная кровопотеря, менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, ранняя выписка пациента, меньший косметический дефект.

В своем исследовании мы также отметили все вышеперечисленные преимущества. В 7 операциях лапароскопическим доступом интраоперационная кровопотеря не превысила 50 мл ни у одного из пациентов, переливание компонентов крови также не потребовалось ни в одном случае. Обезболивание проводилось только в первые сутки после операции всем детям, тогда как после открытых операций анальгезия требовалась в среднем 2,1 сут. Во всех случаях отмечен отличный косметический результат.

Главным недостатком ЛН считается высокая стоимость оборудования для проведения подобных операций. Мы считаем, что данная проблема несколько преувеличена. Все клиники РФ при наличии в них узкоспециализированных отделений (урологического, онкологического, нейрохирургического, хирургического и др.), имеющие в своем составе специализированные детские хирургические койки, на сегодняшний день оснащены лапароскопическими стойками и всем необходимым оборудованием в операционных для проведения такого рода операций. В связи с этим необходимости в дополнительном приобретении дорогостоящего оборудования нет. Речь идет только о расширении спектра операций с имеющимся уже оснащением и его более эффективным использовании. В нашей клинике все 4 операционных блока оснащены эндоскопическими стойками, в связи с чем есть возможность проведения более 10 лапароскопических вмешательств в течение одного операционного дня.

У наблюдаемых нами пациентов мы не отмечаем роста опухоли в ране после установки портов, в доступной литературе никто из авторов также не отметил подобного после проведения ЛН при Нб у детей.

Итак, вопрос о возможности проведения ЛН при Нб на сегодня решен, несмотря на немногочисленные публикации. Практически во всех работах авторы отмечают, что в настоящее время основным нерешенным вопросом остаются показания к проведению ЛН.

Так, R. Duarte с соавт., высчитав коэффициент между ростом ребенка и наибольшим размером опухоли по КТ до операции, считают, что при его значении менее 0,1 ребенку может быть выполнена ЛН [4]. Для опухолей размером более 10% от роста пациента выполнение лапароскопии противопоказано, поскольку пока отсутствуют клинические наблюдения с коэффициентом, превышающим 0,1. Если применить данный параметр к группе наших пациентов, оперированных лапароскопически, то

у них он также соответствовал значению $\leq 0,1$. При открытых же операциях один из размеров опухоли всегда превышал 10 см, при этом мы знаем, что опухоль Вильмса чаще встречается у детей первых 5 лет жизни, а в этом возрасте рост ребенка не может быть более 100 см. Соответственно, коэффициент всегда будет более 0,1 при наличии хоть одного размера образования, превышающего 10 см. Таким образом, получается, что необходимости в расчете коэффициента нет, и достаточно простой констатации, что опухоль, размерами не превышающая 10 см, может быть удалена лапароскопически.

Практически все авторы отмечают, что ЛН можно выполнять, если опухоль не пересекает край позвонков, по данным КТ, и не превышает 8 см в диаметре [4, 6–8, 10].

По протоколу SIOP 2001, для оценки эффективности ПХТ используется расчет объема (V) опухоли согласно математической формуле:

$$V = 4/3\pi \times a/2 \times b/2 \times c/2 = a \times b \times c \times 0,52.$$

Используя данную формулу, мы получили средний объем опухоли у пациентов, отобранных нами для ЛН, равный 73,3 см³ (от 6,2 до 213). Из всех пациентов, которым мы производили открытую операцию, у двух объем опухоли тоже не превышал 250 см³, поэтому они ретроспективно были оценены нами как кандидаты для проведения ЛН. У остальных пациентов объем новообразования превышал 650 см³. Если учесть, что, согласно протоколу SIOP 2001, всем детям должен быть определен объем образования, то удобнее для отбора пациентов на возможное проведение лапароскопической нефрэктомии ориентироваться именно на этот параметр. Считаем, что дети с объемом опухоли почки менее 250 см³ должны рассматриваться в качестве потенциальных пациентов на проведение радикальной нефрэктомии лапароскопическим доступом.

В своем исследовании мы отмечаем, что длительность ЛН выше, нежели при стандартной нефрэктомии. При этом по мере накопления опыта время проведения ЛН имеет тенденцию к снижению (рис. 3).

Из 7 наших пациентов, прооперированных лапароскопически, 5 были младше 12 мес. Считается, что проведение лапароскопических вмешательств у грудных детей наиболее сложно. Это связано с ограниченным (малым) у них рабочим пространством в брюшной полости. Также отмечаются особенности проведения анестезии у грудных детей в условиях повышенного давления в брюшной полости. Мы используем у пациентов первого года жизни 3-миллиметровые троакары и пневмоперитонеум CO₂ под давлением 6–8 мм рт.ст. В нашей серии вмешательств мы не отметили дополнительных сложностей при проведении ЛН в зависимости от возраста пациента. На наш взгляд, это связано с накопленным ранее опытом выполнения лапароскопических операций у грудных детей (пиелопла-

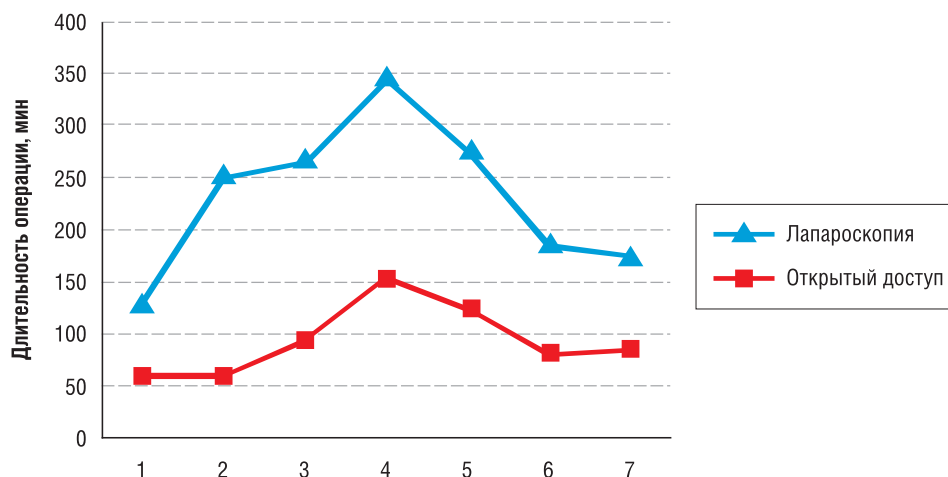


Рис. 3. Продолжительность операции при открытой и лапароскопической форме нефрэктомии

стика, уретеропиелоанастомоз, нефрэктомия при мультикистозе и терминальном гидронефрозе).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы считаем, что ЛН при нефробластоме возможна и может быть рекомендована детям в любом возрасте при объеме опухоли, не

превышающем 250 см³. Решение о проведении ЛН при нефробластоме должно приниматься врачами-онкологами. ЛН может осуществляться в клиниках, имеющих достаточное оснащение для проведения таких вмешательств, при участии специалистов с опытом выполнения урологических реконструктивных операций лапароскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волобуев А.В., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Казанцев А.П., Керимов П.А., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Рябов А.Б. Лапароскопические вмешательства при опухолях почек у детей. Материалы II съезда детских урологов-андрологов. 2011. С. 21.
2. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, et al. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor after chemotherapy: initial experience. *J Urol*. 2004;172:1438–40.
3. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, et al. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor after chemotherapy. *BJU International*. 2006;98:155–9.
4. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Srougi M. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jun;9(6):753–61.
5. Duarte RJ, Cristofani LM, Dénes FT, Srougi M. Eleven year pioneer experience on laparoscopic nephrectomy for treatment of wilms tumor: brazilian pioneer experience in a single institution. 26 Congress ESPU, abstract book, S11–6(PP). 2015.
6. Leclair MD, Floret A, Pellier I, Renaudin-Autain K, Lefrancois T, Thebaud E. How many wilms tumors are amenable to safe laparoscopic total nephrectomy? 2015. 26 Congress ESPU, abstract book, S11–7(PP).
7. Romao RL, Weber B, Gerstle JT, Grant R, Pippi Salle JL, Bāgli DJ, Figueroa VH, Braga LH, Farhat WA, Koyle MA, Lorenzo AJ. Comparison between laparoscopic and open radical nephrectomy for the treatment of primary renal tumors in children: single-center experience over a 5-year period. *J Pediatr Urol*. 2014 Jun;10(3):488–94.
8. Varlet F, Petit T, Leclair MD, Lardy H, Geiss S, Becmeur F, Ravasse P, Rod J, de Lambert G, Braik K, Lardellier-Reynaud F, Lopez M. Laparoscopic treatment of renal cancer in children: a multicentric study and review of oncologic and surgical complications. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;20:1–6.
9. Cabezañal BD, Guerrero RF, López VF, Aransay BA, Gómez FA. Laparoscopic approach for Wilms tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014 Feb;24(1):22–5.
10. Liu JB, Lu ZB, Xiao XM. Laparoscopic Radical Nephrectomy of Wilms' Tumor and Renal Cancer in Children: Preliminary Experience from a Two-Center Study in China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Jun;25(6):516–21.
11. Javida PJ, Lendvayb TS, Acierno S, Gowa KW. Laparoscopic nephroureterectomy for Wilms' tumor: Oncologic considerations. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46:978–982.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каганцов Илья Маркович, доктор медицинских наук, заведующий отделением урологии ГУ «Республиканская детская больница», главный детский уролог-андролог Республики Коми

Адрес: 167004, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6, **тел.:** +7 (8212) 22-98-50, **e-mail:** ilkagan@rambler.ru

Карманов Андрей Леонидович, заместитель главного врача ГУ «Республиканская детская больница» по хирургии, главный детский онколог Республики Коми

Адрес: 167004, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6, **e-mail:** karmanoval@yandex.ru

Шестакова Виолетта Витальевна, врач-онколог Республиканской детской больницы

Адрес: 167004, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6, **e-mail:** vitaminka_85@list.ru

Санников Илья Алексеевич, врач детский уролог-андролог Республиканской детской больницы

Адрес: 167004, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6, **e-mail:** sunnykoff@mail.ru

От редакции:

Все тезисы, поступившие в адрес Организационного комитета Съезда, были приняты к публикации без редактирования и рецензирования.

Г.А. Алескерова, Р.С. Исмаил-заде, Н.А. Ахадова

Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики,
Баку, Республика Азербайджан

Результаты лечения детей со зрелой В-клеточной лимфомой

Актуальность. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей составляют 11–15% от числа всех опухолевых заболеваний и наиболее часто диагностируются в возрасте 5–9 лет.

Цель исследования: оценить эффективность протокола BNHL-BFM04-M (модифицированный) в условиях НЦО Азербайджана.

Материалы и методы. За период 2011–2015 гг. в НЦО пролечены 74 ребенка с диагнозом НХЛ, из них 24 (32%) — с лимфобластной лимфомой, 50 (68%) — со зрелыми В-клеточными лимфомами. Из 50 детей лимфома Беркитта (ЛБ) имела у 38 (76%), у 12 (24%) — другие варианты зрелых В-клеточных лимфом. В протокол BNHL-BFM04-M были включены все 50 пациентов. Больных ЛБ в возрасте 5–9 лет было 25 (65%), в возрасте 12–16 лет — всего 13 (35%). Больных со зрелой В-клеточной лимфомой в возрасте 5–9 лет — 8 (66%), в возрасте 12–16 лет — 4 (34%). На основании изучения прогностических факторов боль-

ные были распределены и получили лечение по группам риска: в группе R1 — 12 детей (24%), в R2 — 18 (36%), в R3 — 20 (40%). Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² вводился перед каждым блоком, доза метотрексата составила не более 1 г/м².

Результаты. За период наблюдения (4,5 года) рецидивировали 10 (25±3%) из 50 пролеченных детей с диагнозом В-НХЛ (у 8 — ранний рецидив через 6–9 мес, у 2 — поздний рецидив через 13–16 мес после лечения), 4 умерли (3 — от осложнений на фоне лечения, 1 — в результате травм будучи в наблюдении). Таким образом, из 50 детей живы 36 (72±3%). Соответственно, 4-летняя бессобытийная выживаемость составила 72%.

Выводы. Внедрение и последующая модификация современных зарубежных протоколов в практику нашего центра позволили достичь довольно хороших результатов по сравнению с таковыми до использования протокола BNHL-BFM04.

**Е.С. Андреев¹, С.Р. Талыпов¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачёв¹,
Н.Г. Ускова¹, Д.Ю. Качанов¹, Р.С. Оганесян¹,
Г.В. Терещенко¹, Н.Н. Меркулов¹, М.Н. Сухов², С.Р. Варфоломеева²**

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Четырехлетний опыт хирургического лечения детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации

Актуальность. Хирургическое лечение пациентов с нейробластомой торакоабдоминальной локализации представляет собой трудную задачу в связи с частым вовлечением в патологический процесс жизненно важных анатомических структур, что требует взвешенных показаний и аналитической работы над полученными результатами.

Цель исследования: улучшение хирургического лечения детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации и структурный анализ полученных результатов.

Материалы и методы. За период с января 2012 по январь 2016 г. (48 мес) радикальное хирургическое лечение в объеме удаления или

резекции нейробластомы получили 198 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом в возрасте от 1 мес до 10 лет, медиана 24 мес. Все пациенты получали лечение согласно протоколу NB2004. Пациенты распределены по стадиям (INSS): I — у 51 (26%), II — у 36 (18%), III — у 15 (7,5%), IV — у 84 (42,5%), IVs — у 12 (6%). После комплексного предоперационного обследования при отсутствии хирургических рисков IDRF выполнялось оперативное вмешательство в объеме максимально радикального удаления опухоли.

Результаты. Макроскопически полное удаление опухоли выполнено 108 (54,5%) больным, удаление

более 95% объема опухоли — 69 (35%), субтотальное удаление — 21 (10,5%). Эндохирургически радикально оперированы 56 (28,2%) детей. Осложнения после всех оперативных вмешательств выявлены у 43 (22%) пациентов, включая 4 (2%) летальных исхода в послеоперационном периоде.

Выводы. Определение в предоперационном периоде хирургических рисков IDRF позволяет выработать тактику и этапность хирургического лечения. Общее количество осложнений остается на высоком уровне в связи со сложностью хирургического лечения и вовлечением в патологический процесс жизненно важных анатомических структур.

**Е.С. Андреев¹, С.Р. Талыпов¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачёв¹,
Н.Г. Ускова¹, Д.Ю. Качанов¹, Р.С. Оганесян¹, Г.В. Терещенко¹, М.Н. Сухов²,
С.Р. Варфоломеева²**

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации

Актуальность. Малоинвазивное эндохирургическое лечение находит все большее применение в детской онкологии.

Цель исследования: улучшение хирургического лечения детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. С января 2012 по январь 2016 г. хирургическое лечение в объеме удаления или резекции нейробластомы получили 198 детей. Эндохирургически оперированы 56 (28,3%). Все пациенты получали лечение согласно протоколу NB2004. Показания к эндохирургическому лечению: отсутствие хирургических рисков (IDRF), предыдущих травматичных операций, локализованная опухоль размерами не более 8 см в диаметре.

Результаты. Медиана возраста — 14,5 мес (1–96 мес); пациентов до 1 года — 26 (46%). Дети распределены по стадиям (INSS): I — у 29 (52%), II — у 13 (23,2%), IV — у 10 (17,8%), IVs — у 4 (7%). Торакоскопическое удаление опухоли выполнено 16 (28,5%) пациентам, лапароскопическая туморэктомия — 40 (71,5%). Размеры опухоли составили от 1 до 8 см в диаметре, медиана 3,9 см.

Интраоперационно у 2 (3,5%) пациентов отмечены кровотечения, потребовавшие конверсии и гемостаза, в 2 (3,5%) случаях выполнена конверсия в связи со сложностями выделения опухоли. У 1 (1,8%) пациентки ранний послеоперационный период осложнился сепсисом, у 4 (7,2%) больных выявлен синдром Горнера. У 1 (1,8%) пациента развилась спаечная тонкокишечная непроходимость, потребовавшая повторного оперативного вмешательства. Ранний послеоперационный период протекал значительно быстрее и легче, чем у пациентов с открытыми оперативными вмешательствами. Медиана наблюдения составила 16,2 мес, отмечен 1 (1,8%) локальный рецидив, потребовавший повторного открытого оперативного вмешательства.

Выводы. Малоинвазивное эндохирургическое лечение детей с анатомически локализованной нейробластомой торакоабдоминальной области при отсутствии противопоказаний и IDRF является эффективной методикой, позволяющей выполнить малотравматичное радикальное оперативное вмешательство с косметическим эффектом без ухудшения онкологического прогноза.

И.В. Бегун, О.И. Быданов, И.И. Папкевич

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

Нормализованные прогностические показатели исхода заболевания на примере пациентов с острым лимфобластным лейкозом и костными саркомами

Цель исследования. Показать возможность и подходы к разработке доступных прогностических показателей, исходно характеризующих патофизиологию опухоли и сопряженных с уровнями выживаемости пациентов онкологического профиля.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены исходные данные ультразвукового исследования 99 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) обоего пола в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана 5,45 года), леченных по протоколу MB-2002. Аналогично проведен анализ данных 52 пациентов в возрасте 8–18 лет (медиана 13,23 года) с саркомой Юинга и остеогенной саркомой, леченных в соответствии с протоколами COSS 96 и EURAMOS 1, EURO-EWING 99. У детей с ОЛЛ оценивали нормализованную по росту ребенка величину длины селезенки, а для пациентов с костными саркомами определяли процент отклонения пульсационного индекса (ПИ) для бедренной артерии на стороне поражения по отношению к непораженной конечности. Расчет уровней общей (ОВ) и бессо-

бытийной выживаемости (БВ) проводили по методу Каплана–Майера.

Результаты. Две группы (54 и 45) детей с нормализованной длиной селезенки $\leq 0,093$ и $> 0,093$ значительно различались по уровню 4,5-летней БВ (87 ± 5 и $58 \pm 7\%$; $p = 0,002$). Статистическая значимость по различиям в представленных группах была выше в сравнении с результатами, где учитывались абсолютные величины длины селезенки. Для детей с костными саркомами наилучшая статистическая репрезентативность прогнозирования пятилетней ОВ была получена при использовании относительного показателя ПИ с его пороговым значением 33% (разделение по группам — 20 и 32 пациента). Процент отклонения значений ПИ в диапазоне $\leq 33\%$ для пораженной конечности составил $95 \pm 6\%$ ОВ, в диапазоне значений ПИ $> 33\%$ — $32 \pm 5\%$ ОВ ($p = 0,001$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки нормализованных показателей, исходно характеризующих патофизиологию опухоли и сопряженных с уровнями выживаемости пациентов.

141

И.В. Бегун, Р.А. Тарасевич, Д.А. Солоненко

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

Ультразвуковое сопровождение при катетеризации центральных вен снижает риск развития катетерассоциированных тромботических осложнений

Актуальность. Остается малоизученным влияние ультразвукового сопровождения (УС) при постановке центральных венозных катетеров (ЦВК) на риск развития отсроченных катетерассоциированных тромботических осложнений.

Цель исследования: изучить влияние УС при постановке ЦВК на риск развития катетерассоци-

рованных тромботических осложнений у детей и подростков с онкологической/онкогематологической патологией.

Материалы и методы. УС последовательно выполнено 98 детям и подросткам обоего пола в возрасте 1–21 года при первичной катетеризации центральных вен. Превалировали пациенты

с острыми лейкозами, солидными опухолями различных локализаций, неходжкинскими лимфомами. Применяли статическую и/или динамическую методики УС. В контрольную группу вошли 122 пациента того же возраста с аналогичным соотношением спектра патологии и топографий ЦВК, но без УС при его постановке.

Результаты. Проспективно анализировались данные по пациентам с топографической связью диагностированного венозного тромбоза (ВТ) и расположением венозного катетера. Всего в обеих группах было установлено 11 ЦВК. Медиана длительности нахождения венозного катетера в вене до момента констатации клинической и ультразвуковой симптоматики ВТ — 11 (4–21) сут. В

группах наблюдения установлена распространенность катетерассоциированных тромбозов вен, пунктируемых без УЗИ, в 9 (9,02%) случаях против 2 (2,04%) катетерассоциированных ВТ после катетеризации с УС. При анализе с использованием четырехпольной таблицы установлено, что величина уровня статистической значимости по двухстороннему точному критерию Фишера составила 0,042 для основной группы, т.е. оцениваемое действие считалось эффективным при соотношении шансов развития ВТ в основной и контрольной группе равных 0,21 (95% ДИ 0,05–0,97).

Выводы. Ультразвуковое сопровождение при постановке ЦВК снижает риск развития катетерассоциированных тромботических осложнений.

Т.Т. Валиев, А.С. Левашов, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич

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

142

Результаты дифференцированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей

Актуальность. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет 10–15% от всех неходжкинских лимфом у детей и характеризуется клинической, гистологической, иммунологической и цитогенетической гетерогенностью. Единых стандартов полихимиотерапии АККЛ в настоящее время нет. Протоколы NHL-BFM 90/95, CCG5941, SFOP-LM 89, 91, UKCCSG, ALCL99 vinblastine, POG APO 9315, AIEOP LNH 92, AIEOP LNH 97 позволяют получить 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) у 80–87% больных.

Материалы и методы. С 1995 по 2015 г. в исследование был включен 41 пациент в возрасте от 3 до 16 лет (медиана 9,6 года) с впервые установленным диагнозом АККЛ. Терапия проводилась по протоколу NHL-BFM 95 (с 1996 по 2006 г.) и по модифицированному протоколу НИИ ДОГ АККЛ-2007 (с 2007 по 2015 г.). Протокол НИИ ДОГ АККЛ-2007 (блоки химиотерапии программы ALL IC-BFM 2002 в группе высокого риска) с обязательным последующим поддерживающим лечением винбластином по 6 мг/м² в течение полугода.

Результаты. Терапия по протоколу NHL-BFM 95 проведена 20 больным. Восьмилетняя ОВ соста-

вила 86,2±9,1%, безрецидивная и бессобытийная выживаемость — 71,2±12,4% и 64,3±13,0%, соответственно. Статистически значимым фактором прогноза при АККЛ стали иммунологические особенности опухоли, определяемые по экспрессии Т-клеточных антигенов. При Т/0-варианте показатель БСВ составил 89,47±8,16%, что достоверно выше, чем среди пациентов с положительной реакцией к Т-клеточным антигенам (Т/+-вариант) (44,44±9,53%) ($p=0,02$). Принимая во внимание данный факт, был разработан протокол дифференцированной терапии НИИ ДОГ АККЛ-2007. Все больные ($n=21$; 100%), получившие лечение по протоколу НИИ ДОГ АККЛ-2007, живы (в том числе и больные с неблагоприятным Т/+-вариантом АККЛ), рецидивов не было (период наблюдения 8 лет).

Выводы. Таким образом, в основе успешного лечения детей с данной нозологией лежит индивидуализированная рискадаптированная терапия с учетом не только стандартных критериев прогностических групп риска (стадия заболевания, поражение легких, костей и кожи), но и иммунологических характеристик АККЛ.

О.С. Вшивкова, А.Н. Мелешко

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

Способ оценки aberrаций гена *IKZF1* (*Ikaros*) у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Актуальность. Внутригенные делеции гена *IKZF1*, признанные независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ), способствуют появлению в клетке нефункциональных доминантно-негативных изоформ (Ik-DN) белка. Диагностика делеций *IKZF1* методами полимеразной цепной реакции и секвенирования сопряжена с рядом трудностей, тогда как оценка экспрессии Ik-DN может стать альтернативным способом оценки статуса *IKZF1*.

Цель исследования: разработать способ определения изоформ гена *Ikaros* методом RQ-PCR и формулу для расчета показателя Ik-Ratio.

Материалы и методы. Исследовано 120 образцов костного мозга (КМ) пациентов с первичным ОЛЛ. Контрольную группу составили образцы периферической крови или КМ 32 доноров. Выявление функциональных (1–3) и Ik-DN (4, 6, 8, 9, 10) изоформ *Ikaros* проводили в 8 отдельных реакциях методом RQ-PCR. Для выявления делеции *IKZF1* проводили амплификацию локуса с последующим его секвенированием.

Результаты. Разработан способ определения изоформ гена *Ikaros* методом RQ-PCR, предложена

формула для расчета показателя Ik-Ratio: соотношение уровня экспрессии функциональных изоформ (1+2+3) и суммы значений экспрессии всех изоформ. Пороговые значения гиперэкспрессии Ik-DN установлены на уровне 0,2 для Ik6; 0,1 — для Ik9 и 10; 0,8 — для Ik-Ratio. Экспрессия DN была определена в 96 образцах КМ; для 29,2% ОЛЛ характерна избыточная экспрессия только Ik6, для 8,3% — гиперэкспрессия Ik9. Сочетанная гиперэкспрессия изоформ Ik6+9 составила 50,0%, Ik6+9+10 — 8,3%, для Ik6+10 — 4,2%. Присутствие клональных делеций *IKZF1* сопровождалось гиперэкспрессией Ik6+10 в 100% образцов, а при наличии делеций в субклоне — лишь в 40%. В 10,9% ОЛЛ без делеций *IKZF1* также зарегистрирована гиперэкспрессия Ik6 или 9. Большую специфичность в отношении наличия делеций, в том числе субклональных, продемонстрировал параметр Ik-Ratio: значения ниже порогового уровня зарегистрированы в 4,2% (n=4) случаев без делеций *IKZF1*.

Выводы. Результаты демонстрируют целесообразность применения заявленного способа, в частности расчета показателя Ik-Ratio для оценки статуса гена *IKZF1* у пациентов с ОЛЛ.

143

И.В. Глеков, В.А. Григоренко, В.П. Белова, А.В. Яркина

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

Лучевая терапия опухолей у детей

Цель исследования: определить оптимальные показания к применению конформной лучевой терапии (КЛТ) при опухолях у детей.

Материалы и методы. В 2013–15 гг. КЛТ получили 311 (73,3%) из 424 детей в возрасте от полугода до 18 лет с первичными опухолями разной локализации и гистологического строения. КЛТ в различных вариантах (3D-CRT, IMRT, VMAT) проводилась на линейных ускорителях с использованием фотонного излучения энергией 6 и 18 МэВ в суммарной очаговой дозе (СОД) 10,8–60 Гр.

Результаты. С целью повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) и уменьшения поздних

побочных эффектов лечения нами применяется конформная ЛТ. С первичными опухолями головного мозга пролечено 50 детей. У 45 больных выполнено краниоспинальное облучение в СОД 23,4–36 Гр с локальным дооблучением до 54–55,2 Гр, у 5 детей в возрасте до 3 лет — только локальная ЛТ. Реакции со стороны головного мозга, отмеченные у 18 детей, были незначительными. С рабдомиосаркомой различной локализации, чаще в области головы и шеи, было 59 больных. При СОД 45–55 Гр наблюдались реакции I–II степени выраженности со стороны кожных покровов и/или слизистых оболочек. КЛТ применена у 36 детей с саркомой Юинга/ПНЕО,

чаще в области костей таза. Кроме этих трех групп, требующих подведения высоких СОД, расширены показания к применению КЛТ и при прочих новообразованиях — нефро- и нейробластоме (у 66 пациентов), лимфоме Ходжкина (у 35), ретинобластоме (у 18), лейкозах и лимфомах (у 21) и других опухолях (от 1 до 7 случаев), всего 166 детей. КЛТ при лимфоме Ходжкина охватывала одновременно весь объем поражения, а при нейробластоме забрюшинного пространства позволила снизить лучевую нагрузку на здоровые почки.

Т.В. Горбунова

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

Роль зрелых субпопуляций лимфоцитов костного мозга при саркомах у детей

144

Цель исследования: изучение клинически значимых особенностей субпопуляционного состава зрелых лимфоцитов костного мозга у детей, больных рабдомиосаркомой (РМС) и опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ).

Материалы и методы. В исследование включены результаты цитологического и иммунологического исследований костного мозга 49 детей от 1 года до 17 лет. У 34 пациентов подтвержден диагноз рабдомиосаркомы или ОССЮ, 15 детей составили группу сравнения.

Результаты. Иммунологические исследования субпопуляционного состава зрелых лимфоцитов костного мозга у детей, больных РМС и ОССЮ, выявили ряд характерных особенностей, отличающих его от состава лимфоцитов костного мозга детей, не имеющих онкологической патологии. Нами установлено, что изменения касались клеток врожденного иммунитета — NK-клеток, моноцитов/макрофагов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Наши данные подтвердили взаимосвязь между NK-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами, ранее описанную в медицинской литературе.

Выводы. КЛТ активно внедряется в арсенал детской радиологии. Наиболее оптимальной методикой при сложной конфигурации опухолей и близкого расположения критических органов является интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT). Распределение дозы при IMRT выгодно отличает ее от 3D-CRT и стандартного облучения при опухолях, расположенных в области головы, грудной и брюшной полости, что позволяет надеяться на снижение поздней токсичности облучения.

Нами обнаружено, что по сравнению с нормой при ОССЮ происходит значимое повышение субпопуляций Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ ($68,5 \pm 3,1$ и $50,5 \pm 2,4$; $p=0,000$) и NK-клеток CD56+CD3- ($18,0 \pm 3,7$ и $9,4 \pm 1,7$; $p=0,049$). Нами установлена роль TCR $\gamma\delta$ -клеток при мелкоклочных саркомах. Отличие уровней этих клеток при РМС от уровня лимфоцитов костного мозга при ОССЮ заключалось в преобладании TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов — 15,8 и 10,0%, соответственно ($p=0,01$). При сопоставлении изученных субпопуляций лимфоцитов с неблагоприятными факторами прогноза при РМС и ОССЮ выявлены достоверные различия в уровнях TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов и Т-цитотоксических клеток при распространенных стадиях сарком.

Вывод. Проведенное исследование выявило отличие субпопуляционного состава лимфоидных клеток у детей при РМС и ОССЮ от показателей в группе детей без признаков злокачественной опухоли. Субпопуляционный состав лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и ОССЮ у детей взаимосвязан с факторами прогноза.

**Р.С. Исмаил-заде, А.О. Тарасик, Д.В. Кочубинский,
Л. Халафова Г.А. Алескерова, Н.А. Ахадова**

Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Республика Азербайджан

Агрессивный фиброматоз у детей

Актуальность. Агрессивный фиброматоз (АФ) представляет собой мезенхимальную фибропролиферативную опухоль мягких тканей с местнодеструктурирующим ростом и составляет меньше 0,03% всех опухолей человека.

Цель исследования: изучение отдаленных результатов лечения детей с АФ в двух онкологических центрах.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 41 пациента, находившихся

ся на лечении с 1995 по 2014 г. (мальчиков — 23, девочек — 18, средний возраст 6 лет 9 мес) Чаще опухоли были локализованы в ягодичных областях (у 14) и конечностях (у 10). АФ на передней брюшной стенке отмечен лишь у 4 пациентов. Иссечение опухоли выполнено 39 больным, биопсия опухоли с последующей химиолучевой терапией — 2. После радикального иссечения АФ лучевая и/или химиотерапия не проводилась. Лучевая терапия (СОД 40–55 Гр) выполнена 14 пациентам, в том числе 6 больным в условиях локальной гипертермии. Химиотерапия проводилась 10 больным (преимущественно винбластин в дозе 4–6 мг/м² и метотрексат по 20 мг/м² еженедельно в течение 4 мес), из них 6 совместно с гормонотерапией (тамоксифен по 20 мг ежедневно). У 4 детей гормонотерапия проводилась без химиотерапии.

Результаты. Рецидивы опухоли возникли у 14 пациентов, причем у 5 из них 2 и более раза. От прогрессирования опухоли умер 1 пациент с синдромом Гарднера. Остальные больные (40 детей) живы без признаков прогрессирования болезни. Сроки наблюдения составляют 1–18 лет (медиана наблюдения 74 мес). Общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость детей в этой значительной группе пациентов составила 94 и 49%, соответственно.

Выводы. Широкое иссечение АФ является методом выбора в лечении операбельных форм болезни. Химио- и/или гормонотерапия, а также лучевая терапия могут быть применены в лечении местнораспространенных и рецидивных форм заболевания. Полученные нами результаты лечения не уступают литературным данным и в целом свидетельствуют о благоприятном прогнозе АФ у детей.

**Р.С. Исмаил-заде, Л.П. Халфаева, Н.А. Бабаева, Н.А. Ахадова,
Г.А. Алескерова, М.Г. Мамедов**

Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики,
Баку, Республика Азербайджан

145

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов у больных детей в клинике Национального центра онкологии

Актуальность. Несмотря на то, что степень распространенности гепатотропных вирусных инфекций среди онкологических больных детского возраста считается важным показателем, отражающим специфику организма этих пациентов, сведения о широте этих инфекций среди детей, проживающих в Азербайджане, все еще не оценена.

Материалы и методы. Серологически исследовали сыворотки крови 263 детей разного возраста с солидными злокачественными опухолями (СЗО) и 144 детей с лимфомами (ЛФ): определяли HBsAg (антиген вируса гепатита В, ВГВ), anti-HCV и anti-HAV (антитела к вирусам гепатита С и А; ВГС, ВГА).

Результаты. В общей группе больных детей были обнаружены HBsAg в 1% случаев, anti-HCV — в 7,4%, а anti-HAV — в 76,2%. В то же время сре-

ди детей, больных СЗО, эти показатели составили 0,4; 3,8 и 76,8%, соответственно. Среди детей с ЛФ эти же показатели оказались равными 2,1; 13,8 и 75,0%, соответственно.

Выводы. Среди больных детей с наибольшей интенсивностью циркулировал ВГС, причем эта инфекция наиболее часто выявилась у больных ЛФ. Инфекция, вызванная ВГВ, также часто встречалась у детей с ЛФ. Между тем инфекция, вызванная ВГА, выявлена с одинаковой частотой как среди детей с СЗО, так и с ЛФ. Более того, частота выявления anti-HAV у больных детей практически не отличалась от таковой у здоровых сверстников, проживающих в Баку, что позволило предположить следующее: наличие этой инфекции у детей не имело связи с их онкологическим заболеванием.

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Е.С. Андреев, Г.М. Муфтахова,
С.Р. Талыпов, В.Ю. Рошин, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, Г.В. Терещенко,
А.В. Нечеснюк, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева

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

Нейробластома группы наблюдения: опыт ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва»

Цель исследования: анализ факторов, определяющих прогноз заболевания, в когорте пациентов с нейробластомой, получавших лечение в условиях ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва».

Материалы и методы. В исследование включено 157 пациентов с нейробластомой, получавших лечение в период с января 2012 по июнь 2015 г. (42 мес). Пациенты были стратифицированы на группы риска и получали терапию в рамках протокола NB-2004.

Результаты. Соотношение мальчики/девочки — 1,04/1. Медиана возраста — 5,8 мес (разброс 0,5–205,4). Жизнеугрожающие симптомы (ЖУС) на момент постановки диагноза отмечены у 34 (21,7%). Делеции 1p и 11q выявлены у 9 (5,7%) и 6 (3,8%) пациентов, соответственно. Инициальная терапия включала хирургическое лечение у 115 (73,2%), полихимиотерапию у 27 (17,2%) и наблюдение у 15 (9,5%). Медиана наблюдения за пациентами составила 24,4 мес (разброс 0,0–59,4). Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ)

были равны $80,6 \pm 3,2$ и $96,1 \pm 1,5\%$, соответственно. Прогрессирование/рецидив заболевания отмечены у 24 (15,2%) пациентов с медианой времени до события 4,1 мес (разброс 0,5–17,3). ОВ после развития прогрессирования/рецидива составила $95,4 \pm 4,4\%$. Шестеро (3,8%) пациентов погибли. Вероятность смерти от осложнений терапии и прогрессирования заболевания через 12 мес от даты диагноза составила 3,2 и 0,6%, соответственно. При проведении однофакторного анализа возраст <12 мес и III стадия были ассоциированы с худшими показателями БСВ; локализация опухоли вне брюшной полости, наличие ЖУС и III стадия были ассоциированы с худшими показателями ОВ. Статус 1p и 11q не влиял на прогноз. При проведении многофакторного анализа наиболее важным фактором, оказывающим влияние на ОВ, являлось наличие ЖУС.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном прогнозе заболевания у пациентов группы наблюдения. Критерием эффективности терапии у них должна рассматриваться ОВ, а не БСВ.

О.А. Кириллова

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

Метастатическое поражение легочной ткани у детей с мягкотканными опухолями

Цель исследования: повышение эффективности лучевой диагностики метастатического поражения легочной ткани у детей с мягкотканными опухолями.

Материалы и методы. В работе представлены данные компьютерной томографии органов грудной полости 21 ребенка, наблюдавшегося в НИИ ДОГ, в возрасте от 1 года до 16 лет с метастатическим поражением легких при альвеолярной (у 4; 19,1%) и эмбриональной (у 17; 80,9%) рабдомиосаркоме различной локализации. Все дети с метастатическим поражением легких поступили в IV стадии заболевания.

Результаты. Метастатическое поражение легочной ткани в виде очагов и фокусов уплотнения выявлено у 20 детей (95,2%), из них у 12

(60%) обнаружены единичные метастазы ($n < 5$), у 7 (35%) — множественные метастазы в легких ($n > 10$), у 1 (5%) — до 10 метастазов. Оба легких поражены у 12 детей (57,1%), одно легкое — у 9 (42,9%). У 1 (4,8%) ребенка выявлена редкая форма пневмониеподобного метастатического поражения легочной ткани с наличием перибронхиального компонента в сочетании с очагами отсева опухолевых клеток.

Выводы. Знание путей метастазирования в легкие — гематогенного и ретроградного лимфогенного — дает возможность предположить наличие пневмониеподобного метастатического поражения легочной ткани, дифференцировать его от воспалительного процесса в легких и ускорить начало специфической терапии.

О.А. Кириллова, Е.В. Михайлова

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

Лучевые методы в диагностике интрапаравертебральной нейробластомы у детей

Цель исследования: повышение эффективности клинично-лучевой диагностики интрапаравертебральной нейробластомы у детей.

Материалы и методы. В работе использованы результаты обследования детей с интрапаравертебральной нейробластомой (ИПВН) с применением традиционного рентгенологического исследования, ультразвуковой вычислительной (УЗВТ), многосрезовой компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

Результаты. Обследованы 65 детей (100%) в возрасте от 3 мес до 15 лет. Их них ИПВН у девочек диагностирована достоверно чаще, чем у мальчиков — в 47 (72,3%) и 18 (27,7%) случаях, соответственно. ИПВН чаще наблюдались у детей в возрасте до 3 лет (в 66,1% случаев). Наиболее частая локализация ИПВН выявлена на уровне грудного отдела позвоночника (40,0%). Характерными лучевыми признаками ИПВН являются протяженность паравертебрального компонента от трех до семи

позвонков (69,2%), четкие контуры (83,1%), неровная крупнобугристая поверхность (86,2%), неоднородная структура (78,5%), низкая эхогенность (86,2%). Сочетание паравертебрального компонента опухоли с дорзальным компонентом в 33,9% случаев свидетельствовало о распространении опухоли в позвоночный канал, при этом в 20,8% не отмечалось девиации спинного мозга, в 79,2% ИПВН в различной степени перекрывала просвет позвоночного канала, наиболее часто наполовину (29,2%).

Выводы. Оценка диагностических возможностей различных лучевых методов исследования при обследовании детей с ИПВН показала более высокую эффективность МСКТ по сравнению с традиционным рентгенологическим методом; наибольшей информативностью в диагностике ИПВН у детей являются МРТ и МСКТ. Традиционное рентгенологическое исследование уступает по информативности ультразвуковому исследованию.

147

Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова

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

Саркома Юинга у детей Республики Беларусь: результаты терапии за 15-летний период

Актуальность. Опухоли семейства саркомы Юинга (СЮ) объединяют новообразования костной и мягкотканной локализации на основании идентичных генетических поломок. На сегодняшний день для курации исследуемой патологии используются различные стратегии терапии.

Цель исследования: анализ долгосрочных результатов лечения пациентов детского возраста с СЮ в Республике Беларусь (РБ).

Материалы и методы. В анализ включен 161 пациент с опухолями семейства СЮ. Были использованы данные Детского субканцер-регистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрирован 161 пациент с СЮ, диагностированными в РНПЦ ДОГИИ, который в РБ является единственным учреждением для лечения детей и подростков

до 18-летнего возраста. Кривые выживаемости выстраивали по методу Каплана–Мейера (Kaplan-Meier); для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты. Для всей когорты пациентов 15-летняя общая выживаемость составила 60,1%, при локализованных и метастатических формах — 70,1 и 21,9%, соответственно. Показатели бессобытийной выживаемости составили 55,0% для общей когорты, 65,9% — при локализованных, 20,0% — при метастатических формах. Исключая метастатическое поражение, не выявлено клинико-патологических характеристик, позволяющих

однозначно прогнозировать исход заболевания у пациентов на этапе первичной диагностики.

Выводы. Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с СЮ в РБ соответствуют параметрам стран с развитой системой здравоохранения. Централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспеци-

ализованном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов республики с данной патологией. Для 1/3 локализованных и большинства метастатических форм заболевания необходим поиск новых диагностических и терапевтических подходов.

А.Е. Киселёва, Н.Е. Конопля, О.В. Алейникова

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

Результаты лечения низкозлокачественных глиом головного мозга у детей в Республике Беларусь

Материалы и методы. Изучены отдаленные результаты лечения 438 больных в возрасте от 6 мес до 15 лет с низкозлокачественными глиомами головного мозга за период с 01.01.1997 по 31.12.2015 г. включительно. Первым этапом лечения во всех случаях было оперативное вмешательство с максимально возможной резекцией опухоли. Пациентам с тотальным удалением опухоли мозга послеоперационная терапия не проводилась. После неполного удаления низкозлокачественной глиомы больные были разделены на две группы. В первой из них операция была единственным методом лечения (у 133). Во второй группе больных с неполным удалением низкозлокачественной глиомы (у 114) назначалась послеоперационная лучевая или химиотерапия. У детей старше 5 лет осуществлялось локальное облучение опухоли (СОД 55–60 Гр.). Пациентам в возрасте до 5 лет проводилась химиотерапия согласно протоколу SIOP-LGG 1995 с использованием винкристина и карбоплатина. С 2006 г. к указанной схеме был добавлен этопозид по рекомендации протокола SIOP-LGG 2003.

Результаты. Девятилетняя выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) у детей с полным удалением опухоли (78 человек) составили 93 ± 3 и 100%, соответственно. Существенно ниже эти показатели оказались у 104 пациентов с неполным удалением глиомы, составляя, соответственно, 47 ± 5 и $67 \pm 5\%$ ($p < 0,01$). У пациентов с неполным удалением опухоли мозга, получивших лучевую или химиотерапию, 16-летняя ВБП составила $49 \pm 5\%$, а у больных без послеоперационного лечения — $57 \pm 10\%$. У детей в возрасте до 5 лет, получавших послеоперационную химиотерапию препаратами карбоплатина и винкристина, 8-летняя ВБП составила $23 \pm 14\%$, в то время как у пациентов, схема лечения которых была интенсифицирована этопозидом, — $36 \pm 7\%$.

Выводы. Таким образом, применение послеоперационной лучевой или химиотерапии не позволило добиться статистически достоверного улучшения показателей выживаемости у больных с низкозлокачественными глиомами.

**В.А. Лавриненко, Ю.Е. Марейко, Е.Ю. Березовская, Т.В. Савицкая,
А.М. Кустанович, М.В. Стеганцева, А.А. Мигас, А.Н. Мелешко, С.Н. Доронина,
М.В. Белевцев, Д.В. Прудников, О.В. Алейникова**

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

Минимальная остаточная болезнь и химеризм как факторы прогноза развития рецидивов в посттрансплантационный период у детей с острым миелоидным лейкозом

Актуальность. После аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у пациентов с острым миелоидным лейкозом

(ОМЛ) сохраняется высокий риск развития рецидива, который остается главной причиной летальных исходов или неудачного лечения.

Цель исследования: оценка влияния минимальной остаточной болезни (МОБ) и смешанного химеризма (СХ) на развитие рецидивов у пациентов с ОМЛ после аллотГСК.

Материалы и методы. Определение химеризма проводилось методами полимеразной цепной реакции по InDel и STR маркерам, выявление МОБ — методами определения лейкозассоциированного иммунофенотипа и химерных онкогенов.

Результаты. Обследовано 29 пациентов с ОМЛ (в возрасте 1 года – 19 лет, медиана 11 лет), которым провели 31 аллотГСК. Медиана наблюдения — 0,7 (0,1–4,9) лет. Общая выживаемость составила 72%, доверительные интервалы (ДИ) TRM 20%, рецидивов — 25%. Рецидивы развились на 84–265-й дни (медиана 147 день). Положительная МОБ до аллотГСК ($n=11$) не влияла на развитие рецидивов по сравнению с отрицательной МОБ ($n=8$): LFS 35 против 75% ($p=.117$), ДИ рецидивов: 33 против 12% ($p=.322$). После аллотГСК наличие эпизодов положительной МОБ

($n=6$) в отличие от отрицательной ($n=9$) в течение всего периода увеличивало вероятность рецидива: ДИ рецидивов 50 против 0% ($p=.026$) и LFS 17 против 89% ($p=.008$). На 30-й день 3 из 4 пациентов со смешанным химеризмом (95,9–99,1%) и 3 из 25 с полным донорским химеризмом (ПДХ) развили рецидив: ДИ рецидивов 75 против 18% ($p<.001$) и LFS 0 против 69% ($p<.001$). У 5/7 пациентов с возрастающим/стабильным СХ и 2/23 с постоянным ПДХ ($n=23$) развился рецидив: ДИ рецидивов 71 против 10% ($p<.001$), LFS 0 против 76% ($p<.001$). Конкордатные результаты между МОБ и химеризмом наблюдались в 9 случаях из 12 (75%). Дисконкордатные результаты были у пациентов с очень низким уровнем МОБ ($<10-4$).

Выводы. У пациентов с ОМЛ большинство рецидивов — ранние и развиваются в первые 200 дней после аллотГСК. Наличие МОБ после аллотГСК, СХ $<99,5\%$ на 30-й день, а также возрастающего СХ — факторы неблагоприятного прогноза для развития рецидивов и безрецидивной выживаемости.

Н.А. Максимова, М.Г. Ильченко, Ю.Ю. Козель,
Е.И. Агаркова, М.А. Арзамасцева

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

149

Ультразвуковое исследование в процессе диагностики и на этапах мониторинга химиотерапии забрюшинных опухолей у детей

Актуальность. Нейробластома (НФБ) встречается у 20% детей с солидными новообразованиями, нейробластома (НБ) — у 14%. При этом около 2/3 детей поступают с местнораспространенными и генерализованными процессами.

Цель исследования: оптимизация комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) в процессе диагностики и мониторинга лечения НФБ и НБ у детей.

Материалы и методы. Обследовано 152 ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет с диагнозом забрюшинной опухоли на этапе первичного поступления и в динамике проведения полихимиотерапии (ПХТ), из них с диагнозом НБ 86 человек, с НФБ — 66. Для верификации процесса осуществлялись планирование и навигация пункционной биопсии для забора материала из опухоли под УЗ-контролем. Перед каждым из запланированных курсов ПХТ мы проводили комплексное трансабдоминальное УЗИ с режимами цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования конвексными датчиками (2–5 МГц) по собственной оригинальной методике.

Результаты. При увеличении размеров новообразования, прогрессировании ангиоархитек-

тоники с увеличением количества опухолевых сосудов в контрольном объеме при ЦДК и ЭДК, повышении максимальной артериальной скорости внутриопухолевой гемодинамики от исходных значений на $\geq 20\%$ констатировали резистентность к лечению и отрицательную динамику процесса. При сохранении размеров и объема забрюшинного образования после лечения, стабильных показателях ангиоархитектоники и внутриопухолевой гемодинамики процесс оценивали как «без динамики», что свидетельствовало о стабилизации либо недостаточной чувствительности к проводимой терапии. При уменьшении размеров и объема, гиповаскуляризации новообразования, снижении параметров артериальной внутриопухолевой гемодинамики на $\geq 20\%$ либо деваскуляризации опухоли констатировали чувствительность опухолевого процесса к терапии и положительную динамику.

Выводы. Чувствительность метода составила 95%. Оптимизация УЗИ позволяет верифицировать опухоли забрюшинного пространства и оценивать эффективность проводимого лечения, что способствует выбору дальнейшей тактики лечения.

Н.А. Максимова, Ю.Ю. Козель, М.Г. Ильченко, Е.И. Агаркова,
М.А. Арзамасцева, Г.А. Мкртчян

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Ультразвуковая диагностика опухолей малого таза у детей

Цель исследования: уточнение возможностей мультипараметрической сонографии в первичной диагностике опухолей полости таза у детей.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ультразвукового исследования 98 детей со злокачественными новообразованиями малого таза, находившихся на лечении в детском онкологическом отделении ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ с 2001 по 2015 г. Наибольшее количество детей было с герминогенными опухолями — 67 (68,4%), из них у девочек в 57 (85,1%) случаях. Рабдомиосаркома верифицирована у 25 (25,5%) детей, практически в равном соотношении мальчиков к девочкам. С нейробластомой 5 (5,1%) пациентов и 1 (1%) ребенок с примитивной нейроэктодермальной опухолью. Комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и полости таза (В-режим, режимы цветового и энергетического доплеровского картирования) осуществлялось по стандартной методике на сканере экспертного класса с использованием конвексных трансабдоминальных датчиков с частотой 2–5 МГц.

Результаты. Определены характерные ультразвуковые признаки злокачественных опухолей полости таза независимо от гистологической структуры: неправильная форма — у 86 (87,7%), неоднородная структура — у 91 (92,8%), неровные, нечеткие контуры — у 82 (83,7%), кистозные включения — у 62 (63,2%), кальцинированные включения — у 33 (33,6%). При доплерографии регистрировался интенсивный внутриопухолевый кровоток, преимущественно артериального типа (у 89; 90,8%), с диапазоном максимальных артериальных скоростей (MAC) от 12,5 до 45 см/с, среднее значение MAC — 30 см/с. Точность метода составила 87%, чувствительность — 85%, специфичность — 86,2%.

Выводы. Мультипараметрическая сонография — важный метод в первичной диагностике опухолей, расположенных в полости таза, который позволяет уточнить локализацию и степень распространенности процесса, особенности васкуляризации, структуры, взаимоотношение к магистральным и висцеральным сосудам опухоли, а также дальнейший алгоритм обследования и лечения детей.

А.П. Маслов¹, С.И. Назарук², Е.А. Руцкая²

¹ у3

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Республика Беларусь

Эндопротезирование при лечении сарком костей у детей

Актуальность. В настоящее время органосохраняющие методики являются стандартом в лечении костных сарком. Эндопротезирование — наиболее простой и надежный метод восстановления костно-суставного дефекта. При этом 5-летняя выживаемость онкологических мегаэндопротезов составляет 70%, число механических поломок достигает 21%, а частота инфекционных осложнений — 30%.

Цель исследования: поиск путей оптимизации срока службы эндопротезов.

Материалы и методы. Изучены результаты эндопротезирования, выполненных в дет-

ском онкогематологическом центре при лечении 66 пациентов детского возраста с саркомами костей за период с 2003 по 2015 г. Возраст детей варьировал от 4,6 до 17,9 лет (Me 14,4). Выполнен следующий объем резекции: верхняя средняя треть плечевой кости с плечевым суставом — у 4 детей, тотальная резекция плечевой кости с плечевым и локтевым суставами — у 4, нижняя треть плечевой кости с локтевым суставом — у 1, тазобедренный сустав и верхняя треть бедра — у 3, тотальная резекция бедренной кости с тазобедренным и коленным суставами — у 4, нижняя треть бедра с коленным суставом — у 29, верхняя

средняя треть большеберцовой кости с коленным суставом — у 17, тотальная резекция большеберцовой кости с коленным и голеностопным суставами — у 2, нижняя средняя треть большеберцовой кости с голеностопным суставом — у 2. При протезировании суставов наиболее часто выполнялось замещение коленного сустава (52 случая), реже — эндопротезирование других суставов (плечевой сустав — у 8, локтевой сустав — у 5, тазобедренный сустав — у 7, голеностопный сустав — у 4).

Результаты. До 2012 г. выполняли эндопротезирование с использованием индивидуальных конструкций цементной фиксации, с 2012 г. предпочтение отдавали модульным эндопротезам бесцементной фиксации. Проанализирован функциональный результат операций, характер и вид возникших осложнений.

Выводы. Индивидуальный подход и применение технологий с учетом локализации и распространенности опухоли повышает эффективность реабилитации и выживаемость эндопротеза.

**Л.Ш. Махмудова, К.К. Абдуллоева, З.Х. Хусейнов, Й.М. Нуридинов,
Н.Р. Хайталиева, Ш.А. Васихов, М.Н. Умарова**

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

Увеальная меланома у детей

Актуальность. У детей и подростков увеальная меланома (УМ) является очень редким заболеванием — 0,5–1,5% от общего числа патологии. В последнее время отмечен рост заболеваемости УМ у детей и подростков (C.L. Shields, 2013).

Цель исследования: провести анализ особенностей клинического течения УМ у детей по данным обращаемости в отделение офтальмоонкологии ГУ «РОНЦ МЗ СЗН РТ» за период с января 2011 по декабрь 2015 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев УМ у детей и подростков (до 16 лет), находившихся на стационарном лечении в отделении детской онкологии ГУ «РОНЦ МЗ СЗН РТ».

Результаты. Из 8 детей и подростков с УМ девочек было 4, мальчиков — 4. Левый глаз поражен в 6 случаях, правый — в 1, двустороннее поражение наблюдалось у 1 ребенка (гистологически верифицирована опухоль только на одном глазу); в 1 случае (у годовалого мальчика) — двустороннее поражение глаз, энуклеированы оба глаза. Гистологическое исследование глазных яблок выя-

вило меланому хориоидеи в левом глазу и ретинобластому — в правом. В случаях двустороннего опухолевого поражения дети (12 и 14 мес) рождены от близкородственного брака. По локализации: опухоль исходила из хориоидеи в 4 случаях, из радужки — в 1, из иридоцилиарной зоны — у 1 пациента, из цилиохориоидальной — у 1, из иридоцилиохориоидальной зоны — у 1. Морфологически веретеноклеточный тип УМ выявлен у 6 детей, эпителиоидный — у 2.

Выводы. Частота УМ у детей и подростков по обращаемости в РОНЦ МЗ СЗН РТ за указанный период составила 13,8% от общего числа больных с УМ. Все дети с односторонним поражением рождены не от близкородственных браков, в случае двустороннего поражения — от близкородственного брака. Средний возраст детей при выявлении УМ составил в среднем 7 лет. Для детского возраста были характерны слабопигментированные и интенсивно пигментированные варианты опухоли. В большинстве случаев УМ морфологически был выявлен веретеноклеточный тип опухоли.

151

В.М. Мерабишвили

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Предпосылки для создания детского популяционного ракового регистра на уровне федеральных округов

Актуальность. Одной из ключевых задач информационной системы динамического наблюдения детей, больных злокачественными новообразо-

ваниями (ЗНО), является существенное улучшение ее качества и достижение максимального охвата детских контингентов динамическим наблюдением.

Создание детского популяционного ракового регистра даст возможность улучшить показатели учета, внедрить систему новых аналитических показателей контроля качества и достоверности учетных признаков программы наблюдения.

Цель исследования: поиск путей создания детского популяционного ракового регистра на уровне федерального округа.

Материалы и методы. Все первичные случаи ЗНО среди детского населения федеральных округов с обработкой данных по международным стандартам.

Результаты. Результатом проведенного исследования является не только увеличение объема базы данных для детского популяционного ракового регистра (ДПРР), но и повышение ее качества, включающее расширение возможностей социальной и экономической реабилитации пациентов, а в последующем — определение фундаментальных параметров расчета относительного риска возникновения ЗНО во втором и третьем поколении

у детей, излеченных от ЗНО. Этот аспект относится к числу наиболее перспективных, создающих благоприятные условия для предупреждения опухолевых заболеваний.

Выводы. Ключевой задачей создания ДПРР на уровне федеральных округов является достижение полноты и качества учета, возможности расчета показателей выживаемости детей, больных ЗНО, расчет риска развития злокачественной опухоли во втором и третьем поколении. В связи с этим разработка алгоритма создания системы детского популяционного ракового регистра на уровне любого федерального округа, тесно сотрудничающего с существующими территориальными раковыми регистрами, является актуальной. В настоящее время основным ограничением создания детского популяционного ракового регистра остается отсутствие приказа Минздрава России на право пользования персонифицированными данными и право контроля за всеми детскими лечебными учреждениями.

Т.М. Михалевская¹, Н.Е. Конопля¹, А.Ч. Дубровский²

¹ гу

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Возможности иммуногистохимического определения белка Gas для проведения диагностики костных опухолей у детей

Актуальность. Фиброзная дисплазия — распространенная доброкачественная опухоль костей у детей. Диагностика фиброзной дисплазии часто представляет трудности из-за сходства клинических и морфологических проявлений с другими опухолевыми процессами. Причинами возникновения фиброзной дисплазии являются различные генетические поломки GNAS-гена, который кодирует α -субъединицу G-белка (Gas). Утрата функции Gas приводит к потере способности остеобластов к дифференцировке и патологической перестройке костной структуры.

Цель исследования: возможность использования показателей экспрессии белка Gas в качестве дополнительного диагностического маркера с целью развития более объективных диагностических подходов к фиброзной дисплазии.

Материалы и методы. Материалом для исследования стал биопсийный материал от 58 детей с костными опухолями, оперированных в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2012–2014 гг. В исследование были включены

подтвержденные морфологически и клинко-рентгенологически случаи фиброзной дисплазии и случаи опухолей, включающие фиброзную дисплазию при дифференциальной диагностике. Все препараты окрашивались гематоксилин-эозином и иммуногистохимически с использованием кроличьего поликлонального антитела к белку Gas.

Результаты. Потеря экспрессии белка Gas наблюдалась в 4 из 5 случаев фиброзной дисплазии. Экспрессия белка Gas была выявлена в 13 из 18 случаев хронического остеомиелита, в 15 из 19 случаев аневризмальной костной кисты, во всех случаях высокодифференцированной остеосаркомы (у 3), костных псевдосарком (у 7). В 10% наблюдений экспрессию белка Gas не возможно было определить из-за повреждения биоптата во время декальцинации.

Выводы. Полученные данные позволяют считать, что определение экспрессии белка Gas является достаточно информативным дополнительным методом дифференциальной диагностики фиброзно-костных опухолей у детей.

Т.К. Мустафаев, Ф.Э. Хайитов, Ш.Т. Нематов

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан,
Ташкент, Республика Узбекистан

Опыт лечения местнораспространенной нефробластомы у детей

Актуальность. Опухоли почек составляют в среднем 8% всех злокачественных (из них 95% приходится на нефробластому) новообразований у детей. В лечении местнораспространенной нефробластомы хирургический метод имеет большое значение.

Цель исследования: оценить эффективность хирургического метода в комбинировании и комплексном лечении местнораспространенной нефробластомы у детей.

Материалы и методы. В РОНЦ МЗ РУз с 2007 по 2015 г. пролечено 36 больных с местнораспространенной нефробластомой. У всех больных после комплексного обследования установлена T3N0–1M0-стадия опухолевого процесса. Из 36 больных у 24 диагностирован тромб в почечной вене, у 3 — в нижней полой вене (НПВ), у 7 — прорастание в паравертебральные мышцы, у 3 — в поясничные мышцы, у 2 — в нисходящий отдел толстой кишки. На первом этапе проведены от 2 до 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии. Из 36 больных с опухолевым тромбом оперированы 24 (66,7%). Из

них у 19 (52,8%) произведена нефрэктомия, тромбэктомия с лимфодиссекцией в связи с локализацией тромба в почечной вене. У 6 (16,7%) — операции в объеме нефрэктомии, лимфодиссекции, каватомии с тромбэктомией, поскольку в этой группе больных тромб достигал субпечочного отдела НПВ.

Результаты. У 5 (13,9%) пациентов выявлено прорастание тромба к стенке НПВ. Им произведена нефрэктомия с краевой резекцией стенки НПВ. У больных с прорастанием опухоли в мышцы проведена нефрэктомия с иссечением мягких тканей в пределах здоровой с соблюдением радикальности, а у 2 больных — нефрэктомия с гемиколэктомией слева. В послеоперационном периоде грозных осложнений и летальных исходов не наблюдалось. В послеоперационном периоде проведена химиолучевая терапия согласно протоколу.

Выводы. Хирургический метод благодаря своей высокой эффективности является основным компонентом комплексного лечения местнораспространенной нефробластомы у детей.

153

Т.К. Мустафаев, Ф.Э. Хайитов, К.Р. Нуриддинов, А.Т. Шукуллаев

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан,
Ташкент, Республика Узбекистан

Неотложные операции при злокачественных новообразованиях у детей

Актуальность. Большинство злокачественных новообразований (ЗНО) у детей являются высокочувствительными к химиолучевой терапии. Исходя из этой особенности, во многих случаях лечебный процесс начинается с химиотерапии. Но при возникновении осложнений в онкологическом процессе, требующих хирургического вмешательства, вначале проводятся операции по жизненным показаниям.

Цель исследования: изучить непосредственные результаты неотложных операций при злокачественных новообразованиях у детей.

Материалы и методы. В детском отделении РОНЦ МЗ РУз с 2007 по 2015 г. проведены 18 операций по экстренным показаниям при ЗНО у детей.

Из них у 11 (61,1%) больных диагностирована опухоль почек, осложненная массивной гематурией; у 7 (39,9%) — лимфома илеоцекального угла толстой кишки (явления нарастающей кишечной непроходимости; кишечное кровотечение; высокая вероятность перфорации кишечника с развитием перитонита); у 1 (5,6%) — опухоль яичника с перекутом ножки опухоли (с развитием симптомов перитонита).

Результаты. На первом этапе всем больным после кратковременной подготовки под общим эндотрахеальным наркозом проведены соответствующие (нефрэктомия с лимфодиссекцией, правосторонняя гемиколэктомия с гемиоментэктомией и наложением илеотрансверзоанастомоза, тубовариозэктомия с

оментэктомией) операции. Больным с нефробластомой и лимфомой илеоцекального угла толстой кишки во время операции по показаниям перелиты компоненты крови (эритроцитарная масса и плазма). Во время операции и в послеоперационном периоде серьезных осложнений и летальных случаев не наблюдалось. В послеоперационном периоде прове-

дены соответствующие курсы химиолучевой терапии по стандартам лечения (протоколам).

Выводы. У больных с ЗНО при необходимости, по жизненным показаниям, проводится оперативное лечение, которое создает условия для дальнейшего проведения химиолучевой терапии, улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

С.И. Назарук¹, А.П. Маслов², Е.А. Руцкая²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

² Минская областная клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Осложнения эндопротезирования при лечении костных сарком у детей

Актуальность. В настоящее время в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии более чем 90% детей с саркомами костей в качестве основного хирургического этапа лечения получают сегментарную резекцию костей с эндопротезированием. С 2011 г. при лечении опухолей нижних конечностей в основном применяются модульные эндопротезы, преимущественно с бесцементной постановкой. По данным зарубежных источников, общая частота осложнений при эндопротезировании составляет 20–70%: из них перипротезная инфекция — 5–15%, механические поломки — 5–16%, вывихи — 5–8%, асептическое расшатывание — 2–7%, износ поверхностей трения — 2%.

Материалы и методы. За период 2003–2015 гг. выполнено 80 операций, при остеосаркоме — 60, при саркоме Юинга — 20, из них 14 ревизионных.

Результаты. После эндопротезирования по поводу костных сарком в нашей клинике наблюдались следующие осложнения:

- механические поломки компонентов эндопротеза — в 9–13,6% случаев (после 66 первичных

операций), из них поломка ротационного механизма у 5, перелом ножки протеза у 4);

- перипротезная инфекция — в 10–12,5%;
- асептическая нестабильность — в 4–5%;
- перипротезные переломы — в 2–2,5%.

В случае осложнений выполнялись ревизионные эндопротезирования, пластические и реконструктивные вмешательства на мягких тканях, ампутации. Все осложнения успешно купированы. В 2 случаях тяжелых перипротезных инфекций потребовалась ампутация конечностей.

Выводы. Осложнения после эндопротезирования при лечении костных сарком у детей — сложная проблема, требующая в большинстве случаев тяжелых ревизионных операций с неясным прогнозом для конечности либо ее функции. Наиболее грозными осложнениями эндопротезирования являются механические поломки и перипротезная инфекция, которая в свою очередь считается наиболее частой причиной ампутаций после эндопротезирования.

С.И. Назарук, А.П. Маслов, Е.А. Руцкая

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

Результаты лечения остеосаркомы у детей в Республике Беларусь

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 132 детей с остеогенной саркомой за период 1998–2015 гг. Возраст детей варьировал от 4,6 до 21,1 года (Me 14,3). Мальчиков 80 (60,6%), девочек 52 (39,4%). Локализованная фор-

ма — у 95 (72%), метастатическая — у 37 (28%). Полностью соответствовали критериям исследования 102 пациента. Условно выделены старая (1998–2003 гг.) и новая (2004–2015 гг., 41 пациент) стратегии лечения.

Результаты. По старой стратегии (49 пациентов: 37; 75,5% — с локализованной и 12; 24,5% — с метастатической формой болезни) лечение проводилось по протоколу Minsk-Osteo-98, органосохраняющие операции выполнены только в 52% случаев (ампутации — у 25, резекция+костная пластика — у 9, резекция+эндопротезирование — у 19), подходы в лечении отдаленных легочных метастазов не были оптимизированы. Общая выживаемость составила 41+6%, бессобытийная — 35+7%. По новой стратегии (53 пациента: 41; 77,4% — с локализованной и 12; 22,6% — с метастатической формой болезни) лечение проводилось по протоколам COSS 96 (у 24), POG 9450 (у 2), EURAMOS-1-m (у 27), были оптимизированы подходы в лечении отдаленных легочных метастазов. Так, если в первой

группе было выполнено 29 торакотомий у 17 пациентов (ни в одном случае не применена билатеральная торакотомия), то у пациентов второй группы выполнено 39 торакотомий у 17 пациентов, в том числе 7 билатеральных. Общая выживаемость составила 67+8%, бессобытийная — 59+8%. На хирургическом этапе лечения органосохраняющие операции были выполнены более чем в 90% случаев (эндопротезирование — у 44, костная аллопластика — у 16, ротационная пластика — у 1, ампутации — у 4): все с хорошим функциональным результатом без локальных рецидивов. Также были проанализированы результаты лечения в зависимости от протокола лечения, степени лечебного патоморфоза опухоли, формы заболевания (локализованная либо метастатическая).

И.В. Пролесковская

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

Генетическая характеристика нейробластомы у детей в Республике Беларусь

155

Цель исследования: оценить частоту встречаемости следующих неблагоприятных aberrаций при нейробластоме у детей в Республике Беларусь, их взаимосвязь с известными прогностическими клиническими факторами и между собой.

Материалы и методы. У пациентов с нейробластомой (n=42) с июня 2013 г. в опухоли или костном мозге оценивались все четыре aberrации. Диагноз устанавливался по международным критериям, все пациенты получали лечение согласно протоколу NB 2004m. Из них мальчиков 26 (61,9%), девочек 16 (38,1%). Распределение по стадиям следующее: I — 12 (28,6%), II — 5 (11,9%), III — 10 (23,8%), IV — 15 (35,7%). Определение статуса 1p, 11q, 17q и MYCN осуществлялось методом флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescence in situ hybridization, FISH) с использованием стандартного протокола.

Результаты. У 8/42 пациентов (19,1%) выявлены изменения по 11q изолированно от других aberrаций (у 5/8). Различий по возрасту между группами пациентов не отмечено. Изменения 11q с вероятностью $p=0,0532$ встречались у пациентов группы высокого риска (у 4/6). Gain 17q

выявлена у 6/36 (16,7%) пациентов. Различий по возрасту и группе риска между пациентами не отмечено. MYCN-амплификация выявлена у 5/42 (11,9%) пациентов. MYCN-положительные пациенты были достоверно старше по возрасту (медиана 5,35 года) по сравнению с MYCN-негативными (медиана 1,7 года) ($p=0,0169$) и ассоциировались с del1p у 3/5. Все пациенты с MYCN+, согласно критериям протокола, относились к группе высокого риска. Del1p наблюдалась у 7/42 (16,7%). Пациенты, имевшие del1p, были старшего возраста (медиана 4,78 года) по сравнению с негативными (медиана 1,75 года) ($p=0,0349$). Пациенты с делецией достоверно чаще (5 из 6) относились к группе высокого риска ($p=0,0029$). Анализ выживаемости не проводился, учитывая небольшой срок наблюдения (медиана 387 дней).

Выводы. Частота встречаемости MYCN и del11q соответствует литературным данным, а del1p и gain17q — ниже описываемой в литературе (20–30 и 50–65%), что может быть связано с небольшим количеством наблюдений, выбором используемого метода исследования или особенностью популяции.

М.А. Рубанский, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, П.А. Керимов, Д.В. Рыбакова,
О.А. Капкова, О.А. Капкова, А.В. Хижников

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

Результаты одномоментных операций при билатеральной нефробластоме у детей

Цель исследования: изучение результатов одномоментных операций у детей, больных билатеральной нефробластомой (БН).

Материалы и методы. За период с 2000 по 2013 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» выполнена 21 одномоментная операция при БН у детей. Возраст пациентов колебался от 10 мес до 5 лет. В предоперационном периоде в зависимости от стадии заболевания все дети получили химиотерапию препаратами винкристин, дактиномицин, доксорубин. В обязательном порядке перед оперативным вмешательством выполнялось радиоизотопное исследование и анализ мочи на клиренс по эндогенному креатинину для определения функциональных возможностей обеих почек. Одномоментное оперативное вмешательство в объеме резекции почки с обеих сторон проведено 9 детям; 4 пациентам выполнены нефрэктомия и резекция противоположной почки; еще 4 больным выполнена одномоментная операция в объеме резекции одной почки и биопсии другой почки; нефрэктомия и биопсия второй почки проведена 4 детям.

Результаты. У всех детей в послеоперационном периоде соблюдался принятый в клинике протокол лечения. Послеоперационные осложнения возникли у 6 (28,6%) больных: снижение почечной функции — у 3, мочевиные свищи, закрывшиеся самостоятельно и не потребовавшие хирургической коррекции (на 6-е и 12-е сут) — у 2. У одного ребенка развилась острая почечная недостаточность, перешедшая в хроническую форму. В настоящее время больной выполнена трансплантация почки от трупного донора. У 2 пациентов, которым проведено хирургическое лечение в один этап, после завершения специальной терапии зарегистрирован рецидив заболевания (у одного в ложе удаленной почки, у другого — в зоне резекции). От прогрессирования заболевания умер 1 больной. В группе больных, которым оперативное вмешательство выполнено одномоментно, общая двухлетняя выживаемость составила 92%.

Выводы. Показания для одномоментных операций вырабатываются и определяются опытом и предпочтением хирурга.

Е.А. Руцкая, Г.А. Борисевич, А.М. Хатенко, А.А. Ретровская, Д.А. Маслова

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

Роль визуализации в диагностике микозов легких у детей в онкогематологии

Актуальность. Инвазивные микозы чаще всего вызываются грибами рода *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* и развиваются у пациентов с индуцированной цитостатиками нейтропенией на фоне лечения онкогематологических заболеваний, трансплантации костного мозга и органов (до 20%) в связи с широким внедрением методик высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии. Летальность при этом осложнении крайне высока.

Материалы и методы. Проанализированы данные рентгенографии (950) и компьютерной томографии (КТ) (210) в динамике заболевания 58 пациентов онкогематологического профиля в возрасте от 1 года до 18 лет, лечившихся в ГУ «РНПЦ ДОГиИ»

с морфологически доказанным инвазивным микозом легких (кандидоз — у 16, аспергиллез — у 42).

Результаты. Наиболее характерными рентгенологическими признаками кандидоза легких является очаговая полисегментарная пневмония (50%) с множественными очагами звездчатой формы, формированием кольцевидных полостей (13%). Субсегментарные и сегментарные ателектазы (44%) связаны с обструкцией бронхиальных путей мицелием. Реже наблюдаются признаки пневмонии с формированием одиночных (31%), множественных (19%) инфильтратов, диффузной интерстициальной инфильтрацией паренхимы легких (25%). Двустороннее поражение наблюдается в 62,5%. Наиболее типичны для инвазивного аспергиллеза

инфильтраты (55%) округлой (81%) или клиновидной формы (10%), располагающиеся субплеврально (62%). В динамике формируются кольцевидные полости (57%) с пристеночным уплотнением («воздушный полумесяц»). На ранних этапах развития аспергиллезной инфекции выявляются признаки интерстициальной инфильтрации в виде «матового стекла» (20%), реже — диффузное мелкоочаговое поражение (9,5%).

Выводы. Любая пневмония у пациента с нейтропенией, определяемая клинически и/или лучевыми методами диагностики, в т.ч. до выявления наиболее характерных КТ-признаков, должна рассматриваться как возможный инвазивный микоз легких, требует активного КТ-контроля с целью адекватного назначения антимикотической терапии.

Е.А. Руцкая, И.В. Пролесковская, А.А. Ретровская, Д.А. Маслова

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

К вопросу о визуально определяемых факторах риска в стадировании нейробластом

Актуальность. Среди значимых прогностических факторов течения нейробластомы — наиболее встречаемой экстракраниальной солидной опухоли у детей до 5 лет — выделяются стадия процесса, возраст, степень морфологической дифференцировки и биологические особенности опухоли. Выживаемость среди пациентов РНПЦ ДОГИИ в зависимости от стадии заболевания колеблется от 27 до 100 %. Согласно последнему руководству Международной группы по изучению нейробластомы (INRG-2009), новая система стадирования опухоли основана исключительно на визуальных факторах риска (IDRFs), а не на постоперационных данных, что использовалось в стадировании во всем мире до настоящего времени. Основной визуальной методикой, используемой для стадирования болезни, а также стандартом для предлучевой 3Д-топометрии является методика КТ-ангиографии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) рекомендуется для уточнения распространения в СМК. Ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе пренатальное, используется при первом подозрении на опухоль, а также для

контроля в процессе лечения. Радионуклидная методика MIBG-SPECT имеет наибольшую чувствительность (90%) и специфичность (100%) для раннего выявления остеомедуллярных метастазов, а также оценки жизнеспособности первичной опухоли. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой рекомендуется для выявления мягкотканых поражений нейробластомой, однако точность методики требует дальнейшей оценки. Тщательная визуальная оценка местной распространенности опухоли, признаков генерализации опухолевого процесса играет ведущую роль в стадировании с определением риска и выборе оптимального объема специальной комбинированной терапии.

Выводы. Новая система стадирования опухоли с оптимизацией алгоритма диагностических исследований (УЗИ, МРТ, компьютерная томографическая ангиография, радионуклидные исследования), стандартизация визуальных признаков и номенклатуры будут способствовать репрезентативности исследований и улучшению показателей выживаемости пациентов.

Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.А. Рубанский

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

Хирургическое лечение детей с солидными псевдопапиллярными опухолями поджелудочной железы

Цель исследования: определить тактику и возможности хирургического лечения детей с солид-

ными псевдопапиллярными опухолями (СППО) поджелудочной железы.

Материалы и методы. С 2007 по 2015 г. прооперировано 11 детей с диагнозом СППО поджелудочной железы. Мы проанализировали клинико-диагностические данные, объемы операции, результаты лечения и время наблюдения.

Результаты. Все пациенты — девочки в возрасте от 9 до 15 лет (средний возраст 12 лет). Течение заболевания в большинстве случаев было бессимптомным, однако у 2 детей наблюдался болевой синдром в эпигастриальной области, у 1 ребенка — тошнота и рвота. По данным обследования, у 5 пациентов опухоль располагалась в хвосте поджелудочной железы, у 3 — в теле и у 3 — в головке. Максимальный размер опухоли, расположенной в головке поджелудочной железы, составил 8,7 см в диаметре. У 5 детей была выполнена лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы, у 2 — гастропанкреатодуоденальная резекция, у 2 — центральные резекции поджелудочной железы, по 1 случаю пришлось на дистальную

субтотальную резекцию поджелудочной железы, резекцию крючковидного отростка поджелудочной железы с резекцией стенки двенадцатиперстной кишки. Время операции составило от 90 до 290 мин, максимальная кровопотеря — до 200 мл. Осложнения возникли у 6 пациентов: в 4 случаях — послеоперационный панкреатит с формированием панкреатического свища, в 1 — кровотечение из панкреатической ветви селезеночной артерии, в 1 — пневмония. Срок наблюдения пациентов составил от 1 мес до 8 лет. Все пациенты живы без признаков рецидива заболевания.

Выводы. СППО поджелудочной железы является редким заболеванием у детей, которое обычно встречается у девочек пубертатного возраста. Основным методом лечения является хирургический; использование эндохирургии возможно, однако под строгим контролем показаний к данному виду лечения и с учетом риска послеоперационных осложнений.

**М.Ю. Рыков¹, Н.А. Григорьева², А.С. Уланова², И.В. Волыхин²,
В.С. Кочкин³, И.А. Турабов⁴, В.Г. Поляков¹**

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии
Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

² Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова,
Архангельск, Российская Федерация

³ Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
Архангельск, Российская Федерация

Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования

Актуальность. Химиотерапия — основной метод лечения детей с онкологическими заболеваниями. Поскольку внутривенный способ введения химиопрепаратов является основным, длительный венозный доступ представляет одну из важных и актуальных проблем онкопедиатрии.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 4648 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в 2006–2015 гг. были установлены различные системы венозного доступа: 4185 (90%) — 8159 внешних центральных венозных катетеров (ВЦВК), 463 (10%) — 463 имплантируемых венозных порт-системы (ИВПС). При установке ВЦВК ультразвуковой и рентгенологический контроль интраоперационно не использовался, при установке ИВПС данные методы визуализации использовались во всех случаях.

Результаты. Осложнения и технические трудности при установке ВЦВК были отмечены в 78% случаях, при эксплуатации — в 67%. Осложнения при установке ИВПС зафиксированы в 23% случаях (скорректированы интраоперационно), при эксплуатации — в 1,9%. Катетерассоциированные инфекции кровотока отмечены у 12,3% пациентов с ВЦВК и лишь у 1,7% — с ИВПС.

Выводы. Полученные результаты показывают, что ИВПС являются оптимальным выбором при лечении детей с онкологическими заболеваниями, поскольку их установка и эксплуатация сопровождаются наименьшим количеством осложнений и повышают качество жизни пациентов, однако наиболее часто в Российской Федерации используются ВЦВК, не рассчитанные на длительное применение.

М.Ю. Рыков¹, В.Г. Поляков¹, Е.Н. Байбарина²

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация
² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации

Актуальность. Территориальная граница Российской Федерации, различная численность и плотность детского населения в субъектах страны требуют тщательного планирования организации онкологической помощи детям и рационального использования имеющихся ресурсов.

Цель исследования: совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в РФ с целью повышения качества и эффективности лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли отчеты региональных министерств и департаментов здравоохранения 83 субъектов РФ за 2013 г.

Результаты. Наибольшая заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет зарегистрирована в Липецкой области — 21,7, наименьшая — в Республике Тыва — 5,5. Число больных с впервые установленным диагнозом в 2013 г. было наибольшим в Центральном и Приволжском федеральных округах — 775 и 653, соответственно; наименьшим — в Дальневосточном федераль-

ном округе — 138. Количество первичных больных, направленных в федеральные клиники, было наибольшим в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) — 80%, наименьшим — в Южном (32,5%). Наибольшее количество врачей, не имеющих первичной специализации по детской онкологии, зарегистрировано в СКФО и Приволжском федеральном округе — 50%, наименьшее — в Уральском (14,2%). Всего в РФ функционирует 51 детское онкологическое отделение, тогда как количество коек, на которых проводится лечение этой категории пациентов, включая койки в непрофильных отделениях, составляет 2021. Количество врачей, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, составляет 390, из них 252 (64,6%) не имеют сертификата детского онколога. В 2013 г. было зарегистрировано 3378 детей с ЗНО, из которых 1705 (50,5%) были направлены на лечение в федеральные клиники.

Выводы. Требуется дальнейшее совершенствование имеющейся вертикали оказания специализированной медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

159

М.Ю. Рыков, Н.А. Сусулева, В.Г. Поляков

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

Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: 6-летний опыт НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Актуальность. Лечение детей с онкологическими заболеваниями включает длительные внутривенные инфузии химиопрепаратов, что требует продолжительного венозного доступа, и сопроводительную терапию.

Цель исследования: проанализировать опыт использования внешних центральных венозных

катетеров (ВЦВК) и имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС).

Материалы и методы. В проведенный нами анализ вошли данные 2262 пациентов в возрасте от 2 мес до 17 лет с онкологическими заболеваниями, которым в НИИ ДОГ в период с 2010 по 2015 г. с целью проведения химиотерапии (ХТ) были уста-

новлены различные системы центрального венозного доступа: 2099 детям (92,8%) — ВЦВК, 163 (7,2%) — ИВПС.

Результаты. Осложнения при установке ВЦВК отмечались в 11,8% случаев, а технические трудности — в 72,9%, которые лишь в 55,8% удалось скорректировать интраоперационно. С первой попытки без технических сбоев и развития осложнений ВЦВК были установлены лишь в 15,3% случаев. При эксплуатации ВЦВК инфицирование пункционной ранки отмечалось в 43,6% случаев, тромбирование ВЦВК — в 35,4%, самостоятельное удаление ВЦВК пациентами — в 18,9%, развитие катетерассоциированных инфекций — в 5,1%, разрушение внешней части ВЦВК — в 2,3%. Осложнения при имплантации ИВПС были отме-

чены у 7 (4,3%) пациентов, а технические трудности — у 48 (29,4%), но были скорректированы интраоперационно. Осложнения при эксплуатации ИВПС отмечались у 26 (15,9%) пациентов, однако к удалению привели лишь у 4 (2,4%).

Выводы. ИВПС применяются в 13 клиниках и отделениях РФ, занимающихся лечением онкологических заболеваний у детей, что составляет лишь 11,6% от их общего числа (112 учреждений). В большинстве клиник продолжают использовать ВЦВК, что сопровождается большим количеством осложнений и нецелевым расходованием бюджетных средств. Для изменения сложившейся ситуации требуется подготовка медицинского персонала и оснащение клиник необходимым оборудованием.

**К.Ф. Савлаев, И.А. Шавырин, А.В. Петриченко,
Н.М. Иванова, Т.А. Шароев**

Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Российская Федерация

Опыт эндопротезирования при опухолях у детей в многопрофильном московском центре

Цель исследования: улучшение результатов лечения детей, больных злокачественными опухолями, путем эндопротезирования с целью сохранения конечности и улучшения качества жизни.

Материалы и методы. В НПЦ эндопротезы применяются при органосохраняющем лечении у детей, страдающих злокачественными опухолями, с 2010 г. В указанный период имплантировано 16 эндопротезов 16 пациентам — 11 мальчикам и 5 девочкам в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 11 лет). Костные саркомы были у 14 пациентов: в 8 случаях диагностирована остеосаркома, в 5 — саркома Юинга, у 1 — хондросаркома; 1 пациент страдал светлоклеточным раком почки с метастазом в проксимальный отдел левой плечевой кости. Поражение проксимального эпиметадиафиза большеберцовой кости было у 4 пациентов, у 2 детей отмечалось тотальное поражение большеберцовой кости, у 2 — тотальное поражение бедренной кости; 3 больных были с пораже-

нием проксимального эпиметадиафиза плечевой кости, 4 — с поражением проксимального эпиметадиафиза бедренной кости, 2 — с поражением дистального эпиметадиафиза бедренной кости. «Растущие» эндопротезы имплантированы 7 пациентам в возрасте от 4 до 15 лет, из них 4 имплантата не требовали дополнительного хирургического вмешательства для дистракции, которая осуществлялась за счет воздействия электромагнитного поля.

Результаты. В настоящее время 2 пациентов погибли от метастазов и прогрессирования болезни, 15 живы и находятся в ремиссии. Признаки нестабильности либо инфицирования эндопротезов не отмечались.

Выводы. Органосохраняющее лечение представляет собой приоритетное направление в педиатрической онкоортопедии, что имеет большое значение с деонтологических и социальных позиций, существенно повышая качество жизни пациентов.

А.В. Семьянихина, В.М. Козлова, С.Н. Михайлова, Л.Н. Любченко

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Синдром Ли-Фраумени в онкологической практике

Актуальность. Синдром Ли-Фраумени (СЛФ) относится к группе редких наследственных высокопенетрантных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризуется фенотипической и генетической гетерогенностью и ассоциирован с высоким риском развития остеогенных и мягкотканых сарком, одно- и двустороннего рака молочной железы у женщин, аденокарциномы рака (АКР), опухолей головного мозга, гемобластозов, эмбриональных опухолей и др.

Цель исследования: оценка вклада герминальных мутаций в гене *TP53* в развитие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в составе СЛФ, а также современных возможностей методов ДНК-диагностики.

Материалы и методы. Проведено медико-генетическое консультирование и ДНК-тестирование 7 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом СЛФ, наблюдающихся в НИИ ДООГ и НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. В среднем у пациентов диагностированы по 3 злокачественных опухоли (ЗО) — от 2 до 6. Самыми частыми ЗНО были остеогенная и мягкотканная саркомы (сочетание отмечено у 3 пациентов), лимфопролиферативные заболевания выявлены у 2 больных,

опухоли головного мозга — у 2. Также среди ПМЗН встречались нефробластома, РЕКома печени и АКР. Средний возраст на момент манифестации первой опухоли составил 5 лет, временной интервал до выявления последующей первичной опухоли — 4 года. Первичная кодирующая структура гена *TP53* определялась путем анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (Single-strand conformation polymorphism, SSCP), методами прямого секвенирования по Сэнгеру, NGS и MLPA.

Результаты. Мутации в гене *TP53* выявлены у всех пациентов с ПМЗН в составе СЛФ (100% случаев).

Выводы. *TP53*-тестирование рекомендовано всем пациентам с ПМЗН, входящими в состав СЛФ, в том числе с редкими гистологическими вариантами ЗО в детском возрасте (тератоидно-рабдоидные опухоли, опухоли головного мозга, АКР и др.). Представленные результаты демонстрируют высокую диагностическую эффективность современных методов молекулярно-генетической диагностики в онкологической практике, включая технологии массового параллельного секвенирования.

161

Н.Г. Ускова, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов,
Д.Ю. Качанов, А.М. Митрофанова, С.Р. Варфоломеева,
Т.В. Шаманская, Р.С. Оганесян, Н.С. Грачёв

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

Рак почки у детей: демонстрация двух клинических случаев

Актуальность. Рак почки — редкая для детского возраста опухоль, составляющая 0,1–0,3% всех опухолей у детей и 1,8–6,3% опухолей почек в педиатрической популяции.

Цель исследования: продемонстрировать случаи успешного лечения пациентов детского возраста с раком почки.

Материалы и методы. С января 2012 по январь 2015 г. в нашей клинике было прооперировано 77 пациентов с опухолями почек, из них 2 пациента с почечно-клеточной карциномой (2,6%).

Случай 1. Девочка, 6 лет. Жалобы на боли в животе и болезненные мочеиспускания. На УЗИ и КТ почек с контрастированием: опухоль нижнего полюса правой почки размерами 41×37×49 мм. Проведено 4 нед предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOP 2001 (актиномицин-Д, винкристин). КТ-контроль: образование прежних размеров. Операция: лапаротомия, туморнефруретерэктомия справа с биопсией лимфоузлов ворот обеих почек и паракавального пространства. Гистологически выявлена карцинома,

ассоциированная с транслокацией Хр11.2/трансформацией гена *TFE3*, grade 3, стадия I.

Случай 2. Мальчик, 10 лет. Жалобы на повышенное артериальное давление. На УЗИ и КТ почек с контрастированием: опухоль верхнего полюса правой почки размерами 38×35×37 мм. КТ грудной клетки с контрастированием: единичные субплевральные фокусы в легких диаметром 2–3 мм. Проведено 6 нед предоперационной ПХТ по протоколу SIOP 2001 (актиномицин-Д, винкристин, доксорубицин). КТ-контроль: образование и фокусы в легких прежних размеров. Операция: лапароскопическая туморнефреретомия справа с биоп-

сией лимфоузлов ворот правой почки и аортокавального промежутка. Гистологически выявлена светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, grade 1, стадия I.

Результаты. Длительность первой операции составила 90 мин, второй — 220 мин. Интра- и послеоперационных осложнений, летальных исходов не было. В настоящее время пациенты находятся под динамическим наблюдением онколога.

Выводы. Хирургическое лечение пациентов с локализованной стадией рака почки является основным методом курации и может привести к выздоровлению.

**Т.Л. Ушакова¹, О.В. Горовцова¹, И.А. Трофимов², А.А. Яровой³,
С.В. Саакян⁴, Б.И. Долгушин⁴, В.Г. Поляков¹**

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава России, Москва, Российская Федерация

162

Комбинированная локальная химиотерапия в комплексном лечении детей с интраокулярной ретинобластомой групп «С» и «D»

Цель исследования: расширить возможности органосохраняющего лечения детей с запущенной интраокулярной ретинобластомой (ИОРБ) за счет локальной химиотерапии (ЛХТ): селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) в глазную артерию и интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) без применения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Материалы и методы. С мая 2012 по июль 2015 г. наблюдалось 42 пациента (46 глаз) с ИОРБ групп «С» (18 глаз) и «D» (28 глаз). Все дети получили последовательно системную химиотерапию (СХТ) препаратами винкристин, этопозид и карбоплатин с подключением ЛХТ. Проведено 106 ИВХТ (32 из них сочетались с СИАХТ) на 36 глазах, в среднем по 3 процедуры на глаз; использовался препарат мелфалан в дозе 16 мкг (58 процедур). Проведено 74 СИАХТ на 41 глазу, в среднем по 2 процедуры на глаз; использовался препарат мелфалан в дозе 5–7,5 мг/м². При стабилизации опухолевого процесса СХТ отменялась. Последующие СИАХТ проводились с повышением дозы мелфалана до 7,5 мг без и в сочетании с топотеканом в дозе 1 мг.

При недостаточном ответе опухолевых отсеков на лечение доза мелфалана при ИВХТ так же увеличивалась до 20 мкг, а при устойчивом недостаточном эффекте ИВХТ мелфаланом чередовалась с топотеканом в дозе 20 мкг. Методы локального разрушения опухоли (брахитерапия, криодеструкция, термотерапия) дополнили лечение на 31 глазу.

Результаты. В 17 (16%) случаях из 106 процедур ИВХТ наблюдались осложнения в виде развития зон хориоретинальной атрофии различной степени выраженности, приведшие к снижению остроты зрения на одном глазу у 2 пациентов. Удалось сохранить глаз с группой «С» у 14 пациентов из 18 (13 из них без ДЛТ), с группой «D» — у 25 из 28 (24 из них без ДЛТ). Все дети живы со средним сроком наблюдения 17 мес.

Выводы. Исследование показало, что количество осложнений новых методов локальной химиотерапии уменьшается с увеличением опыта их проведения. Комбинированная химиотерапия позволила в 91,6% случаев сохранить глаза без применения ДЛТ и в единичных случаях — без методов локального разрушения опухоли.

А.С. Фёдорова, Е.В. Волочник, Р.И. Юцкевич, О.В. Алейникова

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

Прогностическое значение вторичных хромосомных нарушений при лимфоме/лейкозе Беркитта у детей

Актуальность. Несмотря на хорошие результаты лечения детей с лимфомой Беркитта (ЛБ), прогноз у пациентов после возврата заболевания неблагоприятный, в связи с чем поиск предикторов рецидива остается актуальным. Опубликованы данные о неблагоприятной прогностической значимости таких хромосомных aberrаций, как del13q32, gain 7q, dup(1)(q12q32).

Цель исследования: анализ данных цитогенетического и молекулярно-генетического исследования при ЛБ и оценка их прогностической значимости.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов с лимфомой/лейкозом Беркитта за период 1998–2015 гг. Медиана возраста составила 13,7 года, соотношение мальчики/девочки — 5,8/1. У 3 пациентов была I стадия, у 8 — II, у 24 — III, у 14 — IV, у 26 — лейкоз. Пациенты получили лечение по протоколам NHL-BFM90/95m, B-NHL-M-2004/2010. Показатель бессобытийной выживаемости для всей когорты составил 78,4% (медиана наблюдения 54 мес). Кариотипирование методом G-banding проведено у 53 первичных пациентов и у 4 — при рецидиве. Рearанжировка

гена CMYC, а также dup1q25, dup7q31, del13q14, del13q34 определялись методом FISH у 39, 15, 18, 25 и 21 пациента, соответственно.

Результаты. Изменения в кариотипе выявлены в 100% случаев. Два и более клона определены в 30,4% случаев. Рearанжировка CMYC выявлена у 88,0% пациентов, и была единственной aberrацией в 25,0% случаев. Комплексные нарушения (минимум 3) были выявлены у 39,3% пациентов, анеуплоидия — у 33,9%. Наиболее частыми нарушениями были dup1q25 (в 23,4% случаев), dup7q31 или +7(?) (в 19,8%), del13q (в 15,9%), dup13q (в 12,5%), del6q21 (в 7,1%), -17(?) (в 7,1%). Выявление dup1q25, dup7q31, del13q14 и del13q34 не ухудшало прогноз. У пациентов с dup(13)(q14q32) частота рецидивов составила 66,7% (у 4 из 6) ($p < 0,001$). Все 4 пациента с моносомией 17-й хромосомы умерли от опухолевой прогрессии ($p = 0,00001$).

Выводы. Кариотип при ЛБ характеризуется вариабельностью качественных и количественных нарушений. Наличие dup(13)(q14q32) или -17 являются факторами неблагоприятного прогноза.

Ф.Э. Хайитов, Т.К. Мустафаев, Ш.Т. Нематов, К.Р. Нуриддинов, Н.М. Каримова

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан,
Ташкент, Республика Узбекистан

Наш опыт лечения злокачественных опухолей печени у детей

Цель исследования: изучить ближайшие результаты комбинированного лечения злокачественных опухолей печени у детей.

Материалы и методы. В отделении детской онкохирургии РОНЦ МЗ РУз с 2012 по 2014 г. 16 больным детям со злокачественными опухолями печени проведено комбинированное лечение. Возраст пациентов — от 3 мес до 6 лет, в среднем 18 мес. У 15 (93,75%) больных выявлена гепатобластома, у 1 (6,25%) — саркома печени. Анамнез больных в среднем составил 3 нед. При поступлении всем детям проведены стандартные методы исследования (осмотр, рентгенологические и мор-

фологические исследования, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, а также комплекс анализов крови, включая изучение степени концентрации альфа-фетопroteина, АФП). Во всех случаях диагноз подтвержден морфологическим путем. На первом этапе проведено от 2 до 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме DDP/DOXO/CARBO.

Результаты. После 2 или 4 курсов неоадьювантной химиотерапии у 10 (62,5%) больных объем опухоли уменьшился более чем на 75%, у 3 (18,75%) — более чем на 50%; у 2 (12,5%) пациентов наблюдалась стабилизация процесса.

Эффективность проведенной неoadъювантной химиотерапии была изучена с помощью УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии, определения уровня АФП в крови, а также оценена согласно рекомендациям ВОЗ (2005). В зависимости от эффективности проводимого лечения и локализации опухоли было произведено оперативное лечение: у 7 (43,75%) больных — резекция VII–VIII сегментов, у 4 (25,0%) — II–III сегментов, у 2 (12,5%) — VII сегмента, у 2 (12,5%) — левосторонняя

гемигепатэктомия. Грозных осложнений и летальных случаев не наблюдалось. В послеоперационном периоде проведены от 4 до 6 курсов химиотерапии. В ближайшие сроки все больные живы без рецидивов и метастазов.

Выводы. Использование современных программ химиотерапии и проведение радикальных оперативных вмешательств улучшают результаты лечения злокачественных опухолей печени у детей.

А.В. Хижников

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Лечение больных нейробластомой группы высокого риска

164

Цель исследования: улучшить выживаемость больных нейробластомой группы высокого риска.

Материалы и методы. С ноября 2013 по июнь 2015 г. в НИИ ДОГ 17 пациентов получали объем процедур согласно протоколу лечения больных с нейробластомой группы высокого риска. У 5 пациентов — III стадия процесса, у 12 — IV стадия. Средний возраст на момент установки диагноза составил 45,3 (20–92) мес. Амплификация гена *N-myc* выявлена у 6 пациентов, делеция 11q23 — у 7, делеция 1p36 — у 6. У 15 пациентов были поражены регионарные лимфатические узлы. У всех 12 пациентов с IV стадией болезни был поражен костный мозг, у 11 определялись отдаленные метастазы в костях, у 2 — в мягких тканях орбит, у 1 — в печени, у 1 — в легких, у 1 — в плевре со злокачественным плевритом. Для всех пациентов программное лечение предусматривало проведение индуктивной полихимиотерапии (4 курса для пациентов с III стадией, 5 курсов — с IV), хирур-

гическое лечение, высокодозную химиотерапию, лучевую терапию, иммуно- или биотерапию в качестве поддерживающих. Двум пациентам с IV стадией болезни была проведена системная лучевая терапия ¹³¹I-MIBG.

Результаты. В настоящее время 3 пациента с III стадией живы без признаков рецидива или прогрессирования заболевания, срок наблюдения составляет от 13 до 23 мес. У 7 из 12 пациентов с IV стадией при контрольных обследованиях выявлен рецидив заболевания в срок от 3 до 8 мес после завершения лечения. Пятеро из 12 пациентов с IV стадией в настоящее время живы без признаков рецидива или прогрессирования болезни, срок наблюдения — от 8 до 16 мес.

Выводы. Современная мультимодальная терапия позволяет добиться хороших результатов у пациентов с нейробластомой III стадии группы высокого риска. Результаты лечения пациентов с нейробластомой IV стадии группы высокого риска остаются неудовлетворительными.

З.Х. Хусейнов, Н.Р. Хайталиева, З.А. Мадаминова, Р.Д. Нозимов

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

Энтеральная недостаточность у детей с неходжкинскими лимфомами на фоне химиотерапии

Актуальность. Химиотерапевтическое лечение неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей часто сопровождается осложнениями в виде энтераль-

ной недостаточности. В связи с этим актуальным вопросом остается выбор метода профилактики и коррекции.

Цель исследования: разработать схемы профилактики и коррекции энтеральных осложнений химиотерапии (ХТ) НХЛ у детей.

Материалы и методы. В период за 2013–2015 гг. в ГУ РОНЦ 86 детей получили ХТ по следующим схемам: АСОР — 44 (51%), СНОР — 23 (26,7%), СНОЕР — 4 (4,6%), АСОЕР — 1 (1,1%), СНОР+СНОЕР — 4 (4,6%). Нарушение кишечного микробиоценоза I–II степени отмечалось у 29 (33,7%) больных, III–IV — у 57 (66,3%). Кроме энтеральной недостаточности, у детей также имели место симптомы лекарственной интоксикации (у 71; 82,5%), анемия (у 86; 100%), диспепсические синдромы — диарея (у 46; 53,4%), метеоризм (у 26; 30,2%), боль в эпигастрии (у 18; 20,9%), чувство тяжести (у 22; 25,5%), запоры (у 2; 2,3%). При бактериологическом исследовании кала выявлена следующая флора: *Escherichia coli* — у 68 (80%), *Shigella* — у 67 (78%), *Candida albicans* — у 60 (70%), *Klebsiella* — у 57 (67%).

Результаты. Ранняя энтеральная поддержка (пробиотики, противогрибковая терапия, витаминотерапия) вместе с базисной терапией обуславливали улучшение показателей как анаэробной, так и аэробной кишечной микрофлоры, что подтверждалось повторным определением микробного пассажа в течение 3–4 нед. Коррекция проводилась с учетом выявления микробного пассажа. После лечения отмечалось снижение числа вышеуказанных осложнений: интоксикация наблюдалась у 46 (53,4%) детей, анемия — у 68 (79,0%), диспепсические синдромы в виде диареи — у 20 (23,3%), метеоризм — у 15 (17,4%), боль в эпигастрии — у 4 (4,6%), чувство тяжести — у 8 (9,3%), запоры — у 1 (1,1%). Разработанный комплекс мероприятий позволил уменьшить частоту и тяжесть осложнений ХТ у 86 (100%) больных.

Выводы. Профилактические мероприятия и своевременная коррекция позволяют снизить энтеральные осложнения и завершить полный курс ХТ НХЛ у детей.

Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, Е.С. Андреев¹, О.В. Малевич¹, Е.С. Ильина²,
С.П. Хомякова², В.Ю. Рощин², Ю.В. Ольшанская², Е.В. Феоктистова², Г.В. Терещенко²,
А.П. Щербаков², Ю.Н. Ликарь², А.Н. Казакова², С.Р. Варфоломеева²

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва, Российская Федерация

165

Нейробластома, ассоциированная с синдромом опсоклонус-миоклонус

Актуальность. Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) является редким паранеопластическим синдромом, ассоциированным с нейробластомой (НБ) в 50–80% случаев.

Цель исследования: изучить основные характеристики НБ, ассоциированной с ОМС, в группе пациентов, получавших лечение в двух федеральных центрах РФ.

Материалы и методы. В исследование включены 285 пациентов с диагнозом «Опухоль симпатической нервной системы» (нейробластома, ганглионейробластома, ганглионейрома) за период 01.2012–07.2015 (43 мес). У 19 (6,7%) больных НБ была ассоциирована с ОМС, в том числе у 1 больного с ганглионейромой. Диагноз ОМС устанавливался на основании интернациональных критериев. Все пациенты с НБ были стратифицированы и получали лечение согласно протоколу NB-2004.

Результаты. Распределение по полу: мальчики/девочки — 0,35/1. Медиана возраста на момент постановки диагноза ОМС и НБ 24,7 мес (разброс 14,9–54 мес). В 15 (78,9%) из 19 случаев опухоль была расположена паравerteбрально. В большинстве случаев новообразование было небольшого размера — 6,5 см³ (разброс

0,4–80,9). Цитогенетические изменения были обнаружены только у 1 больного (делеция 11q). Все пациенты, кроме одного, были стратифицированы в группу наблюдения. Сравнительный анализ пациентов с НБ с/без ОМС показал, что при НБ, ассоциированной с ОМС, преобладают лица мужского пола ($p=0,005$), более старшего возраста на момент постановки диагноза (24,7 против 11,2 мес, $p=0,02$), с более частой локализацией опухоли вне надпочечников ($p=0,0008$), более дифференцированной гистологией ($p=0,0001$), низкой амплификацией *MYCN* ($p=0,057$) и делецией 1p ($p=0,04$), благоприятной стадией ($p=0,003$) и невысокой группой риска ($p=0,003$). Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила 82,6% в группе пациентов с ОМС против 61,6% в группе без ОМС ($p=0,22$), трехлетняя общая выживаемость — 100,0% и 72,7% ($p=0,2$), соответственно.

Выводы. НБ, ассоциированная с ОМС, имеет более благоприятные биологические характеристики. КТ и/или МРТ являются наиболее информативными методами диагностики НБ при ОМС.

Для выявления НБ при ОМС необходима разработка диагностического алгоритма с учетом биологических характеристик опухоли.

Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, А.М. Сулейманова¹,
С.Р. Талыпов¹, Н.Н. Меркулов¹, Р.С. Оганесян¹, Н.Г. Ускова¹, М.В. Телешова¹,
Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹, В.Ю. Рошин¹, Д.М. Коновалов¹,
Д.С. Бурмистров², А.В. Филин², А.Ф. Матыцын³, С.В. Каплунов⁴

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского»

³ Тамбовская областная детская клиническая больница

⁴ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

Воспалительная миофибробластическая опухоль: опыт мультицентрового взаимодействия

Актуальность. Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — редкий вид опухолей, характеризующихся промежуточным биологическим поведением.

Цель исследования: анализ анатомо-биологических характеристик опухоли, объема проведенного лечения и ответа на терапию в группе пациентов с ВМО, получавших лечение в период с 01.2012 по 12.2015 г. (48 мес).

Пациенты и методы. В анализ включены данные 9 пациентов с ВМО, получавших лечение в 4 центрах РФ.

Результаты. Распределение по полу: мальчики/девочки — 0,8/1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 61,9 мес (разброс 5,9–102,5 мес). Наиболее частые симптомы первичной презентации — лихорадка (у 4; 44,4%). Локализация первичной опухоли включала легкие (4 случая, 44,4%); брюшную полость (4; 44,4%), при этом в 2 случаях выявлено инициальное поражение желудка; печень (1; 11,2%). В 2 (22,2%) случаях выявлено поражение региональных лимфатиче-

ских узлов. Иммуногистохимическое исследование тканей опухоли проводилось всем пациентам. Экспрессия протеина ALK выявлена в 4 (50%) случаях из 9. У 4 (100%) пациентов, которым проводилось цитогенетическое исследование, реаранжировок гена *ALK* не выявлено. Всем больным выполнено хирургическое вмешательство. Терапия первой линии: двое (22,2%) пациентов с микроскопически позитивными краями резекции получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (целекоксиб) в течение 6 мес; одному (11,2%) с нерезектабельной опухолью проведена полихимиотерапия, в дальнейшем с паллиативной целью — НПВС, шестерым (66,6%) — только оперативное лечение. Все пациенты живы. Медиана длительности наблюдения составила 10,5 мес (разброс 1,3–27 мес). У 2 (22,2%) больных — рецидив заболевания в сроки 5,9 и 9 мес от момента постановки диагноза.

Выводы. Полученные данные подтверждают наиболее частую локализацию ВМО в легком и брюшной полости. Хирургическое лечение является основой терапии.

Т.А. Шароев, К.Ф. Савлаев

Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Обширные резекции почек при моно- и билатеральных опухолях у детей с использованием водоструйной и плазменной хирургии

Цель исследования: повышение качества хирургических операций, снижение интра- и послеоперационных осложнений за счет применения методов водоструйной и плазменной хирургии.

Материалы и методы. За период с 2010 по 2015 г. были произведены резекции почек по поводу моно- и билатеральных опухолей у 39 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет. Преобладали боль-

ные с моно- (15 человек) и билатеральной (21) нефробластомой. Один пациент в течение 17 лет наблюдался с раком единственной почки, у 2 — доброкачественные опухоли. Из этого числа больных обширные резекции почек (удаление более двух отделов органа) выполнены 17 пациентам. В 3 случаях резекции были произведены больным с единственной почкой (контралатеральный орган был удален ранее по месту жительства). Размеры опухолей колебались от 4 до 16 см в диаметре. Наибольшая резецированная опухоль имела вес 720,0 г. У 70% больных билатеральной нефробластомой производилось несколько резекций в почке из-за множественности опухолевых узлов. Показанием для выполнения органосохраняющей операции было отсутствие прорастания опухоли в лоханку и сосуды ворот органа. Выполнение

обширных резекций почек стало возможным благодаря инновационным хирургическим технологиям — водоструйной и плазменной хирургии. Все операции выполнялись без пережатия сосудистой ножки почки, без тепловой ишемии. У всех пациентов гистологический анализ операционного материала подтвердил отсутствие опухолевых клеток в крае резекции.

Результаты. У всех прооперированных больных не зарегистрировано локальных рецидивов болезни в зоне резекций.

Выводы. Применение инновационных хирургических технологий (водоструйной и плазменной хирургии) является высокоэффективным методом в детской онкохирургии, повышающим качество жизни больных и минимизирующим операционные осложнения.

Визит представителей РОДО в Республику Ингушетию

29 – 31 мая 2016 г. состоялась рабочая поездка Президента общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов» (РОДО), заместителя директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главного внештатного детского специалиста онколога Минздрава России, академика РАН, профессора В.Г. Полякова и исполнительного директора РОДО канд. мед. наук М.Ю. Рыкова в Республику Ингушетию (РИ).



Рис. 1. Слева направо: М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков, М.Я. Арапханова, З.А. Лянова

В ходе визита состоялись встречи с Первым заместителем Председателя Правительства РИ — Министром здравоохранения РИ **М.Я. Арапхановой**, заместителем Министра здравоохранения РИ **З.А. Ляновой** (рис. 1), главным врачом и заместителем главного врача ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава РИ **Т.А. Ведзижев** и **И.М. Хабриев** (рис. 2), сотрудниками отделения онкологии Республиканской клинической больницы (рис. 3).



Рис. 2. Слева направо: М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков, Т.А. Ведзижев

В ГБУ «Республиканская детская поликлиника» представители РОДО провели осмотр и проконсультировали порядка 20 детей с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, некоторые из них были приглашены для дальнейшего обследования и лечения в НИИ ДОГ. Помимо этого, были подробно проанализированы медицинские карты и истории болезней пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение в медицинских учреждениях РИ.

В ходе совещания с участием М.Я. Арапхановой, З.А. Ляновой и врачей было подчеркнуто, что отсутствие в регионе квалифицированных, опытных детских онкологов требует оптимальной маршрутизации пациентов для лечения в условиях федеральных научно-исследовательских институтов, расположенных в Москве. Вместе с тем была достигнута договоренность о дальнейшем сотрудничестве, организации выездного обучающего цикла врачами НИИ ДОГ и сотрудниками кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России с целью повышения как квалификации специалистов, занимающихся лечением детей с



Рис. 3. Представители РОДО и сотрудники отделения онкологии Республиканской клинической больницы

онкологическими заболеваниями, так и онкологической настороженности у педиатров.

РОДО выражает искреннюю благодарность и признательность заместителю Председателя Комитета по обороне и безопасности Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации **Мухарбеку Ильясовичу Дидигову** за помощь в организации данного визита.

Исполнительный директор РОДО,
канд. мед. наук М.Ю. Рыков

Детям сложно терпеть боль.

Особенно
детям с онкологическими
заболеваниями.



Отправьте SMS **Вера 100** *
на номер **9333**

Помогите маленьким подопечным
фонда «Вера»



фонд помощи
хосписам

Вера

* сумма пожертвования 100 рублей спишется с вашего мобильного номера

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

