



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 / №3





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 2009-2016 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».



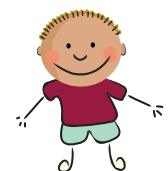
Объем благотворительной помощи, оказанной РОНЦ, составил более 35 миллионов рублей.

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



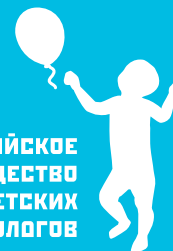
Сайт фонда: <http://www.omk-uchastie.ru>

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!**





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.
Моисеев 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.



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 сайтах:

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.

Oncopediatria

ISSN 2311-9977



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 PIN № 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 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- М.Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, И.А. Турабов, В.Г. Поляков
173 ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова
182 ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ОПУХОЛЕЙ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У 115 ПАЦИЕНТОВ ЗА 15-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ
- Б.И. Круглый, Е.Д. Никольская, Е.С. Северин, Г.Г. Барсегян, Н.Г. Яббаров, О.Г. Терещенко, О.А. Жунина, В.А. Зенин, А.И. Тюляев
188 СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА БЕЛКОВО-ВЕКТОРНОЙ ДОСТАВКИ АКТИНОМИЦИНОВОГО РЯДА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ МОДЕЛЯХ У МЫШЕЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Т.С. Бельшева, М.Д. Алиев
200 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАПИЛЛЯРНЫХ АНГИОДИСПЛАЗИЙ У ДЕТЕЙ
- В.М. Козлова, Т.Т. Валиев, Т.П. Казубская, Я.В. Ковалёва, Е.Н. Лукьянова, В.В. Стрельников, Н.И. Поспехова, С.Н. Михайлова, Г.Е. Заева, Л.Н. Любченко
207 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ СИНДРОМА ЛИ-ФРАУМЕНИ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
- Р.С. Исмаил-заде, Д.В. Кочубинский, Л.П. Халафова, Г.А. Алескерова, Н.А. Ахадова, Ш.Ш. Османов
214 ПАНКРЕАТОБЛАСТОМА У ДЕТЕЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков
222 КАТЕТЕРАССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА В ОНКОПЕДИАТРИИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
- Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Е.С. Ильина, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь, Е.С. Андреев, О.Б. Малевич, С.П. Хомякова, А.П. Щербаков, В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, М.А. Островская, С.Р. Варфоломеева
228 ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 240 IX СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ**
- 241 4-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО СОСУДИСТОМУ ДОСТУПУ**
- 243 ВИЗИТ В РЕСПУБЛИКУ ЧУВАШИЯ**
- 244 ВИЗИТ Г.А. ЗЮГАНОВА В НИИ ДОГ**

ONCOPEDIATRIA / 2016 / volume 3 / № 3

CONTENTS

EDITOR'S NOTE

- M.Yu. Rykov, E.N. Baibarina, O.V. Chumakova, I.A. Turabov, V.G. Polyakov
173 ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN THE ARKHANGELSK REGION

ORIGINAL ARTICLES

- L. Kisialeu, O. Aleinikova
182 EWING'S SARCOMA FAMILY TUMORS IN THE REPUBLIC OF BELARUS: FIFTEEN-YEAR SURVIVAL RATE IN 115 PEDIATRIC PATIENTS WITH LOCALIZED DISEASE
 B.I. Kruglyi, E.D. Nikolskaya, E.S. Severin, G.G. Barseganyan, N.G. Yabbarov, O.G. Tereshchenko, O.A. Zhunina, V.A. Zenin, A.I. Tyulyaev
188 THE COMPARATIVE STUDY OF ANTITUMOR ACTIVITY AND SAFETY OF THE NOVEL PROTEIN-TARGETED ACTINOMYCIN DRUGS DELIVERY IN EXPERIMENTAL TUMOR MODELS OF MICE

CLINICAL CASE

- T.S. Belysheva, M.D. Aliev
200 THE EFFECTIVENESS OF PORT WINE STAIN LASER TREATMENT IN CHILDREN
 V.M. Kozlova, T.T. Valiev, T.P. Kazubskaya, Ya.V. Kovaleva, E.N. Lukyanova, V.V. Strelnikov, N.I. Pospekhova, S.N. Mikhailova, G.E. Zaeva, L.N. Lyubchenko
207 LI-FRAUMENI SYNDROME: CLINICAL CASES IN PEDIATRIC ONCOLOGY PRACTICE
 R. Ismail-zade, D. Kotchubinsky, L. Khalafova, G. Aleskerova, N. Akhadova, Sh. Osmanov
214 PANCREATOBLASTOMA IN CHILDREN

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov
223 CATHETER-RELATED BLOODSTREAM INFECTIONS IN PEDIATRIC ONCOLOGY: PREVENTION AND TREATMENT
 D.Y. Kachanov, T.V. Shamanskaya, E.S. Il'ina, G.V. Tereschenko, Y.N. Likar, E.S. Andreev, O.B. Malevich, S.P. Homyakova, A.P. Shcherbakov, V.Y. Roschin, D.M. Kononov, Y.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova, M.A. Ostrovskaya, S.R. Varfolomeeva
228 SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM TUMORS IN CHILDREN WITH OPSOCLONUS-MYOCLONUS SYNDROME

FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS

- 240 IX CONGRESS OF THE ONCOLOGISTS AND RADIOLOGISTS OF CIS AND EURASIA**
241 THE 4TH WORLD CONGRESS ON VASCULAR ACCESS
243 VISIT TO CHUVASHIA REPUBLIC
244 G.A. ZYUGANOV'S VISIT TO RESEARCH INSTITUTE AT N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

DOI: 10.15690/ONCO.V3I3.1595

М.Ю. Рыков^{1, 2, 3}, Е.Н. Байбарина⁴, О.В. Чумакова⁴, И.А. Турабов⁵, В.Г. Поляков^{1, 6}¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁵ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация⁶ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Архангельской области

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей хотя и не являются распространенными, вносят существенный вклад в детскую смертность. **Материалы и методы.** Были проведены оценка соответствия оснащения и штата онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница» (АОДКБ) Приложениям №№ 5 и 6 к Приказу Минздрава России № 560н от 31 октября 2012 г. (в ред. от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» и анализ историй болезней пациентов с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), получавших лечение в 2011–2015 гг. **Результаты.** В 2011–2015 гг. специализированная и симптоматическая помощь была оказана 49 пациентам: 23 (46,9%) девочкам и 26 (53,1%) мальчикам, средний возраст 5,9 года (1 мес – 17 лет) с солидными злокачественными новообразованиями (за исключением опухолей головного мозга), из них с нейробластомами было 11 (22,4%) пациентов, с нефробластомами — 10 (20,4%), с опухолями печени — 6 (12,2%), с раком щитовидной железы — 5 (10,2%), с остеосаркомами — 3 (6,1%), с рабдомиосаркомами (РМС) — 3 (6,1%), с саркомами Юинга — 2 (4%), с РМС органной принадлежности — 2 (4%), с ретинобластомами — 2 (4%), с синовиальной саркомой — 1 (2%), с фибросаркомой — 1 (2%), с ювенильной гранулематозной опухолью — 1 (2%), с примитивной нейроэктодермальной опухолью средостения — 1 (2%), с раком яичка — 1 (2%). Пациентов с I стадией заболевания было 7 (14,3%), со II — 22 (44,9%), с III — 5 (10,2%), с IV — 14 (28,6%), с неустановленной стадией опухолевого процесса — 1 (2%). В настоящее время живы 40 (81,6%) пациентов, из них 4 (10%) продолжают лечение и 36 (90%) достигли ремиссии. От прогрессирования основного заболевания умерли 9 (18,4%) пациентов. **Заключение.** В Архангельской области имеются все возможности для оказания специализированной медицинской помощи детям с большинством злокачественных новообразований. При этом на базе специализированного отделения вполне оправдано проведение химиотерапевтического и хирургического этапов, за исключением сложных, органосохраняющих операций, таких как, например, при костных саркомах, поскольку для этого требуются специалисты со значительным опытом в детской онкологии.

Ключевые слова: детская онкология, организация здравоохранения, эпидемиология злокачественных новообразований, качество медицинской помощи.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Турабов И.А., Поляков В.Г. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Архангельской области. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 173–181. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1595)

173

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) в РФ в возрастной группе 0–14 лет составляет 15,9 на 100 тыс., 0–17 лет — 12,5; смертность — 4,92 и 4,0 соответственно. При этом ЗНО у детей хотя и не являются распространенными, имеют тенденцию к росту, что объясняется совершенствованием методов диагностики и,

как следствие, выявляемости заболеваний данной группы. Так, заболеваемость в возрастной группе 0–14 лет в 1989 г. составляла лишь 9,8, в возрастной группе 0–17 лет — 8,8 [1].

Архангельская область (АО), входящая в состав Северо-Западного федерального округа, на протяжении 3 тыс. км омывается водами Белого, Баренцева и Карского морей, на западе граничит с

Республикой Карелия, на востоке — с Республикой Коми и Тюменской областью [2].

Численность детского населения АО в возрасте 0–17 лет составляет 225 971 чел¹. Общее число состоящих на учете пациентов с онкологическими заболеваниями — 142. Показатели заболеваемости (выявляемости), имеющие в последние годы тенденцию к росту, а также смертности детей от ЗНО в АО представлены в табл. 1 [3].

Онкологическое отделение химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная дет-

ская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (АОДКБ) является единственным специализированным отделением, оказывающим медицинскую помощь детям со ЗНО в АО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами данной работы был выполнен анализ историй болезней детей с солидными опухолями (за исключением опухолей головного мозга), которые в 2011–2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в онкологическом отделении химиотерапии опухолей АОДКБ, а также проведена оценка оснащенности отделения медицинским оборудованием и укомплек-

¹ Данные из оперативного отчета Министерства здравоохранения АО за 2015 г.

M.Yu. Rykov^{1, 2, 3}, E.N. Baibarina⁴, O.V. Chumakova⁴, I.A. Turabov⁵, V.G. Polyakov^{1, 6}

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 Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁶ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Organization of Medical Care for Children with Cancer in the Arkhangelsk Region

Introduction: Malignant tumors (MT) in children are not common but contribute significantly to infant mortality. **Materials and methods:** We evaluate the available equipment and the competence of the staff of the Oncology Department of cancer chemotherapy at the SBPHF AR "Arkhangelsk Regional Children's Hospital" (ARCH) 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 from 2011 to 2015 was also performed. **Results:** During the period from 2011 to 2015 specialized and symptomatic treatment was provided to 49 patients (23 (46.9%) girls and 26 (53.1%) boys, mean age, 5.9 years; range 1 month — 17 years) with solid malignant tumors (excluding brain tumors). Out of 49 patients, eleven (22.4%) had neuroblastomas, ten (20.4%) — nephroblastomas, six (12.2%) — liver tumors, five (10.2 %) — thyroid cancer, three (6.1%) — osteosarcomas, three (6.1%) — rhabdomyosarcoma (RMS), two (4%) — Ewing's sarcoma, two (4%) — organ RMC, two (4%) — retinoblastomas, one (2%) — synovial sarcoma, one (2%) — fibrosarcoma, one (2%) — juvenile granulosa cell tumor, one (2%) — primitive neuroectodermal tumor, one (2%) — testicular cancer. Seven (14.3%) patients presented with stage I disease, twenty-two (44.9%) — with stage II, five (10.2%) — with stage III, fourteen (28.6%) — with stage IV, and one (2%) patient with unidentified tumor stage. Currently, forty (81.6%) patients from the analyzed group are alive: four (10%) continued treatment and thirty-six (90%) achieved remission. Nine (18.4%) patients died from the progression of the underlying disease. **Conclusion:** Medical facilities of the Arkhangelsk Region have the opportunities to provide specialized medical care for children with the majority of malignant tumors. The specialized department can provide chemotherapy and surgery, excluding complex organ preservation surgery (in patients with bone sarcomas) as it requires professionals with extensive experience.

Key words: pediatric oncology, health organization, epidemiology of malignant tumors, quality of medical care.

(**For citation:** Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, Turabov I.A., Polyakov VG. Organization of Medical Care for Children with Cancer in the Arkhangelsk Region. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 173—181. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1595)

Таблица 1. Заболеваемость и смертность детского населения от ЗНО в Архангельской области в 2011–2015 гг.

Годы	Заболеваемость ЗНО*		Смертность от ЗНО*	
	Возраст, лет			
	0–14	0–17	0–14	0–17
2015	15,34	15,39	1,5	2,2
2014	15,27	16,51	1,97	2,96
2013	12,49	12,39	2,5	2,14
2012	13,68	13,79	4,05	3,88
2011	13,37	12,6	4,11	3,91

Примечание. * — на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста. ЗНО — злокачественные новообразования.

тованности штата медицинским персоналом в соответствии с рекомендациями Приложений № 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 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”» [4].

Таблица 2. Оснащение онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» медицинским оборудованием

Оснащение	В наличии	Рекомендации Приложения № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Количество коек	18	-	-
Количество функциональных кроватей для детей грудного возраста	0	6	Не соответствует
Количество кроватей с подогревом или матрасов для обогрева	0	9	Не соответствует
Количество противопролежневых матрасов	1	18	Не соответствует
Количество пеленальных столов	0	1 на 5 коек	Не соответствует
Количество прикроватных столиков	18	18	Соответствует
Количество прикроватных тумб	3	18	Не соответствует
Количество кресел-каталок	4	По требованию	Соответствует
Количество каталок для перевозки больных с подъемным механизмом и съёмными носилками	2	По требованию	Соответствует
Количество массажных кушеток	0	По требованию	Соответствует
Количество сейфов для хранения сильнодействующих лекарственных препаратов	2	2	Соответствует
Количество передвижных аппаратов для ультразвуковых исследований с датчиком	0	1	Не соответствует
Количество вакуумных электроотсосов	3	1 на 5 коек	Соответствует
Количество аппаратов искусственной вентиляции легких	0	2	Не соответствует

Истории болезней пациентов анализировались в соответствии с разработанной авторами данной статьи анкетой [5].

Соответствие проведенного пациентам лечения федеральным клиническим рекомендациям (ФКР) оценивалось по следующим критериям: полнота диагностических исследований, применение рекомендованных ФКР химиотерапевтических препаратов в рекомендованных дозировках, выполнение хирургического этапа лечения в необходимом объеме, соблюдение сроков и последовательности этапов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Онкологическое отделение химиотерапии опухолей располагает 18 койками. По ряду показателей оснащение отделения медицинским оборудованием не соответствует рекомендациям Приложения № 6 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. Из 40 анализируемых позиций медицинского оборудования, необходимого для функционирования отделения, в полной мере соответствует Приложению № 6 19 (47,5%), 14 (35%) позиций отсутствуют полностью и 7 (17,5%) имеются в недостаточном количестве (табл. 2).

В отделении в настоящее время работают заведующий — врач детский онколог и два врача — детский онколог и педиатр. Помимо этого, в отделении работают старшая медицинская сестра,

Таблица 2. Оснащение онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» медицинским оборудованием (Окончание)

Оснащение	В наличии	Рекомендации Приложения № 6	Соответствие рекомендациям Приложения № 6
Количество мешков Амбу	2	2	Соответствует
Количество переносных наборов для реанимации	0	1	Не соответствует
Количество мобильных реанимационных тележек	0	1	Не соответствует
Количество бестеневых ламп в перевязочных	0	1	Не соответствует
Количество инфузоматов	18	18	Соответствует
Количество перфузоров	9	6	Соответствует
Количество медицинских штативов	18	18	Соответствует
Количество передвижных гепафильтров	0	1 на палату	Не соответствует
Количество передвижных рентгеновских аппаратов	0 (1 в отделении лучевой диагностики)	1	Не соответствует
Количество тромбомиксеров	0	1	Не соответствует
Количество бактерицидных облучателей воздуха	21	По требованию	Соответствует
Количество ламинарных шкафов	1	2	Не соответствует
Количество ингаляторов	5	1 на 6 коек	Соответствует
Количество наборов для отоларингологического обследования	0	1	Не соответствует
Количество наборов для офтальмоскопического обследования	0	1	Не соответствует
Количество негатоскопов	2	1	Соответствует
Количество кислородных подводок к кроватям	18	18	Соответствует
Количество инструментальных столов	0	3	Не соответствует
Количество электронных весов для детей до 1 года	1	2	Не соответствует
Количество весов	1	2	Не соответствует
Количество ростометров	1	2	Не соответствует
Количество стетофонендоскопов	4	1 на 1 врача	Соответствует
Количество тонометров для измерения артериального давления, в том числе с манжетой для детей до 1 года	2	1 на 1 врача	Не соответствует
Количество дозаторов для жидкого мыла	22	По требованию	Соответствует
Количество термометров	20	18	Соответствует
Количество емкостей для сбора бытовых и медицинских отходов	5	По требованию	Соответствует
Количество емкостей для дезинфекции инструментария и расходных материалов	8	По требованию	Соответствует

Таблица 3. Штатное расписание онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»

Штатная единица	В штате	Рекомендации Приложения № 5	Соответствие рекомендациям Приложения № 5
Заведующий отделением	1	1	Соответствует
Врач детский онколог	2	1 на 6 коек	Не соответствует
Врач-педиатр	1	Не предусмотрен	-
Врач-психотерапевт	0	0,5 на 18 коек	Не соответствует
Врач по лечебной физкультуре	1 (не входит в штат отделения)	0,5 на 18 коек	Соответствует
Старшая медицинская сестра	1	1	Соответствует
Медицинская сестра палатная	9	4,75 на 6 коек	Не соответствует
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	3	4,75 на 6 коек	Не соответствует
Медицинская сестра перевязочной	0	1	Не соответствует
Сестра-хозяйка	1	1	Соответствует
Санитарка буфетной	2	2	Соответствует
Санитарка-ваннщица	0	1	Не соответствует
Воспитатель	2	0,5	Соответствует
Санитарка	2	4	Не соответствует
Врач-трансфузиолог	1 (не входит в штат отделения)	1 на 6 коек	Соответствует

девять палатных медицинских сестер, одна процедурная сестра, три младших медицинских сестры по уходу за больными, одна сестра-хозяйка, две санитарки буфетной, две санитарки, два воспитателя и одна уборщица служебных помещений. Подробнее штатное расписание и его соответствие Приложению № 5 Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. представлено в табл. 3.

Немаловажно, что на базе АОДКБ расположена кафедра детской хирургии ГБОУ ВПО «СГМУ» Минздрава России, заведующий которой — врач детский онколог — является куратором отделения.

В ходе анализа историй болезней было установлено, что в 2011–2015 гг. в отделении специализированная и симптоматическая помощь была оказана 49 пациентам с солидными злокачественными новообразованиями (за исключением опухолей головного мозга), из них с нейробластомами было 11 (22,4%) пациентов, с нефробластомами — 10 (20,4%), с опухолями печени — 6 (12,2%), с раком щитовидной железы — 5 (10,2%), с остеосаркомами — 3 (6,1%), с рабдомиосаркомами (РМС) — 3 (6,1%), с саркомами Юинга — 2 (4%), с

РМС органной принадлежности — 2 (4%), с ретинобластомами — 2 (4%), с синовиальной саркомой — 1 (2%), с фибросаркомой — 1 (2%), с ювенильной гранулематозной опухолью — 1 (2%), с примитивной нейроэктодермальной опухолью (primitive neuroectodermal tumor, PNET) средостения — 1 (2%), с раком яичка — 1 (2%).

В 2011 г. получали лечение 9 (18,5%) пациентов, в 2012 — 6 (12,2%), в 2013 — 11 (22,4%), в 2014 — 11 (22,4%), в 2015 — 12 (24,5%).

В анализируемой группе детей было 23 (46,9%) девочки и 26 (53,1%) мальчиков, средний возраст составил 5,9 года (1 мес – 17 лет).

Пациентов с I стадией заболевания было 7 (14,3%), со II — 22 (44,9%), с III — 5 (10,2%), с IV — 14 (28,6%), с неустановленной стадией опухолевого процесса² — 1 (2%).

В 2011–2015 гг. общее количество госпитализаций пациентов анализируемой группы составило

² Это объясняется тем, что родители пациента приняли решение о лечении в одной из клиник Германии после подтверждения диагноза злокачественного новообразования и были из наблюдения. Соответственно, необходимый комплекс обследования для установления стадии заболевания не был проведен.

439, общее количество койко-дней (к/д) — 6746, средняя продолжительность госпитализации — 15,4 к/д.

Все пациенты получали лечение за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования, при этом из Архангельска было 16 (32,7%) пациентов, из Северодвинска — 9 (18,4%), из Устьянского муниципального района Архангельской области — 4 (8,2%), из Приморского — 4 (8,2%), из Плесецкого — 3 (6,2%), из Котласского — 2 (4,1%), из Пинежского — 2 (4,1%), из Новодвинска — 2 (4,1%), из Ленского — 1 (2%), из Няндомского — 1 (2%), из Красноборского — 1 (2%), из Вельского — 1 (2%), из Мезенского — 1 (2%), из Ненецкого автономного округа — 1 (2%), из Ростова-на-Дону — 1 (2%).

Проведенный анализ показал, что из 49 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение в 2011–2015 гг., на момент установления диагноза 47 (95,9%) проживали на территории Архангельской области, 2 (4,1%) — в других субъектах Российской Федерации. При этом из 47 пациентов, проживавших на территории Архангельской области, наибольшее количество было из Архангельска — 16 (34%) и Северодвинска — 9 (19,2%). Остальные 22 (46,8%) пациента проживали на территории 11 городских округов и муниципальных районов. Таким образом, дети с онкологическими заболеваниями проживали на территориях 13 (50%) из 26 муниципальных образований Архангельской области.

Пациентов с саркомами костей и мягких тканей было 11, из них 3 (27,3%) с остеосаркомами, 2 (18,2%) с саркомами Юинга, 3 (27,3%) с РМС, 1 (9%) с фибросаркомой, 1 (9%) с ювенильной гранулематозной опухолью, 1 (9%) с PNET средостения. Таким образом, пациентов с костными саркомами было 5 (45,5%), с мягкотканными — 6 (54,5%).

Из 10 пациентов с нефробластомами 6 (60%) имели правостороннюю локализацию опухолевого процесса, 4 (40%) — левостороннюю.

Из 5 пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы у 4 (80%) был выявлен папиллярный рак, у 1 (20%) — медуллярный рак.

Из 2 пациентов с РМС органной принадлежности был один пациент с эмбриональной РМС печени и один пациент с РМС мочевого пузыря.

Из 6 пациентов с опухолями печени 4 (66,7%) было с гепатобластомами и 2 (33,3%) с гепатоцеллюлярным раком печени.

Наиболее часто заболевания манифестировали болевым синдромом (у 42; 85,7%); также отмечались температурные реакции в виде субфебрилитета (у 26; 53%) и потеря веса (у 17; 34,7%).

Все пациенты при появлении первых признаков заболевания обратились к участковым педиатрам по месту жительства, после чего были направлены в специализированное отделение АОДКБ. Во время профилактических медицинских осмотров

злокачественное новообразование не было заподозрено ни у одного пациента.

Среднее время от момента появления первых симптомов заболевания до момента обращения составило 3 дня (мин. — 1 день, макс. — 7 дней), до верификации диагноза и начала специализированного лечения — 8 дней (мин. — 5 дней, макс. — 11 дней³). Такие сроки объясняются временем, затрачиваемым на гистологическую верификацию диагноза и укладываются в допустимые нормы, а также характерны для большинства федеральных лечебных учреждений.

Все пациенты получали обследование в полном объеме на базе АОДКБ, за исключением магнитно-резонансной томографии (МРТ), гистологических и иммуногистохимических исследований, а также лучевой терапии, которые выполнялись на базе ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД). Во всех случаях для подтверждения гистологических заключений биопсийный материал направлялся для повторных исследований в патологоанатомические отделения федеральных учреждений.

Иммунофенотипирование опухолей проводилось только в лабораториях федеральных учреждений, поскольку в лечебных учреждениях Архангельской области возможности для проведения таких исследований отсутствуют. В случаях расхождения в гистологических диагнозах препараты направлялись на пересмотр в лаборатории клиник Швеции.

Первичная госпитализация детей с подозрением на онкологическую патологию осуществлялась на койки инфекционного отделения, соматического отделения № 2, хирургического отделения или ортопедотравматологического. После проведения необходимых обследований и верификации диагноза пациенты переводились для дальнейшего лечения в профильное онкологическое отделение химиотерапии опухолей.

Имплантируемые венозные порт-системы использовались при лечении 14 (28,6%) пациентов с онкологическими заболеваниями. У 35 (71,4%) пациентов в качестве систем венозного доступа применяли периферические и подключичные катетеры. При использовании периферических катетеров для струйного введения химиотерапевтических препаратов у 4 пациентов были отмечены случаи экстравазации, которые привели к развитию химических ожогов мягких тканей верхних конечностей.

Химиотерапевтическое лечение в условиях отделения получили 43 (87,8%) пациента, симптоматическое лечение (коррекция показателей крови, терапия фебрильной нейтропении) — 36 (73,5%); паллиативная помощь была оказана 4 (8,2%) пациентам.

³ Наиболее продолжительными (свыше 1 нед) являются гистологические методы диагностики при подозрении на опухолевое поражение костной ткани, поскольку требуется ее декальцификация.

Хирургический этап лечения 37 (75,5%) пациентам был выполнен на базе АОДКБ, 12 (24,5%) — на базе федеральных научно-исследовательских институтов.

Лучевая терапия была проведена 9 пациентам на базе ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический онкологический диспансер».

ФКР по лечению соответствующих нозологий были выполнены всем пациентам в полном объеме. Случаев избыточного лечения (полипрагмазии) не отмечено.

В настоящее время из анализируемой группы живы 40 (81,6%) пациентов, из них 4 (10%) продолжают лечение и 36 (90%) достигли ремиссии. От прогрессирования основного заболевания умерли 9 (18,4%) человек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» определены основные принципы — государственные гарантии и ответственность органов власти, местного самоуправления, социальная защищенность граждан при утрате здоровья, доступность и 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 [6]. При этом повышение КМП — одно из приоритетных направлений развития здравоохранения [7].

Также в законе определена приоритетность охраны здоровья детей — одно из важнейших и необходимых направлений деятельности государства. При этом основные механизмы реализации КМП — организация медицинской помощи детям с максимальной приближенностью к месту жительства или обучения, наличие необходимого числа квалифицированных медицинских работников, а также соблюдение порядка оказания и стандартов медицинской помощи, предоставляемой в необходимом объеме.

А.Л. Линденбратен с соавт. справедливо разделяют понятия КМП и качества организации медицинской помощи (КОМП), объединяя их в «качество медицинского обслуживания населения» [8]. Это вполне оправдано, поскольку имеются отличия в трактовании КМП различными субъектами ее оказания — пациентами, врачами, организаторами здравоохранения, что впервые отметил в своих работах А. Donabedian, предлагая три подхода к оценке КМП — структурный (организационно-техническое качество ресурсов — материально-технической базы, оснащения и т.д.), процессуальный (точность диагностики, адекватность тактики лечения, соблюдение стандартов) и результативный (степень приближения к максимально возможному результату лечения) [9].

Обобщая изложенное, можно утверждать, что КМП объединяет два основных критерия — адекватность тактики лечения и ее максимальное соответствие принятым стандартам. Прочие характеристики — доступность, экономическая эффективность, преемственность, своевременность — отражают КОМП, однако также влияют на субъективную оценку пациентом, его удовлетворенность оказанной медицинской помощью [8].

В свете вышеизложенного справедливо утверждать, что в анализируемом регионе на достаточно высоком уровне находятся как КМП, так и КОМП. Это подтверждается не только выполнением ФКР по лечению пациентов с ЗНО, но и их эффективной маршрутизацией, возможностью проведения большинства этапов диагностики и лечения в непосредственной близости от места проживания.

Поскольку у 39% пациентов заболевания были выявлены на III–IV ст., необходимо усилить контроль за профилактическими медицинскими осмотрами детского населения, одновременно повысив онкологическую настороженность участковых педиатров.

Пациенты с некоторыми патологиями, например костными саркомами, обоснованно направлялись на хирургический этап лечения в федеральные центры, поскольку ограниченное ежегодное число первичных пациентов с данными нозологическими формами делает нецелесообразным оснащение отделения необходимым оборудованием.

Вместе с тем целесообразно ввести в отделение дневного пребывания АОДКБ 0,5 ставки врача детского онколога, поскольку в ряде случаев (удовлетворительное состояние пациентов, близость места проживания от больницы) оправдано проведение как первичного, так и планового обследования пациентов с онкологическими заболеваниями в амбулаторных условиях. Это позволит снизить нагрузку с непрофильных отделений.

Можно отметить некоторые сложности при проведении лучевой терапии пациентам с онкологическими заболеваниями, поскольку данный этап лечения проводится на базе АКОД, в котором отсутствуют специалисты педиатрической направленности, как и необходимые сертификаты для оказания медицинской помощи детям. Другим аспектом является необходимость проведения лучевой терапии и некоторых видов диагностических исследований (КТ, МРТ) с применением общей анестезии, что требует привлечения выездных бригад анестезиологов-реаниматологов, каковых в регионе недостаточное количество.

Учитывая, что в отделении имеются квалифицированные специалисты и оборудование, целесообразно в качестве систем длительного венозного доступа использовать имплантируемые венозные порт-системы у всех пациентов с онкологическими заболеваниями, предполага-

емая продолжительность лечения которых превышает 6 мес. Это не только повысит качество жизни пациентов, но и будет способствовать снижению затрат на лечение [10]. При предполагаемой продолжительности лечения (жизни) менее 6 мес можно рекомендовать использование центральных катетеров, вводимых через периферическую вену, установка которых безопасна и не требует применения специального оборудования, а эксплуатация сопровождается минимальным процентом осложнений [11].

В настоящее время паллиативную помощь пациенты с онкологическими заболеваниями получают на базе онкологического отделения химиотерапии опухолей. Хотя это не нарушает протоколов лечения пациентов, получающих специализированную помощь, но несет дополнительную нагрузку на медицинский персонал. Отделение паллиативной помощи детскому населению в Архангельской области отсутствует, однако в 2016 г. планируется создание такого отделения на 5 коек на базе АОДКБ.

Имеющиеся расхождения в оснащенности отделения оборудованием и штатом с рекомендациями Приложений №№ 5 и 6 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. не сказывается на КМП пациентам с онкологическими заболеваниями и свидетельствует об избыточности данных Приложений и целесообразности их пересмотра.

ВЫВОДЫ

Учитывая вышеизложенное, можем утверждать, что в настоящее время в Архангельской области имеются возможности для оказания специализированной медицинской помощи детям с большинством злокачественных новообразований.

Вполне оправданным является проведение в условиях анализируемого отделения химиотерапевтического и хирургического этапов лечения в соответствии с принятыми ФКР. Учитывая ограниченное ежегодное количество первичных пациентов с солидными онкологическими заболеваниями в анализируемой области, в том числе с костными саркомами, не представляется целесообразным проведение в областной больнице органосохраняющих операций при данных патологиях, поскольку для этого требуются специалисты со значительным опытом работы в детской онкологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы данной статьи выражают искреннюю благодарность и признательность заведующему онкологическим отделением химиотерапии опухолей АОДКБ В.А. Митрофанову за помощь в написании данной статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции. *Российский онкологический журнал*. 2015;20(2):43–47.
2. Бузинов Р.В., Кику П.Ф., Унгурияну Т.Н., Ярыгина М.В., Губков А.Б. От Поморья до Приморья: социально-гигиенические и экологические проблемы здоровья населения: монография. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2016. — 397 с.
3. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Кустышев И.Г., Денщиков Б.В. Онкологическая заболеваемость детей европейского Севера России (распространенность, структура). *Экология человека*. 1999;2:61–64.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.09.2013 г. № 608н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология”». Доступно: <http://base.garant.ru/70346920>
5. 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.
6. 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). Доступно: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_121895
7. 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.
8. Линденбратен А.Л., Улумбекова Г.Э. Стандартизация и управление качеством медицинской помощи. В кн.: Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / Под ред. В.И. Стародубова, О.П. Щепина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 451–467.
9. 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.

10. 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.
11. 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.

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

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Министерства здравоохранения Архангельской области

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

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.V3I3.1596

Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова

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

Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения

Актуальность. Опухоли семейства саркомы Юинга (СЮ) могут возникать в костях и мягких тканях, представлены фенотипом низкодифференцированных мелких округлых голубых клеток и характеризуются наличием идентичных генетических поломок, связанных с 22-й хромосомой. **Целью** исследования была оценка долгосрочных показателей выживаемости локализованных (неметастатических) форм СЮ и анализ характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания. **Пациенты и методы.** В анализ включены 115 пациентов с СЮ, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1999 по 2014 г. **Результаты.** 15-летняя бессобытийная и общая выживаемость для пациентов с локализованными формами СЮ составила 62,5 и 67,0% соответственно. Не было выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы, размер и локализация опухоли и др.), позволяющих прогнозировать исход заболевания перед началом терапии. **Заключение.** Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с неметастатическими опухолями СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Новые маркеры необходимы для стратификации на группы благоприятного и неблагоприятного клинического исхода на этапе постановки диагноза.

Ключевые слова: опухоль семейства саркомы Юинга, лечение, выживаемость.

(Для цитирования: Киселёв Л.П., Алейникова О.В. Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 182–187. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1596)

182

L. Kisialeu, O. Aleinikova

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

Ewing's Sarcoma Family Tumors in the Republic of Belarus: Fifteen-year Survival Rate in 115 Pediatric Patients with Localized Disease

Introduction. Ewing sarcoma family tumors (ESFT) occur in bone and within soft tissues. ESFT is a type of the “small round blue cell” tumor group which is poorly differentiated. The **Aim** of the study was to evaluate the long-term survival rate and to assess clinical characteristics of patients with favorable and unfavorable outcomes. **Patients and Methods.** The study enrolled 115 patients with localized ESFT who were registered in the Belarus Republic pediatric cancer sub-registry. Survival rate was estimated via the Kaplan-Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models. **Results.** Fifteen-year overall and event-free survival were 67.0 and 62.5% respectively. Common clinical prognostic factors (age, sex, tumors volume, response to treatment and other) did not differ between patients with favorable and unfavorable outcomes. **Conclusions.** Treatment results for patients with localized ESFT from the Republic of Belarus comply with generally accepted standards. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of patients resistant to conventional treatment.

Key words: Ewing sarcoma family tumors, children, treatment, survival rate.

(For citation: Kisialeu L., Aleinikova O. Ewing's Sarcoma Family Tumors in the Republic of Belarus: Fifteen-year Survival Rate in 115 Pediatric Patients with Localized Disease. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 182–187. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1596)

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к использованию канцер-регистров в методологической оценке злокачественных заболеваний дают новые возможности для системного анализа онкопатологии в целом и новообразований скелета в частности [1–3]. Впервые описанная Джеймсом Юингом в 1921 г. как эндотелиома кости саркома Юинга (СЮ) представлена фенотипом низкодифференцированных мелких округлых голубых клеток [4]. У детей и подростков заболевание обнаруживается в основном в костях, однако для взрослых пациентов на первое место выходят мягкотканые локализации [5]. Исторически отдельно выделялись опухоль Аскина, примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО), СЮ мягких тканей, однако на основании общих генетических поломок Всемирная организация здравоохранения рассматривает все эти нозологии как опухоли семейства саркомы Юинга, или СЮ [6]. Известно, что только хирургический и/или лучевой методы позволяли лечить не более 10–15% пациентов с локализованными (неметастатическими) формами болезни [6]. В остальных случаях возникал системный рецидив заболевания. В настоящее время лечебные и диагностические опции для пациентов с ПНЭО исследуются посредством мультицентровых протоколов, предусматривающих комплексную или многокомпонентную терапию [7, 8]. Применение системной химиотерапии позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения: до 60–65% для случаев без метастатического распространения. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов для пациентов с наличием метастазов на момент постановки диагноза: показатели выживаемости для них не превышают 20–25% на протяжении последних десятилетий, несмотря на использование высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов и агрессивных локальных подходов. Таким образом, метастатическое распространение опухолевого процесса на момент постановки диагноза является однозначным критерием неблагоприятного клинического исхода, но и в когорте пациентов с неметастатическими формами для 1/3 случаев классические схемы лечения оказываются неэффективными [9, 10]. Прогнозирование таких пациентов на этапе инициальной диагностики могло бы дать преимущество посредством ранней коррекции для них терапевтического плана. В большом количестве литературных источников помимо метастазов представлены другие клинические маркеры неблагоприятного прогноза. Большой размер новообразования, центральная локализация опухоли, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), пол и более старший возраст пациента могут свидетельствовать о худшем исходе заболевания [11, 12].

В настоящем исследовании представлены результаты лечения 115 педиатрических пациен-

тов с СЮ в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Республики Беларусь (РБ) за 15-летний период. **Целью исследования** была оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ исходов опухолей СЮ для установления отличий в клинико-патологических характеристиках пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные Детского субканцер-регистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрированы 115 пациентов с СЮ, диагностированной в РНПЦ ДОГИ, который является единственным учреждением для лечения детей и подростков РБ до 18-летнего возраста [9]. Для постановки диагноза использовали гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический методы. Пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и проводилось программное системное лечение. Использовали 5 режимов системной химиотерапии. При режиме А (на более ранних этапах для пПНЭО) химиотерапия осуществлялась по протоколу мягкотканых опухолей рабдоидного генеза: винкристин, доксорубин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины [10]. Режим В базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 г.: винкристин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [11]. Индукционная схема режима С соответствовала рекомендациям американских детских онкологов для СЮ и подразумевала проведение в альтернирующем режиме блоков винкристин / доксорубин / циклофосфамид и этопозид / ифосфамид [12]. Консолидирующая терапия режима С проводилась посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с поддержкой периферической стволовой клеткой [13]. Режим D базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 г.: индукционные блоки были четырехкомпонентными (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид), консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D) [14]. Для селективных пациентов режима Е наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применялась блокада ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским субканцер-регистром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы R-Statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась при помощи U-теста Манна–Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам — с помощью χ^2 -теста. Кривые ОБ и БСВ выстраивали по методу Каплана–Мейера (Kaplan–Meier); для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (log-rank test). Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Gray. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 3 (2,6%) из 115 пациентов констатирована смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива.

Клинико-патологические характеристики 112 пациентов, разделенных на 2 группы на основании наличия рецидива / продолженного роста заболевания, представлены в табл. Рецидив заболевания имели 38 (33,9%) из 112 пациентов, 74 находятся в ремиссии; 6 (15,7%) из 38 пациентов с рецидивами повторно вышли в ремиссию после терапии 2-й линии и живы на момент анализа.

Как видно из табл., мужской пол несколько преобладал в группе рецидивов (55,3 против 40,5%). Наиболее частой локализацией (около половины случаев) в обеих группах были конечности. Констатировано, что тазовая локализация чаще встречалась у пациентов, находящихся в ремиссии. Анализируя этап локального контроля, можно

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов

Характеристики	Пациенты с рецидивом n=38		Пациенты без рецидива n=74		p
	n	%	n	%	
Пол					
Мужской	21	55,3	30	40,5	0,1385
Женский	17	44,7	44	59,5	
Анатомическая локализация					
Бедро	7	18,2	12	15,6	0,7685
Большеберцовая кость	4	10,4	10	13,0	0,6508
Малоберцовая кость	3	7,8	0	0	0,0143
Стопа	2	5,2	2	2,6	0,4894
Ключица	0	0	2	2,6	0,3065
Лопатка	1	2,6	1	1,3	0,6281
Ребро	8	21,2	16	24,6	0,9446
Плечо	1	2,6	7	9,1	0,1840
Предплечье	2	5,2	0	0	0,0464
Кисть	0	0	1	1,3	0,4716
Череп	5	8,6	3	3,9	0,0765
Позвонки	3	7,8	9	11,7	0,4893
Таз	2	5,2	11	14,3	0,1331
Гистология					
Классическая СЮ	23	60,5	48	64,9	0,6518
пПНЭО	15	39,5	26	35,1	
Операция					
Широкая резекция	12	31,6	26	34,1	0,7066
Частичная резекция	8	21,1	17	20,1	0,8172
Не выполнялась	18	47,3	31	45,8	0,5801
Локальный контроль					
Только операция	15	39,5	26	35,1	0,6518
Операция и облучение	9	23,7	19	25,7	0,8177
Только облучение	14	36,8	29	39,2	0,8089
Гистологический ответ					
Некроз $\geq 90\%$	7	53,9	26	76,5	0,0662
Некроз $< 90\%$	6	46,1	8	23,5	
Режим химиотерапии					
Режим А*	7	18,4	7	9,5	0,1745
Режим В	3	7,9	3	4,1	0,3927
Режим С	13	34,2	19	25,7	0,3438
Режим D	9	23,7	19	25,7	0,8177
Режим E	6	15,8	26	35,0	0,0319

Примечание. * — описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы». пПНЭО — примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль, СЮ — саркома Юинга.

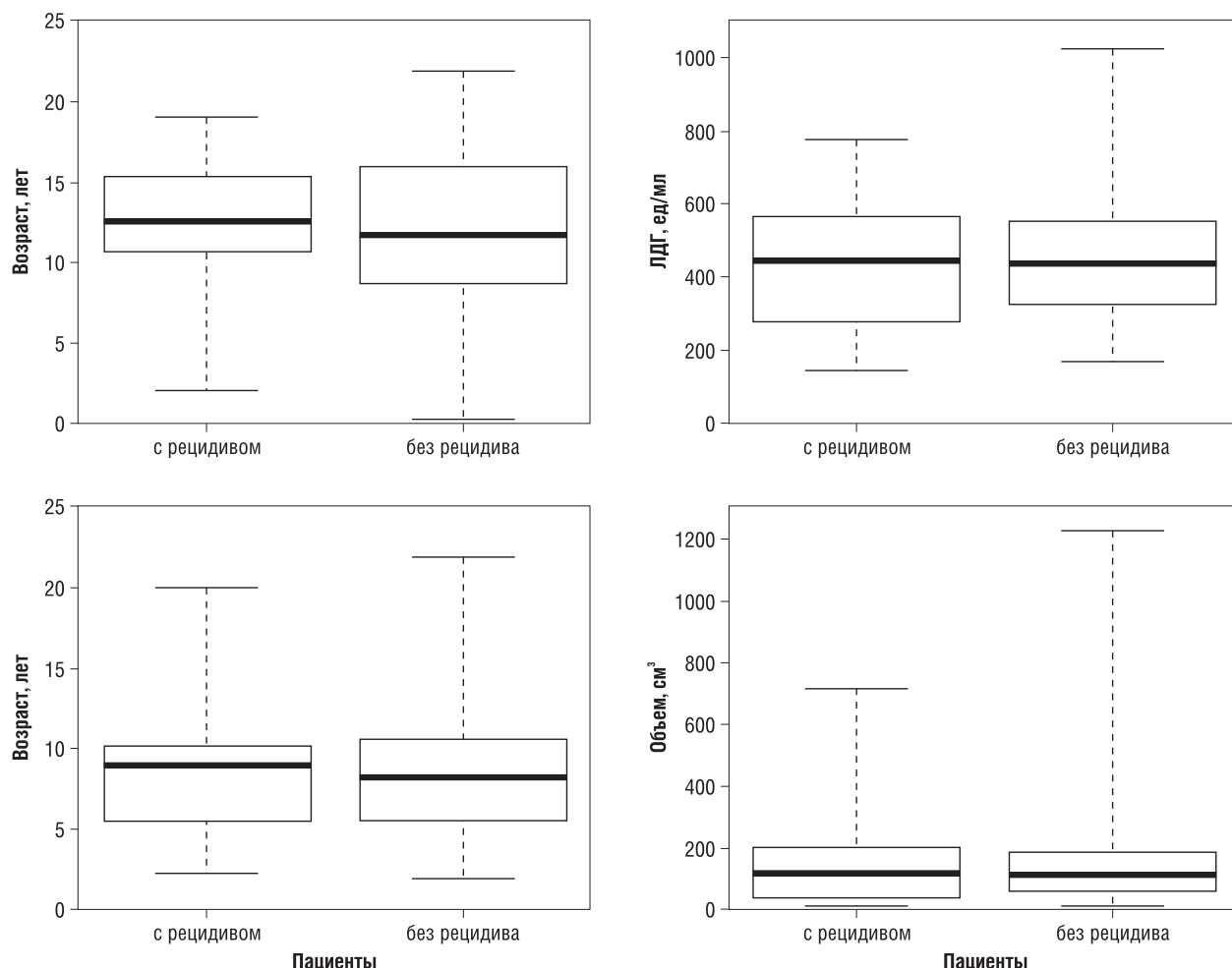


Рис. 1. Оценка показателей долгосрочной выживаемости у пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии

отметить, что относительные значения таких показателей, как широкая резекция опухоли и использование только лучевой терапии в качестве местного лечения, были практически идентичными.

Отмечен большой удельный вес случаев применения протоколов, разработанных для мягкотканых рабдоидных опухолей (как правило, использовались для пациентов с пПНЭО), в группе с неблагоприятным исходом заболевания; также для этой группы констатирован меньший процент случаев с выраженным патоморфозом опухоли ($\geq 90\%$). Относительные значения классической СЮ и пПНЭО были сопоставимы — 39,5 и 35,1% в сравниваемых группах.

Как представлено на рис. 1, возраст пациентов на момент постановки диагноза, уровень ЛДГ, а также размеры первичного опухолевого очага (объем новообразования и размер новообразования в наибольшем измерении) варьировали в широких диапазонах и значимо не отличались при оценке медианных значений в сравниваемых группах.

Для пациентов с локализованными формами СЮ были оценены показатели БСВ, ОВ и кумулятивной частоты рецидива за 15-летний период наблюдения. Как представлено на рис. 2, БСВ всей когорты ($n=115$) составила $62,5 \pm 4,8\%$ (74 пациента), ОВ — $67,0 \pm 4,7\%$ (живы 80), кумулятивная

частота рецидива — $34,9 \pm 4,7\%$ (у 38). Анализируя кривые выживаемости, можно отметить, что подавляющее большинство рецидивов происходило в первые 2 года после постановки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с СЮ предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и системную полихимиотерапию. Современные результаты лечения значительно лучше таковых несколько десятилетий назад, но даже максимально токсичные схемы не позволяют достигнуть прогресса в терапии подавляющего большинства пациентов с метастатическим поражением и $\sim 1/3$ с локализованными формами заболевания.

В настоящем исследовании представлена оценка долгосрочной выживаемости пациентов детского возраста Республики Беларусь с локализованными формами СЮ и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик в зависимости от исходов заболевания за 15-летний период.

При оценке пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатирована сопоставимость групп как в использовании терапевтических подходов (локальный контроль и системная терапия), так и в клинических показателях (пол, возраст, локализация и размер пер-

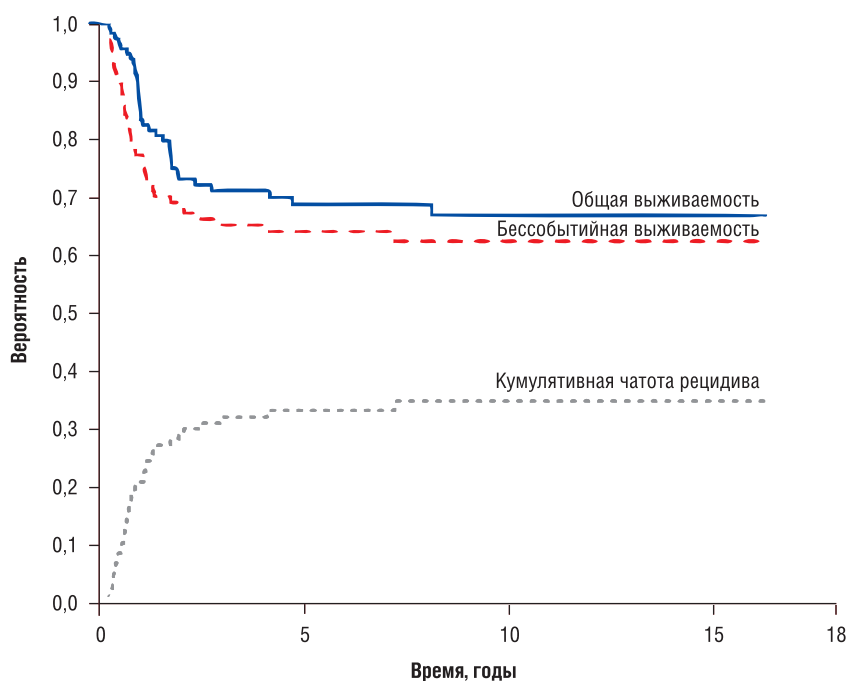


Рис. 2. Общая, бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов у пациентов с локализованными формами саркомы Юинга

Примечание. Общая выживаемость: $n=115$, 80 живы $[67,0 \pm 4,7\%]$. Бессобытийная выживаемость: $n=115$, 74 без события $[62,5 \pm 4,8\%]$. Кумулятивная частота рецидивов: $n=115$, 38 рецидивов $[34,9 \pm 4,7\%]$.

вичного опухолевого очага). В группе рецидивов несколько преобладали пациенты мужского пола, но не было констатировано различий по возрасту. Как известно, наличие метастатического поражения является неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания. Что касается локализованных форм, то такие параметры, как уровень ЛДГ и размеры новообразования, в нашем исследовании варьировали в широком диапазоне и не могли однозначно прогнозировать вероятность наступления рецидива. Отмечено большее количество случаев выраженного опухолевого патоморфоза в группе пациентов, находящихся в ремиссии по основному заболеванию. Этот факт является логичным, но необходимо учитывать, что степень ответа новообразования на проведенное системное лечение становится известной только после нескольких месяцев (курсов) инициальной химиотерапии и не позволяет адекватно воздействовать на опухоль непосредственно после постановки диагноза.

Таким образом, результатами нашего исследования показано, что четкое прогнозирование исхода заболевания на основании известных клинических маркеров (пол, возраст, уровень ЛДГ, размер и локализация опухоли и др.) является затруднительным. В этой связи можно отметить, что комиссия по изучению биомаркеров Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) Национального института здоровья США свидетельствует, что на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы ПНЭО не ответят на лечение, а для каких терапия окажется эффективной [7]. В связи с этим в современных базовых протоколах индукционная

химиотерапия в большинстве случаев идентична для всех первичных пациентов [12–15]. Значимое клиническое преимущество может дать возможность прогнозирования у пациентов с неблагоприятным исходом для использования у них новых агентов и режимов системного лечения. Поскольку новые препараты постоянно вводятся в практику, важно определение когорт пациентов, для которых терапевтическая коррекция будет максимально рациональной. На сегодняшний день изучение молекулярно-биологических аспектов опухолевого процесса рассматривается как наиболее перспективное направление в поиске прогностических факторов клинического исхода заболевания [7, 16].

По литературным данным, при объединенной оценке клинических исходов 1519 пациентов с СЮ Applebaum и соавт. констатировали 62,6% вероятность общей выживаемости для локализованных форм [9]. По результатам Европейского протокола лечения EICESS-92 и данных североамериканских исследователей группы COG было отмечено, что для пациентов с ПНЭО и классической СЮ констатированы идентичные показатели выживаемости на уровне 65–70% [11, 12]. Можно суммировать, что результаты БСВ и ОВ для СЮ колеблются в диапазоне 60–70% для локализованных форм, но остаются неудовлетворительными (<25%) у пациентов с наличием метастатического поражения на момент постановки диагноза. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов РБ показал, что уровень БСВ и ОВ при локализованных формах СЮ (62,5 и 67,0% соответственно) сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Необходимо учитывать, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном

высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов страны с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с опухолями семейства СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения.

Около 1/3 пациентов с локализованными формами заболевания имеют неблагоприятный исход заболевания. Раннее прогнозирование резистентности к системной терапии требует поиска новых подходов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Петрович С.В., Алейникова О.В. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС*. 2004;1:3–11.
- Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7–12.
- Суконко О.Г., Антоненкова Н.А. Организационно-методическая помощь, оказываемая государственным учреждением РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова организациям здравоохранения в Республике Беларусь. *Онкологический журнал*. 2011;20:42–45.
- Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J Clin*. 1972;22:95–98.
- Karski EE, Matthay KK, Neuhaus JM, Goldsby RE, Dubois SG. Characteristics and outcomes of patients with Ewing sarcoma over 40 years of a geat diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:29–33.
- Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. Classification of tumours pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone in World Health Organization, 4th Edn, eds C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P. Hogendoorn, F. Mertens. Lyon: IARC Press, 2013. p. 306–309.
- Neerav S, Joshua D, Schiffman DR, Davis IJ, Womer RB, Lessnick SL, Lawlor ER. The COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:1–13.
- Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized Controlled Trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148–4154.
- Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma. *Cancer*. 2011;117(13):3027–3032.
- Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:215–220.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4385–93.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2536–2541.
- Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24:3997–4002.
- Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:22–29.
- La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:587–596.
- Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma. *Cancer*. 2011;117(13):3027–3032.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-40-84,

e-mail: leonslight@mail.ru

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

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

DOI: 10.15690/onco.v3i3.1597

Б.И. Круглый², Е.Д. Никольская¹, Е.С. Северин¹, Г.Г. Барсегян¹, Н.Г. Яббаров¹,
О.Г. Терещенко², О.А. Жунина¹, В.А. Зенин², А.И. Тюляев³

¹ Открытое акционерное общество «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения», Москва, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Лаборатория инновационных научных исследований в медицине», Москва, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «АдиКом», Москва, Российская Федерация

Сравнительные исследования противоопухолевой активности и безопасности нового препарата белково-векторной доставки актиномицинового ряда на экспериментальных опухолевых моделях у мышей

188

Актуальность. Исследованы острая токсичность и противоопухолевое действие нового препарата белково-векторной доставки. Действующим цитостатическим агентом является противоопухолевый антибиотик дактиномицин, инкапсулированный в полимерную PLGA-нанокapsулу, а белковым вектором — рекомбинантный альфа-фетопротейин. **Целью** исследования является сравнительное изучение токсичности и противоопухолевой активности нового препарата и прототипа на экспериментальных опухолевых моделях у мышей.

Материалы и методы. Исследование эффективности препарата проводили на 90 самках беспородных мышей с асцитной моделью аденокарциномы Эрлиха и 140 мышей-самок DBA/2 с моделью лимфолейкоза P388. Производилась токсикометрия с определением выживаемости мышей при введении возрастающих доз по Литчфилду–Уилкоксоу. Противоопухолевое действие препаратов определялось путем расчета торможения роста опухоли и удлинения продолжительности жизни. **Результаты.** Препарат белково-векторной доставки обладает отчетливо меньшей токсичностью, при этом выявлен феномен значительного снижения ее у мышей с моделированной опухолью по сравнению со здоровыми животными. Показатель ЛД₅₀ возрастал до 1,580 против 0,601 мг/кг для прототипа у здоровых животных. Такой феномен кардинально расширяет возможности для проведения лекарственной терапии новым препаратом с применением относительно более высоких разовых и курсовых доз, что приводит к повышению его клинической эффективности при существенном снижении частоты и выраженности побочных действий. Отмечается достоверно более высокий уровень (в 4,6 раз; $p < 0,0001$) накопления 7-амино-дактиномицина (7-АД) в опухолевых клетках при включении его в наночастицы, конъюгированные с альфа-фетопротейином, по сравнению с 7-АД, инкапсулированным в наночастицы и чистой субстанцией 7-АД при внутрибрюшинном введении мышам с асцитной карциномой Эрлиха. Отмечается существенное повышение противоопухолевого эффекта препарата белково-векторной доставки по сравнению с прототипом по критериям торможения роста опухоли, у чувствительной к дактиномицину модели в 1,48 раза, у резистентной модели — в 2,32 раза. По критерию увеличения продолжительности жизни — в 2,71 и 3,525 соответственно. **Заключение.** Использование препарата белково-векторной доставки актиномицинового ряда у мышей с моделированными опухолями приводит к значительному повышению противоопухолевой эффективности и безопасности по сравнению с прототипом.

Ключевые слова: белково-векторная доставка, дактиномицин, противоопухолевая активность, острая токсичность.

(Для цитирования: Круглый Б.И., Никольская Е.Д., Северин Е.С., Барсегян Г.Г., Яббаров Н.Г., Терещенко О.Г., Жунина О.А., Зенин В.А., Тюляев А.И. Сравнительные исследования противоопухолевой активности и безопасности нового препарата белково-векторной доставки актиномицинового ряда на экспериментальных опухолевых моделях у мышей. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 188–199. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1597)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из основных сторон современной фармакологии является направленный транспорт лекарственных препаратов к специфическим локусам организма человека. Преимуществом «адресной»

доставки препарата к опухолевым клеткам-мишеням в сравнении с пассивной диффузией является снижение лекарственной нагрузки на организм пациента в виде уменьшения дозы препарата без потери ее эффективности.

Требования к макромолекулам препаратов белково-векторной доставки

Принципиальным для данного подхода является создание химически или биологически сконструированных макромолекул, состоящих из векторной и неспецифической частей, содержащих противоопухолевый лекарственный препарат [1–3]. В качестве векторной части должны использоваться молекулы, обладающие специфическим сродством к рецепторам клеток-мишеней: например, моноклональные антитела, специфичные к тому или иному антигену на поверхности клетки-мишени [4]. Неизбежным недостатком иммуноконъюгатов является возможность провоцирования иммунного ответа на сам препарат; быстрая приспособляемость опухолевых клеток, приводящая к изменчивости и модификации целевых тканеспецифичных антигенов. Кроме того, для достижения

клинического эффекта существует необходимость одновременного применения нескольких цитостатических препаратов с высокой токсичностью.

Существует другой класс биологических макромолекул, высокоспецифичных для опухолевых клеток, так называемые онкофетальные белки, которые не являются чужеродными для человеческого организма, и рецепторы к ним присутствуют преимущественно на опухолевых клетках. К этой группе белков относится альфа-фетопrotein (АФП) [5].

Дактиномицин

В настоящее время в клинической онкологии используется достаточно большое количество (более 60) химиопрепаратов антинеопластического действия. В качестве цитостатического агента неспецифической части препарата белково-векторной доставки нами был выбран противоопу-

B.I. Kruglyi², E.D. Nikolskaya¹, E.S. Severin¹, G.G. Barsegyan¹, N.G. Yabbarov¹,
O.G. Tereshchenko², O.A. Zhunina¹, V.A. Zenin², A.I. Tyulyaev³

¹ Russian Research Center of Molecular Diagnostics and Therapy, OJSC, Moscow, Russian Federation

² The Laboratory of Innovative Studies in Medicine, LTD, Moscow, Russian Federation.

³ «Adicom», LTD, Moscow, Russian Federation

The Comparative Study of Antitumor Activity and Safety of the Novel Protein-targeted Actinomycin Drugs Delivery in Experimental Tumor Models of Mice

Introduction. The possible acute toxicity and antitumor activity of the novel protein-targeted delivery drug — «Afotid» — was investigated. The biodegradable PLGA nanoparticles were loaded by active cytostatic agent and then conjugated with AFP. **Objective.** Main research objectives are the precise determination of toxicity levels and study of anti-neoplastic activity of the drug synthesized on ascites and solid in vivo tumor models. **Materials and Methods.** Ehrlich ascites carcinoma (EAC) model was developed in 90 outbred female mice, and Lymphocytic leukemia P388 solid tumor model — in 140 female DBA/2 mice. The toxicometry with survival rate of mice was estimated by escalation the dosing according to J.T. Litchfield and F. Wilcoxon method. The antitumor activity was estimated by the indexes of tumor growth inhibition (TGI) and average lifespan (ALS). **Results.** The targeted drug delivery is significantly less toxic than the prototype. The phenomenon of substantial decrease of toxic effects in mice with tumor model equalized to healthy animals was detected. LD50 increased up to 1.580 mg/kg for dactinomycin vs 0.601 mg/kg for prototype in healthy mice. This is critically upscale potentialities for clinical use of protein-targeted drug delivery of «Afotid» in therapy with higher single and course doses which results in the significant increase of antitumor activity and decrease of toxic side effects. 7-aminoactinomycin D (7-AAD) loaded nanoparticles bearing AFP showed substantially higher accumulation (4.5 fold $p < 0.0001$) in tumor cells after intraperitoneal injection to EAC mice compared to prototype compound. The antitumor effect of protein-targeted delivery drug in comparison with prototype is significantly higher. The effect based on TGI criteria for «Afotid» is 1.48 fold higher in dactinomycin-vulnerable lymphocytic leukemia P388 model and 2.32 fold higher for dactinomycin-resistant lymphocytic leukemia P388 model. According to ALS criteria, the increasing rates are 2.71 fold and 3.525 fold higher respectively. **Conclusion.** The novel protein-targeted drug delivery has significantly higher antitumor activity and lower toxicity as compared with the prototype.

Keywords: protein-targeted delivery, dactinomycin, antitumor activity, acute toxicity.

(For citation: Kruglyi B.I., Nikolskaya E.D., Severin E.S., Barsegyan G.G., Yabbarov N.G., Tereshchenko O.G., Zhunina O.A., Zenin V.A., Tyulyaev A.I. The Comparative Study of Antitumor Activity and Safety of the Novel Protein-targeted Actinomycin Drugs Delivery in Experimental Tumor Models of Mice. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 188–199. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1597)

холевый антибиотик актиномицин D (дактиномицин), который является как одним из наиболее эффективных, так и наиболее токсичным антинеопластическим средством [6–8]. Механизм цитотоксического действия актиномицинов и других антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков обусловлен главным образом ингибированием синтеза нуклеиновых кислот посредством интеркаляции между парами азотистых оснований, а также нарушением процесса вторичной спирализации ДНК за счет взаимодействия с макромолекулой топоизомеразы II [9]. Все это обуславливает высокую антимиотическую активность на фоне низкой избирательности действия. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность дактиномицина в терапии опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы, хориокарциномы и саркомы матки, саркомы Юинга, мягких тканей, злокачественных лимфом, герминогенных опухолей яичка и яичников, меланобластом, ангиосаркомы Капоши. В большинстве случаев для повышения эффективности лечения препарат используется в комбинации с другими цитостатическими средствами: наиболее часто с метотрексатом, винкристином, циклофосфаном, а также с лучевой терапией. За счет индивидуального подбора комбинации препаратов для химиотерапии удается повысить эффективность лечения злокачественных новообразований, для которых монокомпонентная терапия дактиномицином или другим цитостатическим препаратом ранее имела низкий показатель ремиссий [6, 7].

На текущий момент дактиномицин является орфанным препаратом, его широкое распространение ограничивается высокой токсичностью и малым терапевтическим диапазоном. С момента его открытия не прекращаются попытки снизить токсичность молекулы с помощью химических модификаций и разработки новых лекарственных форм. Снижение токсичности дактиномицина путем повышения селективности его действия должно привести, во-первых, к быстрому выведению препарата из кровотока больного и накоплению его в опухолевой ткани, а во-вторых, — к существенному снижению эффективной дозы.

В промышленных масштабах дактиномицин получают биосинтетическим путем. Наличие штамма-продуцента, выделяющего преимущественно актиномицин D в смеси актиномицинов, требует дальнейшей очистки препарата от структурно сходных примесей [10]. Важным аргументом для выбора именно дактиномицина в качестве цитостатического агента является и факт доступности высококачественной субстанции отечественного производства (ОАО «ОНОПБ», Россия). Исследование физико-химических свойств данной субстанции методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектро스코пии, корреляционной спектроскопии ядерного магнитного резонанса, спектрофлуориметрии, а

также подтверждение цитотоксической активности продемонстрировали полное совпадение со стандартом. Таким образом, можно сделать вывод, что отечественная субстанция дактиномицина является высокоочищенным препаратом и показывает присущую ему фармакологическую активность *in vitro* [11].

Сравнительное клиническое изучение препаратов «Акномид Д» (ООО «АдиКом», Россия), разработанного на основе этой субстанции, и Космеген (H. Lundbeck A/S, Великобритания) у детей с нефробластомой продемонстрировало идентичную терапевтическую эффективность и достоверно более низкую подострую гепатотоксичность первого [6, 7].

Компоненты векторной доставки

Мишенью для направленного транспорта являются рецепторы АФП, а в качестве вектора предлагается использовать рекомбинантный гликопротеин [12–14]. Преимущества использования именно АФП, а не других транспортных белков (например, альбумина, трансферрина или эпидермального фактора роста), объясняются тем, что он относится к физиологическим транспортным белкам и осуществляет доставку жирных кислот в живые клетки для поддержания их жизнедеятельности, при этом хорошо известен факт экспрессии опухолевыми клетками рецепторов АФП и их полное отсутствие в здоровых клетках человека [1–3, 12–22].

Экспрессия рецепторов АФП была показана на нескольких типах опухолей в различных моделях, таких как рабдомиосаркома крысы [23], нейробластома мыши [24], карцинома молочной железы мыши и человека [23, 25], Т-лимфома мыши [26], лимфома Т- и С-клеток человека [23], линия моноцитных клеток злокачественного новообразования U937 [27], линия клеток рака толстой кишки человека HT29 [23] и др. Эти данные характеризуют АФП как широко распространенный карциноэмбриональный антиген — специфичный маркер злокачественной опухоли.

Важным компонентом препаратов векторной доставки являются наночастицы на основе биоразлагаемых полилактидгликолидов (Polylactic-Co-Glycolic Acid, PLGA), которые наиболее часто используются для этих целей [28–31]. Полилактидгликолиды можно получить синтетическим путем — из молочной и гликолевой кислот, образующих между собой сложноэфирную связь. Физико-химические свойства PLGA определяются молярным соотношением и последовательным расположением молочной и гликолевых кислот.

Наносители этого типа особенно эффективны для внутриклеточной доставки лекарственных веществ [28, 31–33]. При такой контролируемой доставке обеспечивается интактность терапевтического агента до взаимодействия с целевы-

ми мишенями, предотвращается преждевременная деградация вещества, что позволяет снизить общетоксическое действие препарата [28, 31, 33]. Парентеральное применение наночастиц связано в основном с терапией опухолевых заболеваний [28, 29, 31, 33]. Размер коллоидных наноносителей (в исследуемом препарате — 110 ± 28 нм) в среднем в 64 раза меньше диаметра эритроцитов ($\sim 7,0$ мкм), следовательно, они могут быть введены внутривенно без какого-либо риска эмболии. Попадая в кровяное русло, наночастицы циркулируют в нем до момента достижения ими зоны поражения и не выходят за пределы капилляров в здоровых тканях [31]. Наличие химически конъюгированного АФП с поверхностью полимерных частиц обуславливает взаимодействие конъюгата со специфическими АФП-аффинными рецепторами опухолевых клеток и дальнейший рецепторопосредованный эндоцитоз наночастиц, содержащих противоопухолевый препарат. Таким образом, осуществляется «адресная» доставка в опухолевую ткань, что приводит к значительному снижению эффективной дозы препарата и токсического воздействия цитостатического агента [33]. Сами же наночастицы не обладают какими-либо токсичными свойствами [28, 29, 31, 33]; известны лекарственные препараты на их основе, разрешенные для клинического применения, в том числе парентеральным способом [3, 33].

Таким образом, была сконструирована молекула препарата белково-векторной доставки «Афотид»¹, в которой действующим цитостатическим агентом является дактиномицин, инкапсулированный в полимерную PLGA-нанокапсулу, а белковым вектором — рекомбинантный АФП (рис. 1) [2].

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение противоопухолевой активности препарата белково-векторной доставки дактиномицина с прототипом на экспериментальных опухолевых моделях у мышей.

Задачи исследования

1. Сравнение общетоксического действия препарата белково-векторной доставки (препарат

1. Препарат находится в процессе Государственной регистрации в качестве лекарственного средства для медицинского применения.

выбора) с прототипом (препарат сравнения) у мышей с асцитной моделью аденокарциномы Эрлиха (ААЭ).

2. Исследование накопления опухолевыми клетками 7-амино-дактиномицина (7-АД) при внутрибрюшинном введении субстанций 7-АД, нано-7-АД и конъюгата нано-7-АД с АФП (препарат выбора) на модели ААЭ, привитой беспородным мышам.
3. Сравнение противоопухолевой активности препарата белково-векторной доставки с прототипом у мышей с солидной моделью лимфолейкоза Р388, чувствительной к дактиномицину, и с асцитной моделью лимфолейкоза Р388, резистентной к действию дактиномицина (Р388/АСТ-D) у мышей-самок инбредной линии DBA/2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравниваемые препараты

Для проведения исследования использовали препараты:

- «Акномид Д», раствор для внутривенного введения и перфузии 0,5 мг/мл, производство ЗАО «Брынцалов А» по заказу ООО «АдиКом», серия 010515; регистрационный номер ЛП-002036;
- дактиномицин, субстанция-порошок, производство ОАО «Омутнинская НОПБ», серия 010316, годен до 03.2019;
- рекомбинантный альфа-фетопrotein (рАФП), субстанция-порошок для приготовления стерильных лекарственных форм, 1 г, производство ООО «НПК КЕМ», серия 011015, годен до 10.2018;
- «Афотид», лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и перфузии 0,125 мг/мл, 5 ампул по 1 мл, производство ЗАО «ЭкоФармПлюс» по заказу ООО «Лина М», серия 010515, годен до 05.2018.

Технология инкапсуляции

Для производства препарата использовалась разработанная нами технология инкапсуляции дактиномицина в полимерные частицы: навеску 5 мг дактиномицина растворяли в 5 мл ацетона, перемешивая на магнитной мешалке (Variomag Multipoint, США). Затем в раствор добавляли 50 мг

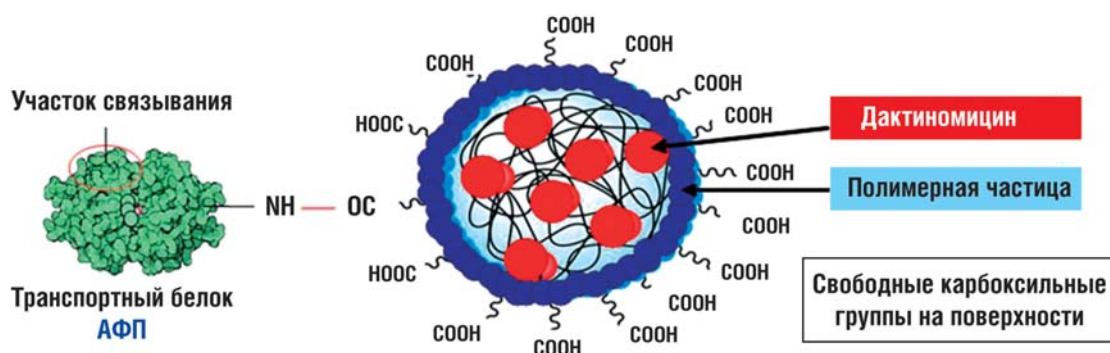


Рис. 1. Схематическое изображение сконструированной молекулы препарата белково-векторной доставки

Примечание. АФП — альфа-фетопrotein.

полимера PLGA50/50-COOH и перемешивали до полного растворения. С помощью инсулинового шприца при интенсивном перемешивании к 25 мл 0,5% поливинилового спирта добавляли дактиномицин и полимер в ацетоне. Перемешивали 30 мин. Далее удаляли органический растворитель на ротаторном испарителе Laborota 4000 Efficient (Германия) при вакууме 0,9–1 кгс/м² и температуре водяной бани 35°C. С целью удаления поливинилового спирта полученную смесь вращали на центрифуге J2–J21 (Beckman, США) в течение 20 мин при 14 000 об/мин. Полученный осадок отделяли от супернатанта и ресуспендировали на виброподвесе Vibrofix VF1 Electronic (IKA, ФРГ), предварительно добавив 5 мл дистиллированной воды. После этого смесь подвергали низкочастотной соникации на ультразвуковой бане Transsonic 420 (Elma, ФРГ) в течение 2 мин. Затем смесь пропускали через стеклянный фильтр (класс ПОР 40–110 мкм) в круглодонную колбу на 250 мл. Колбу с фильтратом дополнительно вакуумировали с помощью водоструйного насоса. К полученному раствору добавляли 100 мг криопротектора — Д-маннита — и замораживали в бане с жидким азотом. Колбу сушили на лиофильной сушке ALFA 1-5 (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, ФРГ) в течение 20 ч, после чего хранили при 4°C.

Технология получения препарата белково-векторной доставки

Использована следующая технология: 15 мг полимерных частиц, содержащих дактиномицин, суспендировали в 1 мл фосфатно-солевого буфера (Phosphate-Buffered Saline, PBS), после чего к раствору добавляли 240 мкл 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC) и N-гидроксисукцинимид (N-hydroxysuccinimide, NHS) из стокового раствора в PBS с концентрацией 5 мг/мл и перемешивали 20 мин; затем добавляли 3 мкл β-меркаптоэтанола (β-mercaptoethanol, BME) и перемешивали еще 10 мин, после чего к реакционной массе добавляли 5 мг рекомбинантного АФП; полученную смесь перемешивали еще 30 мин. Для остановки реакции к полученному конъюгату добавляли 3 мкл этаноламина. Проводили гель-фильтрацию реакционной массы на сорбенте Superose 12 (GE Healthcare, США). Фракцию с целевым продуктом лиофилизировали на лиофильной сушке ALFA 1-5 в течение 20 ч, после чего хранили при -20°C.

Для исследования модели ААЭ использовали самки белых беспородных мышей в количестве 90 особей, модели лимфолейкоза P388 — мыши-самки породы DBA/2 в количестве 140 особей. Масса тела животных в начале исследования составила 18–20 г. Возраст на начало исследования — 8 нед; источник — питомник «Столбовая» НЦ биомедицинских технологий

РАМН (Московская обл.). Период акклиматизации — 14 сут. Содержимое ампул с раствором дактиномицина (500 мкг/мл) разводили 10% раствором реополиглюкина до концентрации 12 мкг/1,0 мл и вводили мышам внутривенно в хвостовую вену по 0,2 мл.

Содержимое ампул с лиофилизатом конъюгата инкапсулированного в PLGA дактиномицина с АФП (0,125 мг/мл) растворяли в физиологическом растворе до концентрации 5,44 мкг/мл и вводили мышам внутривенно в хвостовую вену по 0,2 мл.

В качестве контроля использовали 10% раствор реополиглюкина и физиологический раствор, которые вводили мышам внутривенно в хвостовую вену по 0,2 мл.

Изучение острого токсического действия препарата белково-векторной доставки дактиномицина и препарата сравнения на белых беспородных мышках-самках с ААЭ

Использовали клетки карциномы Эрлиха; источник культуры клеток — Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва). Клетки хранили в жидком азоте. После размораживания их предварительно перевивали внутрибрюшинно 2–3 белым беспородным мышам. Для проведения экспериментов опухолевый материал в виде суспензии опухолевых клеток брали из асцитной жидкости. Подсчет жизнеспособных опухолевых клеток проводили в камере Горяева. Асцитную жидкость разводили в стерильном физиологическом растворе до концентрации 1×10^7 клеток/мл и перевивали белым беспородным мышам внутрибрюшинно. Для развития асцитной опухоли клетки АЭ перевивали белым беспородным мышам внутрибрюшинно путем введения суспензии клеток в дозе 1×10^6 клеток на особь, объем инъекции — 0,2 мл на особь. После перевивки опухолевых клеток животных рандомизировали, формировали экспериментальные группы и наносили индивидуальные метки насыщенным раствором пикриновой кислоты. Внутривенное введение проводили путем инъектирования препарата одноразовым шприцем объемом 1 мл в латеральную хвостовую вену фиксированной мыши. Вводимый объем — 0,2 мл. Токсикометрия включала экспериментальное определение выживаемости мышей при введении возрастающих доз по Литчфилду–Уилкоксона, компьютерный расчет показателей острой токсичности — летальной дозы (ЛД₅₀, ЛД₁₆, ЛД₈₄), описание клинической картины интоксикации, вскрытие (некропсия) павших животных, а также животных, выживших и забитых через 30 дней после однократного введения препаратов, характеристику причин смертности.

Все подопытные животные были разделены на 8 групп. Группы формировались методом случайных чисел с использованием массы тела в качестве ведущего признака. Схема эксперимента приведена в табл. 1.

Таблица 1. Выживаемость белых беспородных мышей с асцитной карциномой Эрлиха в стандартном токсикологическом эксперименте

Группа	Препарат / введение	Пало	ЛД, мкг/кг
10 животных			
Контроль	По 0,2 мл 10% р-ра реополиглюкина (в хвостовую вену) 1 раз через 5 дней после перевивки опухоли	0/10	—
I опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом сравнения, внутривенное введение в дозе 850,0 мкг/кг в 0,2 мл 10% р-ра реополиглюкина, однократное введение	10/10	ЛД ₁₀₀ — 852
II опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 850,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	0/10	—
III опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 1050,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	1/10	—
IV опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 1300,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	2/10	ЛД ₁₆ — 1264
V опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 1550,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	5/10	ЛД ₅₀ — 1580
VI опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 1800,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	7/10	ЛД ₈₄ — 1980
VII опытная	Через 5 дней после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенно в дозе 2050,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, однократное введение	9/10	ЛД ₁₀₀ — 2100

Примечание. ЛД — летальная доза (16 / 50 — среднесмертельная, 84 / 100 — абсолютная смертельная). ЛД₅₀ для препарата сравнения составляет 0,601 мг/кг, для препарата выбора — 1,580 мг/кг.

193

Исследование накопления опухолевыми клетками 7-АД при внутрибрюшинном введении субстанции 7-АД, нано-7-АД и конъюгата нано-7-АД с АФП на модели ААЭ, привитой беспородным мышам

Двум беспородным мышам массой 20–25 г прививали внутрибрюшинно по 1 млн клеток ААЭ в 100 мкл среды для культивирования клеток (DMEM, Gibco, США). На 7–9-й день клетки образовавшейся асцитной опухоли перевивали аналогичным образом 12 беспородным мышам. Все подопытные животные были разделены на 4 группы. Группы формировались методом случайных чисел с использованием массы тела в качестве ведущего признака. На 7-й день животным вводили внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл препараты в дозе 400 мкг/кг в пересчете на содержание субстанции (7-АД):

- 1) контроль (физ. р-р);
- 2) 7-АД;
- 3) наночастицы с 7-АД;
- 4) конъюгат АФП с наночастицами, содержащими 7-АД (препарат выбора).

Через 4 ч производили отбор асцитной жидкости, опухолевые клетки отмывали холодным PBS 3 раза и фиксировали 4% параформальдегидом в течение 15 мин, затем 2 раза промывали холодным PBS. Каждый образец содержал не менее 200 тыс. клеток в 200 мкл буфера. Анализ

интернализации опухолевыми клетками 7-АД оценивали по интенсивности его флуоресценции на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (США): λ возбуждения — 488 нм, детекцию осуществляли при λ = 647 нм.

Изучение противоопухолевой активности препаратов сравнения на солидной модели лимфолейкоза Р388 у мышей-самок линии DBA/2

Использовали следующие линии опухолевых клеток:

- 1) штамм лимфолейкоза мыши Р388. Источник культуры клеток — Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва). Клетки хранили в жидком азоте. Штамм поддерживается на мышах линии DBA/2. После разморозки клеток Р388 суспензию предварительно перевивали внутрибрюшинно 2–3 мышам линии DBA/2;
- 2) штамм лимфолейкоза мыши Р388, резистентный к дактиномицину (Р388/АСТ-D). Источник культуры клеток — Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва). Клетки хранили в жидком азоте. Штамм поддерживается на мышах линии DBA/2. После разморозки клеток Р388 суспензию предварительно перевивали внутрибрюшинно 2–3 мышам линии DBA/2.

Для проведения экспериментов опухолевый материал в виде суспензии опухолевых клеток брали из асцитной жидкости. Подсчет жизнеспособных опухолевых клеток проводили в камере Горяева. Асцитную жидкость разводили в стерильном физиологическом растворе до концентрации 1×10^7 клеток/мл и перевивали мышам линии DBA/2 внутрибрюшинно или подкожно. Внутривенное введение проводили путем инъекции препарата одноразовым шприцем объемом 1 мл фиксированной мыши в латеральную хвостовую вену. Вводимый объем — 0,2 мл. Количественные критерии оценки ингибирующего эффекта на опухолях животных, удлинения продолжительности жизни определяли в соответствии с методическими рекомендациями для доклинических исследований [34–36]. Схемы экспериментов приведены в табл. 2, 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования выполнены графически.

Выживаемость белых беспородных мышей с ААЭ после внутривенного введения препарата белково-векторной доставки дактиномицина и препарата сравнения представлена на рис. 2. Исследование накопления опухолевыми клетками субстанции 7-АД, нано-7-АД и конъюгата АФП с наночастицами, содержащими 7-АД, на модели ААЭ, привитой беспородным мышам при внутрибрюшинном введении, отражено в рис. 3.

Как показано на рис. 3, отмечается достоверно более высокий уровень (в 4,6 раз, $p < 0,0001$) накопления 7-АД в опухолевых клетках при использовании препарата белково-векторной доставки с АФП. Это согласуется с литературными данными, описывающими эксперименты *in vitro* [2, 14].

Таблица 2. Сравнение противоопухолевой активности препарата выбора и прототипа на солидной модели лимфолейкоза Р388 у мышей-самок линии DBA/2 в зависимости от продолжительности курса лечения

Группа	Препарат / введение	Объем опухоли, (X±m) см ³	Торможение роста опухоли, %	СПЖ, дни	УПЖ, %
15 животных					
I контроль	Через 24 ч после перевивки опухоли 0,2 мл 10% р-ра реополиглюкина (в хвостовую вену) 1 раз в день, каждые 48 ч, 7 введений	12,6±3,2	–	14,9	–
II контроль	Через 24 ч после перевивки опухоли 0,2 мл физ. р-ра (в хвостовую вену) 1 раз в день, каждые 48 ч, 7 введений	13,7±4,8	–	14,9	–
10 животных					
III опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом сравнения, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл р-ра 10% реополиглюкина, 1 раз в день, каждые 48 ч, 3 введения	7,8±3,8	40,6	19,8	32,9
IV опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом сравнения, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл р-ра 10% реополиглюкина, 1 раз в день, каждые 48 ч, 5 введений	5,7±3,8	56,6	23,8	60
V опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом сравнения, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл р-ра 10% реополиглюкина, 1 раз в день, каждые 48 ч, 7 введений	4,9±3,8	62,7	26,4	77,1
VI опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, 1 раз/сут, каждые 48 ч, 3 введения	5,6±1,9	60,0	32,2	116,1
VII опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, 1 раз/сут, каждые 48 ч, 5 введений	2,41±1,1**	81,6	35,1	135,5
VIII опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом выбора, внутривенное введение в дозе 85,0 мкг/кг в 0,2 мл физ. р-ра, 1 раз/сут, каждые 48 ч, 7 введений	1,9±0,9**	83,2	37,8	153,7

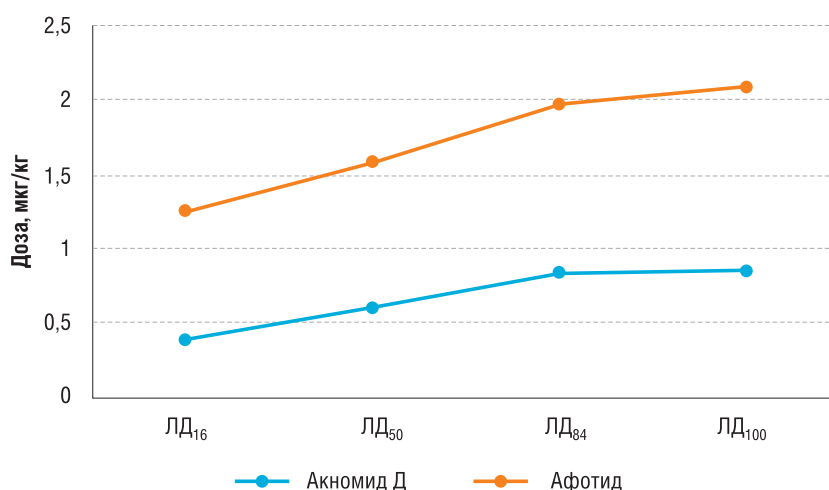
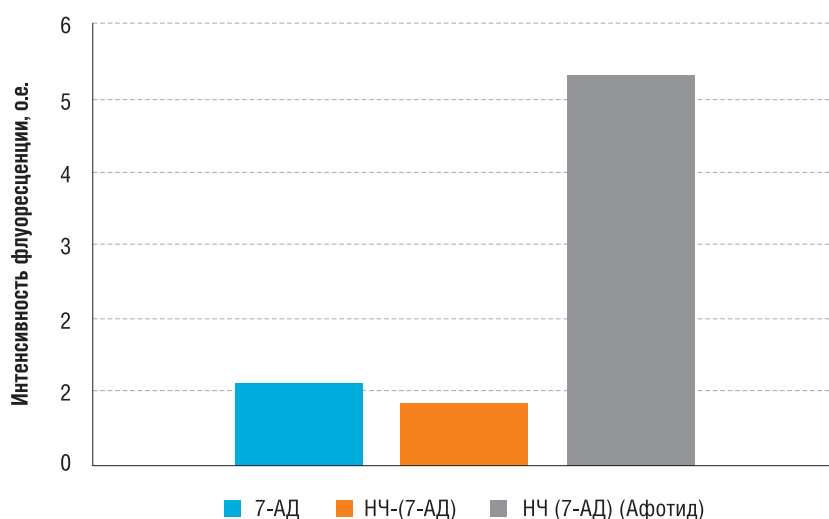
Примечание. ** — $p < 0,01$.

Таблица 3. Сравнение противоопухолевой активности препарата белково-векторной доставки и прототипа на асцитной модели лимфолейкоза Р388, резистентной к дактиномицину (Р388/АСТ-D), у мышей-самок линии DBA/2

Группа животных	Доза и режим введения препарата	Объем асцитной жидкости ($X \pm m$), мл	ТРО, %	Продолжительность жизни, дни	УПЖ, %
15 животных					
I контроль	0,2 мл 10% р-ра реополиглюкина в хвостовую вену и внутривенно 1 раз в день, каждые 48 ч, 7 введений	4,21 $\pm$ 0,31	—	11,8 $\pm$ 1,6	-
II контроль	0,2 мл 0,9% физ. р-ра в хвостовую вену и внутривенно 1 раз в день, каждые 48 ч, 7 введений	4,43 $\pm$ 0,21	-	12,1 $\pm$ 1,24	-
10 животных					
III опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом сравнения в дозе 85 мкг/кг, внутривенно в 0,2 мл 10% р-ра реополиглюкина, 1 раз в день, каждые 48 ч, 5 введений	3,57 $\pm$ 0,19*	21,9*	14,3 $\pm$ 1,20*	20
IV опытная	Через 24 ч после перевивки опухоли препаратом выбора в дозе 85,0 мкг/кг, внутривенно в 0,2 мл физ. р-ра, 1 раз/сут, каждые 48 ч, 5 введений	2,12 $\pm$ 0,19**	50,9	20,3 $\pm$ 1,31**	70,5

Примечание. * $p < 0,1$; ** — $p < 0,01$.

195

**Рис. 2.** Сравнение профилей токсичности препарата белково-векторной доставки и прототипа у беспородных мышей с асцитной карциномой Эрлиха**Рис. 3.** Интенсивность флуоресценции (в оптических единицах) опухолевых клеток после интернализации в них субстанции 7-АД (синий цвет), нано-7-АД (оранжевый) и конъюгата альфа-фетопротеина с наночастицами, содержащими 7-АД (серый), на модели ААЗ, привитой беспородным мышам при внутривенном введении

Изучение противоопухолевой активности препаратов сравнения на солидной модели лимфолейкоза Р388 у мышей-самок DBA/2 представлено на рис. 4.

На рис. 5 дана сравнительная характеристика противоопухолевого действия препарата белково-векторной доставки дактиномицина (VIII опытная группа) и препарата сравнения (V опытная группа) по критериям торможения роста опухоли (ТРО) и удлинения продолжительности жизни (УПЖ).

Изучение сравнительной противоопухолевой активности препаратов сравнения на асцитной модели лимфолейкоза Р388, резистентной к дактиномицину (Р388/АСТ-D), у мышей самок линии DBA/2 представлено на рис. 6.

УПЖ при внутривенном введении препарата белково-векторной доставки дактиномицина и препарата сравнения на асцитной модели лимфолейкоза Р388, резистентной к дактиномицину (Р388/АСТ-D), у мышей-самок линии DBA/2 представлено на рис. 7.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемый препарат белково-векторной доставки селективно накапливается в опухолевых клетках и тканях за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза. Этот эффект достигается наличием белково-векторной части (АФП) в конъюгате и наиболее ярко продемонстрирован более высоким уровнем (в 4,6 раз;

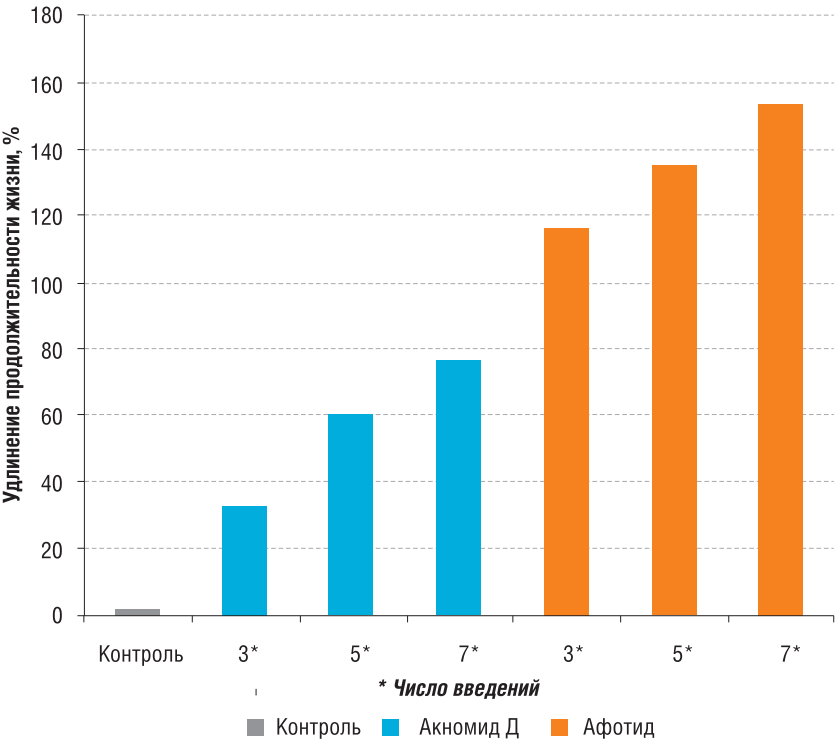


Рис. 4. Удлинение средней продолжительности жизни в зависимости от длительности лечения у мышей с солидной моделью лимфолейкоза Р388 после введения препаратов сравнения

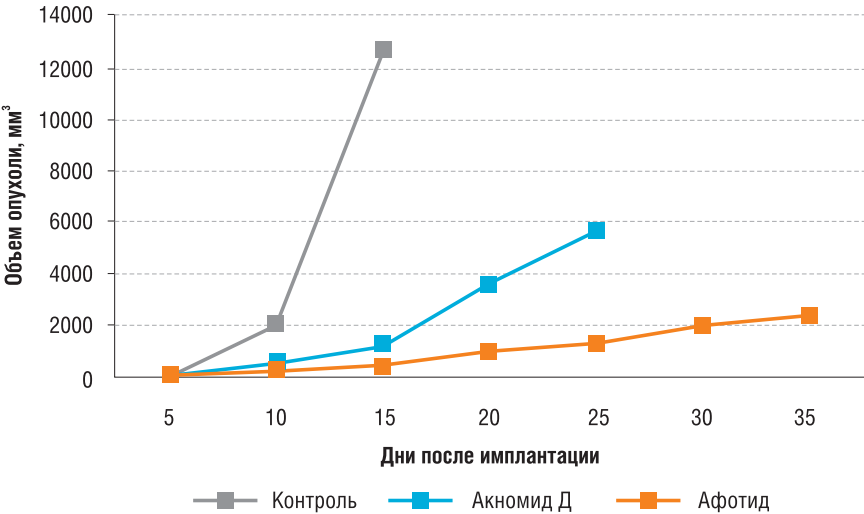


Рис. 5. Сравнительная характеристика противоопухолевого действия препарата белково-векторной доставки актиномицина (VIII опытная гр.) и препарата сравнения (V опытная гр.) по критериям торможения роста опухоли и удлинения продолжительности жизни

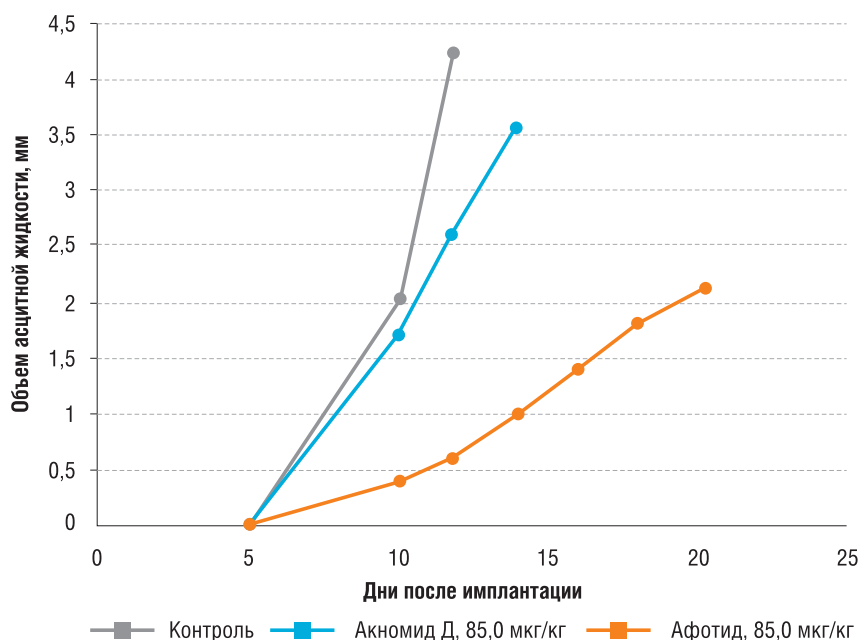


Рис. 6. Противоопухолевая активность препарата белково-векторной доставки дактиномицина и препарата сравнения на асцитной модели лимфолейкоза P388, резистентной к дактиномицину (P388/ACT-D), у мышей самок линии DBA/2

Примечание. Критерии торможения роста опухоли и удлинения продолжительности жизни при использовании препарата сравнения статистически незначительно отклоняются от контроля — $p < 0,1$.

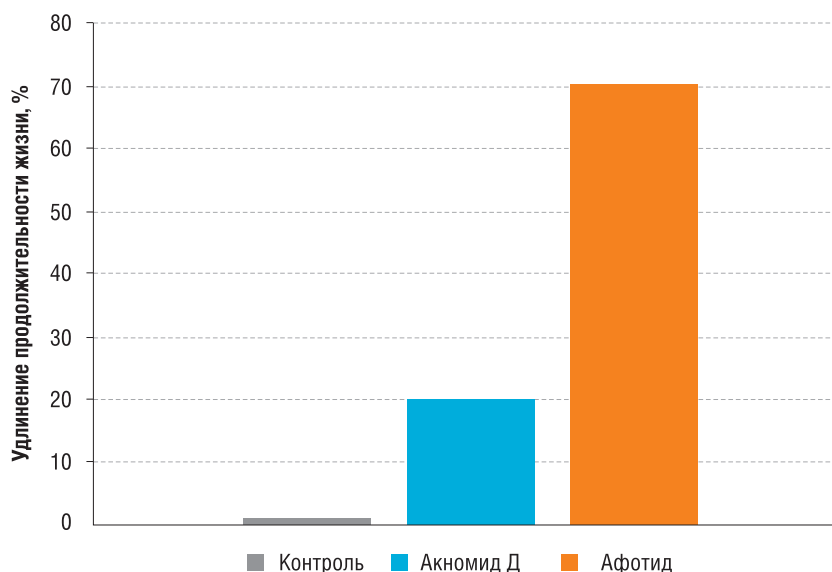


Рис. 7. Удлинение продолжительности жизни при внутривенном введении препаратов сравнения на асцитной модели лимфолейкоза P388, резистентной к дактиномицину (P388/ACT-D), у мышей-самок DBA/2

$p < 0,0001$) накопления 7-АД в опухолевых клетках при включении его в наночастицы, конъюгированные с АФП, при внутрибрюшинном введении мышам с асцитной карциномой Эрлиха.

2. Препарат обладает отчетливо меньшей острой токсичностью, при этом выявлен феномен значительного снижения ее у мышей с моделированной опухолью по сравнению со здоровыми животными. Это, очевидно, связано с использованием полимерных наночастиц, с их медленной деградацией, а также с быстрым выведением препарата из кровотока и накоплением его в опухолевой ткани в связи с высокой аффинностью рецепторов АФП на поверхности опухолевых клеток. Такой механизм приводит к расширению диапазона тера-

певтического окна в 6,55 раз для препарата белково-векторной доставки (119,2 против 60,6 у здоровых животных и 18,2 — у препарата сравнения). При проведении исследования острой токсичности было выявлено значительное увеличение показателя ЛД₅₀ до 1,580 мг/кг против 0,601 мг/кг у препарата сравнения. Такой феномен кардинально расширяет возможности для проведения длительных курсов лекарственной терапии апробируемым препаратом с относительно более высокими разовыми и курсовыми дозами, что, предположительно, должно привести к значительному повышению его клинической эффективности при существенном снижении частоты и выраженности побочных действий.

3. Механизм белково-векторной доставки определяет и существенное повышение противоопухолевого эффекта по критерию ТРО: у чувствительной к дактиномицину опухолевой модели — в 1,48 раза, у резистентной модели — в 2,32 раза. По критерию удлинения продолжительности жизни — в 2,71 и 3,525 соответственно при сравнении со значениями препарата-прототипа.
4. Препарат обладает существенными отличиями от прототипа в плане расширения спектра противоопухолевой активности, в том числе в отношении опухолей, резистентных к препарату сравнения (асцитной модели лимфолейкоза Р388, резистентного к дактиномицину, Р388/АСТ-D).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препарата белково-векторной доставки дактиномицина у мышей с моделированными опухолями приводит к значи-

тельному повышению противоопухолевой эффективности и безопасности по сравнению с прототипом, что согласуется с проведенными ранее экспериментальными исследованиями [1, 2, 15, 18, 20]. Эти результаты представляют серьезное основание для клинического изучения препарата в онкопедиатрии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование выполнено в рамках Государственного Контракта №14411.2049999.19.110 от 10.12.2014 г. «Трансфер зарубежных разработок инновационного лекарственного средства белково-векторной доставки актиномицинового ряда для лечения онкологических заболеваний, и проведение его доклинических и клинических исследований» (Министерство промышленности и торговли РФ, федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Катлинский А.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С., Сотниченко А.И., Северин С.Е. Направленный транспорт противоопухолевых и антибактериальных препаратов. *Аллергология и иммунология*. 2003;4(3):91–96.
2. Северин Е.С., Круглый Б.И., Северин С.Е. Разработка новых технологий создания лекарственных препаратов избирательного действия. *Аллергология и иммунология*. 2015;16(4):347–350.
3. Северин Е.С., Гнучев Н.В., Воронцов Е.А., Позднякова Н.В., Гукасова Н.В., Северин С.Е., Годованный А.В. Противоопухолевый препарат. Патент RU 2451509 С1.
4. Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. *Онкопедиатрия*. 2016;3(1):8–15. Doi: 10.15690/onco.v3i1.1524.
5. Абелев Г.И. Что такое опухоль? *Соросовский образовательный журнал*. 1997;10:85–90.
6. Горбунова Т.В., Березовская И.В., Поляков В.Г. Применение дактиномицина при солидных опухолях у детей. *Онкопедиатрия*. 2014;4:34–39.
7. Горбунова Т.В., Березовская И.В., Постникова Т.В. Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы актиномицинов при лечении солидных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2014;1:20–24.
8. Philips FS, et al. The toxicity of Actinomycin D. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1960;89(2):348–360.
9. Векшин Н.Л. Биофизика ДНК-актиномициновых наноконструктов. *Пути: Фотон-век*. 2009. 192 с.
10. Waksman SA. Associative and antagonistic effects of microorganisms II. Antagonistic effects of microorganisms grown on artificial substrates. SA Waksman, JW Foster. *Soil Sci*. 1937;43(1):69–76.
11. Зенин В.А., Круглый Б.И., Никольская Е.Д., Белов А.В., Яббаров Н.Г., Сиротюк Д.О., Тюляев А.И. Изучение физико-химических и биологических свойств фармацевтической субстанции дактиномицина. *Биотехнология*. 2016 (в печати).
12. Ницветов М.Б., Караулов А.В., Москалева Е.Ю., Родина А.В., Посыпанова Г.А., Сологуб В.К., Попова О.Н., Шмырев И.И., Северин С.Е., Северин Е.С. Моноклональные антитела к рецептору альфа-фетопро-теина. Возможность иммунодиагностики, иммунопрофи-лактики и иммунотерапии онкологических заболеваний. Материалы II Российской конференции молодых ученых с международным участием 24–27 апреля 2001. М., 2001;1:185.
13. Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Сладкова Л.В., Родина А.В., Посыпанова Г.А., Лопова О.Н., Сологуб В.К., Караулов А.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Анализ количества и активности рецепторов АФП на чувствительных и резистентных опухолевых клетках и преодоление множественной лекарственной устойчивости с помощью направленного транспорта доксорубина через рецептор АФП. I Всероссийская научно-практическая конференция «Биотерапия рака». М., 2002. С. 73.
14. Северин Е.С., Посыпанова Г.А. Молекулярная физиология рецептор-опосредованного эндоцитоза и его роль в преодолении множественной лекарственной устойчивости. *Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2011;6:553–565.
15. Москалева Е.Ю., Шмырев И.И., Кривонос А.В., Северин Е.С. Противоопухолевая активность конъюгатов цитотоксических препаратов с альфа-фетопро-теином. *Рос. онкологический журнал*. 1997;4:29–32.
16. Ницветов М.Б., Родина А.В., Москалева Е.Ю. и др. Характеристика моноклональных антител к рецептору АФП в сравнении с АФП по их взаимодействию с опухолевыми клетками человека. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2001;3:19–25.
17. Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Макарова О.В., Сладкова Л.В., Родина А.В., Посыпанова Г.А., Попова О.Н., Сологуб В.К., Коромылова И.А., Караулов А.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Выявление рецептора АФП с помощью иммуногистохимического окрашивания моноклональными антителами. 5-й Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». М., 2002. С. 106.
18. Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Сладкова Л.В., Родина А.В., Посыпанова Г.А., Попова О.Н., Коромылова И.А., Караулов А.В., Северин С.Е.,

- Северин Е.С. Характеристика чувствительных и резистентных к доксорубину опухолевых клеточных линий по уровню экспрессии рецептора альфа-фетопротеина и способности к рецептор-опосредованному эндоцитозу. *Молекулярная медицина*. 2003;2:57–60.
19. Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Посыпанова Г.А., Макарова О.В., Степанов В.А., Рогов К.А., Попова О.Н., Сологуб В.К., Коромылова И.А., Караулов А.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Экспрессия РеАФП в опухолевых и нормальных тканях человека. Материалы 3-й Научной конференции и школы-семинара для молодых ученых «Белки-маркеры патологических состояний». Астрахань-Москва. 2003. С. 14–19.
 20. Северин Е.С., Константинова С.В., Северин С.Е. проблемы преодоления множественной лекарственной устойчивости. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2009;2:3–13.
 21. Северин Е.С., Москалева Е.Ю., Родина А.В., Клименко П.А. Противоопухолевая активность конъюгата антибиотика эсперамицина А1 с альфа-фетопротеином человека. М.: Доклады АН. 1999;366(4):561–564.
 22. Северин Е.С., Ницветов М.Б., Москалева Е.Ю., Сологуб В.К., Белоусова Ю.В., Коромылова И.А., Родина А.В., Караулов А.В. Изучение возможности использования моноклональных антител к рецептору альфа-фетопротеина для регуляции противоопухолевого иммунитета. Вторая международная ассамблея «Новые медицинские технологии». Аптека-2000. М., 2000. С. 68–69.
 23. Uriel J, Villacampa MJ, Moro R, Naval J, Faily-Crépin C. Uptake of radiolabeled alpha-fetoprotein by mouse mammary carcinomas and its usefulness in tumor scintigraphy. *Cancer Res*. 1984 Nov;44(11):5314–9.
 24. Hajeri-Grmond M, et al. The uptake of alpha-foetoprotein by C-1300 mouse neuroblastoma cells. *Br J Cancer*. 1985;51:791–797.
 25. Villacampa MJ, et al. α -Fetoprotein receptors in a human breast cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;122:1322–7.
 26. Naval J, et al. Cell type-specific receptors for AFP in a mouse T-lymphoma cell line. *Proc Natl AcadSci USA*. 1985; 82:3301–3304.
 27. Suzuki Y, et al. Isolation and characterization of a specific alpha-fetoprotein receptor on human monocytes. *J Clin Invest*. 1992;90:1530–1536.
 28. Балабаньян В.Ю. Фармакологические и фармацевтические аспекты создания наноразмерных форм факторов роста нервной ткани, феназепам и паклитаксел. Автореф. дисс. ...канд. фармац. наук. М., 2015.
 29. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц. *БЭМ*. 2008;145(1):78–80.
 30. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. проф. В.В. Меньшикова. М.: Медицина. 1987. 368 с.
 31. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека. МР 1.2.2522-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 35 с.
 32. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант. 2004. 720 с.
 33. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdorster E. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Part Fibre Toxicol*. 2006;3:11.
 34. Глазкова Т.Г., Софьяна З.П., Горбунова В.А., Смирнова З.С., Герасимова Г.К. Оценка информативности экспериментальных тестов, используемых для прогноза клинической активности противоопухолевых препаратов. Информативность различных экспериментальных опухолей мышей.
 35. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
 36. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 59–65.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Круглый Борис Игоревич, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник ООО «Лаборатория инновационных научных исследований в медицине»

Адрес: 115093, Москва, ул. Дубининская, д. 90, **тел.:** +7 (495) 958-16-52, **e-mail:** boris@linam.ru

Никольская Елена Дмитриевна, руководитель научно-производственной лаборатории ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

Адрес: 117149, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, **тел.:** +7 (499) 613-23-50, **e-mail:** elenanikolskaja@gmail.com

Северин Евгений Сергеевич, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

Адрес: 117149, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, **тел.:** +7 (499) 613-23-50, **e-mail:** e.severin@mail.ru

Барсегян Геворкбек Гайкович, кандидат биологических наук, заведующий вивариумом ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

Адрес: 117149, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, **тел.:** +7 (499) 613-23-50, **e-mail:** morze1@list.ru

Яббаров Никита Григорьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

Адрес: 117149, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, **тел.:** +7 (499) 613-23-50, **e-mail:** marvint@inbox.ru

Терещенко Оксана Геннадьевна, старший научный сотрудник ООО «Лаборатория инновационных научных исследований в медицине»

Адрес: 115093, Москва, ул. Дубининская, д. 90, **тел.:** +7 (495) 958-16-52, **e-mail:** oarsenkova@mail.ru

Жунина Ольга Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

Адрес: 117149, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, **тел.:** +7 (499) 613-23-50, **e-mail:** olga_yarova@bk.ru

Зенин Владимир Андреевич, старший научный сотрудник ООО «Лаборатория инновационных научных исследований в медицине»

Адрес: 115093, Москва, ул. Дубининская, д. 90, **тел.:** +7 (495) 958-16-52, **e-mail:** zenanmail@icloud.com

Тюляев Александр Иванович, кандидат фармацевтических наук, главный научный сотрудник ООО «АдиКом»

Адрес: 127591, Москва, ул. Дубининская, д. 79Б, **тел.:** +7 (495) 645-80-19, **e-mail:** tyulyaev_a@adikom.msk.ru

Эффективность лазерного лечения капиллярных ангиодисплазий у детей

Введение. Капиллярные мальформации (капиллярные ангиодисплазии, КАД) у детей представляют собой актуальную проблему современной педиатрии ввиду функциональных, косметических, психологических нарушений и социальной дезадаптации данной категории больных в отсутствии своевременного адекватного лечения. В настоящее время «золотым стандартом» лечения КАД у детей является терапия импульсным лазером на красителе. **Пациенты и методы.** В НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм получали 225 пациентов с КАД в возрасте от 2 нед до 12 лет. **Результаты.** Анализ результатов лазерной терапии показал, что суммарная частота «отличного» и «хорошего» эффекта осветления КАД составила 80%. Удовлетворительные результаты наблюдали у 18,7% пациентов, неудовлетворительные — у 0,9%. Отсутствие реакции на лечение, обусловленное глубоким сосудистым поражением, отмечено у одного пациента с синдромом Клиппеля–Треноне. Осложнений не зарегистрировано. **Заключение.** Собственные результаты исследований показали высокую эффективность лазеротерапии КАД у детей. Мультимодальный подход к диагностике и лечению пациентов с сосудистыми мальформациями на базе крупных лечебных учреждений обеспечивает уникальный синтез научно-практического взаимодействия специалистов разных подразделений и позволяет реализовать индивидуальные схемы лечения.

Ключевые слова: лазерное лечение, импульсный лазер на красителе, капиллярная мальформация, капиллярная ангиодисплазия, «винное пятно».

(Для цитирования: Бельшева Т.С., Алиев М.Д. Эффективность лазерного лечения капиллярных ангиодисплазий у детей. *Онкопедиатрия*. 2016; 3(3): 200–206. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1598)

T.S. Belysheva, M.D. Aliev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

The Effectiveness of Port wine Stain Laser Treatment in Children

Introduction. Vascular malformations in children tend to be a serious problem because the absence of timely and adequate treatment can lead to the functional, cosmetic, psychological disorders and social disadaptation of the patients. Pulsed dye laser (PDL) is the «gold standard» of port wine stain therapy in children. **Patients and Methods.** 225 patients aged from 2 weeks to 12 years received treatment performed at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at FSBI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian federation using pulsed dye laser (wavelength 595 nm). **Results.** The analysis of the PDL therapy results detected the overall lightening of 80% after the initial treatment. Satisfactory results were observed in 18.7% of patients and 0.9% had bad results. No response the treatment due to the deep vascular lesions was observed in 1 patient with the Klippel–Trenaunay syndrome. No complications were registered in this cohort. **Conclusion.** The results of the study demonstrated high effectiveness of the PDL therapy in children. A multimodal approach to the diagnosis and treatment of patients with vascular malformations at large medical institutions provides a unique synthesis of academic and practical cooperation between specialists from different departments and the realization of individual treatment regimens.

Key words: laser treatment, Pulsed dye laser, capillary malformations, port wine stain.

(For citation: Belysheva TS, Aliev MD. The Effectiveness of Port wine Stain Laser Treatment in Children. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 200–206. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1598)

ВВЕДЕНИЕ

Все сосудистые мальформации кожи являются результатом нарушения формирования эмбриональной сосудистой системы с 4–8-й по 19–20-ю нед развития плода [1, 2]. Они существуют с рождения, хотя могут длительно не проявляться [3]. Наиболее распространены капиллярные мальформации, описанные в литературе как «винные пятна», «пламенеющий невус», «капиллярные мальформации» и «капиллярные ангиодисплазии» (КАД) [4]. Степень распространенности КАД — 3–5 случаев на 1000 новорожденных; отличительные признаки — большое число аномально расширенных кровеносных сосудов без признаков пролиферации эндотелия в папиллярном и частично ретикулярном слоях дермы, не подвергаются самопроизвольной инволюции и прогрессируют с возрастом. Размеры пятен варьируют от нескольких миллиметров до половины поверхности тела, площадь увеличивается пропорционально росту ребенка, около 80% поражений приходится на область головы и шеи [5]. Капиллярные ангиодисплазии могут входить в состав целого ряда патологических состояний, наиболее часто встречаются синдромы Штурге–Вебера и Клиппеля–Треноне [6, 7].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения КАД у детей является терапия импульсным лазером на красителе (ИЛК) [8]. Световые волны, излучаемые лазерными аппаратами, проникают через эпидермис и поглощаются в дерме хромофором-мишенью, в данном случае — гемоглобином. Пиковое поглощение светового импульса гемоглобином зависит от степени его насыщенности кислородом. Так, для оксигемоглобина пиковое поглощение составляет 577 нм, для карбоксигемоглобина — около 585 нм [8].

МЕТОДЫ

В исследование включено 225 пациентов с КАД в возрасте от 2 нед до 12 лет. Все дети проходили клиническое обследование и получали терапию ИЛК амбулаторно в научно-консультативном отделении НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По показаниям в подразделениях РОНЦ выполняли ультразвуковое исследование с цифровым доплеровским картированием при КАД конечностей для диагностики поражения глубоких вен; магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и/или верхних/нижних конечностей с внутривенным контрастированием при КАД в проекции I–II ветвей тройничного нерва, двустороннем поражении кожи лица, поражении

верхних/нижних конечностей для диагностики синдромов Штурге–Вебера и Клиппеля–Треноне.

Для лазерной терапии использовали прибор Vbeam Perfecta (Candela Corporation, США) — импульсный лазер на красителе последнего поколения с длиной волны 595 нм. Мы сознательно сделали выбор в пользу данной модели ИЛК, поскольку она обеспечивает более глубокое проникновение в дерму лазерного излучения с высокой плотностью энергии. При этом удается избежать утраты части энергии за счет феномена рассеивания. Второе несомненное преимущество данного типа лазера — способность генерировать импульсы продолжительностью от 0,45 до 40 мс. Короткие импульсы (0,45 мс) с высокой плотностью энергии «разрывают» стенку тонких поверхностных патологических сосудов, в то время как длинные (20–40 мс) — вызывают продолжительный нагрев, необходимый для коагуляции крупных сосудов диаметром до 2 мм, расположенных в более глубоких слоях дермы. Эффективность и безопасность применения лазера Vbeam Perfecta обусловлено новейшей технологией микроимпульсов, при которой эмиссия лазерного излучения разделяется на «пакеты» из восьми коротких импульсов. Это улучшает коагуляцию сосудов и уменьшает суммарный нагрев эпидермиса и дермы, тем самым существенно снижая риск развития таких осложнений, как нарушения пигментации и образование рубцов. Чрезмерному нагреву кожи препятствует и запатентованная интегрированная в лазерный аппарат «система динамического охлаждения», благодаря которой можно использовать большую плотность энергии [9, 10].

Параметры процедур подбирали индивидуально с учетом анамнеза и клинических особенностей КАД (табл. 1). Выполняли 1 проход с 10–15% перекрытием каждым последующим импульсом предыдущего по всей площади мальформации. Длительность сеансов варьировала от 3 до 40 мин и зависела от площади обрабатываемой поверхности и частоты лазерных импульсов. Интервалы между процедурами устанавливали индивидуально, их продолжительность колебалась от 4 до 6 нед. Количество сеансов лазерного воздействия варьировало от 3 до 10. В большинстве случаев лечение начинали в возрасте 1–3 мес. Учитывая болезненность лазерного воздействия, всем детям старше 6 мес проводили краткосрочную анестезию седативным методом, снижающую риск возможных осложнений. Пациенты с распространенными КАД, а также дети старшего возраста получали лазерное лечение, находясь под общей анестезией с искусст-

Таблица 1. Параметры лазерного лечения капиллярных ангиодисплазий (КАД)

Нозология / Локализация	Размер пятна, мм	Энергия, Дж/см ²	Количество процедур	Интервал, нед
КАД в проекции I ветви тройничного нерва	10	6,0–8,0	3–6	4
КАД в проекции II–III ветвей тройничного нерва	10	8,0–9,0*	6–10	4
КАД (поражение кожи туловища и/или конечностей)	12	5,5–6,0	6–10	6

Примечание. * — кроме области век.

Таблица 2. Цветовая шкала оценки эффективности лазерного лечения капиллярных ангиодисплазий (КАД)

Цвет образования	Эффект осветления КАД, %	Результат
	1–24	Неудовлетворительный
	25–49	Удовлетворительный
	50–74	Хороший
	75–100	Отличный

венной вентиляцией легких и поддержкой дыхания или I-gel надгортанным воздуховодом / ларингеальной маской.

Одним из основных показателей эффективности лазерного лечения КАД является удовлетворенность родителей пациента, которая не всегда совпадает с оценкой врача и/или данными объективных обследований. Поэтому нами была разработана цветовая шкала с соответствующими процентными значениями для субъективной оценки изменения цвета КАД после лазерной терапии. После курса лечения родители заполняли анкету и оценивали результаты лазерного воздействия, выбирая одно из 4 предложенных значений, представленных в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст детей, включенных в исследование, составил $2,2 \pm 2,4$ года (медиана 1,5 года). Количество девочек достоверно превалировало — 153/225 (68,0%). У 146/225 (64,9%) пациентов был II фототип кожи по классификации Фитцпатрика (Thomas B. Fitzpatrick), у 51/225 (22,7%) — I тип и только у 28/225 (12,4%) — III.

У большинства (84%) страдало лицо. КАД распространялись преимущественно в проекции II ветви тройничного нерва: зона только II ветви страдала у 41,8% пациентов, I–II — у 3,1%, II–III — у 7,1%. У 10/225 (4,4%) детей наблюдалось двустороннее поражение. В 56,9% случаев площадь КАД превышала 20 см^2 , у 28% пациентов варьировала от $10,1$ до 20 см^2 и лишь у 15,1% не превышала 10 см^2 (табл. 3). В 4 (1,8%) случаях диагностирован синдром Штурге–Вебера, в 3 (1,3%) — синдром Клиппеля–Треноне.

Лазерное лечение с анестезиологическим обеспечением получили 160/225 (71,1%) детей. При поражении периорбитальной области под веки вводили специальные атравматичные щитки для защиты радужной оболочки глаза.

Анализ результатов лазерной терапии 225 детей с КАД показал, что суммарная частота «отличного» и «хорошего» эффекта осветления КАД составила 80%; удовлетворительные результаты наблюдали у 18,7% пациентов, неудовлетворительные — у

0,9%. В одном случае никакой реакции на лечение не отмечено (табл. 4).

Проиллюстрируем высокую эффективность лазерной терапии у детей клиническими примерами.

Клинические случаи

1. Пациент Б., 29 дней. Из анамнеза известно, что поражение кожи выявлено при рождении, увеличивалось в диаметре пропорционально росту ребенка, в объеме и очертаниях не менялось (рис. 1А). Клинический диагноз: «Капиллярная ангиодисплазия в проекции II ветви тройничного нерва слева». Получил 6 курсов терапии импульсным лазером на красителе (10 мм, 6–8 Дж/см², интервал 4 нед). Результат «отличный» (рис. 1Б). Достигнутый эффект с регрессом поражения кожи на 75–100% подтверждает правильность выбора метода лечения и его параметров.

2. Следует отметить, что при адекватно подобранных параметрах лазерной терапии мы наблюдали начало регресса КАД уже после первой полноценной процедуры, а после третьего сеанса видели выраженную положительную динамику (рис. 2).

3. Следующий клинический пример демонстрирует эффективность лазерной терапии у девочки с синдромом Штурге–Вебера.

Таблица 3. Клиническая характеристика капиллярных ангиодисплазий (КАД)

Показатель	n=225	
	Абс.	%
<i>Локализация</i>		
Лицо (зона тройничного нерва):		
I ветвь	40	17,8
II ветвь	94	41,8
III ветвь ± кожа шеи	32	14,2
I–II ветви	7	3,1
II–III ветви	16	7,1
Верхние конечности ± кожа туловища	25	11,1
Нижние конечности	11	4,9
<i>Одно- / двустороннее поражение</i>		
Одностороннее	215	95,6
Двустороннее	10	4,4
<i>Площадь КАД, см²</i>		
≤ 10	34	15,1
10,1–20	63	28
> 20	128	56,9

Таблица 4. Клиническая эффективность лазерного лечения капиллярных ангиодисплазий (КАД)

Результат	Эффект осветления КАД, %	n=225	
		Абс.	%
Отличный	75–100	72	32
Хороший	50–74	108	48
Удовлетворительный	25–49	42	18,7
Неудовлетворительный	1–24	2	0,9
Нет реакции	0	1	0,4



Рис. 1. Пациент Б. с капиллярной ангиодисплазией в проекции II ветви тройничного нерва слева: А — до лазерного лечения (возраст 29 дней), Б — после 6 курсов лазерного лечения (возраст 1 год). Отличный эффект — регресс 75–100%

Пациентка С., 4 года. Из анамнеза известно, что поражение кожи лица выявлено при рождении, увеличивалось в диаметре пропорционально росту ребенка, в объеме и очертаниях не менялось. По поводу поражения кожи лечения не получала. Наблюдается у офтальмолога по поводу врожденной глаукомы. В возрасте 6 мес зафиксирован первый судорожный приступ. Синдром Штурге–Вебера подтвержден данными МРТ. Находится под наблюдением epileptолога, получает антиконвульсанты. Диагноз: «Синдром Штурге–Вебера: эпилепсия, глаукома, капиллярная ангиодисплазия в проекции I и II ветвей тройничного нерва слева» (рис. 3). Индивидуальная подготовка в объеме противоконвульсивной терапии до и после лазерной терапии, а также проведение последней в условиях эффективной и безопасной модели анестезии (методика измерения биспектрального индекса) позволили добиться «отличного» эффекта с регрессом поражения кожи на 75–100% за 3 процедуры импульсным лазером на красителе (10 мм, 9 Дж/см², интервал 6 нед).

Два «неудовлетворительных» результата и отсутствие какой-либо реакции на лазерное воздействие у одного из пациентов с КАД побудили нас выполнить диагностические МРТ-исследования, которые выявили глубокое расположение мальформаций с вовлечением в патологический процесс мягких тканей и подлежащих костных



Рис. 2. Пациентка В. с капиллярной ангиодисплазией в проекции II–III ветвей тройничного нерва слева, частично III ветви справа: А — до лазерного лечения (возраст 6 мес), Б — после 3 сеансов лазерного лечения (10 мм, 8 Дж/см², интервал 4 нед) (возраст 1 год). Отличный эффект — регресс 75–100%

Примечание. На фото Б — ребенок в состоянии медикаментозной седации.



Рис. 3. Пациентка К. с синдромом Штурге–Вебера: капиллярная ангиодисплазия в проекции I и II ветвей тройничного нерва слева: А — до лазерного лечения (возраст 4 года), Б — после 3 курсов лечения импульсным лазером на красителе (возраст 8 лет). Эффект отличный

структур. Учитывая принцип действия ИЛК и его разрешающую способность, в частности пенетрацию кожи на 1,0–1,2 мм с коагуляцией патологических сосудов дермы, в таких случаях невозможно получить какой-либо лечебный эффект. Ниже приводим описание одного из детей с распространенной капиллярной мальформацией кожи и мягких тканей в составе синдрома Клиппеля–Треноне.

4. Пациент Т., 3 мес. Из анамнеза известно, что поражение кожи и мягких тканей лица, половины передней грудной стенки справа, правой верхней конечности (рис. 4, 5) выявлено при рождении, увеличивалось в диаметре пропорционально росту ребенка, в объеме и очертаниях не менялось. По поводу поражения кожи лечения не получал. Клинический диагноз: «Распространенная капиллярная ангиодисплазия кожи и мягких тканей. Синдром Клиппеля–Треноне?» Пациенту показана лазерная терапия сосудистой мальформации в области лица. В связи со значительным увеличением правой верхней конечности в диаметре родители пациента предупреждены об ограниченных возможностях лазерной терапии в этой области и необходимости диагностического МРТ-исследования с контрастированием, а также применения компрессионного белья по типу «рукава» с захватом кисти. Родители от обследования отказались. Проводилась терапия импульсным лазером на красителе в области правой конечности (12 мм, 6 Дж/см², интервал 6 нед).

Эффект после 7 сеансов лазерного лечения КАД в области правой верхней конечности оценен как «неудовлетворительный» с регрессом поражения менее 24%. В рамках диагностического поиска в возрасте 2 лет 6 мес выполнено МРТ-исследование с контрастированием для уточнения диагноза.

Проведенный нами анализ выявил значимую положительную корреляцию между возрастной группой, к которой относились пациенты, и степенью осветления КАД ($r=0,48$; $p<0,05$) и показал достоверно более высокую эффективность лазерного лечения в младенческом и раннем детском возрасте (табл. 5). У пациентов до 1 года частота регресса мальформаций более чем на 50% составила 95%, у детей от 1 года до 3 лет — 88,5%, в то время как у пациентов дошкольного (3–7 лет) и



Рис. 4. Пациент Т., 3 мес, с распространенной капиллярной ангиодисплазией кожи и мягких тканей лица слева, половины передней грудной стенки справа, правой верхней конечности. Синдром Клиппеля–Треноне (?)

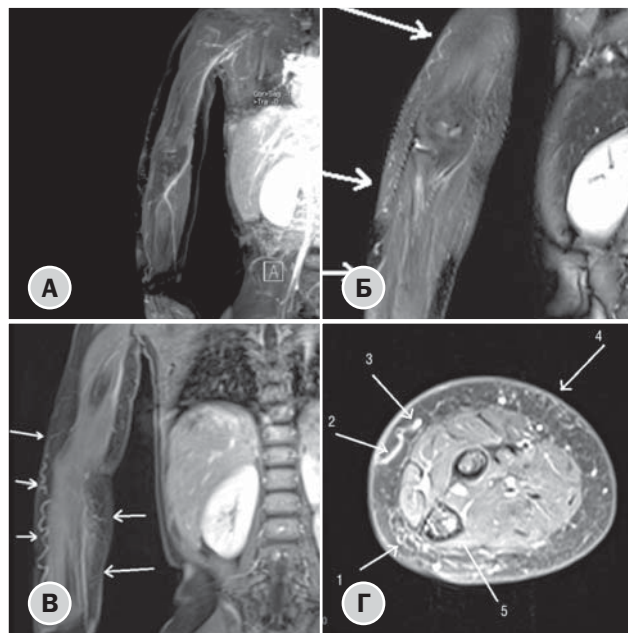


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография (МРТ) того же пациента, 2 года 6 мес

Примечание. А — МРТ всего тела с динамическим внутривенным контрастированием (фрагмент, МР): визуализируются нормальные артерии плеча и предплечья, артериальные мальформации, шунты не определяются; Б — МРТ всего тела (фрагмент, TIRM), коронарный срез: правая верхняя конечность увеличена в объеме по сравнению с левой, в утолщенной подкожно-жировой клетчатке определяются множественные извитые сосуды мелкого и среднего калибра (стрелки); В — T1-VIBE с внутривенным контрастированием (препарат гадолиния): контрастируются извитые венозные патологические сосуды и капилляры в утолщенных мягких тканях правой верхней конечности (указано стрелками); Г — МРТ предплечья, T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата: в утолщенной подкожно-жировой клетчатке определяются множественные извитые сосуды мелкого (1, 4) и среднего (2, 3) калибра; в костномозговом канале костей предплечья — множественные извитые сосуды (5).

Таблица 5. Степень осветления капиллярных ангиодисплазий (КАД) после лазерного лечения у детей разного возраста

Возраст	Эффект осветления КАД					
	>50 (n=180)		25–49 (n=42)		0–24 (n=3)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Младенческий (n=100)	95	95,0* ⁺	2	2,0* ⁺	3	3
Ранний детский (n=78)	69	88,5* ⁺	9	11,5* ⁺	0	0
Дошкольный (n=41)	14	34,1	27	65,9	0	0
Школьный (n=6)	2	33,3	4	66,7	0	0

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с дошкольным возрастом; ⁺ — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению со школьным возрастом.

школьного возраста — лишь 34,1 и 33,3% соответственно. У остальных детей этого возраста степень осветления КАД колебалась от 25 до 49%.

Выявлена положительная корреляция между фототипом кожи и эффектом лазерного лечения ($r=0,46$; $p < 0,05$). У 96 и 86,3% детей соответственно с I и II фототипами степень осветления зоны КАД превышала 50% (табл. 6). У подавляющего большинства (82,1%) пациентов с III фототипом кожи регресс мальформаций составил лишь 25–49%.

Кроме того, выявлена значимая положительная корреляция между локализацией КАД и степенью ее осветления в результате лазерного лечения ($r=0,56$; $p < 0,05$). Лазерное воздействие особенно эффективно в проекции I ветви тройничного нерва, например лба, и II ветви, например в зоне скуловой кости. Следует подчеркнуть, что у всех детей, получивших лазерное лечение КАД в области лица, степень осветления мальформации превысила 25% (табл. 7), неудач не было.

Из побочных эффектов лазерного лечения КАД необходимо отметить появление временных серо-синих пятен — пурпуры или синяков на месте лазерного воздействия и отека разной степени выраженности (рис. 6). В данном исследовании мы наблюдали их у всех 225 пациентов. Пурпура сохранялась в течение 7–10 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность лазерной терапии КАД у детей. «Отличные» результаты с регрессом 75–100% поражения наблюдали у 32% пациентов, «хорошие» (регресс 50–74%) — у 48%. Отмечено только два



Рис. 6. Пациентка О., 5 лет, с капиллярной ангиодисплазией в проекции II и III ветвей тройничного нерва слева, частично III ветви справа: А — до очередного сеанса терапии импульсным лазером на красителе, Б — в первые сутки после лазеротерапии

Таблица 6. Степень осветления капиллярных ангиодисплазий (КАД) после лазерного лечения детей с разными фототипами кожи

Фототип кожи	Эффект осветления КАД					
	>50 (n=180)		25–49 (n=42)		0–24 (n=3)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=51)	49	96,0*	1	2,0*+	1	2,0
II (n=146)	126	86,3*	18	12,3*	2	1,4
III (n=28)	5	17,9	23	82,1	0	0

Примечание. * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с III фототипом; + — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со II фототипом.

Таблица 7. Степень осветления капиллярных ангиодисплазий (КАД) различных локализаций после лазерного лечения

Локализация	Эффект осветления КАД					
	>50 (n=180)		25–49 (n=42)		0–24 (n=3)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лицо (проекция тройничного нерва):						
I ветвь (n=40)	40	100	0	0	0	0
II ветвь (n=94)	89	94,7	5	5,3	0	0
III ветвь ± кожа шеи (n=32)	25	78,1*+	7	21,9*+	0	0
I–II ветви (n=7)	6	85,7	1	14,3	0	0
II–III ветви (n=16)	11	68,8*+	5	31,3*+	0	0
Верхние конечности ± кожа туловища (n=25)	9	36*+##x°	16	64*+##x°	0	0
Нижние конечности (n=11)	0	0*+##x°x	8	72,7*+##x°x	3	27,3*+##x

Примечание. * — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с I ветвью; + — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со II ветвью; # — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с III ветвью; x — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с I–II ветвью; ° — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению со II–III ветвью; x — различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с верхними конечностями (+ кожа туловища)

(0,9%) «неудовлетворительных» результата с регрессом менее 25% поражения и еще в одном случае отсутствие какой-либо реакции на лазерное воздействие. Однако, как показали диагностические МРТ-исследования, проведенные этим пациентам после окончания лазерной терапии, во всех трех случаях было глубокое расположение мальформаций с вовлечением в патологический процесс мягких тканей и подлежащих костных структур, что исключало возможность полноценного ответа на лазерное воздействие ввиду его ограниченной проникающей способности. Таким образом, по объективным причинам мы не смогли помочь только троим из 225 детей. Общая частота неэффективного лечения КАД в нашем исследовании составила лишь 1,3%. Этот показатель существенно ниже, чем у J.A. Savas и соавт. и R. Rajaratnam и соавт. [11, 12].

Опираясь на свой многолетний опыт лазерного лечения КАД, можем выделить ряд особенностей у детей.

1. Эффективность лазерной терапии КАД в младенческом возрасте выше. Это связано с несколькими факторами:

- лазерное излучение быстрее достигает аномальных сосудов благодаря более тонкой коже у младенцев;
- меньшее количество дермального коллагена снижает рассеивание лазерного излучения;
- суммарное время пребывания на солнце заведомо меньше, чем у остальных детей, поэтому меньше и количество меланина

(конкурирующего хромофора), вырабатываемого в ответ на ультрафиолетовое излучение и поглощающего излучение лазера;

- меньше диаметр сосудов, и они расположены поверхностно;
- меньше общая площадь сосудистого поражения.

Следует отметить, что гипертрофированные узловые КАД, содержащие крупные, глубоко расположенные сосуды и утолщенный дермальный коллаген, слабо реагируют на лазерное воздействие.

2. Эффективность лазерной терапии выше при локализации КАД в области лба и зоны скуловой кости.

3. У детей со смуглым цветом кожи (III фототип по классификации Фитцпатрика) эффективность лазерного лечения ниже. Агрессивное воздействие может вызвать перманентную депигментацию, ожоги и рубцы.

4. У детей лазерное лечение КАД помогает решить многие эстетические проблемы и тем самым способствует повышению качества жизни не только самого ребенка, но и его семьи.

5. Особенностью лазерного лечения КАД в детском возрасте является необходимость поддерживающей терапии с периодичностью 6–12 мес и реже для сохранения достигнутого эффекта и профилактики возрастной гипертрофии тканей пораженной области.

6. Учитывая развитие побочных эффектов лазерного лечения КАД у всех пациентов, перед пер-

вой процедурой необходимо проводить беседу с родителями для психологической подготовки детей сознательного возраста к временным проблемам из-за пурпуры и отека на месте лазерного воздействия.

Таким образом, проведенное исследование показало, что родители девочек с КАД обращаются за помощью в крупные специализированные медицинские центры достоверно чаще — в 68% случаев. Возможно, это во многом связано с решением эстетических проблем, более актуальных для лиц женского пола. Это положение подтверждается и тем, что у 84% пациентов, включенных в исследование, страдало лицо. У 10 (4,4%) детей наблюдалось двустороннее поражение. В 56,9% случаев площадь КАД превышала 20 см².

У большинства пациентов клиническая диагностика КАД в специализированном учреждении не представляла затруднений. В 4 (1,8%) случаях диагностирован синдром Штурге–Вебера, в 3 (1,3%) — синдром Клиппеля–Треноне.

Лазерная терапия ИЛК является методом выбора лечения КАД. Суммарная частота «отличного» и «хорошего» эффекта осветления зоны поражения после лазерной терапии составила 80%. Удовлетворительные результаты наблюдали у 18,7% пациентов, неудовлетворительные — у 0,9%. В одном случае никакой реакции на лечение не было.

Таким образом, мультимодальный подход к диагностике и лечению пациентов с пороками развития кожи на базе крупных лечебных учреждений обеспечивает уникальный синтез научно-практического взаимодействия специалистов разных клинических и диагностических подразделений и позволяет реализовать индивидуальные схемы лечения.

ВЫВОДЫ

1. В специализированные медицинские центры для диагностики и лечения КАД обращаются преимущественно родители девочек, что во многом связано с решением эстетических проблем.
2. У 80% детей степень осветления КАД после лечения ИЛК превышает 50%.
3. Лазерная терапия ИЛК является методом выбора лечения КАД у детей, эффективность которого выше в младенческом возрасте, при I–II фототипе кожи (по классификации Фитцпатрика) и локализации процесса в области лба и скуловой кости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ.

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белянина Е.О., Баранник М.И. Современные представления о врожденных сосудистых аномалиях. Часть II. Ангиодисплазии. *Пластическая хирургия и косметология*. 2013;3:415–431.
2. Hasso AN. Diagnostic Imaging of the Head and Neck. 2011. 700 p.
3. Сапелкин С.В. Оптимизация диагностической и лечебной тактики у больных с ангиодисплазиями. Автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.44 / Сапелкин Сергей Викторович. М., 2009. 21 с.
4. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Dec; 29(12):2295–305.
5. Rork JF, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Liang MG. Diffuse capillary malformation in association with fetal pleural effusion: report of five patients. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 32(1):70–5.
6. Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, Radhakrishnan N, Radhakrishnan A. Sturge-Weber syndrome: clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *J Child Neurol*. 2013 Jun; 28(6):725–31.
7. Qiu SS, Chen HY, Cheng MH. Vascularized lymph node flap transfer and lymphovenous anastomosis for Klippel-Trenaunay syndrome with congenital lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014 Jul 9; 2(6):e167.
8. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, Heger M. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug; 67(2):289–304.
9. Yu W, Ma G, Qiu Y, Chen H, Jin Y, Yang X, Chang L, Wang T, Hu X, Li W, Lin X. Prospective comparison treatment of 595-nm pulsed-dye lasers for virgin port-wine stain. *Br J Dermatol*. 2015 Mar; 172(3):684–91.
10. Anolik R, Newlove T, Weiss ET, Brightman L, Hale EK, Karen JK, Bernstein L, Geronemus RG. Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov; 67(5):985–90.
11. Savas JA, Ledon JA, Franca K, Chacon A, Nouri K. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. *Br J Dermatol*. 2013 May; 168(5):941–53.
12. Rajaratnam R, Laughlin SA, Dudley D. Pulsed dye laser double-pass treatment of patients with resistant capillary malformations. *Lasers Med Sci*. 2011 Jul; 26(4):487–92.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белышева Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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

Алиев Мамед Джавадович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** m.aliev@inbox.ru

DOI: 10.15690/onco.v3i3.1599

**В.М. Козлова¹, Т.Т. Валиев², Т.П. Казубская¹, Я.В. Ковалёва⁴, Е.Н. Лукьянова⁴,
В.В. Стрельников³, Н.И. Поспехова⁵, С.Н. Михайлова², Г.Е. Заева², Л.Н. Любченко¹**

¹ НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Институт стволовых клеток человека (ПАО «ИСКЧ»), Москва, Российская Федерация

⁵ Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих, Москва, Российская Федерация

Клинические случаи синдрома Ли-Фраумени в детской онкологической практике

В статье описаны три случая синдрома Ли-Фраумени у детей с редкой опухолью головного мозга и первично-множественными опухолями. Представлены различные методы молекулярной диагностики синдрома, ассоциированного с герминальной мутацией гена TP53. Проанализирован гетерогенный характер клинического проявления синдрома, его взаимосвязь с видом мутаций в гене TP53, мониторинг лиц-носителей мутантного TP53-генотипа. С учетом генетических особенностей синдрома Ли-Фраумени приведены возможности проведения патогенетически оправданной таргетной терапии, направленной на модификацию белка p53.

Ключевые слова: синдром Ли-Фраумени, молекулярно-генетическое тестирование, ген TP53, дети.

(Для цитирования: Козлова В.М., Валиев Т.Т., Казубская Т.П., Ковалёва Я.В., Лукьянова Е.Н., Стрельников В.В., Поспехова Н.И., Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Любченко Л.Н. Клинические случаи синдрома Ли-Фраумени в детской онкологической практике. *Онкопедиатрия*. 2016; 3(3): 207–213. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1599)

207

**V.M. Kozlova¹, T.T. Valiev², T.P. Kazubskaya¹, Ya.V. Kovaleva⁴, E.N. Lukyanova⁴,
V.V. Strelnikov³, N.I. Pospekhova⁵, S.N. Mikhailova², G.E. Zaeva², L.N. Lyubchenko¹**

¹ Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center of Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

² Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Cancer Research Center of Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

³ Medical Genetic Scientific Center of Federal Agency in Science and Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Human Stem Cells (PAO «ISKCH»), Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Scientific Center of Coloproctology n.a A.N. Pyzhi of Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Li-Fraumeni Syndrome: Clinical Cases in Pediatric Oncology Practice

The article describes three cases of Li-Fraumeni syndrome in children with rare brain tumor and multiple primary tumors. We present various molecular diagnostics methods for the syndrome associated with germline mutation in TP53 gene. We have analyzed the heterogeneous nature of clinical manifestations of the syndrome, relationship of the syndrome to the types of mutations in the TP53 gene, the monitoring of individuals carrying the mutant TP53 genotype. By hereditary features of Li-Fraumeni syndrome, targeted therapeutic approaches to protein p53 modification are presented.

Key words: Li-Fraumeni syndrome, molecular and genetic testing, TP53 gene, children.

(For citation: Kozlova VM, Valiev TT, Kazubskaya TP, Kovaleva YaV, Lukyanova EN, Strelnikov VV, Pospekhova NI, Mikhailova SN, Zaeva GE, Lyubchenko LN. Li-Fraumeni Syndrome: Clinical Cases in Pediatric Oncology Practice. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 207–213. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1599)

ВВЕДЕНИЕ

Историческая справка. Синдром Ли-Фраумени — редкое наследственное заболевание. Впервые описан в 1969 г. Фредериком Ли и Йозефом Фраумени как семейный полиорганный раковый синдром.

Этиология. «Классическими» компонентами этого редкого синдрома являются мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга — хориоидкарциномы, чаще глиобластомы, предменопаузальный рак молочной железы, острые лейкозы, аденокарцинома у членов родословной 1-й и 2-й степени родства. Одним из критериев синдрома является ранний возраст клинической манифестации злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Среди членов родословной с данным синдромом нередко обнаруживаются первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), повторные опухоли с идентичной гистологической картиной и редкие опухоли [1]. При дальнейшем изучении этиологии семейного полиорганного ракового синдрома выявлена выраженная клиническая и генетическая гетерогенность, около 70% ассоциировано с герминальной (наследуемой) мутацией гена *TP53* и обозначается как синдром Ли-Фраумени тип 1 (OMIM 151623) [2, 3].

Однако семейный полиорганный раковый синдром также может быть ассоциирован с герминальными мутациями других генов — *CHEK2*, *CDKN2A*, *BRCA2* и др. Согласно информационной медицинской базе данных «Менделевское наследование у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), случаи семейного полиорганного ракового синдрома, ассоциированного с герминальной мутацией гена *CHEK2*, принято обозначать как синдром Ли-Фраумени тип 2 (OMIM 609265). В случае ассоциации с мутациями других генов — как синдром Ли-Фраумени-подобный. При данных мутациях у членов родословной отмечены и другие гистологические формы опухолей (эмбриональные детские опухоли, меланома; рак желудочно-кишечного тракта, легких, простаты и др.), но все их объединяют ранняя клиническая манифестация и случаи ПМЗО [4].

Тип наследования. Синдромы Ли-Фраумени и Ли-Фраумени-подобный имеют аутосомно-доминантный тип наследования, передаются потомкам с вероятностью 50%. Пенетрантность (вероятность возникновения опухоли у носителей герминальной мутации гена *TP53*) высока: к 50 годам достигает у женщин 93%, у мужчин — 68%. Риск ПМЗО значительно превышает общепопуляционный. Если опухоль у носителя мутации возникает в возрасте до 19 лет, то частота ПМЗО достигает 83% [5]. У лиц мужского пола, страдающих синдромом Ли-Фраумени, чаще диагностируются опухоли головного мозга, гемопозитической ткани и рак желудка, тогда у женщин — аденокарцинома и рак кожи. С одинаковой частотой среди представителей обоего

пола встречаются саркомы костей и мягких тканей, рак легкого и колоректальный рак [6].

Ген *TP53* локализован на хромосоме 17 в области короткого плеча 17p13.1, состоит из 11 экзонов и относится к классу онкосупрессоров, то есть для подавления его онкосупрессорной активности необходима гомозиготность по мутациям (мутации в обоих аллелях гена). Однако в некоторых случаях *TP53* может терять онкосупрессорную активность в гетерозиготном состоянии (мутация одного аллеля гена), т.е. действовать как онкоген. Ген *TP53* многофункционален: участвует в контроле клеточного цикла, индуцирует репарацию поврежденной ДНК, при невозможности восстановления дефектов ДНК запускает апоптоз. Благодаря многофункциональности ген *TP53* называют «стражем генома». Мутации гена *TP53* снижают эффект репарации ДНК: подавляется индукция апоптоза, не контролируется клеточный цикл, таким образом, провоцируется нестабильность генома клетки, что приводит ее к злокачественной трансформации, опухолевому росту, а также стимулируется неоангиогенез [7–9]. Герминальные мутации гена *TP53*, ассоциированные с синдромом Ли-Фраумени, встречаются довольно редко, но более 50% опухолевых тканей имеют соматические мутации этого гена [10].

Ген *TP53* кодирует протеин p53, который состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет 5 доменов. Мутации, затрагивающие центральный сайтспецифический ДНК-связывающий домен, нарушают способность p53 связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, вовлеченных в репарацию поврежденной ДНК. Пролинобогатый домен важен для апоптотической активности p53. В ходе трансляции протеин p53 способен образовывать комплексы (тетрамеры и олигомеры). В активном состоянии протеин p53 формирует тетрамерную структуру, именно она имеет решающее значение для белок-белковых взаимодействий, посттрансляционной модификации и деградации p53. Мутации, дестабилизирующие тетрамерную структуру p53, приводят к инактивации онкосупрессорной функции p53 в гетерозиготном состоянии, т.е. достаточно мутации одного аллеля гена *TP53* для злокачественной трансформации клетки.

Понимание функции мутантного p53 поможет в разработке новых терапевтических подходов и созданию таргетных препаратов. Было показано, что ингибиторы гистоновой деацетилазы активируют Mdm2-зависимый путь деградации мутантного p53, через который реализуется основной онкогенный потенциал *TP53* [11]. Таргетная терапия может осуществляться и путем доставки «дикого типа» гена *TP53* в опухолевую клетку с помощью серотип 5 аденовирусного вектора под контролем цитомегаловирусного промотора и замены по принципу комплементарности нуклеотидной последовательности гена, кодирующего мутантный p53 и тем самым реактивиру-

ющего функции «дикого типа» в мутантном *TP53*. Такие препараты (Ad-p53, Advexin, Gendicine и SCH-58500) в настоящее время проходят стадию доклинического и клинического испытания [12–15]. В литературе представлены описания успешного применения Адвексина при злокачественных опухолях, развившихся у больных с синдромом Ли-Фраумени. Кроме того, авторы утверждают, что вырабатываемые в процессе лечения антиаденовирусные антитела не снижают эффективности препарата при его последующих введениях [16].

Чаще всего у пациентов с синдромом Ли-Фраумени обнаруживаются миссенс-мутации (до 78% случаев), затрагивающие 4–8-й экзоны гена *TP53*, кодирующие центральный сайтспецифический ДНК-связывающий домен протеина: в данном случае инактивация онкосупрессорной функции происходит в гомозиготном состоянии (согласно двухступенчатой теории канцерогенеза А. Knudsen). Большие (протяженные) внутригенные делеции (затрагивающие целые экзоны) отмечены в 7% случаев, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и выборе методов ДНК-диагностики [17, 18]. Учитывая то, что чаще страдает функция репарации поврежденной ДНК клетки при мутации гена, нередко лучевая терапия увеличивает накопление мутаций в клетках и тем самым может индуцировать новые опухоли у лиц с данным синдромом. Отмечена также потенциальная устойчивость опухолей к стандартным схемам химиотерапии у лиц с мутантным *TP53*-генотипом.

Цель исследования: показать возможности практического применения новых молекулярных технологий для диагностики синдромов, ассоциированных с первично-множественными неоплазиями и редкими опухолями у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные клинико-генеалогического и молекулярно-генетического обследования трех детей с редкими и первично-множественными неоплазиями, которые лечились в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2003 по 2015 г. Молекулярно-генетическое исследование генов, вовлеченных в канцерогенез, проводилось с использованием разных методов — секвенирования по Сэнгеру; секвенирование нового поколения — NGS (Next-generation sequencing) и мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA). NGS проводилось на платформе Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). В протокол исследования включены этапы подготовки библиотек фрагментов геномной ДНК, клональной эмульсионной полимеразной цепной реакции, секвенирования на геномном анализаторе и биоинформационного анализа результатов [19].

Биологическим материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической венозной крови пробанда и его родственников 1-й степени родства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая редкость и гетерогенный характер клинического проявления синдрома, его диагностика без молекулярного анализа остается задачей трудной, особенно при появлении в семье единичного случая больного с неоплазией. Приведем описание клинических случаев.

Клиническое наблюдение 1.

Пациент Б. заболел в 3 года 4 мес. При обследовании в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ выявлена паравертебральная эмбриональная злокачественная опухоль сложного строения PNET/RMS уровня Th10-11. Лечение включало полихимиотерапию (ПХТ), удаление опухоли (22.07.2008 г.), лучевую терапию на ложе опухоли (суммарная очаговая доза 45,6 Гр), аутологичную трансплантацию периферических стволовых клеток крови (в октябре 2008 г.), что позволило получить полную ремиссию.

В феврале 2015 г. у пациента Б. (в возрасте 10 лет 5 мес) при динамическом обследовании обнаружен хондробластный вариант остеосаркомы нижней стенки правой орбиты. Лечение включало ПХТ, удаление опухоли. Однако в марте 2015 г. синхронно выявлена периваскулярная эпителиоидная опухоль (РЕСомы) печени, после удаления которой проведена ПХТ. Лечение закончено в ноябре 2015 г., получен полный противоопухолевый эффект.

В родословной (рис. 1): у отца — первично-множественные злокачественные опухоли, а именно: рак прямой кишки (аденокарцинома) в 34 года (оперативное лечение в июне 2007 г.); в августе 2007 г. при обследовании выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПХТ закончена в октябре 2008 г.); в 2011 г. в возрасте 38 лет диагностирован рецидив диффузной В-крупноклеточной лимфомы, по поводу чего проведено 6 курсов противорецидивной ПХТ; в октябре 2015 г. обнаружена опухоль головного мозга (анapластическая олигодендроглиома Grade III). Кроме того, известно, что дед по отцовской линии страдал аденомой предстательной железы, по поводу которой был оперирован в возрасте 75 лет.

Учитывая гистологические варианты опухолей в родословной, пробанду и его родителям проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS расширенной онкопанели. Материалом исследования служила периферическая венозная кровь пробанда, родителей и брата.

В результате исследования выявлена герминальная миссенс-мутация с.С742Т (р.Р248W) в 7-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии у пациента и его отца. Данная мутация зарегистрирована как патогенная (OMIM 191170.0001). У

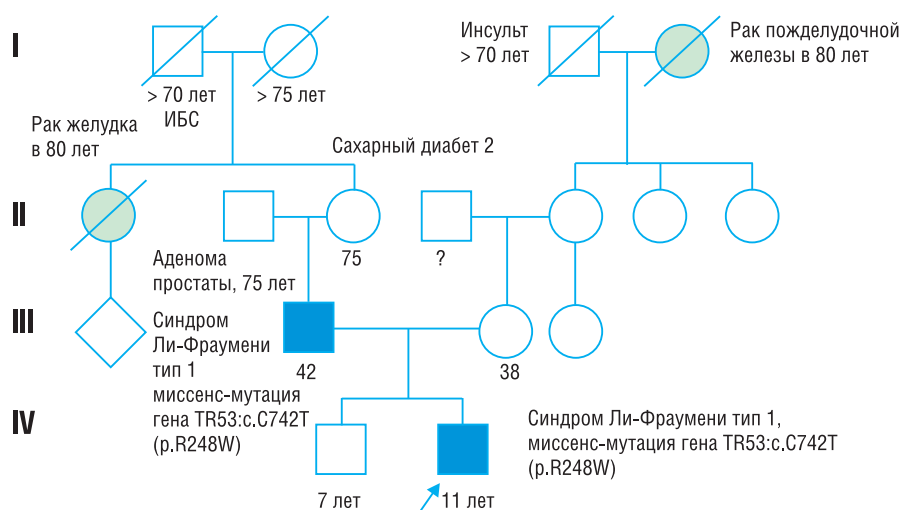


Рис. 1. Родословная семьи пациента Б.

Примечание. ПМЗО — первично-множественные злокачественные опухоли, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

матери и брата пациента Б. мутации в гене *TP53* не обнаружены.

При этом у ребенка при обследовании случайной находкой стала вторая герминальная миссенс-мутация в 3-м экзоне гена *PPARG* — с.C254A (p.P85Q) — в гетерозиготном состоянии. Миссенс-мутация p.P85Q в гене *PPARG* ассоциирована с ожирением (OMIM 601487.0001), начиная с детского возраста. Аналогичная мутация была выявлена у матери ребенка, имеющей клинические признаки ожирения 2-й степени. Известно, что функция этого гена заключается в дифференцировке адипоцитов, макрофагов, участии в глюкозном и жировом гомеостазе и как фактор транскрипции — в процессе канцерогенеза соматических клеток [20–22].

С учетом выявленных генетических изменений ребенку были показаны контроль уровня глюкозы и инсулина крови в динамике, коррекция пищевого рациона. В данной родословной ПМЗО у ребенка и его отца являются компонентом синдрома Ли-Фраумени тип 1 с аутосомно-доминантным наследованием по отцовской линии. Учитывая наличие синдрома Ли-Фраумени, необходимо пожизненное динамическое наблюдение пациента и его отца в дальнейшем у онколога с более частой кратностью осмотров, чем лиц с аналогичной патологией, не ассоциированной с синдромом Ли-Фраумени.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка К. заболела в возрасте 2 лет 7 мес (апрель 2006 г.), когда было диагностировано объемное образование хиазмально-селлярной области с интра-супраселлярным ростом и окклюзионной гидроцефалией. При гистологическом исследовании установлен диагноз «Хориоидкарцинома», но при пересмотре гистологических препаратов заподозрена атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль III желудочка головного мозга. Проведенное лечение включало

нерадикальную резекцию опухоли (29.06.2009 г.), 4 блока ПХТ и локальную лучевую терапию.

В родословной (рис. 2): семейная отягощенность наблюдалась по линии отца, а именно: рак яичников в 45 лет у бабушки, рак молочной железы в 45 лет у двоюродной бабушки. Родословная по материнской линии неоплазиями не отягощена.

Учитывая семейный анамнез и редкую морфологию опухоли головного мозга, был заподозрен наследственный синдром. Пробанду и его родителям проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру.

Материалом для исследования стала ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови: выявлена герминальная двойная миссенс-мутация с.619G>A (p.D207N) и с.644G>T (p.S215I) в 6-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии у ребенка. Аналогичные две миссенс-мутации гена *TP53* выявлены у матери, таким образом обе мутации расположены на материнском аллеле гена.

Матери 26 лет, на момент обследования практически здорова. Мутации в гене *TP53* у отца не обнаружены. Каждая в отдельности мутация описана в базе данных IARC *TP53* только в соматических клетках (такие герминальные — наследуемые — мутации еще не описаны). Биоинформационные алгоритмы предсказывают патогенность данных аминокислотных замен в гене *TP53*. Для понимания клинической значимости данных мутаций было предложено исследование ДНК бабушки и дедушки по материнской линии, но получен отказ. Таким образом, обнаруженные двойные миссенс-мутации в гене *TP53* носят патогенный характер, и опухоль мозга у ребенка расценена как компонент синдрома Ли-Фраумени тип 1 с аутосомно-доминантным типом наследования по материнской линии. В октябре 2009 г. у ребенка произошел рецидив опухоли с метастазированием по оболочкам спинного мозга. Противорецидивное лечение, включавшее высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией периферических стволо-

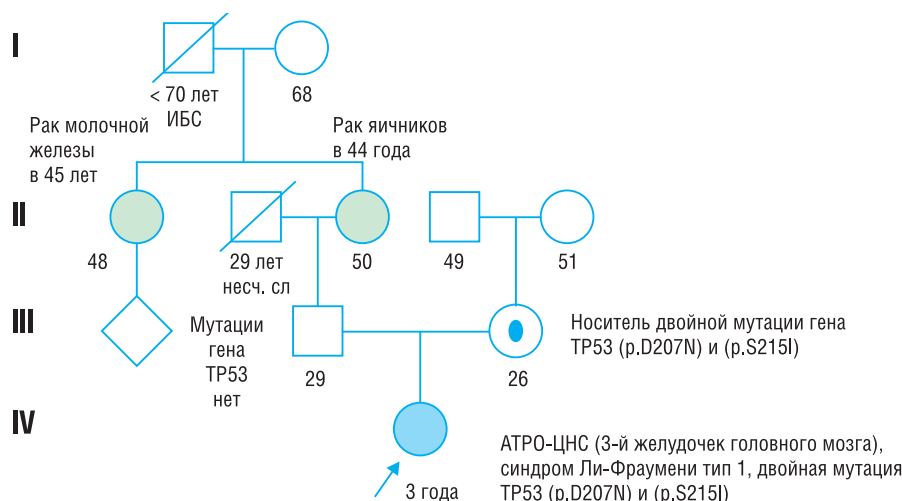


Рис. 2. Родословная семьи пациентки К.

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, АТРО-ЦНС — атипичная тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы.

вых клеток крови и краниоспинальное облучение (10 Гр), обусловило стабилизацию заболевания. Однако в декабре 2010 г. в возрасте 4 лет 2 мес у пациентки наблюдалось прогрессирование опухоли с диссеминацией по оболочкам головного и спинного мозга, что привело к летальному исходу.

У матери — носителя герминальной мутации гена *TP53* — отмечен повышенный риск развития злокачественного новообразования из спектра синдрома Ли-Фраумени в течение жизни, что диктует необходимость наблюдения и обследования у онколога, маммолога, гинеколога, генетика для более раннего выявления возможных злокачественных опухолей. Программа наблюдения должна включать не только динамические осмотры, но и контроль показателей онкомаркеров, проведение маммографии, ультразвуковые исследования. В случае беременности возможно проведение пренатальной инвазивной диагностики — биопсии хориона на 9–10-й нед с целью анализа ДНК на выявленные мутации гена *TP53* у плода.

Клиническое наблюдение 3.

Пациент Т. впервые направлен в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в возрасте с 4 лет, когда была диагностирована эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты. Лечение включало 11 курсов ПХТ, лучевую терапию на первичную опухоль (СОД 45,5 Гр) и на лимфоузлы шеи с двух сторон (слева — 45,6 Гр, справа — 40 Гр), поднадкостничную экзентерацию левой орбиты в октябре 2003 г. В процессе динамического обследования в возрасте 9 лет (февраль 2008 г.) выявлена лимфома Беркитта с поражением илеоцекального угла. Лечение по протоколу В-NHL-M-2004 с полным противоопухолевым эффектом. В 11 лет 11 мес (январь 2011 г.) у пациента обнаружена хондробластическая остеосаркома левой ключицы, лечение состояло из 10 курсов ПХТ, экстирпации левой ключицы.

В возрасте 15 лет 9 мес (октябрь 2014 г.) выявлена еще одна злокачественная опухоль — эмбри-

ональная рабдомиосаркома шеи справа с метастатическим поражением подлопаточной области справа. В 16 лет (ноябрь 2014 г.) — хондробластическая остеосаркома крестца. На фоне ПХТ (этопозид, ифосфамид, цисплатин) заболевание прогрессировало: отмечены увеличение деструкции и мягкотканного компонента в области крестца, размеров метастаза в правой подлопаточной области, а также деструктивные изменения в лопатках. В мае 2015 г. развился миелодиспластический синдром, пациент умер в возрасте 16 лет 8 мес (июль 2015 г.) от прогрессирования злокачественного процесса.

Родословная (рис. 3) отягощена онкозаболеваниями с поздней клинической манифестацией: по линии матери — у деда рак легкого в 72 года, у прадеда рак желудка в 60 лет; по линии отца — у прабабушки лейкоз в 60 лет.

Пациенту в возрасте 11 лет проведено исследование ДНК гена *TP53* по лейкоцитам периферической крови методом секвенирования по Сэнгеру — мутаций не обнаружено. Учитывая генетическую гетерогенность в этиологии ПМЗО, проведен анализ ДНК методом секвенирования следующего поколения (NGS) расширенной онкопанели — мутаций не обнаружено. Несмотря на то, что тестирование гена *TP53* с использованием разных методов было негативным, учитывая первично-множественные опухоли, повторение опухолей с идентичной гистологической картиной, у пациента проведен дальнейший поиск мутаций в гене *TP53* — исследование количества копий всех экзонов гена *TP53* с помощью метода MLPA. В результате зарегистрирована одна копия экзона 10 гена *TP53*, что свидетельствует о его делеции: с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1) del, p.(Ile332ProfsTer14) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, ПМЗО у пробанда являются компонентом синдрома Ли-Фраумени тип 1, ассоциированного с герминальной мутацией — делецией экзона 10 гена *TP53*. Выявленная мутация привела к делеции большей части тетрамеризационного домена и почти всего С-концевого регу-

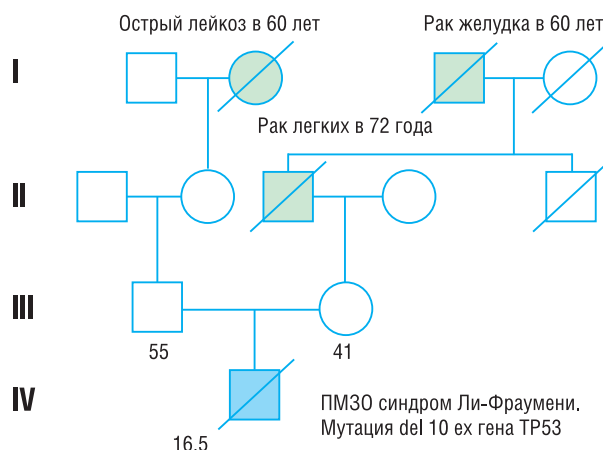


Рис. 3. Родословная семьи пациента Т.

Примечание. ПМЗО — первично-множественные злокачественные опухоли.

ляторного домена протеина p53, что дестабилизировало тетрамерную структуру белка, то есть ген *TP53* действовал как онкоген. Особенностью данного случая является редкость выявленной мутации гена *TP53* — большая внутригенная делеция, обуславливающая агрессивное течение злокачественного процесса у пациента, раннюю клиническую манифестацию опухоли (с 4 лет), шестикратное появление опухолей (к 16 годам), из которых три гистологические формы повторялись дважды: эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты в 4 года и области шеи в 15 лет 9 мес; хондробластическая остеосаркома левой ключицы в 11 лет 11 мес и крестца в 16 лет; онкогематологические — лимфома Беркитта в 9 лет и миелодиспластический синдром в 16 лет 3 мес.

Родители клинически здоровы, от обследования отказались. Происхождение мутации неизвестно, однако, учитывая ее агрессивность, с большей вероятностью у пациента можно предположить делецию 10-го экзона гена *TP53 de novo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у всех пациентов диагностика синдрома Ли-Фраумени оказалась весьма сложной. Во всех трех случаях были выявлены разные мутации в гене *TP53* с выраженной клинической гетерогенностью, обнаружение которых потребовало применения разных методов молекулярно-генетической диагностики. Различные мутации в гене *TP53* неидентичны по своим функциональным последствиям и требуют индивидуальной интерпретации с применением клинических, биоинформационных алгоритмов.

Злокачественные опухоли именно детского возраста — более частый признак синдрома Ли-Фраумени и его варианта Ли-Фраумени-подобного синдрома. Знание генетической обусловленности неоплазий помогает понять не только их этиологию, но и разработать стратегию пожизненного наблюдения, обследования и целенаправленного лечения пациента, в том числе улучшает эффективность медико-генетического консультирования.

Пациенты с синдромом Ли-Фраумени, у которых уже обнаружена и излечена опухоль, должны оставаться под динамическим наблюдением онколога не менее 30 лет от диагностики первичной опухоли в связи с высоким риском развития других опухолей.

Лица-носители герминальных мутаций в гене *TP53*, ассоциированных с синдромом Ли-Фраумени, не имеющие клинических признаков опухоли, нуждаются в регулярном скрининге у онколога и других специалистов в течение всей жизни пациента с целью ранней диагностики злокачественного новообразования. Знание спектра опухолей при данном синдроме поможет специалистам конкретизировать план динамического обследования носителя мутаций в гене *TP53*.

При планировании беременности на медико-генетическом консультировании носителям герминальных мутаций в гене *TP53* рекомендуется пренатальная диагностика — биопсия хориона на 9–10-й нед беременности с целью анализа ДНК на выявленные мутации у плода или предимплантационная генетическая диагностика в программе ЭКО в естественном цикле.

Своевременная диагностика синдрома Ли-Фраумени (анализ ДНК гена *TP53*) рекомендована следующим категориям населения:

- 1) семьям, включающим двух и более больных раком 1-й степени родства из спектра синдрома Ли-Фраумени с манифестацией рака до 45 лет;
- 2) детям и подросткам с редкими по сравнению с популяцией опухолями из спектра синдрома Ли-Фраумени, такими как аденокортикальный рак, хориоидкарцинома, глиобластома головного мозга;
- 3) детям и взрослым до 45 лет с ПМЗО из спектра синдрома Ли-Фраумени [5].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, которые необходимо обнаружить.

ЛИТЕРАТУРА

- Li FP, Fraumeni JF Jr. Prospective study of a family cancers syndrome. *JAMA*. 1982;247:2692–2694.
- Malkin D, Li F, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250:1233–1238.
- Schlegelberger B, Kreipe H, et al. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:481–4.
- Evans DG, Wu CL, Birch JM. BRCA2: A cause of Li-Fraumeni-like syndrome. *J Med Genet*. 2008;45:62–63.
- Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Nat Cancer Inst*. 1998;90:606–611.
- Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003;63(20):6643–50.
- Bates S, Vousden KH. Mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Cell Mol Life Sci*. 1999 Jan;55(1):28–37.
- Bates S, Hickman ES, Vousden KH. Reversal of p53-induced cell-cycle arrest. *Mol Carcinog*. 1999 Jan;24(1):7–14.
- Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.Б., Агапова Х.С. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолевых супрессирующих и онкогенных активностей. *Клиническая онкогематология*. 2008;1:2–9.
- Soussi T, B'érout C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*. 2001;1(3):233–240.
- Agarwal R, Liebe S, Turski ML, et al. Targeted therapy for hereditary cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Li-Fraumeni syndrome. *Discov Med*. 2014;18(101):331–9.
- Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T, et al. Advances in adenovirus-mediated p53 cancer gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Nov;13(11):1569–83.
- Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25:304–317.
- Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol*. 2013;15:2–8.
- Chen GX, Zhang S, He XH, et al. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2014;7:1901–9.
- Senzen N, Nemunaitis J, Nemunaitis M, et al. p53 therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(5):1478–82.
- Chène P. The role of tetramerization in p53 function. *Oncogene*. 2001 May 10;20(21):2611–2617.
- Kamada R, Nomura T, Anderson CW, Sakaguchi K. Cancer-associated p53 tetramerization domain mutants: quantitative analysis reveals a low threshold for tumor suppressor inactivation. *J Biol Chem*. 2011 Jan 7;286(1):252–258.
- Немцова М.В., Танас А.С., Алексеева Е.А. и соавт. Соматические и герминальные мутации при раке желудка. *Молекулярная медицина*. 2015;4:28–34.
- Sarraf P, Mueller E, Smith WM, et al. Loss-of-function mutations in PPAR-gamma associated with human colon cancer. *Mol Cell*. 1999;3:799–804.
- Valve R, Sivenius K, Miettinen R, et al. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocr Metab*. 1999;84:3708–3712.
- Zhou X-P, Smith WM, Gimm O, et al. Over-representation of PPAR-gamma sequence variants in sporadic cases of glioblastoma multiforme: preliminary evidence for common low penetrance modifiers for brain tumour risk in the general population. *J Med Genet*. 2000;37:410–414.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (903) 590-06-23, **e-mail:** valentina-mk2011@yandex.ru

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 шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-42-87, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

Казубская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (917) 589-58-92, **e-mail:** oncogen5@ronc.ru

Ковалёва Яна Владимировна, врач лаборант-генетик Института стволовых клеток человека (ПАО «ИСКЧ»)

Адрес: 119333, Москва, ул. Губкина, д. 3, кор. 1, **тел.:** +7 (495) 646-80-76

Лукьянова Елена Николаевна, биоинформатик Института стволовых клеток человека (ПАО «ИСКЧ»)

Адрес: 119333, Москва, ул. Губкина, д. 3, кор. 1, **тел.:** +7 (916) 622-36-64

Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» ФАНО России

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, **тел.:** +7 (926) 235-29-38, **e-mail:** vstrel@list.ru

Поспехова Наталья Ивановна, доктор биологических наук, руководитель отдела лабораторной генетики Государственного научного центра колопроктологии Минздрава России имени А.Н. Рыжих

Адрес: 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2, **тел.:** 7 (903) 149-28-06, **e-mail:** info@gncck.ru

Михайлова Светлана Николаевна, заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-43-82, **e-mail:** astra-sn@mail.ru

Заева Галина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-43-82, **e-mail:** gal-zaeva@yandex.ru

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-43-21

DOI: 10.15690/onco.v3i3.1600

Р.С. Исмаил-заде¹, Д.В. Кочубинский², Л.П. Халафова¹, Г.А. Алескерова¹,
Н.А. Ахадова¹, Ш.Ш. Османов¹¹ Детская клиника Национального центра онкологии, Баку, Республика Азербайджан² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Республика Беларусь

Панкреатобластома у детей

В статье сообщается о трех случаях панкреатобластомы у детей, приведена классификация стадий злокачественных новообразований. Двоим пациентам выполнено хирургическое вмешательство на первом этапе, а третьему ввиду неоперабельности опухоли проведена неоадъювантная химиотерапия, которая привела к регрессии новообразования и тем самым создала условия для его удаления. Двое детей живы без остаточной опухоли (срок наблюдения — 2 и 4 года). На основании данных наблюдений авторы делают вывод, что объем химиотерапии зависит от характера выполненной операции и уровня альфа-фетопротеина в случае его повышения до начала лечения.

Ключевые слова: панкреатобластома, альфа-фетопроtein, неоадъювантная химиотерапия.

(Для цитирования: Исмаил-заде Р.С., Кочубинский Д.В., Халафова Л.П., Алескерова Г.А., Ахадова Н.А., Османов Ш.Ш. Панкреатобластома у детей. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 214–221. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1600)

214

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли поджелудочной железы являются гетерогенными доброкачественными или злокачественными новообразованиями, исходящими из экзокринных или эндокринных клеток [1].

Эпидемиология. В национальном реестре детских опухолей Великобритании с 1971 по 2000 г. был зарегистрирован только 41 случай опухолей поджелудочной железы (25 злокачественных и 16 доброкачественных). Основываясь на этих данных, общая ежегодная заболеваемость составляет 0,1 на 1 млн детей, но эти цифры, вероятно, могут быть заниженными, поскольку некоторые доброкачественные опухоли не включены в исследования и не регистрировались [2]. Среди злокачественных опухолей преобладали панкреатобластома (27%) и карцинома (15%), а среди условно добро-

качественных — папиллярная кистозная (20%) и эндокринные опухоли (15%). Сопоставимую информацию можно получить из базы данных реестра надзора, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака в США (Surveillance, Epidemiology and End results, SEER). По этим данным, с 1972 по 2006 г. было зарегистрировано всего 69 опухолей поджелудочной железы у пациентов в возрасте до 20 лет, в том числе 12 панкреатобластом, 32 карциномы и 6 эндокринных опухолей [3]. Группа из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США) за 35-летний период описала только 17 детей с опухолями поджелудочной железы [4].

Этиопатогенез. Опухоли поджелудочной железы, так же как и некоторые другие редкие и в связи

R. Ismail-zade¹, D. Kotchubinsky², L. Khalafova¹, G. Aleskerova¹,
N. Akhadova¹, Sh. Osmanov¹

¹ Pediatric clinic of the National Center of Oncology of the Ministry of Health of Azerbaijan Republic,
Baku, Azerbaijan Republic

² Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

Pancreatoblastoma in Children

The paper reviews 3 cases of pancreatoblastoma in children. 2 of them underwent surgical resection as a first line treatment and in 1 patient neoadjuvant chemotherapy was performed because of unresectable tumor. Chemotherapy resulted in a good clinical and radiologic response facilitating total tumor extirpation later. Full recovery was achieved in 2 patients, the follow up lasted for 2–4 years. Chemotherapy regimens depend on the type of surgical management and level of alpha-fetoprotein at the therapy onset.

Key words: pancreatoblastoma, alpha-fetoprotein, neoadjuvant chemotherapy.

(For citation: Ismail-zade RS, Kotchubinsky DV, Khalafova LP, Aleskerova GA, Akhadova N, Osmanov Sh. Sh Pancreatoblastoma in Children. Onkopediatria. 2016; 3(3): 214–221. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1600)

с этим малоизученные солидные опухоли детского возраста (меланома, рак желудка, плевропульмональная бластома, аденокортикальная карцинома и др.), нередко называют орфанными опухолями, или опухолями-«сиротами» (orphan tumors) [1, 5].

Термин «панкреатобластома» был введен в 1977 г. и с тех пор используется для описания опухолей, ранее известных как «инфантильная карцинома поджелудочной железы» [6]. Она имеет некоторые сходства, в том числе морфологические, с гепатобластомой и встречается в одной возрастной группе. Обе опухоли обычно наблюдаются в ассоциации с синдромом Беквита–Видемана и часто демонстрируют повышенный уровень альфа-фетопroteина (АФП) в плазме крови [7–11]. Имеются значительные сходства и на молекулярно-генетическом уровне, такие как потеря гетерозиготности 11p15.5, гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста-2 (Insulin-like growth factor 2, IGF2) и мутация гена бета-катенина [12]. Эти сходства могут привести к диагностической путанице в происхождении опухоли и не всегда точно определяются методом компьютерной томографии (КТ). Случаи панкреатобластомы, ассоциированные с синдромом Беквита–Видемана, наблюдаются у новорожденных, чаще у мальчиков (до 86% из общего числа пациентов).

При гистологическом исследовании можно рассмотреть, что опухоль состоит из разделенных прослойками фиброзной ткани долек и гнезд типичного ацинарного плоского (иногда ороговевающего) эпителия и небольшого количества эндокринных клеток. Обызвествление обычно расположено в головке поджелудочной железы. Может встречаться и тератоидный компонент с дифференциацией на хрящевую и костную ткань.

При иммуногистохимическом исследовании опухоль позитивна на альфа-1-антитрипсин, глюкозо-6-фосфатазу, кислую фосфатазу и эстеразу. В плотных частях опухоли, где преобладает эпителиальный компонент, она может быть позитивна также на АФП. Электронная микроскопия выявляет множественные нейросекреторные зимогенные гранулы [13, 14].

Клинические проявления. Дети с новообразованиями поджелудочной железы обычно жалуются на боль в эпигастрии, где может пальпироваться опухолевая масса. Механическая обструкция желудка и двенадцатиперстной кишки опухолью головки поджелудочной железы сопровождается рвотой, желтухой, а также желудочно-кишечным кровотечением. Пациенты теряют вес вследствие серьезных нарушений пищеварения.

Диагностика. Диагностическая панель включает определение опухолевых маркеров (АФП, раково-эмбриональный антиген, маркер рака яичников — Са 125 и карбогидратный антиген 19-9 — Са 19-9), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную и/или магнитно-резонан-

сную томографию (МРТ) органов брюшной полости, рентгенографию или КТ органов грудной клетки. Повышение в крови уровня АФП отмечается у 68% детей независимо от возраста. В литературе описан случай пренатальной диагностики (по данным УЗИ) опухоли поджелудочной железы [1].

Уровень сывороточного АФП представляет собой полезный маркер и может служить предиктором химиочувствительности [15]. Однако в некоторых случаях возникает противоречие между его уровнем в сыворотке крови и активностью заболевания, поэтому АФП не должен рассматриваться как специфический маркер, а только в совокупности с данными визуализирующих исследований [16]. В ряде наблюдений авторы отмечают повышение уровня лактатдегидрогеназы [17].

Для цитологического исследования может быть использована тонкоигольная биопсия [18].

Лечение и прогноз. Данные литературы свидетельствуют о том, что результаты резекции поджелудочной железы могут быть более успешными при панкреатобластоме у детей, чем при раке этого же органа у взрослых. Общая выживаемость достигает 80% у детей с полностью резектабельными опухолями на момент постановки диагноза [19]. При наличии отдаленных метастазов (обычно в печени или скелете) результаты неблагоприятны [11, 15, 20]. Опубликовано много работ, где химиотерапия, особенно цисплатинсодержащие схемы, приводила к уменьшению опухолевой массы [11, 21–25]. У детей с местнораспространенными панкреатобластомами в предоперационном периоде использовался цисплатин и доксорубин. Полученные данные позволили авторам рекомендовать этот режим для неоперабельных опухолей [25]. После проведенной предоперационной химиотерапии, если удастся выполнить радикальную операцию, результаты тоже можно считать удовлетворительными [26].

Были зарегистрированы положительные ответы на комбинации, включающие винкристин / ифосфамид / актиномицин D и этопозид / ифосфамид / эпирубицин [16, 20]. В одном наблюдении сообщалось об использовании гемцитабина в качестве второй линии химиотерапии у пациента с метастатической формой панкреатобластомы [27]. В другом исследовании отмечен локальный контроль при рецидивной панкреатобластоме с помощью только лучевой терапии [28]. Авторы отмечали, что в большинстве случаев опухоль была окружена твердой капсулой и расположена в вентральной части головки поджелудочной железы, что позволило выполнить тотальное удаление панкреатобластомы без панкреатодуоденальной резекции.

План лечения зависит от распространенности опухолевого поражения. При возможности радикального удаления оно проводится на первом этапе. При неоперабельных опухолях проводится биопсия с последующей полихимиотерапией,

дальнейшей оценкой эффективности и решением вопроса о возможности радикального хирургического вмешательства.

Результат лечения зависит прежде всего от радикальности операции, которая может обеспечить выздоровление. При поражении тела и хвоста железы обычно проводят дистальную резекцию поджелудочной железы и панкреатодуоденальную резекцию — при вовлечении головки [29]. При отделении опухоли от воротной вены и других крупных сосудов рекомендуется использовать ультразвуковой диссектор. Неполное удаление сопровождается высоким риском местного рецидива, поэтому операция должна быть проведена радикально — с полным удалением как первичной опухоли, так и очагов метастатического поражения. Селезенка, как правило, сохраняется [30].

Операция не может считаться радикальной в тех случаях, если она предпринимается:

- 1) при инфильтрации опухолью ворот печени, включая воротную вену и печеночную артерию;
- 2) инфильтрации опухолью таких магистральных сосудов, как аорта, нижняя полая вена или чревный ствол;
- 3) наличии отдаленных метастазов.

Пациентам с первичным радикальным хирургическим вмешательством, сопровождающимся нормализацией АФП, химио- и/или лучевая терапия не проводится. При микроскопической остаточной опухоли рекомендуются еще 2 блока PLADO (цисплатин в дозе 80 мг/м² и доксорубин в дозе 60 мг/м²) и лучевая терапия. Суммарная очаговая доза составляет от 30 до 40 Гр. Выбор размера поля и режима фракционирования решается индивидуально. Если опухоль неоперабельна, то с учетом сходства панкреатобластомы с гепатобластомой рекомендуется химиотерапия по протоколу SIOPEL-4 (с использованием схемы PLADO). Максимально может быть дано 6 курсов PLADO. Если биопсия была выполнена только в начале химиотерапии, повторную операцию рассматривают после 4-го курса. После полного хирургического удаления дополнительно рекомендуются еще 2 курса PLADO (всего 6 курсов). В случаях местного рецидива необходима попытка повторного тотального удаления опухоли с последующей лучевой терапией. При адекватной функции почек может быть предложена вторая линия химиотерапии, где оптимальной схемой выбора является ифосфамид + этопозид. Альтернативной схемой может быть также винкристин + актиномицин D и циклофосфамид.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СТАДИЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (TNM)

T (tumor) — размер опухоли:

- T_x — первичная опухоль не может быть оценена;
- T₀ — нет доказательств первичной опухоли;
- T_{is} — *in situ* карцинома;

- T₁ — опухоль ограничена поджелудочной железой, 2 см или менее в наибольшем измерении;
- T₂ — опухоль ограничена поджелудочной железой, более чем 2 см в наибольшем измерении;
- T₃ — опухоль распространяется на соседние структуры — двенадцатиперстную кишку, желчный проток и перипанкреатическую клетчатку;
- T₄ — опухоль распространяется на соседние структуры — желудок, толстую кишку, селезенку, прилежащие крупные сосуды.

N (nodus) — поражение регионарных лимфатических узлов:

- N_x — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N₀ — в регионарных лимфатических узлах нет метастазов;
- N₁ — метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- pN_{1a} — метастазы в одном регионарном лимфатическом узле;
- pN_{1b} — метастазы в нескольких регионарных лимфатических узлах.

M (metastasis) — наличие отдаленных метастазов:

- M_x — не могут быть оценены;
- M₀ — нет отдаленных метастазов;
- M₁ — имеются отдаленные метастазы.

Стадии

- 0 — T_{is}N₀M₀;
- I — T₁N₀M₀, T₂N₀M₀;
- II — T₃N₀M₀;
- III — T₁N₁M₀, T₂N₁M₀, T₃N₁M₀;
- IVA — T₄ любой N и M₀;
- IVB — любой T любой N и M₁.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились 3 детей с морфологически подтвержденной панкреатобластомой.

Случай 1

Пациент А.М., 6 лет, поступил в онкологическое отделение 06.07.2011 с жалобами на боли в области эпигастрия и жидкий стул в течение 2 мес. В анамнезе (в возрасте 2 лет) перенес операцию по поводу гипоспадии.

При поступлении. Состояние тяжелое. Кожа и видимые слизистые умеренно бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердце: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений 84/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот увеличен в размерах; в области эпи- и мезогастррия, больше слева, определялось многоузловое образование размерами 12×13 см, безболезненное при пальпации.

Биохимический анализ крови: увеличение лактатдегидрогеназы до 1071; АФП не исследовался.

УЗИ органов брюшной полости: на уровне эпи- и мезогастррия, больше слева, определялись многоузловое забрюшинное образование размерами 122×80×130 мм (V=664 мл), солидной структуры,

а также поражение парааортальных лимфатических узлов. Опухоль смещала печень, тесно прилегая к ней, не исключалось вовлечение печени в области ворот; в структуре опухоли имелись множественные кальцинаты. Опухоль вовлекала магистральные ветви брюшной аорты (чревный ствол проходил через опухоль). Определялась кавернозная трансформация воротной вены и увеличение селезенки до +3 см. УЗ-картина соответствовала забрюшинной нейробластоме.

КТ органов брюшной полости: в забрюшинном пространстве срединно и больше слева определялось объемное солидное (+25–35 HU) многоузловое новообразование неправильной округлой формы с неровными бугристыми контурами, неомогенной структуры за счет кальцинатов и менее плотных участков размерами 140×120 мм. Вверху опухоль сдавливала висцеральную поверхность правой доли печени, ворота печени, желчный пузырь и проминировала отдельными узлами в печень, четко от нее не дифференцируясь и вовлекая в процесс сосуды печени, ветви брюшной аорты и сосуды почек. После контрастного усиления отмечалось незначительное повышение плотности в солидных участках. Картина была характерна для нейробластомы (рис. 1).

Лапаротомия и биопсия опухоли произведены на второй день госпитализации. *Гистологическое исследование биопсийного материала № 2376/81 от 15.07.2011:* картина низкодифференцированной нейробластомы. Отдаленные метастазы опухоли (легкие, кости, костный мозг, головной мозг и др.) не обнаружены.

Лечение. Ребенку проведено 5 курсов полихимиотерапии, согласно протоколу NB-2004: винкристин + цисплатин + вепезид — 3 курса и дакарбазин + доксорубин + ифосфамид —

2 курса (с 14.07 по 23.10.2011). При контрольной КТ органов брюшной полости от 04.11.2011 в забрюшинном пространстве с распространением в область ворот печени сохранялось объемное солидное (+25–35 HU) мягкотканное новообразование неправильной округлой формы, с нечеткими неровными бугристыми контурами, неомогенной структуры за счет кальцинатов и низкоплотных участков. Размеры остаточной опухоли — 50×35×50 мм. Поджелудочная железа была деформирована, хвост и тело железы не дифференцировались. При КТ-ангиографии отмечалось вовлечение в опухолевый процесс ветвей чревного ствола (проходящие в толще опухоли); верхняя брыжеечная артерия проходила по нижнему контуру опухоли (не исключено ее вовлечение), редукция опухоли ~90% (см. рис. 1). От предложенных двух курсов химиотерапии родители ребенка воздержались и обратились в хирургическую клинику в дальнем зарубежье, где и было выполнено удаление опухоли в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании удаленной опухоли, а также при пересмотре микропрепаратов биопсийного материала до проведения химиотерапии установлена панкреатобластома. Опухоль была в состоянии выраженного посттерапевтического патоморфоза. В настоящее время (спустя 4 года) данных за прогрессирование опухоли нет.

Случай 2

Пациент М.С., 7 лет, поступил в хирургическую клинику с жалобами на слабость и наличие опухолевого образования в животе.

При поступлении. Состояние тяжелое, кожа и видимые слизистые оболочки бледноваты. Периферические лимфатические узлы не увели-

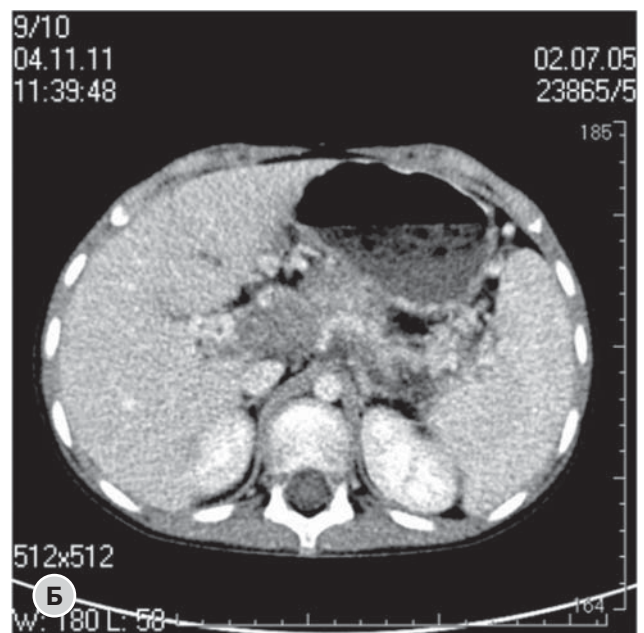
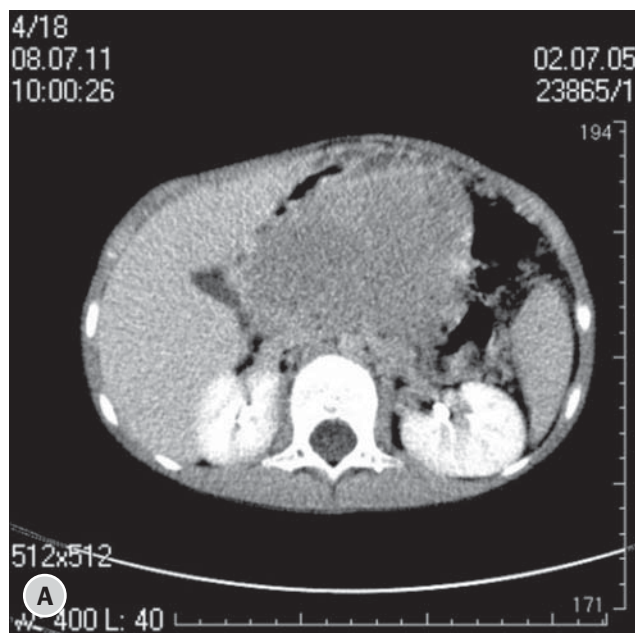


Рис. 1. КТ органов брюшной полости с контрастированием пациента А.М., 6 лет: А — до начала химиотерапии, Б — после проведения 5 блоков химиотерапии. Регрессия опухоли ~90%

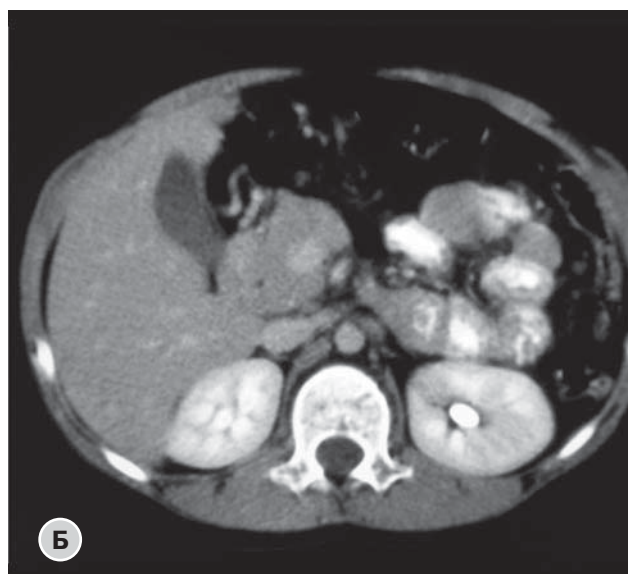
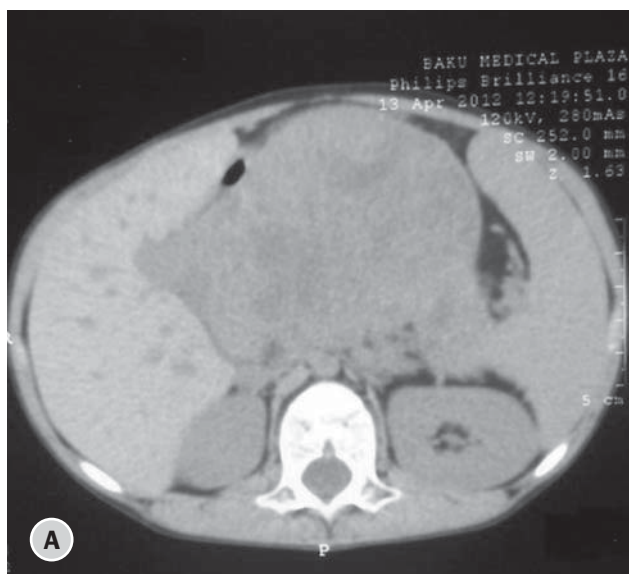


Рис. 2. КТ-исследование органов брюшной полости пациента М.С., 7 лет, с панкреатобластомой хвоста и тела поджелудочной железы: А — до удаления опухоли (исследование без контрастирования), Б — после удаления опухоли

ченны. Сердечные тоны ритмичные, частота сердечных сокращений 118/мин. В легких выслушивалось везикулярное дыхание. Живот увеличен в размерах. В области эпигастрия, больше слева, определялось относительно подвижное образование размером 10×18 см, безболезненное при пальпации.

Биохимический анализ крови: увеличение АФП до 1000 нг/мл.

КТ органов брюшной полости от 12.04.2012: выявлялась опухоль неправильной формы, исходящая из тела и хвоста поджелудочной железы, размером 11,0×9,5×9,0 см, с довольно четкими контурами, местами неомогенной структуры, с некрозом и кальцинатами. Свободна лишь небольшая часть головки. Опухоль сдавливала висцеральную поверхность правой доли печени, ворота печени, портальную вену и антральную часть желудка. Селезенка оттеснена кверху и латерально. Отмечались перипанкреатические лимфоузлы до 1 см. Картина соответствовала опухоли поджелудочной железы (рис. 2).

Лечение. В детской хирургической клинике выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы в пределах здоровых тканей (16.04.2012). В послеоперационном КТ-исследовании органов брюшной полости явных данных за наличие остаточной опухоли не обнаружено (см. рис. 2).

Гистологическое исследование (№ 5026/12) показало наличие участков ткани злокачественной опухоли, представленной фиброзной стромой с воспалительными инфильтратами и участками некроза, состоящими из эозинофильных и клеток с округлым крупным центральным ядром с мелкодисперсным хроматином, формирующим розетки.

Иммуногистохимическое исследование: Siklin D1 (+++), Katerin (+++), CK19 (+++), Kromogranin CEA(±), AFP(±). Ki 67 — 30%. Морфологическая и гистохимическая картина соответствует панкреатобластоме (рис. 3).

Пациент был переведен в детскую онкологическую клинику и с 30.04 по 01.09.2012 получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме PLADO. Перед

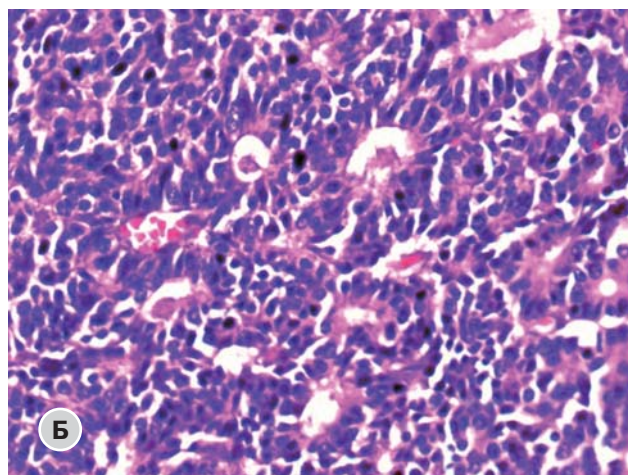
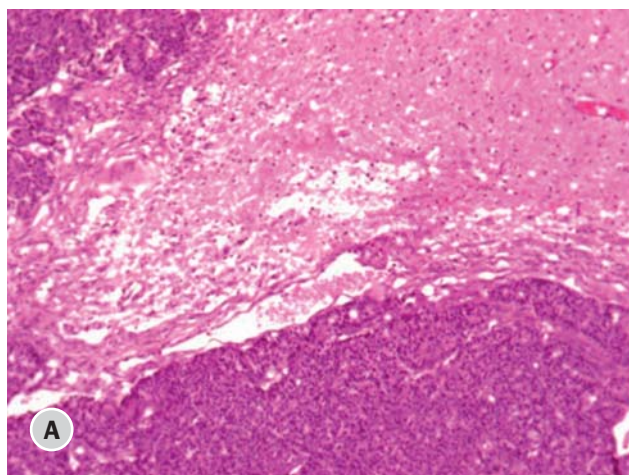


Рис. 3. Гистологическое исследование (микрофото), выполненное у пациента М.С., 7 лет. Панкреатобластома (окраска гематоксилином и эозином: А — ув. 50, Б — ув. 250)

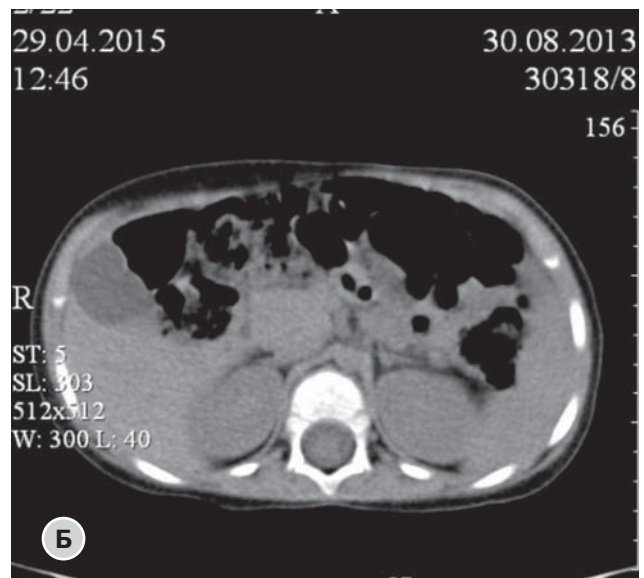
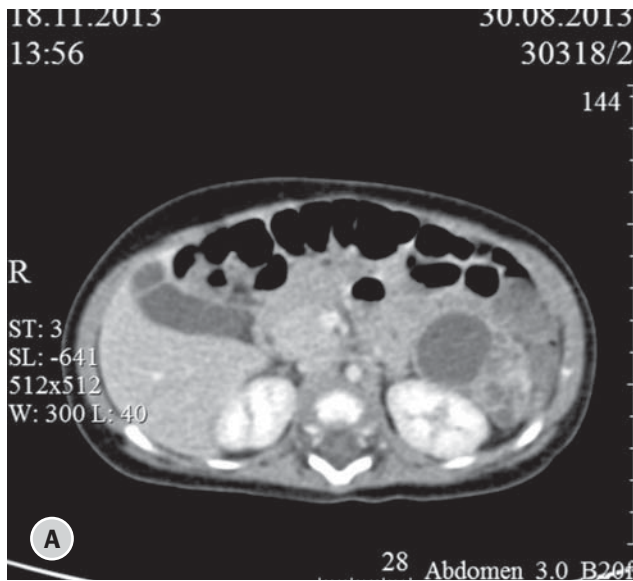


Рис. 4. КТ органов брюшной полости пациента Г.П., 3 мес: А — до операции, Б — спустя 15 мес после удаления опухоли

началом первого курса уровень АФП был 854 нг/мл, что свидетельствовало о нерадикальном удалении опухоли или наличии оккультных метастазов. После второго курса химиотерапии по схеме PLADO уровень АФП нормализовался. Всего проведено 5 курсов химиотерапии, далее — активное наблюдение.

Спустя 6 мес после завершения лечения больной обратился с выраженной головной болью, тошнотой и рвотой. При МРТ головного мозга обнаружена экстрацеребральная метастатическая опухоль в затылочно-теменной области. При дальнейшем обследовании (остеосцинтиграфия, КТ органов брюшной полости, исследование костного мозга и др.) других очагов поражения не выявлено. Произведено удаление экстрацеребральной метастатической опухоли (20.09.2013).

Гистологическое исследование (№ 15225/13) показало метастаз панкреатобластомы. После операции проводились курсы химиотерапии по схеме ICE (ифосфамид + карбоплатин + этопозид — 2 курса) и два курса по схеме PLADO. Несмотря на это, заболевание прогрессировало, и пациент умер через 7 мес.

Пример 3

Пациент Г.П., 3 мес. Масса тела при рождении — 4,5 кг. Имел множественные врожденные пороки развития, омфалоцеле. Сразу после рождения переведен в детское хирургическое отделение, где произведено иссечение омфалоцеле с пластикой передней брюшной стенки. После обнаружения (по результатам УЗИ) кистозного образования, расположенного под селезенкой, пациент направлен в детскую онкологическую клинику.

КТ органов брюшной полости: в области левого бокового канала под хвостом поджелудочной железы и впереди от левой почки определялось кистозно-солидное образование размером 4,0×3,0×2,5 см, с четкими контурами (рис. 4). Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены.

Лечение. Через 1 нед после поступления в стационар (20.11.2013) выполнена лапаротомия, дистальная резекция хвоста и тела поджелудочной железы вместе с опухолью. Послеоперационный период протекал гладко.

Гистологическое исследование (№ 7543-53/13) показало наличие участков ткани поджелудочной железы и злокачественной опухоли, представленной рыхлой фиброзной стромой с воспалительными инфильтратами и солидными пластами с кистозными структурами, состоящими из средних округлых эозинофильных и светлых клеток с округлым центральным ядром и мелкодисперсным хроматином, формирующими дифференцированные эпителиальные структуры — трубочки и кисты разного размера с миксоидным содержимым, среди которых определялись гнезда клеток с плоскоклеточной дифференцировкой.

Иммуногистохимическое исследование: PanCK (+++), EMA(+++), Vimentin(+), NSE(±), AFP(-). Ki 67 — 30%. Морфологическая картина соответствовала панкреатобластоме (рис. 5). Проведено 2 курса химиотерапии по схеме PLADO (с 29.11.2013 по 03.01.2014). В настоящее время (спустя 2 года) данных за рецидив болезни не выявлено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, панкреатобластома является редкой эмбриональной опухолью у детей и наряду с гепатобластомой и опухолью желточного мешка может продуцировать АФП. Визуализирующие методы обследования (УЗИ, КТ и/или МРТ) позволяют уточнять точную локализацию и местное распространение опухоли, изотопные методы исследования или позитронно-эмиссионная томография — распространенность процесса. В отличие от карциномы поджелудочной железы панкреатобластома имеет более благоприятный прогноз, особенно при радикальном хирургическом вме-

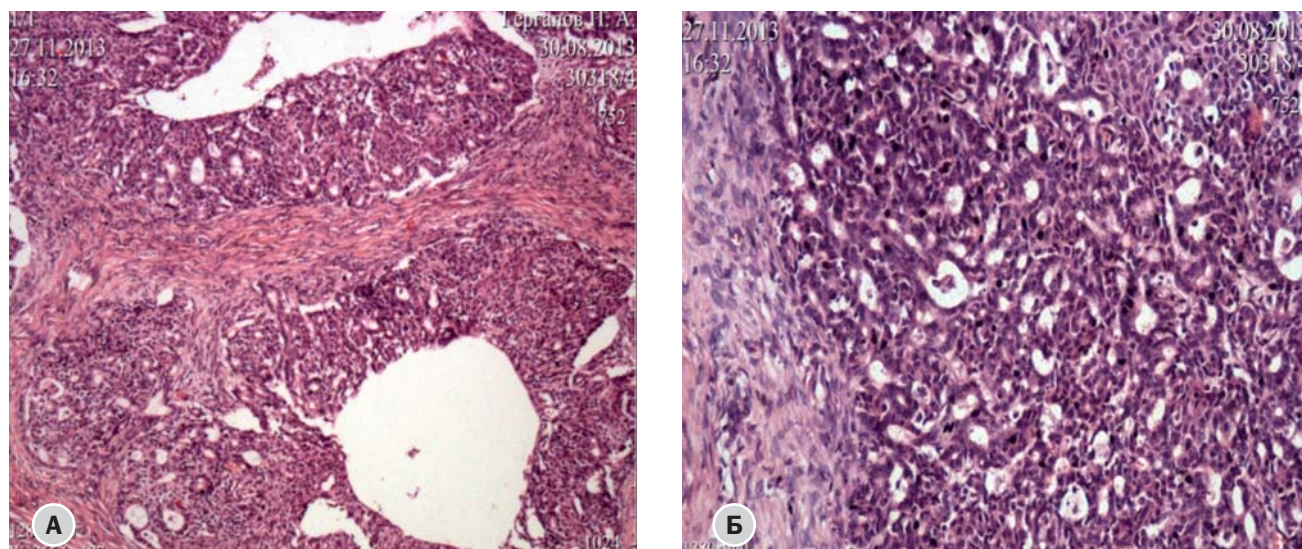


Рис. 5. Гистологическое исследование (микрофото), выполненное у пациента Г.П., 3 мес. Панкреатобластома (окраска гематоксилином и эозином: А — ув. 50, Б — ув. 250)

шательстве, позволяющем принести выздоровление в 80% случаев. Отмечается также довольно высокая чувствительность этой опухоли к лекарственной терапии, в частности к доксорубину и цисплатину, что создает хорошие предпосылки для комбинированного лечения.

На основании анализа данных литературы, а также опираясь на собственные наблюдения, предлагаем свой дизайн лечебной тактики при панкреатобластоме (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем химиотерапии, как следует из рекомендуемого дизайна лечения, зависит от характера выполненной операции и уровня АФП в случае повышения этого важного маркера до начала лечения. Однако для оптимизации лечебной стратегии у детей с панкреатобластомой необходимо проведение кооперированных исследований с включением и последующим объективным анализом достаточного количества пациентов.

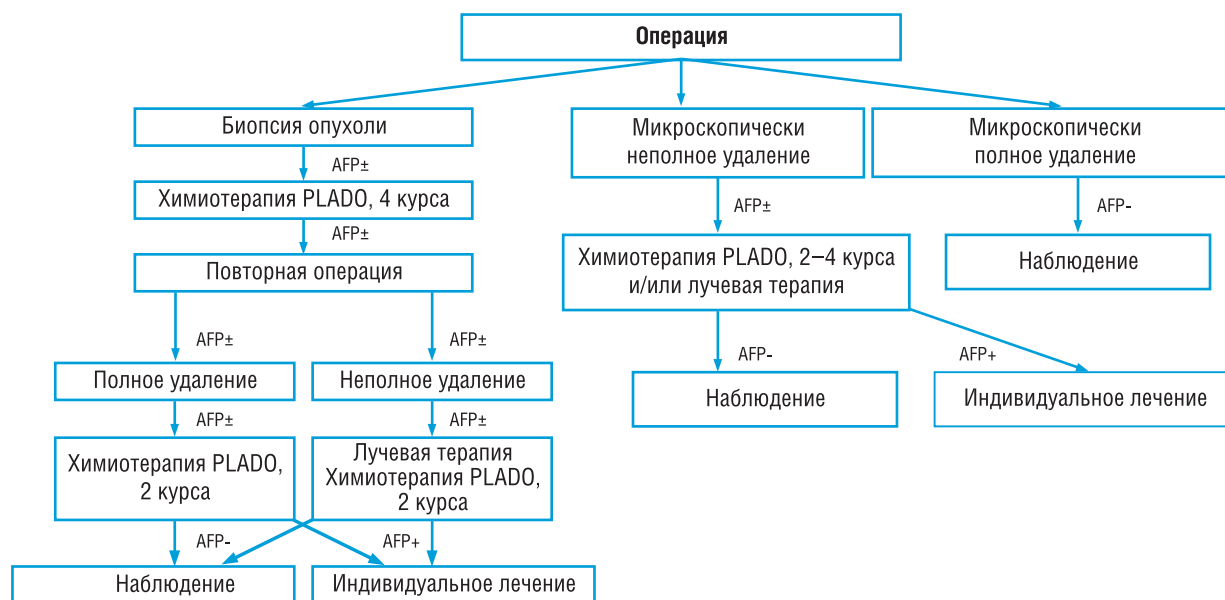


Рис. 6. Рекомендуемый дизайн лечебной тактики при панкреатобластоме

Примечание. AFP — альфа-фетопротеин.

ЛИТЕРАТУРА

- Dall'Igna P, Cecchetto G, Bisogno G, et al. Pancreatic tumors in children and adolescents: The Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):674–680.
- Brennan B. Pancreatoblastoma. August 2004. URL: www.orpha.net/date/patho/GB/ukpancrea
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and end results (SEER) program public-use data (1973–2005). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2008, based on the November 2007 submission. URL: www.seer.cancer.gov

4. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, et al. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg*. 2002;37:887–892.
5. Brennan B. Pediatric Pancreatic Tumors: The orphan looking for a home. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):659–660.
6. Horie A, Yano Y, Kotoo Y, et al. Morphogenesis of pancreatoblastoma, infantile carcinoma of the pancreas. *Cancer*. 1977;39:247–254.
7. Drut R, Jones MC. Congenital pancreatoblastoma in Wiedemann–Beckwith syndrome: An emerging association. *Pediatr Pathol*. 1988;8:331–339.
8. Koh TE, Cooper JE, Newman CL, et al. Pancreatoblastoma in a neonate with Wiedemann–Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr*. 1986;145:435–8.
9. Kerr NJ, Fukazawa R, Reeve AE, et al. Wiedemann–Beckwith syndrome, pancreatoblastoma and the WNT signalling pathway. *Am J Pathol*. 2002;160(4):154.
10. Moroshi T, et al. Pancreatoblastoma with marked elevation of serum alpha-fetoprotein. *Virchows Arch A Pathol Anat*. 1990;416:265–270.
11. Morgan ER, Perryman JH, Reynolds M, et al. Pancreatic blastomatous tumour in a child responding to therapy used in hepatoblastoma: Case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26:284–292.
12. Kerr NJ, Chun YH, Yun K, et al. Pancreatoblastoma is associated with chromosome 11p loss of heterozygosity and IGF2 overexpression. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:52–54.
13. Kissane JM. Pancreatoblastoma and solid and cystic papillary tumour: Two tumours related to pancreatic ontogeny. *Sem Diag Pathol*. 1994;11:152–164.
14. Klimstra DS, Wenig BM, Adair CF, et al. Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1371–1389.
15. Hord JD. Letter to the Editor «Chemotherapy for unresectable pancreatoblastoma». *Med Pediatr Oncol*. 1996;26:432–433.
16. Bergstrasser E, Ohnacker H, Stamm B, et al. Pancreatoblastoma in childhood. The role of alpha-fetoprotein. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:126–127.
17. Willnow LI, Willberg B, Schwamborn D, et al. Pancreatoblastoma in children. Case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6:369–372.
18. Silverman JF, Holbrook CT, Pries WJ, et al. Fine-needle aspiration cytology of pancreatoblastoma with immunocytochemical and ultrastructural studies. *Acta Cytologica*. 1990;34:632–40.
19. Camprodon R, Quintanilla E. Successful long-term results with resection of pancreatic carcinoma in children. Favourable prognosis for an uncommon neoplasm. *Surgery*. 1984;95:420–426.
20. Lee AC. Letter to the Editor «Response to Hord and Janco re chemotherapy for unresectable pancreatoblastoma». *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:237.
21. Iseki M, Suzuki T, Koizumi Y, et al. Alpha-fetoprotein producing pancreatoblastoma. *Cancer*. 1986;57:1833–1835.
22. Inomata Y, Nishizawa T, Takasan H, et al. Pancreatoblastoma resected by delayed primary operation after effective chemotherapy. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1570–1572.
23. Vannier JP, Flamant F, Hemet J, et al. Pancreatoblastoma: Response to chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19:187–191.
24. Eden OB. Letter to the Editor «Chemotherapy for Pancreatoblastoma». *Med Pediatr Oncol*. 1992;20:357–359.
25. Defachelles AS, de Lassalle EM, Boutard P, et al. Pancreatoblastoma in childhood: Clinical course and therapeutic management of seven patients. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37:47–52.
26. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, et al. Pancreatoblastoma: A report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPERT). *Eur J Cancer*. 2011;47:2347–52.
27. Belletrutti MJ, Bigam D, Bhargava R, Grundy P. Use of gemcitabine with multi-stage surgical resection as successful second-line treatment of metastatic pancreatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;1:7–10.
28. Griffin BR, Wisbeck WM, Schaller RT, et al. Radiotherapy for locally recurrent infantile pancreatic carcinoma (pancreatoblastoma). *Cancer*. 1987;60:1734–1736.
29. Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Климяк Г.И. и др. Модификация реконструктивного этапа панкреатодуоденальной резекции при опухолях поджелудочной железы у детей. *Рос онкол журн*. 2014;3:8–10.
30. Jaksic T, Yaman M, Thorner P, Wesson DK, et al. A 20-year review of pediatric pancreatic tumors. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1315–17.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Исмаил-заде Рейман Садыг оглы, доктор медицинских наук, руководитель отделения детской онкологии НЦО Азербайджана

Адрес: AZ 1011, Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79а, **тел.:** +994 (51) 590-03-45, **e-mail:** reiman1955@mail.ru

Кочубинский Дмитрий Витальевич, заведующий онкологическим отделением № 1 РНПЦ ДОГИ МЗ РБ

Адрес: 223053, Минская область, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-42-22, **e-mail:** kotchou_dv@mail.ru

Халафова Лейла Памировна, кандидат медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением Детской клиники НЦО Азербайджана

Адрес: AZ 1011, Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79а, **e-mail:** pmleyla@hotmail.com

Алескерова Гюнель Аликовна, врач химиотерапевтического отделения Детской клиники НЦО Азербайджана

Адрес: AZ 1011, Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79а, **тел.:** +994 (50) 327-61-60, **e-mail:** aleskerova@rambler.ru

Ахадова Незрин Арифовна, врач химиотерапевтического отделения Детской клиники НЦО Азербайджана

Адрес: AZ 1011, Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79а, **тел.:** +994 (50) 311-97-09, **e-mail:** nezrin.ahadova1973@mail.ru

Османов Шахин Шальбуз оглы, кандидат медицинских наук, заведующий патоморфологическим отделением НЦО Азербайджана

Адрес: AZ 1011, Баку, ул. Г. Зардаби, д. 79а, **тел.:** +994 (50) 614-93-17, **e-mail:** shahin_dr@box.az

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация⁴ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Катетерассоциированные инфекции кровотока в онкопедиатрии: профилактика и лечение

Введение. Профилактика и лечение катетерассоциированных инфекций кровотока (КАИК) — одни из приоритетных задач онкопедиатрии, поскольку наиболее распространенным является внутривенный путь введения химиопрепаратов. **Материалы и методы.** В анализ вошли данные о 186 пациентах с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет (средний возраст 6,4 года), которым в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 по 2015 г. с целью проведения химиотерапии было установлено 186 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС). В качестве растворов для заполнения ИВПС в промежутках между их использованием применялись физиологический раствор, физиологический раствор со следами гепарина или специализированный раствор TauroLock, содержащий тауролидин. При тромбировании катетеров ИВПС выполнялось их промывание физиологическим раствором или специализированным препаратом TauroLock U25000, содержащим урокиназу в концентрации 25 000 МЕ. **Результаты.** КАИК развились у 10 (5,4%) пациентов, что привело к удалению ИВПС у 1 (0,54%) из них; инфицирование ложа камеры ИВПС — у 5 (2,7%), что привело к удалению порт-системы у 4 (2,1%); окклюзия ИВПС сгустками крови — в 52 случаях у 43 (23,1%) пациентов. В 9 (90%) из 10 случаев инфекционные осложнения были вылечены с помощью препарата TauroLock, вводимого в количестве 3 мл с экспозицией 12 ч; в 2 (20%) из 10 случаев в комбинации с тауролидином проводилась внутривенная антибактериальная терапия через периферический катетер, в 1/10 (10%) — только внутривенная антибактериальная терапия через периферический катетер. Во всех случаях тромбирования ИВПС их проходимость была восстановлена: у 5/52 (9,6%) пациентов с помощью промывания физиологическим раствором, у 47/52 (90,4%) — с помощью препарата TauroLock U25000, вводимого в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин, из них у 45/47 (95,7%) проходимость ИВПС была восстановлена после первого введения препарата, у 2/47 (4,3%) — после повторного. **Заключение.** Препараты TauroLock и TauroLock U25000 показали свою высокую эффективность при эксплуатации систем венозного доступа, что позволяет рекомендовать их к массовому применению в клиниках, занимающихся лечением пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: детская онкология, венозный доступ, имплантируемые венозные порт-системы, подключичные катетеры, КАИК, тауролидин.

(Для цитирования: Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Катетерассоциированные инфекции кровотока в онкопедиатрии: профилактика и лечение. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 222–227. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1601)

ВВЕДЕНИЕ

Длительный доступ в венозную систему при лечении детей с онкологическими заболеваниями представляет одну из актуальных проблем онкопедиатрии, поскольку наиболее распространенный путь введения химиопрепаратов — внутривенный (в/в). Существующие в настоящее время протоколы лечения для достижения максимального эффекта требуют строгого соблюдения интервалов между курсами химиотерапии (ХТ), тогда как катетерассоциированные инфекции кровотока (КАИК) способны привести к их существенному увеличению. По

этой причине сокращение случаев внутрибольничных инфекций и минимизацию рисков развития КАИК следует считать приоритетными направлениями комплексной работы по улучшению качества медицинской помощи населению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенный нами анализ вошли данные 186 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет (средний возраст 6,4 года), которым в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период

с 2010 по 2015 г. с целью проведения ХТ было установлено 186 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС) (табл.).

Все ИВПС эксплуатировались с применением игл Губера, перед установкой которых проводилась обработка кожи над камерой порта растворами, содержащими хлоргексидин. Иглы Губера фиксировались пластырями, замена которых проводилась 1 раз в нед.

В качестве растворов для заполнения ИВПС в промежутках между их использованием применялись физиологический раствор (n=55), физиологический раствор со следами гепарина (n=67) или специализированный раствор TauroLock (TauroPharm, Германия), содержащий тауролидин (n=64).

При развитии тромбозов ИВПС выполнялось их промывание физиологическим раствором. В случае неэффективности данного приема ИВПС заполняли специализированным раствором TauroLock U25000 (TauroPharm, Германия), содер-

жащим урокиназу в концентрации 25 000 МЕ. После 15-минутной экспозиции проводилась повторная попытка аспирации крови из ИВПС и промывание физиологическим раствором. В случае неэффективности данного приема описанная последовательность действий повторялась.

При подозрении на развитие КАИК (повышение температуры тела до субфебрильных значений и выше в первые 48 ч от начала инфузионной терапии) из ИВПС и периферической вены производили заборы крови с их последующим бактериологическим исследованием¹, в ИВПС на 12 ч вводился препарат TauroLock, инфузионная терапия при этом

¹ Применялся метод парного количественного посева крови: одновременный забор крови непосредственно из вены и ИВПС. В обоих образцах крови должен был быть получен рост идентичных микроорганизмов с одинаковой антибиотикограммой, причем количество микроорганизмов в образце крови из ИВПС должно в 5 и более раз превышать количество микроорганизмов в образце крови из вены, что является статистически достоверным доказательством КАИК.

M.Yu. Rykov^{1, 2, 3}, 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

Catheter-Related Bloodstream Infections in Pediatric Oncology: Prevention and Treatment

Introduction. Prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections (CRBI) are one of the priorities in the treatment of children with oncological diseases because the most common way of chemotherapy drug administration is intravenous. **Materials and methods.** The analysis included 186 cancer patients aged from 2 months to 17 years (mean age 6.4 years) who were established implantable venous port systems (IVPs) with the aim of chemotherapy at the Institute of Pediatric Oncology and Hematology between 2010 and 2015. As IVPs lock solutions saline, saline solution with traces of heparin or Taurolock were used. In cases of the IVPs catheter thrombosis, the flush was performed using saline solution or specialized drug Taurolock U25 000 containing 25 000 IU urokinase. **Results.** CRBI were reported in 10 (5.4%) patients, which required the removal of 1 (0.53%) IVPs; infections of chamber's pocket — in 5 (2.7%) patients, which led to the removal of 4 (2.1%) IVPs; IVPs occlusions due to blood clots — 52 cases in 43 (23.1%) patients. In 9 (90%) out of 10 cases, registered infectious complications were treated with Taurolock. In 2 (20%) cases, taurolidine administration was combined with the antibiotic therapy through the peripheral catheter. In 1 (10%), infection was treated only with antibiotic therapy through the peripheral catheter. In all cases of IVPs thrombosis, the patency was restored. Thus, in 5 (9.6%) out of 52 patients IVPs patency has been restored using saline flush solution, in 47 (90.4%) out of 52 — Taurolock U25000: in 45 (95.7%) out of 47 patients IVPs patency was restored after the first administration of the drug, in 2 (4.3%) — after the second. **Conclusion.** Taurolock and Taurolock U25 000 showed their high effectiveness in the treatment of CRBI and catheter thrombosis, which allows us to recommend these drugs for wide administration in clinics dealing with the treatment of cancer patients.

Key words: pediatric oncology, venous access, implantable venous port-systems, subclavian catheters, catheter-related bloodstream infections, taurolidine.

(For citation: Rykov MYu, Polyakov VG. Catheter-Related Bloodstream Infections in Pediatric Oncology: Prevention and Treatment. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 222–227. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1601)

Таблица. Общая характеристика материала

Сравниваемые показатели	Годы						Всего
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Количество установленных ИВПС	3	62	53	7	41	20	186
Количество случаев развития КАИК у пациентов с ИВПС / из них привели к удалению ИВПС	0	2/1	1/0	3/0	2/0	2/0	10 (5,4%) / 1 (0,53%)
Количество случаев инфицирования ложа камеры ИВПС / из них привели к удалению ИВПС	0	0	1/0	2/2	1/1	1/1	5 (2,7%) / 4 (2,1%)
Окклюзия ИВПС сгустками крови: случаи / пациенты	1/1	14/12	12/9	16/11	9/6	7/4	52/43 (23,1%)

Примечание. ИВПС — имплантируемая венозная порт-система, КАИК — катетерассоциированные инфекции кровотока.

выполнялась через периферический катетер. В случаях когда признаки КАИК сохранялись спустя 12 ч, назначалась системная антибактериальная терапия с использованием препаратов широкого спектра действия.

При отсутствии эффекта удаленную ИВПС направляли в бактериологическую лабораторию для верификации возбудителей КАИК и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам.

При наличии дефекта кожи в области камеры порта производилось удаление ИВПС, и назначалась системная антибактериальная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При эксплуатации ИВПС нами были отмечены следующие осложнения, ассоциированные с катетерными инфекциями и тромбозами:

- 1) КАИК у 10 (5,4%) пациентов, что привело к удалению ИВПС у 1 (0,54%);
- 2) инфицирование ложа камеры ИВПС у 5 (2,7%) пациентов, что привело к удалению ИВПС у 4 (2,1%);
- 3) окклюзия ИВПС сгустками крови в 52 случаях у 43 (23,1%) пациентов.

Таким образом, перечисленные выше осложнения были отмечены у 58 (31,2%) пациентов, что привело к удалению ИВПС у 5 (2,7%) из них.

В 9 (90%) из 10 случаев инфекционные осложнения были вылечены с помощью препарата TauroLock, вводимого в ИВПС в количестве 3 мл с экспозицией 12 ч. В 2/10 (20%) случаев в комбинации с тауролидином проводилась в/в антибактериальная терапия через периферический катетер, в 1/10 (10%) — только в/в антибактериальная терапия через периферический катетер.

ИВПС, удаленные в связи с подозрением на инфицирование, направлялись на бактериологическое исследование: во всех случаях порт-системы были колонизированы *Staphylococcus epidermidis*. Причиной инфицирования ложа камер порта стало нарушение правил эксплуатации: иглы Губера использовали свыше 1 нед (допустимый максимум).

Во всех случаях тромбирования ИВПС их проходимость была восстановлена: у 5/52 (9,6%) пациентов с помощью промывания физиологическим раствором, у 47/52 (90,4%) — с помощью препарата TauroLock U25000, вводимого в количестве 3 мл с экспозицией 15 мин. Отметим, что у 45/47 (95,7%) пациентов проходимость ИВПС была восстановлена после первого введения препарата, лишь у 2/47 (4,3%) — после повторного.

ОБСУЖДЕНИЕ

В странах Европы и США КАИК составляют более 10% всех внутрибольничных инфекций и находятся на третьем месте после пневмоний и инфекций брюшной полости [1, 2].

КАИК следует считать инфекцию кровотока, связанную с катетером, если эпизод имел место после 48 ч с момента госпитализации и начала инфузионной терапии. При этом необходимо различать колонизацию катетера и катетерассоциированную инфекцию. Дифференциальный диагноз между колонизацией катетера и инфекцией возможен только при сочетании анализа клинических данных и достоверной интерпретации результатов микробиологического исследования: при посеве образцов крови и/или сегмента удаленного катетера оценка клинической значимости выделенных микроорганизмов зависит от применяемых критериев [3].

КАИК сопровождаются клиническими симптомами локальной (покраснение, уплотнение или гнойные выделения в пределах 2 см от места введения катетера в тело пациента или покраснение и некроз в месте имплантированной камеры ИВПС) или генерализованной (сепсис) инфекции [3].

Можно выделить два основных источника инфекций кровотока, связанных с системами венозного доступа, — колонизацию катетера и контаминацию жидкостей, вводимых через катетер.

Существуют следующие пути проникновения микроорганизмов внутрь сосудистого русла, связанные с катетером:

- 1) экстралюминарный — колонизация наружной поверхности катетера и распространение по

катетеру под кожей к дистальному концу катетера;

- 2) интралюминарный — колонизация места соединения катетера с трубкой инфузионной системы с последующим распространением по внутренней стенке катетера;
- 3) гематогенный — из отдаленного источника инфекции (например, при пневмонии).

Первые два пути встречаются более чем в 95% всех КАИК [4]. Микроорганизмы способны прикрепляться к поверхности катетера за счет специальных механизмов, чему способствует отложение на поверхности катетера белков плазмы крови. Исследование инфицированных систем венозного доступа с помощью сканирующей электронной микроскопии показало, что поверхность катетера покрыта биопленкой (гликокаликс), состоящей из белкового компонента хозяина и микроколоний инфицирующего микроорганизма. В течение 48–72 ч после установки катетера его поверхность покрывается тромбоцитами, тканевыми белками (альбумин, фибриноген-фибрин, фибронектин, ламинин, тромбоспондин, коллаген, иммуноглобулины). Альбумин ингибирует адгезию микроорганизмов, тогда как фибронектин, фибриноген-фибрин и ламинин, а также тромбоциты способствуют адгезии и развитию КАИК.

Биопленка состоит из нескольких слоев микроорганизмов, покрытых общей гликопротеиновой структурой, которая защищает микроорганизмы от воздействия неблагоприятных факторов, усложняет проникновение антимикробных препаратов в ее толщу, и создает возможность для развития длительно текущей инфекции, а также ее гематогенной диссеминации. Спустя 10 дней после установки катетера 15% его внутренней поверхности покрыто биопленкой, после 30 дней — 40% [5].

Исследования выявили различную адгезивную способность микроорганизмов. В адгезии *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.* основную роль играют фибриноген-фибрин и фибронектин, при этом данные микроорганизмы способны вырабатывать фермент коагулазу, что способствует тромбообразованию. Группа коагулазонегативных стафилококков, например, *S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, прикрепляется к фибронектину, но не к фибриноген-фибрину [4].

Значение имеют и материалы, из которых изготовлены системы венозного доступа: силикон, тефлон и полиуретан более устойчивы к микробной адгезии (особенно стафилококковой), чем поливинилхлоридные и полиэтиленовые.

Контаминация инфузионных растворов как причина КАИК встречается достаточно редко [6].

В настоящее время отмечается тенденция к росту устойчивости возбудителей инфекций к противомикробным препаратам. Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), грам-

отрицательные палочки со множественной лекарственной устойчивостью, дрожжевые грибы рода *Candida* с резистентностью к флуконазолу, ванкомицинрезистентные энтерококки (*Vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE) — далеко не полный перечень проблемных микроорганизмов. Темпы увеличения доли MRSA при КАИК возросли с 22% в 1995 г. до 57% в 2001. Уровень резистентности синегнойной палочки к цефтазидиму вырос с 12% в 1995 г. до 29% в 2001, VRE составляют 60% [1, 2].

В связи с вышеизложенным большое значение имеет применение «замков» — растворов, содержащих антисептики (тауролидин) или антибиотики, для заполнения катетеров в промежутках между их использованием, способных существенно снизить риск развития КАИК [7, 8]. При этом для профилактики КАИК рекомендуется использовать именно антисептики, а не антибиотики, с целью снижения риска развития резистентности у возбудителей.

TauroLock — препарат на основе антисептического агента тауролидина, являющегося производным аминокислоты тауринамида и формальдегида. Механизм антимикробной активности обусловлен необратимым связыванием оксиметилловых групп с наружными мембранными структурами микробных клеток, что способствует снижению адгезивной способности микроорганизмов, а затем и их гибели. Тауролидин не обладает специфическими механизмами антимикробной активности, поэтому его длительное применение в медицинской практике не приводит к развитию у микроорганизмов резистентности. Важно, что данный препарат обладает широкой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов, причем, что имеет особенное значение, в биопленках. Препарат противодействует колонизации поверхностей катетера в течение длительного времени, что позволяет производить его замену в системах венозного доступа 1 раз в 3 мес. Высокий профиль безопасности тауролидина (метаболизм до таурина, углекислого газа и воды) обеспечивает возможность его применения во всех возрастных категориях [9, 10]. Особенно важно, что тауролидин эффективен не только для профилактики, но и для лечения уже развившихся локализованных форм КАИК [11, 12].

В проведенном нами исследовании в группе пациентов (n=64), у которых в качестве растворов для заполнения порт-систем в промежутках между использованием применялся препарат TauroLock, случаев развития КАИК отмечено не было.

Случаи окклюзии ИВПС сгустками крови были отмечены при нарушении правил эксплуатации: порт-системы не промывались физиологическим раствором, зажим катетера иглы Губера закрывался после завершения введения раствора, что приводило к забросу крови в катетер порта, тогда как для исключения заброса крови необходимо

выполнять закрытие зажима катетера иглы Губера во время промывания ИВПС.

При этом в исследовании не выявлено различий при использовании в качестве раствора для заполнения физиологического раствора и физиологического раствора с гепарином. Данный вывод подтверждается и результатами зарубежных специалистов [9, 10].

Можем отметить, что уровень эксплуатационных осложнений, отмеченный в нашем исследовании, значительно превышает данный показатель, достигнутый в исследованиях других авторов [13–15]. Это объясняется нарушениями правил эксплуатации ИВПС, а именно: нередко не соблюдаются правила асептики и антисептики при установке игл Губера, не во всех случаях выполняется промывание порт-систем после заборов венозной крови и перед выпиской пациентов из стационара. Также были отмечены случаи превышения сроков эксплуатации игл Губера. Причина этого кроется как в недостаточной квалификации медицинских работников, так и в ненадлежащем исполнении ими своих профессиональных обязанностей.

Вместе с тем количество устанавливаемых внешних центральных венозных катетеров (ВЦВК) в НИИ ДОГ чрезмерно велико и имеет тенденцию к увеличению: в 2010 г. — 815, в 2011 — 809, в 2012 — 836, в 2013 — 906, в 2014 — 896, в 2015 — 920, при этом преобладает доступ через подключичную вену (95,2%) [16]. С сожалением можем констатировать, что инфекционные и тромботические осложнения, сопровождающие эксплуатацию ВЦВК, нигде не зафиксированы. В связи с этим мы не можем привести точных статистических данных, однако авторам известно о 46 случаях тромбоза подключичных катетеров (ПК): в 19 (63%) случаях их проходимость была восстановлена с помощью препарата TauroLock, в 17 (37%) — с помощью промывания физиологическим раствором, в 10 (21,7%) случаях тромбоз привел к удалению ПК, при этом у 7 пациентов была выполнена замена ПК «по проводнику», что категорически недопустимо, у 3 установка ПК выполнена с противоположной стороны.

Высокий процент осложнений, отмеченный при эксплуатации ИВПС, объясняемый в большинстве случаев нарушением правил их использования, свидетельствует о необходимости создания в составе научно-исследовательских институтов специали-

зированных рабочих групп, специалисты которых будут проводить не только установку различных систем венозного доступа (ВЦВК, ИВПС, PICC), но и отслеживать их эксплуатацию, включающую в том числе профилактику и лечение осложнений [17]. Подобные рабочие группы входят в штатное расписание большинства онкологических и неонкологических клиник в странах Европы и США, где процент осложнений, связанных с венозным доступом, существенно ниже, чем в Российской Федерации. Более того, подобные меры будут способствовать снижению количества ВЦВК, используемых при лечении детей с онкологическими заболеваниями, и более широкому распространению систем длительного (ИВПС) и среднесрочного (Peripherally Inserted Central Catheter, PICC) венозного доступа в соответствии с принятыми протоколами лечения.

Значительный опыт эксплуатации ИВПС и применения описанных выше препаратов накоплен и в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Однако, насколько известно авторам данной статьи, этот опыт не систематизирован и не опубликован, соответственно, не может ни служить основой для каких-либо выводов, ни внести вклад в развитие здравоохранения. Закономерно утверждать, что специалисты научно-исследовательских институтов в своей профессиональной деятельности должны основываться на научном подходе, что требует не только систематических обзоров литературных данных, но и глубокого анализа собственного клинического материала.

ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании препараты TauroLock и TauroLock U25000 показали свою высокую эффективность при эксплуатации систем венозного доступа, что позволяет рекомендовать их к массовому применению в клиниках, занимающихся лечением пациентов с онкологическими заболеваниями. Это приведет к существенному снижению уровня КАИК и повышению качества медицинской помощи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Cybele L. Abad and Nasia Safdar. Clinical Review. Catheter-related bloodstream infections. ISSUE: MARCH 2012. Volume: 39:03; p. 84–98.
2. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323–2329.
3. Багирова Н.С. Катетер-ассоциированные инфекции. Инфекции в онкологии. Часть 3 / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. Москва: Практическая Медицина. 2009. С. 258–270.
4. Fortun Jesus and Enrique Navas. A critical approach to the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of catheter-related bloodstream infections and nosocomial endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:2S40–2S50.
5. Mermel LA. What Is The Predominant Source of Intravascular Catheter Infections? *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):211–212.
6. Любимова А.В. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации новорожденных. Автореф. дис. ...докт. мед. Наук. Санкт-Петербург, 2011. 40 с.

7. Handrup MM, Moller JK, Schroder H. Central venous catheters and catheter locks in children with cancer: A prospective randomized trial of taurolidine versus heparin. *Pediatr Blood Cancer*. August 2013;60(Issue 8):1292–1298.
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49:1–45.
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1–34.
10. O'Horo JC, Silva GL, Safdar N. Anti-infective locks for treatment of central line-associated bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011;34:415–422.
11. Haag G, Berger A, Jager D. Treatment of long-term catheter-related bloodstream infections with a taurolidine block: a single cancer center experience. *J Vasc Access*. 2011;12(3):244–247.
12. Kolderhoff M, Zakrzewski JL. Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter related bloodstream infections in cancer patient. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:491–5.
13. Wilson S. Vascular Access: Principles and Practice, Edition 5. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010. 317 p.
14. Craus W, Di Giacomo A, Tommasino U, Frezza A, Festa G, Crir A. Totally Implantable Central Venous Access: 15-years experience in a single unit. *J Vasc Access*. 2001;2(4):161–167.
15. Perdikakis E, Kehagias E, Tsetis D. Common and uncommon complications of totally implantable central venous ports. *J Vasc Access*. 2012;13(3):345–350.
16. 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.
17. 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.

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

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

TauroLock™

прегради путь инфекции

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока:

Центральные венозные катетеры (ЦВК) применяются для обеспечения краткосрочного или длительного сосудистого доступа при гемодиализе, в онкологии, в условиях ОРИТ и при назначении полного парентерального питания. С высокой степенью риска к нарушению адекватного функционирования ЦВК приводят катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК).

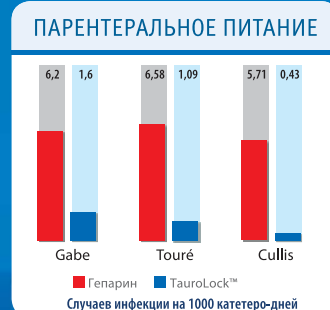
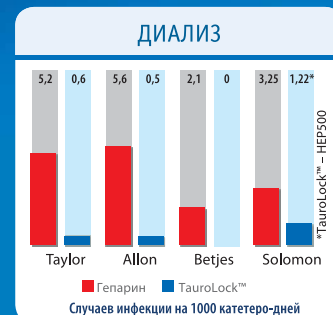
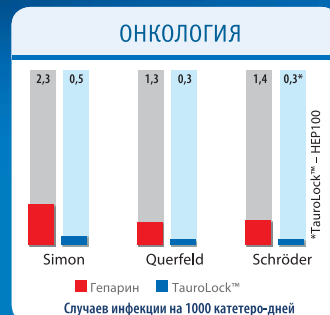
Данные инфекционные процессы могут быть обусловлены микробной колонизацией катетера, а также попаданием микроорганизмов из кровотока. КАИК могут привести к появлению симптомов сепсиса, которые требуют немедленного удаления установленного катетера. Растворы для закрытия катетера TauroLock™ не содержат антибиотиков и разработаны для профилактических целей. Они значительно снижают частоту катетер-ассоциированных инфекций (эффективность около 90%). Комбинация цитрата (4%) с (цикло)тауролитидином и гепарином/урокиназой обладает отличными антикоагуляционными и антимикробными свойствами, в том числе и в отношении резистентных микроорганизмов, таких как MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) и VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк). В связи с этим TauroLock™ включен в различные стандарты, в частности в Национальные рекомендации проведения процедуры диализа в Германии (Hygiene Guidelines, German Dialysis Standard), которые основаны на доказательных данных Германского общества детской онкологии и гематологии (German Society for Paediatric Oncology and Hematology, GPOH), и Рекомендации по гигиеническим мероприятиям Университета г. Бонн (Германия).

Профилактика окклюзии катетера (нарушение проходимости):

Растворы для закрытия катетеров TauroLock™ обладают утроенной профилактической активностью в отношении окклюзии просвета катетера: все закрывающие растворы содержат 4% цитрат в качестве антикоагулянта. Данная концентрация безопасно и эффективно удаляет молекулы кальция, участвующие в процессе тромбообразования. Возможное применение низких концентраций гепарина обеспечивает дополнительный антикоагуляционный эффект за счет связывания с антитромбином. Профилактическое применение TauroLock™ – U25.000 (содержит 25 000 ME урокиназы) обеспечивает наилучшую профилактику окклюзии за счет предупреждения естественного процесса тромбообразования.

Принятие решения о том, какой из закрывающих растворов является наиболее подходящим, зависит от конкретного пациента. Возможно альтернативное применение других закрывающих растворов для одного катетера (например TauroLock™ – HEP500, TauroLock™ – U25.000).

TauroLock™ предупреждает катетер-ассоциированные инфекции:



DOI: 10.15690/onco.v3i3.1602

Д.Ю. Качанов¹, Т.В. Шаманская¹, Е.С. Ильина², Г.В. Терещенко¹,
Ю.Н. Ликарь¹, Е.С. Андреев¹, О.Б. Малевич¹, С.П. Хомякова¹, А.П. Щербаков¹,
В.Ю. Рошин¹, Д.М. Коновалов¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹,
М.А. Островская², С.Р. Варфоломеева¹

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

² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус

Синдром опсоклонус-миоклонус (ОМС) — редкое неврологическое заболевание, которое в большинстве случаев является паранеопластическим процессом. У детей с ОМС более чем в половине случаев выявляются нейрогенные опухоли, чаще нейробластома (НБ). НБ, ассоциированная с ОМС, имеет анатомические и биологические особенности, которые оказывают влияние на выбор методов диагностики для выявления опухоли и тактики ведения этой группы больных. В данной статье представлены основные характеристики НБ при ОМС, которые легли в основу разработки диагностического алгоритма, направленного на выявление нейрогенных опухолей у пациентов, страдающих ОМС.

Ключевые слова: дети, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, нейробластома, синдром опсоклонус-миоклонус, скинтиграфия с метайодбензилгуанидином.

(Для цитирования: Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Ильина Е.С., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Андреев Е.С., Малевич О.Б., Хомякова С.П., Щербаков А.П., Рошин В.Ю., Коновалов Д.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Островская М.А., Варфоломеева С.Р. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус. *Онкопедиатрия*. 2016; 3(3): 228–239. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1602)

228

D.Y. Kachanov¹, T.V. Shamanskaya¹, E.S. Il'ina², G.V. Tereschenko¹,
Y.N. Likar¹, E.S. Andreev¹, O.B. Malevich¹, S.P. Homyakova¹,
A.P. Shcherbakov¹, V.Y. Roschin¹, D.M. Konovalov¹, Y.V. Olshanskaya¹, A.N. Kazakova¹,
M.A. Ostrovskaya², S.R. Varfolomeeva¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Sympathetic Nervous System Tumors in Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome

Opsoclonus myoclonus syndrome (OMS) represents a rare neurologic disease which is paraneoplastic process in most of the cases. Sympathetic nervous system tumors, most commonly neuroblastoma, are detected in up to 50% of children with OMS. Neuroblastoma associated with OMS has peculiar anatomical and biological features which influence the diagnostic algorithm of tumor detection and therapeutic approaches in patients with OMS. This article summarizes the main characteristics of neuroblastoma associated with OMS which formed the basis for the development of a diagnostic algorithm designed to identify tumors in patients with OMS.

Key words: children, computed tomography, magnetic resonance imaging, neuroblastoma, opsoclonus myoclonus syndrome, scintigraphy with metaiodobenzylguanidine.

(For citation: Kachanov DY, Shamanskaya TV, Il'ina ES, Tereschenko GV, Likar YN, Andreev ES, Malevich OB, Homyakova SP, Shcherbakov AP, Roschin VY, Konovalov DM, Olshanskaya YV, Kazakova AN, Ostrovskaya MA, Varfolomeeva SR. Sympathetic Nervous System Tumors in Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 228–239. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1602)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) является редким неврологическим состоянием. Основным симптомокомплексом представлен выраженными изменениями координации, тремором, миоклонусом, специфическими движениями глазных яблок (опсоклонус), агрессивным поведением, нарушением сна и когнитивных функций [1–3]. Эпидемиология синдрома в связи с его редкостью изучена недостаточно. В большинстве случаев ОМС является паранеопластическим процессом, при котором в 43–80% удается выявить нейробластому [4, 5]. Нейробластома, ассоциированная с ОМС, имеет целый ряд характеристик, включая особенности локализации, размеры опухолевого образования, выраженность метаболической активности, определяющих трудности выявления опухоли [4, 5]. Следует отметить, что в отечественной литературе отсутствуют данные, характеризующие нейрогенные опухоли у пациентов с ОМС.

В настоящей работе представлен совместный опыт двух крупных федеральных медицинских центров (ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации) в области ведения пациентов с ОМС и нейрогенными опухолями.

Целью данной публикации стали изучение основных характеристик нейрогенных опухолей у пациентов с ОМС, а также разработка диагностического алгоритма, направленного на поиск и раннее выявление опухоли при установленном неврологическом диагнозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

За период 01.2012 – 07.2015 гг. (43 мес) в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ» получали лечение 285 пациентов с нейрогенными опухолями — нейробластомой (НБ), ганглионейробластомой (ГНБ), ганглионейромой (ГН). Диагноз ОМС был установлен у 19 (6,7%) пациентов.

В исследование включены пациенты с установленным диагнозом ОМС и выявленной нейрогенной опухолью. Ретроспективно оценивались объем проведенного диагностического обследования, направленного на поиск опухоли, и метод, позволивший выявить это образование.

Диагноз ОМС устанавливался на основании международных критериев [4]. Неврологическое обследование включало осмотр, оценку степени тяжести неврологических проявлений по шкалам Matthay [4] и Pranzatelli [6], магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, а также цитологическое, биохимическое и иммунологическое исследование ликвора.

Методы исследования

Диагностика опухоли включала визуализационные методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, органов брюшной полости, малого таза, компьютерную томографию (КТ) и/или МРТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза, скintiграфию с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), меченным ^{123}I , с получением планарных изображений и выполнением протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Для оценки объема опухоли по данным визуализационных методов исследования использовалась следующая формула:

$$a \times b \times c \times 0,52,$$

где a , b , c — три размера опухоли в сантиметрах, 0,52 — коэффициент.

Лабораторные методики включали определение уровня онкомаркеров сыворотки крови — нейронспецифической енолазы (НСЕ), ферритина, а также показателя опухолевой активности — лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Оценка уровня метаболитов катехоламинов мочи (дофамин, гомованилиновая и ванилилминдальная кислота) проводилась лишь у небольшой группы пациентов, в связи с чем эти данные не включены в анализ.

Диагноз нейрогенной опухоли у всех пациентов был подтвержден гистологическим исследованием. Гистологический тип опухоли определялся согласно критериям Международной гистологической классификации нейробластомы (International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC) [7]. Для оценки молекулярно-генетических маркеров опухоли использовалась флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence in situ hybridization, FISH). Определялись следующие маркеры: статус гена *MYCN*, статусы локусов 1p и 11q. В случае подтверждения паранеопластической природы ОМС проводились дополнительные исследования, направленные на поиск отдаленных метастазов, включающие пункции костного мозга из четырех точек с цитологическим исследованием и остеосцинтиграфию (у пациентов с изначально МЙБГ-негативными опухолями).

Оценка распространенности опухолевого процесса проводилась в рамках Международной системы оценки стадии при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [8]. Стратификация на группы риска и лечение пациентов с НБ проводились в рамках рекомендаций протокола Немецкой группы по лечению нейробластомы NB2004 [9].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 8 (StatSoft Inc., США). Статистическая оценка характеристик опухоли проводилась в группах пациентов с НБ, ассоциированной и неассоциированной с ОМС. Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания

количественных непрерывных данных — медиана (Me). Для анализа непараметрических данных в зависимости от величины выборки применяли методы χ^2 или точный критерий Фишера. Для оценки выживаемости — метод Каплана–Майера [10]. Для сравнения кривых — непараметрический логарифмический ранговый тест (log-rank критерий). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двусторонний тест).

Общая выживаемость (Overall Survival, OV) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до смерти пациента от любых причин, или до последнего наблюдения за пациентом.

Бессобытийная выживаемость (Event-Free Survival, БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза НБ до неблагоприятного события, под которым понимали прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

Под прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага $>25\%$; опухолевые клетки в костном мозге в случае, если ранее костный мозг не был поражен.

Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее полного ответа по критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Нейрогенная опухоль была ассоциирована с ОМС в 19 (6,7%) случаях. Общая и сравнительная характеристика больных представлена в табл. 1. При распределении по полу отмечено преобладание лиц женского пола, соотношение мальчики/девочки — 0,35 к 1. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ и ОМС составила 24,7 (14,9–54) мес.

Сравнительный анализ групп пациентов с НБ с/без ОМС определил основные особенности, характерные для пациентов с ОМС (табл. 1, 2).

Наиболее часто (17 случаев; 94,4%) опухоль (НБ и ГНБ при ОМС) были локализованы вне надпочечников (забрюшинно внеорганно, в малом тазу и заднем средостении).

Из особенностей анатомической локализации опухоли следует отметить паравертебральное расположение образования (15 из 18; 83,3%) (рис. 1). Из них в 1/15 случаев имело место интраспинальное распространение опухоли без сдавления спинного мозга и развития симптомов эпидуральной компрессии, в 3/15 — распространение опухоли в межпозвоночные промежутки без проникновения в спинномозговой канал.

Характерной особенностью являлся небольшой размер первичного очага. Медиана объема опухоли составила 6,5 (0,8–80,9) см³. Наибольший

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с нейробластомой (НБ), ганглионейробластомой (ГНБ) и ганглионейромой (ГН), ассоциированной с опсоклонус-миоклонус синдромом (ОМС)

Параметр исследования	Характеристика данных
Соотношение по полу, м/д n=19	0,35:1
Возраст (Me) n=19	24,7 (14,9–54) мес
Гистология n=19	ГН — 1/19 ГНБ — 7/19 НБ, низкодифференцированный подтип — 11/19
Топография (для НБ и ГНБ) n=18	Надпочечник — 1/18 Забрюшинно внеорганно — 10/18 Малый таз — 1/18 Заднее средостение — 6/18
Топография (для ГН) n=1	Забрюшинно внеорганно — 1/1
Стадия (для НБ и ГНБ) n=18	I — 6/18 II — 11/18 IV — 1/18
Молекулярно-генетические маркеры (для НБ и ГНБ) n=18	Статус гена MYCN: Технические трудности определения — 3/18 Нет амплификации — 15/18 Делеция 1p: Технические трудности определения — 4/18 Нет делеции — 13/18 Не оценивалась — 1/18 Делеция 11q: Технические трудности определения — 3/18 Нет делеции — 13/18 Не оценивалась — 1/18 Делеция 11q — 1/18

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с нейробластомой (НБ) и ганглионейробластомой (ГНБ), ассоциированной/неассоциированной с опсоклонус-миоклонус синдромом (ОМС)

Признак	ОМС	Нет ОМС	p
Все пациенты	n=19	n=266	
Соотношение по полу	5/14	142/124	0,01
Пациенты с НБ и ГНБ	n=18	n=253	
Возраст	24,7 (14,9–54)	11,2 (0,5–205,4)	0,02
Топография (надпочечник/другие)	1/17	110/143	0,0008
Гистология (n=228) Нейробластома/ ганглионейробластома	11/7	194/16	0,0001
Ген MYCN (n=255)	15/0	197/43	0,057
Делеция 1p (n=237)	13/0	175/49	0,04
Делеция 11q (n=222)	13/1	180/28	0,43
Стадия (I–III, IVS/IV)	17/1	160/93	0,003
Группа риска (Группа наблюдения и промежуточного риска / Группа высокого риска)	17/1	160/93	0,003
Трехлетняя бессобытийная выживаемость	82,6±0,12	61,6±0,03	0,22
Трехлетняя общая выживаемость	100,0	72,7	0,2

размер образования выявлен у пациента с IV-й стадией НБ.

У 18 (95%) из 19 пациентов были верифицированы НБ и ГНБ, у 1/19 (5%) — ГН. В подавляющем большинстве случаев НБ была представлена локальной стадией (I-й или II-й), и только в 1 (5,6%) — установлена IV-я стадия заболевания. В последнем случае имела место забрюшинная локализация НБ с наличием отдаленных метастазов в надключичных лимфатических узлах слева, подтвержденных данными гистологического исследования (см. рис. 1). Неблагоприятные цитогенетические маркеры у пациентов с НБ выявлены только в 1 (5,6%) случае и представлены делецией 11q (у пациента с IV-й стадией НБ). Амплификации гена MYCN не выявлено ни в одном случае.

Медиана времени от появления первичной клинической неврологической симптоматики

до постановки диагноза НБ составила 2,5 (0,7–28,0) мес. У 5 (27,8%) из 18 больных с НБ опухоль была обнаружена более чем через 5 мес от момента появления инициальной неврологической симптоматики. В 1/5 случаев выявленные по данным КТ кальцинаты, расположенные паравертебрально, на начальном этапе не трактовались как опухоль. Еще в одном случае (1/5) больному проводились УЗИ и КТ, которые не выявили наличия НБ, тем не менее у пациента наблюдалось незначительное повышение уровня НСЕ (до 2 норм) в динамике. При дальнейшем динамическом обследовании была обнаружена опухоль.

В большинстве случаев отмечены поздняя обращаемость к врачу детскому онкологу и отсутствие необходимого объема обследования больного, направленного на выявление нейрогенной опухоли, что приводило к отсроченной постановке



Рис. 1. Локализация нейробластомы при синдроме опсоклонус-миоклонус: А) забрюшинно внеорганно справа, метастаз в надключичные лимфатические узлы слева (КТ); Б) превертебрально (МРТ); В) паравертебрально с распространением в межпозвоночные отверстия (МРТ)

диагноза. Кроме того, не всегда неврологическая симптоматика трактовалась как ОМС, и больным не проводились диагностические методы, направленные на поиск опухоли.

Основными визуализационными методами, которые привели к выявлению опухоли, были КТ и/или МРТ. Только у 6 (33,3%) из 18 пациентов с НБ опухоль, выявленная по КТ, визуализировалась по данным УЗИ или рентгенографии органов грудной клетки. В данной группе пациентов медиана объема опухоли составила 16,3 см³. У 11/18 (61,1%) пациентов опухоль визуализировалась только по данным КТ/МРТ. Как правило, это были небольшие по размеру образования (Ме объема опухоли 3,6 см³). У 1/18 (5,6%) больных данные о проведении малоинвазивных диагностических процедур (УЗИ и рентгенографии) отсутствовали, опухоль была выявлена по КТ.

В табл. 3 приведена характеристика инструментально-лабораторных данных обследования пациентов с НБ, ассоциированной с ОМС. В подавляющем большинстве случаев не отмечено значимого повышения уровня онкомаркеров (НСЕ и ЛДГ).

В группе пациентов, которым проводилась сцинтиграфия с МЙБГ, накопление радиофармпрепарата (РФП) отмечено только в 9 (53%) случаях и, как правило, при более значительных размерах опухоли — Ме 16 (3,6–80) см³. При меньших размерах образования — Ме 0,7 (0,4–7) см³ — РФП не накапливался. Гистологические варианты опухоли в группе пациентов с метаболически неактивными новообразованиями характеризовались более выраженной степенью дифференцировки (5 из 8 случаев — ГНБ и ГН), в то время как в группе пациентов с накоплением РФП в ткани опухоли зрелые варианты НБ встречались только в 2 из 9 случаев ($p=0,38$). Для выявления опухоли выполнялись следующие протоколы: сцинтиграфия в режиме «все тело» с получением планарных изображений и ОФЭКТ/КТ с совмещенными изображениями. Применение ОФЭКТ/КТ позволяло

выявить небольшие по размеру опухоли с низкой интенсивностью накопления и невизуализируемые на планарных снимках (рис. 2).

Проведен сравнительный анализ характеристик НБ и ГНБ у пациентов с/без ОМС (см. табл. 2). При сравнении двух групп пациентов с НБ, ассоциированной/неассоциированной с ОМС (см. табл. 2), показано, что в первой группе преобладали лица женского пола ($p=0,01$), лица более старшего возраста, с преимущественной локализацией опухоли вне надпочечников ($p=0,0008$), более дифференцированной гистологией (ГНБ) ($p=0,0001$). Наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров встречалось значительно реже, однако статистически значимой разницы получено не было ввиду малой выборки больных с ОМС. Следует отметить, что пациенты с НБ и ОМС чаще стратифицировались в группу наблюдения по сравнению с пациентами без ОМС.

Лечение всех пациентов с нейрогенной опухолью и ОМС включало хирургический этап — удаление первичной опухоли. Анатомическое расположение и преимущественно небольшие размеры опухоли при ОМС обуславливали выбор доступа при хирургическом вмешательстве. В нашем исследовании 14 (73,7%) из 19 пациентов оперативное вмешательство было выполнено с использованием малоинвазивных методик (торакоскопия, лапароскопия), что позволило сократить длительность реабилитации в послеоперационном периоде и продолжить специфическую терапию неврологического синдрома в ранние сроки после операции. Малоинвазивное оперативное вмешательство всегда выполнялось радикально и не ухудшало онкологического прогноза.

Инициально полихимиотерапия в рамках рекомендаций протокола NB2004 проводилась в первой линии только пациентке с НБ IV-й стадии и включала интенсивную терапию для пациентов группы высокого риска с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Двое из 18 пациентов со злокачественными вариантами

Таблица 3. Характеристика инструментально-лабораторных данных, полученных при проведении обследования у пациентов с нейробластомой (НБ), ганглионейробластомой (ГНБ) и ганглионейромой (ГН), ассоциированной с опсоклонус-миоклонус синдромом (ОМС)

Параметр исследования	Характеристика данных (n=19)
Уровень нейронспецифической енолазы	Повышение до 2 норм — 10/19 (52,6%) Более 2 норм — 1/19 (5,3%) Нормальные значения — 8/19 (42,1%)
Уровень лактатдегидрогеназы	Повышение до 2 норм — 6/19 (31,6%) Нормальные значения — 13/19 (68,4%)
Размер опухоли по данным КТ (Ме)	6,5 (0,4–80,9) см ³
Сцинтиграфия с МЙБГ	Исследование до операции не проводилось — 2/19 (10,5%) Проводилось — 17/19 (89,5%), из них: Опухоль не накапливала МЙБГ — 8/17 (47%) Опухоль накапливала МЙБГ — 9/17 (53%)

Примечание. МЙБГ — метайодбензилгуанидин.

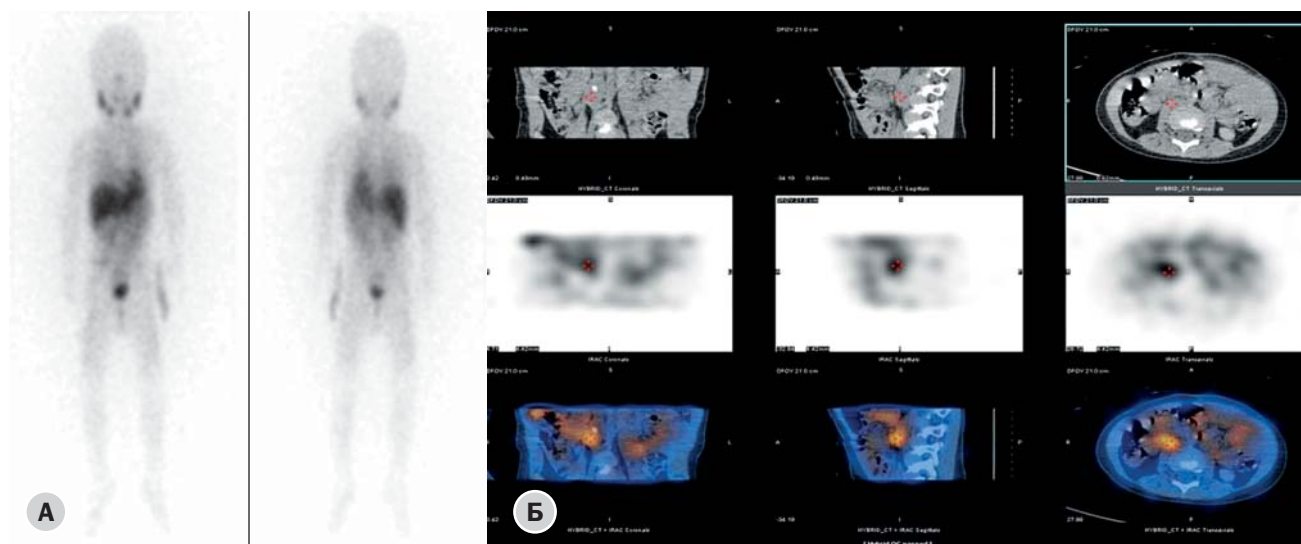


Рис. 2. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МИБГ): (А) планарные изображения и (Б) изображения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)

Примечание. А) визуализируется физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ; патологического накопления не выявлено (накопление линейной формы, низкой интенсивности за пределами контура тела слева, на уровне таза — контаминация);

Б) определяется накопление радиофармпрепарата в мягкотканном образовании, расположенном паравертебрально справа на уровне L2–L4.

ми нейрогенных опухолей получали ПХТ после развития рецидива/прогрессирования заболевания. Количество курсов терапии составило 1 и 4 соответственно.

Медиана длительности наблюдения — 23,1 (0,0–59,4) мес. Все пациенты живы. У 2 (11,1%) из 18 больных с НБ отмечено развитие событий в виде локального рецидива опухолевого процесса и локального прогрессирования. Трехлетняя БСВ в группах с/без ОМС составила 82,6 и 61,6% ($p=0,22$), трехлетняя ОВ — 100 и 72,7% соответственно ($p=0,2$). Данные характеристики могут достичь статистически достоверной разницы при увеличении общего числа больных, что требует продолжения исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Низкая частота встречаемости ОМС обуславливает частые диагностические ошибки в трактовке первичных клинических симптомов врачами разных специальностей, в первую очередь педиатрами и неврологами. Острое начало заболевания, развитие неврологических симптомов на фоне или в периоде реконвалесценции инфекционных заболеваний, иногда предшествующие травмы, с которыми родители связывают манифестацию заболевания, приводят к тому, что дети с клинической картиной ОМС на первом этапе поступают в непрофильные стационары — инфекционные, неврологические, травматологические.

Достоверно судить о частоте встречаемости ОМС довольно сложно. Некоторые международные исследования сообщают, что показатель заболеваемости ОМС составляет 0,18 случаев на 1 млн в общей популяции в год [11]. Информация о заболеваемости на территории Российской Федерации неизвестна ввиду не только редкости этого состояния, но, в первую очередь, отсутствия единого

регистра и специализированного центра, деятельность которого была бы направлена на изучение данной проблемы, концентрацию и лечение больных с ОМС.

Отсутствие эпидемиологических исследований в этой области на территории РФ, низкая онкологическая настороженность врачей-неврологов при постановке диагноза ОМС, отсутствие четко сформулированного алгоритма поиска опухоли при данном неврологическом состоянии подтолкнули к созданию двумя федеральными медицинскими учреждениями кооперированной группы, работа которой направлена на улучшение и оптимизацию оказания медицинской помощи детям с ОМС.

Основные характеристики нейрогенных опухолей

Вопрос об этиологии ОМС в настоящее время остается дискуссионным. Как было упомянуто выше, наиболее часто ОМС представляет собой паранеопластический процесс [1, 2]. С момента описания в 1927 г. учеными Н. Cushing и S. Wolbach нейрогенной опухоли у больного с атаксией [12] работы в этой области ведутся непрерывно. С этого времени достаточно много исследований было посвящено изучению связи ОМС и НБ. Данные исследования подтвердили аутоиммунный механизм, лежащий в основе поражения ЦНС у пациентов с ОМС и НБ [13].

В ходе нашего исследования удалось обобщить данные по обследованию и ведению 19 больных с нейрогенными опухолями, ассоциированными с ОМС. Сформированная в результате кооперированной работы врачей детских онкологов и неврологов группа пациентов с ОМС и НБ стала одной из наиболее крупных, описанных в литературе. Так в мультицентровом исследовании в Великобритании, объединяющем 20 педиатриче-

ских неврологических центров, за два года описано 19 случаев ОМС, из них только у 4 больных была выявлена НБ [11]. Другое крупное исследование во Франции обобщило 10-летний опыт ведения 34 пациентов с ОМС с/без НБ (22 из 34 с НБ) [14]. Анализ собственных данных позволил выявить основные характеристики НБ, ассоциированной с ОМС, и сформулировать алгоритм диагностического поиска для пациентов с данной неврологической симптоматикой.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности развития ОМС у пациентов с различными гистологическими вариантами нейрогенных опухолей, включая доброкачественные (ГН). Проведенный сравнительный анализ характеристик НБ и ГНБ у пациентов с/без ОМС продемонстрировал целый ряд клинко-эпидемиологических особенностей.

- Возраст на момент постановки диагноза

Возраст на момент постановки диагноза НБ был статистически значимо выше в группе пациентов с ОМС (24,7 против 11,2 мес). случаев нейрогенных опухолей у пациентов с ОМС на первом году жизни не наблюдалось. Следует отметить, что возраст на момент выявления нейрогенной опухоли в нашей когорте пациентов был несколько выше, чем по данным международной литературы. Так, медиана возраста на момент постановки диагноза НБ у пациентов с ОМС в США составляла 21,6 мес [15], в когорте французских пациентов — 18,1 мес [14]. Одним из объяснений полученных различий может быть относительно поздняя диагностика нейрогенных опухолей в когорте российских пациентов, что в первую очередь связано с отсутствием четкого алгоритма обследования, направленного на выявление опухолевого процесса: так, у 1 пациента опухоль была выявлена через 28 мес от дебюта неврологической симптоматики.

- Распределение пациентов по полу

При анализе распределения пациентов с НБ и ОМС по полу показано значительное преобладание лиц женского пола в отличие от всей группы пациентов с НБ. Такое же преобладание при синдроме ОМС показано и другими исследователями [14, 15], что отличается от распределения по полу у пациентов с НБ без неврологических нарушений, в когорте которых отмечается преобладание лиц мужского пола.

- Особенности локализации

Нейрогенные опухоли у пациентов с ОМС характеризуются особенностями локализации. Наши данные свидетельствуют, что в подавляющем числе случаев опухоли исходили из паравертебральных ганглиев симпатического нервного ствола и только в 1 случае — из надпочечника. Напротив, в группе пациентов с НБ без ОМС поражение надпочечника выявлялось в 41,3% случаев. Кроме того, опухоли у пациентов с ОМС характеризовались небольшими размерами. Полученные данные согласуются с литературными [14–16] и имеют чрезвычайно важ-

ное практическое применение, в частности для врачей-рентгенологов, которые проводят анализ визуализационных исследований с целью выявления нейрогенных опухолей у пациентов с данным неврологическим синдромом. Детальный анализ паравертебральных отделов на всем протяжении — от шеи до малого таза — представляется строго обязательным у пациентов с ОМС.

- Распределение по стадиям и группам риска

В ряде публикаций [14–16] было показано, что опухоли у пациентов с НБ, ассоциированной с ОМС, отличались более благоприятными характеристиками, что согласуется с нашими данными. Так, в когорте пациентов с НБ и ОМС значительно чаще обнаруживались дифференцированные варианты нейрогенных опухолей, такие как ГНБ, а также опухоли с благоприятным молекулярно-генетическим профилем. В анализируемой группе пациентов ни в одном случае не выявлено амплификации гена *MYCN* и делеции 1p, и лишь в одном — подтверждена делеция 11q. При распределении по стадиям также отмечено, что распространенные формы заболевания не характерны для пациентов с ОМС. Лишь в 1 случае диагностирована IV-я стадия НБ. Данные французских авторов подтверждают полученные нами результаты. Из 22 пациентов с ОМС и нейрогенными опухолями ни у одного пациента не было отмечено амплификации гена *MYCN*, лишь в 2 случаях установлена III-я стадия заболевания; у 20 пациентов стадии оценивались как I-я и II-я [14]. Тем не менее цитогенетическое исследование необходимо проводить всем пациентам с верифицированной нейрогенной опухолью, сочетающейся с ОМС, поскольку наличие ОМС не исключает возможности выявления неблагоприятных цитогенетических маркеров [15], имеющих важное значение для определения тактики противоопухолевой терапии и прогноза заболевания [17].

Необходимо отметить, что причины, объясняющие благоприятное течение НБ у пациентов с ОМС, до конца не ясны. Одним из объяснений может являться сочетание благоприятных прогностических характеристик опухоли, включая благоприятные гистологические варианты и отсутствие амплификации гена *MYCN*. Однако высказывается гипотеза, согласно которой развитие ОМС возможно только у пациентов с определенными видами нейрогенных опухолей, обладающих высокой иммуногенностью, против которых развивается выраженный противоопухолевый ответ со стороны иммунной системы, одним из проявлений которого является развитие аутоиммунных нарушений, лежащих в основе ОМС. Данная гипотеза может объяснить сравнительно небольшие размеры опухоли у пациентов с ОМС и редкость метастазирования при наличии неврологической симптоматики [5, 13].

Важность своевременных этапов выявления опухоли и ее удаления подчеркивается рядом исследователей, чьи работы свидетельствуют о

положительной неврологической динамике после хирургического вмешательства [18], а также о возможно лучших отдаленных неврологических результатах лечения ОМС [19].

Методы выявления опухоли при ОМС и технология выполнения исследований

Основные методы для выявления опухоли при ОМС делятся на анатомические — УЗИ, рентгенография, КТ и МРТ, основанные на особенностях локализации опухоли, и функциональные — определение уровня онкомаркеров (НСЕ, ферритина, метаболитов катехоламинов мочи), показателей опухолевой активности (ЛДГ), а также сцинтиграфия с МИБГ, основанные на метаболической активности НБ.

Наиболее простыми, доступными и не требующими анестезиологического пособия даже у маленьких детей анатомическими методами визуализации являются УЗИ и рентгенография. Однако как литературные [20], так и результаты собственных исследований демонстрируют, что в 12 (63,2%) из 19 случаев при выявлении опухоли по данным КТ/МРТ это новообразование не детектировалось ни на рентгенологических снимках, ни по данным УЗИ. С помощью последних двух методик визуализировалось опухоли, как правило, большие по размерам, только у 6/19 (31,6%) больных. Большинство таких образований (4 пациента; 66,7%) было локализовано забрюшинно внеорганно и в малом тазу, что накладывает отпечаток на разработку алгоритма диагностического поиска при ОМС.

Важным аспектом диагностики нейрогенных опухолей при ОМС является минимизация радиационной нагрузки. Если УЗИ не несет таковой, то рентгенография и КТ относятся к методам лучевой диагностики. При определении предпочтений между рентгенографией и КТ, по нашему мнению, следует останавливать свой выбор на втором методе. Как уже отмечалось выше, малые размеры образования и сложная локализация опухолей у пациентов с ОМС не позволяют рассматривать рентгенографию в качестве метода выбора: неинформативные данные инициальной рентгенографии потребуют последующей КТ как у пациентов с невыявленной опухолью, так и у больных с обнаруженным новообразованием, но диагностический протокол у пациентов с НБ будет требовать дополнительного проведения более точных визуализационных исследований для уточнения природы патологии и анатомической локализации опухоли. В случае если проведение КТ на первом этапе невозможно по каким-либо причинам, то рентгенографию органов грудной клетки необходимо выполнять в двух проекциях — прямой и боковой. Таким образом, УЗИ и рентгенография могут быть использованы на этапе первичной диагностики или в тех ситуациях, когда нет возможности в короткие сроки выполнить КТ/МРТ.

Важным представляется и соблюдение требований к проведению анатомической визуализации нейрогенных опухолей. При инициальной диагностике целесообразно проводить КТ с захватом области шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и полости малого таза с использованием болюсного контрастного усиления. Оптимальным количеством контрастного препарата является 2,0–3,0 мл/кг массы тела (в зависимости от количественного содержания йода в конкретном контрастном препарате). Дети с НБ в возрасте от 0 до 3 лет обеспечиваются анестезиологическим пособием, поскольку процесс введения контрастного препарата вызывает у них некоторый дискомфорт (часто чувство жжения, болевые реакции). Сканирование осуществляется традиционно во все фазы исследования — нативную (до введения контрастного препарата), артериальную (во время введения), венозную (через 1 мин от начала введения), паренхиматозную (через 2 мин) и отсроченную выделительную (через 5–7 мин). Для адекватной диагностики необходимы наиболее четкие изображения с максимально возможным тонким шагом сканирования. В ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» осуществляются исследования на аппарате серии BrightSpeed (General Electric, США) с 16-ю срезами, шагом сканирования 5,0 мм, средними показателями вращения трубки и движения стола при максимальном охвате работы детекторов. Указанные характеристики позволяют максимально ускорить выполнение процедуры, что в свою очередь обеспечивает минимизацию лучевой нагрузки. Применяемая во время сканирования система снижения полученной лучевой нагрузки ASiR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction) позволяет на 40% снизить облучение пациента, и, благодаря современным компьютерным алгоритмам, производит «дистраивание» изображения, основываясь на денситометрической плотности расположенных рядом органов и образований. После завершения сканирования производится реконструкция полученных данных с получением среза 0,625 мм, что позволяет точно и четко проводить диагностику. Средняя лучевая нагрузка на пациента составляет 5–7 мЗв.

Во время исследования в области поражения может визуализироваться мягкотканый компонент плотностью 30–40 HU, часто неоднородной структуры за счет наличия мелких кальцинатов, нередко с гиподенсивными компонентами (вероятнее всего, — участки распада), различных размеров. При анализе изображений необходимо учитывать его расположение (справа, слева, центрально), а также взаимосвязь с прилегающими сосудами, с целью чего и проводится болюсное контрастное усиление. После контрастирования определяется активное неоднородное накопление контрастного препарата, достигающее своего пика преимущественно к венозной фазе сканирования.

MPT также может использоваться в диагностических целях. Важно учитывать, что ее выполнение требует длительной седации пациента, особенно с учетом необходимости захвата больших зон сканирования. Чаще всего MPT показана при паравертебральном расположении опухоли, для определения связи со спинномозговым каналом и исключения эпидуральной компрессии. Оптимальные серии для анализа на МР-томографе — T1, T2, STIR (Short Tau Inversion Recovery) и T1 с контрастным усилением в аксиальных, сагиттальных и коронарных проекциях. При анализе полученных изображений определяются повышенный сигнал на T2 и STIR, изоинтенсивный — на T1 и активное накопление парамагнетика.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ является высокочувствительным и специфичным методом диагностики нейрогенных опухолей [21], однако до настоящего времени нет достоверной информации о критериях вероятности метода в выявлении НБ у пациентов с ОМС. В начале 90-х гг. XX века М. Parisi и соавт. [22] показали, что в 4 случаях из 4 опухоль у пациентов с ОМС была МЙБГ-позитивной, при этом сцинтиграфия с МЙБГ в 2/4 случаев была методом, который помог выявить образование. На тот момент авторы высказали предположение, что сцинтиграфия с МЙБГ может быть использована в качестве скрининга для диагностики малых по размеру НБ у пациентов с ОМС [22], хотя в дальнейшем эта гипотеза была поставлена под сомнение [11, 20]. Так, в исследовании К. Pang и соавт. [11] все 4 пациента с НБ имели МЙБГ-негативные опухоли. В другом исследовании было продемонстрировано, что частота выявления опухоли при сцинтиграфии с МЙБГ зависела от локализации поражения, составляя 83% при локализации опухоли в грудной клетке и снижаясь до 70% при локализации НБ в забрюшинном пространстве [20].

В нашем исследовании сцинтиграфия с МЙБГ позволила подтвердить нейрогенную природу опухоли только у 9 (52,3%) из 17 пациентов с ОМС. По мере накопления знаний о биологии НБ у пациентов с ОМС было показано, что НБ, ассоциированная с ОМС, — как правило, метаболически низкоактивная опухоль и часто имеет небольшие размеры, что, вероятней всего, и влияет на диагностическую значимость сцинтиграфии с МЙБГ. В нашем исследовании при анализе полученных планарных сцинтиграмм только у 6/17 пациентов было выявлено накопление РФП в опухолях, визуализируемых на КТ или МРТ. Дополнительное выполнение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), улучшает пространственное разрешение и позволяет несколько увеличить чувствительность метода. Так, в нашем исследовании ОФЭКТ/КТ в дополнение к планарной сцинтиграфии с МЙБГ позволила выявить накопление РФП в опухоли дополнительно у 3 пациентов (при более мелких размерах НБ препарат не накапливался).

Другим фактором, влияющим на чувствительность сцинтиграфии с МЙБГ, является гистологический вариант опухоли. Известно, что более низкое накопление или отсутствие накопления МЙБГ чаще наблюдается в образованиях с такими гистологическими вариантами, как ГНБ и ГН [23–25]. В частности, в нашем исследовании у 8 пациентов, у которых не было отмечено накопления МЙБГ, гистологический вариант был представлен более зрелыми подтипами — ГНБ и ГН.

У детей с ОМС с целью выявления небольшой по размеру опухоли (НБ) должны быть использованы наиболее оптимальные и информативные методы диагностики. КТ и МРТ, позволяющие получать превосходную анатомическую детализацию и обладающие высокой чувствительностью (включая выявление опухолей малых размеров), безусловно, являются методами выбора, но не обладают достаточной специфичностью и не позволяют дифференцировать опухоль, растущую из симпатических ганглиев, от новообразования другой природы. Использование сцинтиграфии с МЙБГ, включая ОФЭКТ/КТ, позволяет достоверно определить наличие опухоли нейрогенной природы. К сожалению, малые размеры образования и часто встречающийся более зрелый гистологический вариант опухоли у пациентов с ОМС снижает чувствительность данного метода, что ведет к дальнейшему поиску новых диагностических методов ядерной медицины с более высокой чувствительностью.

Высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов в ткани НБ и других нейроэндокринных опухолях способствовала развитию сцинтиграфии с использованием радиофармпрепаратов на основе соматостатиновых аналогов [26]. Однако созданные ранее РФП-аналоги соматостатиновых рецепторов, меченные ^{111}In , обладают меньшей специфичностью при сравнении с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ при проведении сцинтиграфии [27]. Синтез и использование РФП-аналогов соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga , для позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), привело к значительному улучшению диагностических критериев вероятности при визуализации нейрогенных опухолей. А. Kroiss и соавт. показали, что сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide имели равную чувствительность в диагностике НБ, но более высокий показатель был достигнут в диагностике отдельных очагов поражения при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide [28]. В 2013 г. J. Prathamesh и L. Vikram описали два успешных клинических случая диагностики НБ у пациентов с ОМС при помощи ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide [29].

Лучшее разрешение при ПЭТ/КТ-исследовании по сравнению с использованием гамма-камеры, сравнимая чувствительность к МЙБГ, отсутствие необходимости специальной подготовки пациента,

наличие возможности количественной оценки, а также ежедневного получения РФП с меткой ^{68}Ga для ПЭТ/КТ демонстрируют преимущества и перспективы использования ПЭТ/КТ с РФП-аналогами соматостатиновых рецепторов перед скинтиграфией с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -МИБГ. Проведение дальнейших исследований и их оценка позволят определить более точные показания и последовательность использования каждого диагностического метода в выявлении нейрогенных опухолей у пациентов с ОМС; и нет никаких сомнений, что методы ядерной медицины будут играть существенную роль в этом диагностическом поиске и, возможно, как было показано авторами в начале 90-х, будут демонстрировать 100% результат.

Другим доказательством низкой метаболической активности опухоли при ОМС послужил тот факт, что в нашей когорте больных только в 52% случаев отмечалось повышение уровня НСЕ. Это повышение было незначительное и не превышало 2 норм. Таким образом, значения онкомаркеров, соответствующие возрастной норме, не должны служить основанием к отказу от проведения анатомической визуализации с целью поиска нейрогенной опухоли.

Алгоритм диагностического поиска опухоли при ОМС

Обобщающие литературные данные говорят о том, что НБ, ассоциированную с ОМС, выявить проведением скрининга только с помощью определения метаболитов катехоламинов мочи и УЗИ достаточно проблематично, и требуются более точные визуализационные методы [11, 20].

Таким образом, литературные данные и результаты собственных наблюдений демонстрируют, что КТ и/или МРТ являются наиболее оптимальными методами для выявления НБ при ОМС. При этом крайне важен референс полученных снимков в медицинских центрах, специализирующихся на лечении онкологических заболеваний и имеющих в штате специалистов экспертного уровня. В случае выявления опухолевого процесса метастатическое распространение должно быть исключено при проведении скинтиграфии с МИБГ и остеоскинтиграфии (у пациентов с МИБГ-негативными опухолями), а также при выполнении костномозговых пункций.

Другим вопросом, встающим при разработке алгоритма поиска опухоли при ОМС, является длительность наблюдения. Известно, что неврологическая симптоматика может предшествовать выявлению нейрогенной опухоли, в связи с чем пациентам, у которых инициальное обследование не выявило признаков опухолевого процесса, рекомендуется проводить повторные скрининговые исследования с интервалом 6 мес [30]. Как правило, временные рамки между неврологической симптоматикой и выявлением нейрогенной опухоли вариабельны, но обычно не превышают

двух лет [30]. В литературе описаны случаи и более позднего обнаружения опухоли [31]. Наш опыт показал, что в 2 из 19 случаев опухоль была диагностирована более чем через 2 года от момента появления неврологической симптоматики. Таким образом, период наблюдения в ряде случаев может составлять до 5 лет, особенно при длительном сохранении неврологической симптоматики, рецидивирующем течении ОМС, а также у пациентов с длительным неврологическим анамнезом, которым ранее адекватные (КТ/МРТ) скрининговые мероприятия не проводились.

Предлагаем алгоритм диагностического поиска опухоли при ОМС, разработка которого основана на данных литературы и собственном опыте (рис. 3).

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА «СИНДРОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС»

Шаг 1

УЗИ шеи, органов брюшной полости, малого таза*:

- рентгенография органов грудной клетки (прямая и правая боковая проекция)*
- определение в сыворотке крови уровня онкомаркеров (нейронспецифической енолазы, ферритина), лактатдегидрогеназы
- определение метаболитов катехоламинов мочи (гомованилиновой и ванилилминдальной кислоты)

При наличии/отсутствии положительных результатов исследования

Шаг 2

- КТ/МРТ** с внутривенным контрастированием шеи, органов грудной, брюшной полости и малого таза

Шаг 3

Пересмотр результатов визуализационных исследований в центрах, специализирующихся на лечении пациентов с ОМС, и/или онкологических центрах

Шаг 4

При выявлении образования, подозрительного на НБ — проведение скинтиграфии с МИБГ

**При отсутствии изменений по данным КТ/МРТ —
контрольное обследование на протяжении 2 лет
(каждые 6 мес)**

Рис. 3. Диагностический алгоритм при синдроме опсоклонус-миоклонус (ОМС), направленный на выявление нейрогенной опухоли

Примечание. * — при невозможности выполнения компьютерной (КТ) и/или магнитно-резонансной (МРТ) томографии на первом этапе, ** — МРТ позвоночного столба при паравerteбральном расположении опухоли, МИБГ — метайодбензилгуанидин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость данного неврологического синдрома, анатомо-биологические особенности НБ при ОМС подчеркивают важность создания кооперированных рабочих групп для изучения и лечения этих больных. Внедрение стандартизованного диагностического алгоритма, направленного на выявление нейроген-

ных опухолей у пациентов с ОМС, а также четкая маршрутизация пациентов, как имеющих неврологическую симптоматику, так и в случае выявления опухоли, позволит значительно сократить временной интервал до момента констатации ОМС паранеопластической природы и, возможно, улучшит отдаленные неврологические исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевиц О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014;1:62–69.
2. Ильина Е.С., Бобылова М.Ю. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонус-миоклонус в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2006;5:36–8.
3. Петрухин А.С., Бембеева Р.Ц., Самойлова М.В. Опсоклонус-миоклонус синдром у детей. (Обзор литературы) *Журнал невропатологии и психиатрии*. 2006;106(2):63–6.
4. Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, De Alarcon P, Mitchell WG, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett*. 2005;228(1–2):275–82.
5. De Grandis E. Pediatric Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: early diagnosis. In book *Neuroblastoma. Pediatric Cancer 1*. Hayat MA. (ed.). *Springer Science*. 2012. P. 21–29.
6. Pranzatelli MR, Tate ED, Galvan I, Wheeler A. A controlled pilot study of piracetam for pediatric opsoclonus myoclonus. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24:352–7.
7. Shimada H. The International Neuroblastoma Pathology Classification. *Pathologica*. 2003 Oct;95(5):240–1.
8. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993 Aug;11(8):1466–77.
9. NB2004 protocol. http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–481.
11. Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Mar;14(2):156–61.
12. Cushing H, Wolbach SB. The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1927 May;3(3):203–216.
13. Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013;44:324–9.
14. Krug P, Schleiermacher G, Michon J, Valteau-Couanet D, Brisse H, Peuchmaur M, et al. Opsoclonus-myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Sep;14(5):400–9.
15. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies—a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jun;36(6):612–22.
16. Gambini C, Conte M, Bernini G, Angelini P, Pession A, Paolucci P, et al. Neuroblastic tumors associated with opsoclonus-myoclonus syndrome: histological, immunohistochemical and molecular features of 15 Italian cases. *Virchows Arch*. 2003 Jun;442(6):555–62.
17. Hiyama E, Yokoyama T, Ichikawa T, Hiyama K, Kobayashi M, Tanaka Y, et al. Poor outcome in patients with advanced stage neuroblastoma and coincident opsoclonus myoclonus syndrome. *Cancer*. 1994;74(6):1821–6.
18. Boltshauser E, Deonna T, Hirt HR. Myoclonic encephalopathy of infants or «dancing eyes syndrome». Report of 7 cases with long-term follow-up and review of the literature (cases with and without neuroblastoma). *Helv Paediatr Acta*. 1979 May;34(2):119–33.
19. Takama Y, Yoneda A, Nakamura T, Nakaoka T, Higashio A, Santo K, et al. Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):54–9.
20. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child*. 2012 May;97(5):461–3.
21. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med*. 1998;39(4):679–88.
22. Parisi MT, Hattner RS, Matthay KK, Berg BO, Sandler ED. Optimized diagnostic strategy for neuroblastoma in opsoclonus-myoclonus. *J Nucl Med*. 1993;34(11):1922–6.
23. Fendler WP, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Copenrath E, Schmid I, et al. High ¹²³I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(11):1701–10.
24. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Bertold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91(10):1905–13.
25. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Ликарь Ю.Н., Рощин В.Ю., Муфтахова Г.М., Терещенко Г.В., Андреев Е.С., Сухов М.Н., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Ганглионейрома у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014;13(3):33–41.
26. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr rev*. 2003;24:389–427.

27. Schilling FH, Bihl H, Jacobsson H, Ambros PF, Martinsson T, Borgstrom P, et al. Combined (111)In-pentetreotide scintigraphy and (123)I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35:688–91.
28. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, Decristoforo C, Gabriel M, Santner W, et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:865–73.
29. Prathamesh J, Vikram L. Somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the evaluation of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome. *Indian J Nucl Med*. 2013;28(2):108–111.
30. Pranzatelli MR, Tate E. Inflammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children. *Clinics in Developmental Medicine*. 2010;184–185:152–173.
31. Wolff M, Schöning M, Niemann G, Krägeloh-Mann I. Late detection of neuroblastoma in a patient with prolonged cerebellar ataxia without opsoclonus. *Neuropediatrics*. 2001 Apr;32(2):101–3.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Качанов Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Шаманская Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** shamanskaya.tatyana@gmail.com

Ильина Елена Степановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы

Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, **тел.:** +7 (495) 936-90-29, **e-mail:** doctorelena2008@yandex.ru

Терещенко Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** Galina.Tereshenko@fccho-moscow.ru

Ликарь Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением ПЭТ и радионуклидной диагностики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** Yuri.Likar@fnkc.ru

Андреев Евгений Сергеевич, врач-хирург отделения онкологии и детской хирургии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** surgeryfnkc@mail.ru

Малевиц Ольга Борисовна, врач-невролог консультативного отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** olga.mal83@mail.ru

Хомякова Светлана Прокофьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог консультативного отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** olga.mal83@mail.ru

Щербаков Алексей Петрович, врач-рентгенолог рентгенологического отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** Alexey.Shcherbakov@fccho-moscow.ru

Рощин Виталий Юрьевич, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** pathmorf@mail.ru

Коновалов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** pathmorf@mail.ru

Ольшанская Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** cytogenetics.niidg@gmail.com

Казакова Анна Николаевна, врач лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** cytogenetics.niidg@gmail.com

Островская Мария Александровна, детский невролог отделения психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы

Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, **тел.:** +7 (495) 936-90-29, **e-mail:** doctorelena2008@yandex.ru

Варфоломеева Светлана Рафаэловна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** clinoncology@gmail.com

IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

15–17 июня 2016 г. в Минске (Республика Беларусь, РБ), состоялся IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии — один из наиболее масштабных научных форумов, посвященных вопросам организации медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, а также методам диагностики, лечения и профилактики этой группы заболеваний. О масштабах проведенного мероприятия свидетельствует количество делегатов — более 2 тыс.

На церемонии открытия Съезда, организованной во Дворце Республики, выступили заместитель Премьер-министра РБ **Н.И. Кочанова**, Министр здравоохранения РБ **В.И. Жарко**, директор Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) **Кристофер Уайльд** (Christopher Wild), директор Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова Минздрава РБ профессор **О.Г. Суконко**, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России академик РАН **М.И. Давыдов**,



Министр здравоохранения РБ В.И. Жарко

данных, описали современные достижения в онкологии и наметили векторы дальнейшего развития.

Кульминацией церемонии открытия стал концерт Государственного камерного оркестра РБ под управлением Михаила Финберга: для делегатов Съезда было исполнено много песен и музыкальных композиций.

В научной программе Съезда большое место отводилось проблемам детской онкологии: заседания секции, посвященной диагностике и лечению детей с онкологическими заболеваниями, состоялись 16 июня в отеле «Марриотт» и 17 июня в Центре дет-



Дворец Республики (Минск, Республика Беларусь): делегаты IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии на церемонии открытия

директор Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ член-корр. НАНБ **О.В. Алейникова**.

Заместитель Премьер-министра РБ Наталья Ивановна Кочанова зачитала обращение к делегатам Съезда Президента РБ А.Г. Лукашенко, а со своей стороны отметила закономерность выбора именно столицы Белоруссии для проведения столь значимого научного форума, поскольку здоровье народа и развитие системы здравоохранения — это одни из приоритетных направлений социальной политики РБ.

Министр здравоохранения РБ Василий Иванович Жарко подтвердил создание и реализацию в стране устойчивой модели здравоохранения с бюджетной системой финансирования, которая гарантирует бесплатное медицинское обслуживание для всех социальных слоев населения.

О.Г. Суконко, М.И. Давыдов и О.В. Алейникова в своих докладах проинформировали делегатов Съезда о принципах организации медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в России и РБ, провели анализ эпидемиологических



Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. Участники работы секции по детской онкологии

ской онкологии, гематологии и иммунологии. В рамках работы секции, собравшей более 70 участников, были заслушаны доклады специалистов из России и Республики Беларусь.

Исполнительный директор РОДО
канд. мед. наук М.Ю. Рыков

Автор фотографий — А.В. Шершнева, Информационно-аналитический портал Союзного государства.

4-й Всемирный конгресс по сосудистому доступу

22–24 июня в Лиссабоне (Португалия) состоялся 4-й Всемирный конгресс по сосудистому доступу (4th World Congress of Vascular Access, WoCoVA), собравший более 900 специалистов по изучению проблем установки и эксплуатации систем сосудистого доступа при лечении пациентов с различными нозологиями.

На первом конгрессе WoCoVA (Амстердам, Нидерланды, 2010 г.) было принято решение о проведении последующих встреч каждые два года: второй конгресс был собран в 2012 г. (Амстердам), третий — в 2014 (Берлин, Германия).

Впечатляет положительная динамика числа участников от съезда к съезду: 2010 г. — 557 делегатов из 36 стран, 2012 — 627 участников из 36 стран, 2014 — 830 представителей из 48 стран, 2016 — более 900 делегатов из 58 стран. Таким образом, продемонстрировано, какое значительное внимание мировое медицинское сообщество уделяет проблемам венозного доступа. Более того, практически во всех крупных клиниках стран Северной Америки и Европы функционируют специализированные отделения или группы.

На открытии конгресса с докладами выступили Президент и основатель WoCoVA **Т. Бокстел** (Ton van Boxtel, Нидерланды), а также руководитель хирургического департамента Европейского института онкологии (European Institute of Oncology, Милан, Италия) профессор **Р. Биффи** (Roberto Biffi).

За три дня работы конгресса было прочитано 114 устных докладов и лекций, посвященных как проблемам установки систем сосудистого доступа при лечении различных категорий пациентов, так и профилактике и лечению осложнений, сопровождающих их эксплуатацию.

С пленарным докладом на тему «Сосудистый доступ в России» нашу страну представил включенный по итогам работы в члены Глобального комитета WoCoVA исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов» (РОДО) канд. мед. наук **М.Ю. Рыков**.

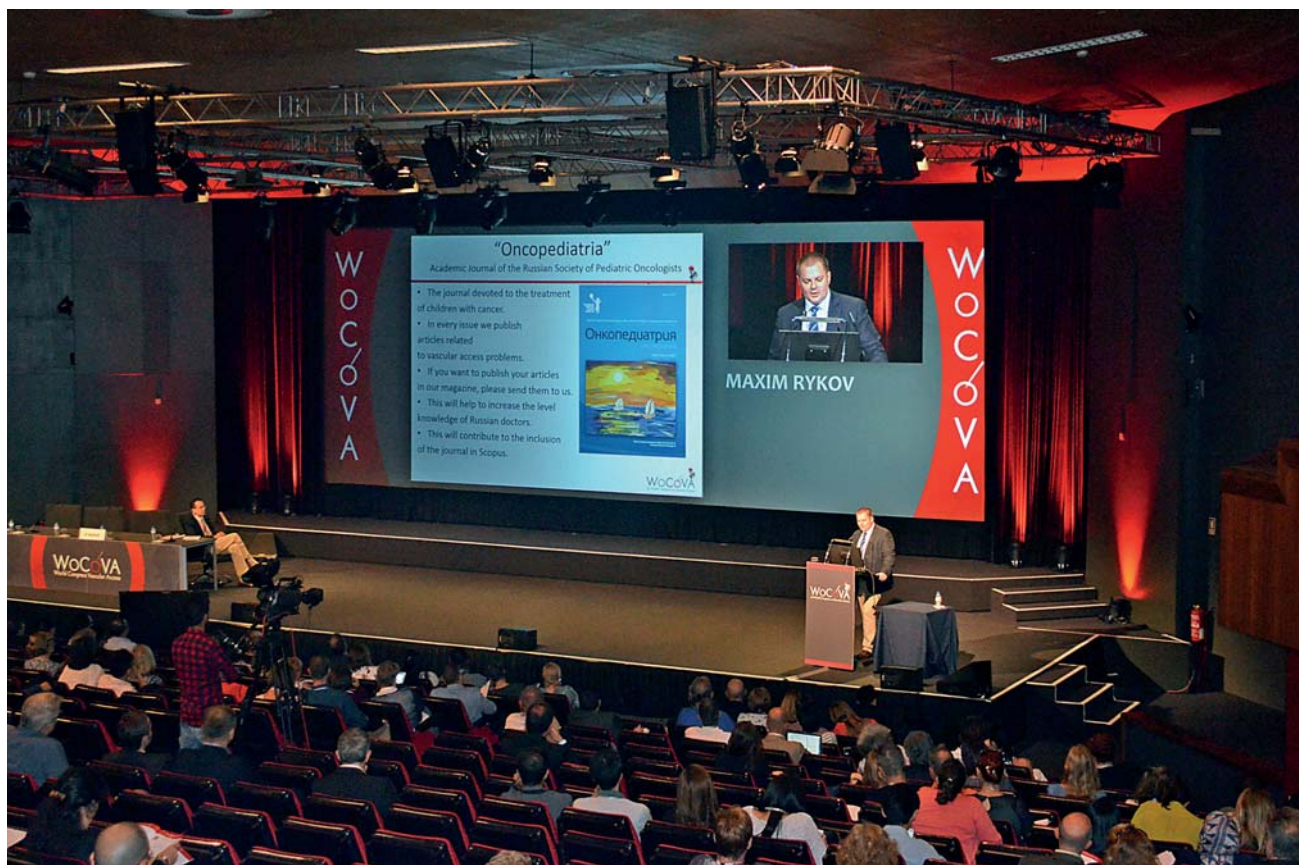
Значительная часть работы конгресса была посвящена проблемам установки и эксплуатации систем венозного доступа при лечении детей с различными заболеваниями. С рядом докладов, посвященных данной категории пациентов, выступил профессор **М. Питтирутиа** (Mauro Pittiruti), возглавляющий группу из госпиталя Католического университета (Catholic University Hospital, Рим, Италия), который также является основателем итальянской и европейской сети специалистов по венозному доступу (Italian Group for Long Term Venous Access; European Vascular Access Network). Один из его докладов был посвя-

щен позиционированию дистальных концов катетеров различных типов с помощью специального оборудования, разработанного для регистрации эндокардиальных электрокардиограмм. Несмотря на то, что оптимальной тактикой является применение интраоперационной рентгеноскопии, предложенные устройства должны стать альтернативой для клиник, не оборудованных С-дугами.

Большое число докладов было посвящено установке и эксплуатации центральных венозных катетеров (Peripherally Inserted Central Venous Catheter, PICC), причем о достигнутых результатах сообщали не только врачи, но и медицинские сестры, традиционно привлекаемые в зарубежных клиниках для установки систем венозного доступа подобного типа. Накопленный различными клиниками опыт позволяет утверждать, что PICC — безопасная альтернатива подключичных катетеров при лечении пациентов, в том числе детского возраста, с онкологическими заболеваниями. Разумеется, в большинстве случаев оптимальным является имплантация венозных портов, однако центральные катетеры, устанавливаемые через периферическую вену, значительно проще в установке и должны широко применяться в клиниках, где отсутствуют необходимые для имплантации порт-систем специалисты и оборудование. В силу этих причин применение PICC имеет перспективы и в клиниках Российской Федерации. Возможно, важность данного вопроса заслуживает введения специальных курсов на факультетах высшего сестринского образования в высших учебных заведениях нашей страны.

Не менее важными были доклады, посвященные опыту эксплуатации систем венозного доступа: правильной обработке кожи в области пункции; применению специализированных наклеек, пропитанных хлоргексидином; использованию для заполнения систем венозного доступа специализированных растворов, содержащих не антибактериальные препараты, а антисептики. Опыту применения последних посвящена одна из статей настоящего номера журнала.

Значительный интерес представляли разработки современных ультразвуковых аппаратов, предназначенных для пункции и катетеризации сосудов, использование которых не только сокращает время, затрачиваемое на данный этап, но и снижает процент осложнений. Компактные и



Доклад М.Ю. Рыкова

легкие — их без труда можно переносить в любое отделение клиники (операционные, перевязочные кабинеты).

Поскольку в педиатрической практике трудности сопровождают не только катетеризацию центральных, но и периферических вен, на выставке были представлены приборы, которые облегчают эти наиболее распространенные манипуляции, подсвечивая и контрастируя венозную сеть неинвазивным способом с помощью красного света. Некоторые из этих моделей надеваются, как очки, на голову оператора, что оставляет его руки свободными и не требует помощи ассистента.

Можно утверждать, что в настоящее время обеспечение венозного доступа — отдельное и чрезвычайно важное направление в медицине, а применяемое для этого оборудование — разнообразно, отвечает запросам врачей различных специальностей и предназначено для лечения пациентов в зависимости от их потребностей.

В ходе переговоров Президент WoCoVA Т. Бокстел и М.Ю. Рыков приняли решение о проведении WoCoVA «Special Event» в России, предположительно в 2017 г. О точной дате и месте предстоящего специального мероприятия будет сообщено дополнительно.

Материалы состоявшегося конгресса были опубликованы в The Journal of Vascular Access (издается с 1999 г. и входит в ведущие базы цитирования, в том числе Scopus и PubMed) и доступны на сайте журнала: vascular-access.info. Презентации и программа конгресса — на сайте wocova.com, а также в мобильном приложении для смартфонов на базе iOS и Android.

Очередной, пятый, Всемирный конгресс по сосудистому доступу состоится в 2018 г. в Копенгагене (Дания).

*Исполнительный директор РОДО,
канд. мед. наук М.Ю. Рыков*

Визит в Республику Чувашия

5-6 июля 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 **В.Г. Полякова** и исполнительного директора РОДО, канд. мед. наук **М.Ю. Рыкова** в Республику Чувашия (РЧ).

В ходе визита представители РОДО провели рабочую встречу с Министром здравоохранения РЧ докт. мед. наук **А.В. Самойловой**, а также посетили лечебные учреждения, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями: БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РЧ (РДКБ) и БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РЧ (РКОД).

В.Г. Поляков и главный врач РДКБ канд. мед. наук **А.А. Павлов** провели совместный обход отделений общей хирургии детской онкологии и гематологии, осмотрели и проконсультировали пациентов с наиболее сложными случаями; М.Ю. Рыков совместно с заведующим отделением онкологии и гематологии **А.В. Николаевым** проанализировали истории болезней пациентов.

Во время пребывания в РЧ представителей РОДО также сопровождали главные внештатные специалисты Минздрава Республики — канд. мед.

наук **С.А. Агафонкин** (онколог) и канд. мед. наук **Л.Г. Ногтева** (педиатр), а также заместитель главного врача РКОД **А.А. Казаков**.

На совещании с Министром здравоохранения РЧ **А.В. Самойловой** и начальником отдела организации медицинской помощи матерям и детям Минздрава РЧ **Н.Н. Емельяновой** обсуждались организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями и оптимизация маршрутизации пациентов. Принято решение о целесообразности внедрения телемедицинских консультаций в регионе, что, по мнению участников совещания, позволит сократить количество госпитализаций пациентов из Республики.

Безусловно, в регионе требуется увеличить количество врачей, имеющих сертификаты детских онкологов. В настоящее время в области первичную специализацию по данной специальности имеет лишь один врач — заведующий отделением онкологии и гематологии РДКБ. Можем отметить, что, несмотря на дефицит кадров, уровень оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в регионе находится на достаточно высоком уровне: пациентам проводятся некоторые курсы полихимиотерапии, а также отдельные виды оперативных этапов лечения.

РОДО выражает искреннюю благодарность и признательность АО «ЮСАР+» и лично М.Н. Кайгородовой и Л.А. Кузнецовой за помощь в организации данного визита.



Рис. Министерство здравоохранения Республики Чувашия. Слева направо: А.А. Павлов, С.А. Агафонкин, Л.Г. Ногтева, Н.Н. Емельянова, В.Г. Поляков, А.В. Самойлова, М.Ю. Рыков

Визит Г.А. Зюганова в НИИ ДОГ

12 сентября 2016 г. НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с официальным визитом посетил Председатель ЦК КПРФ, руководитель фракции Компартии в Государственной Думе ФС РФ Г.А. Зюганов.

В ходе визита Геннадий Андреевич совместно с директором НИИ ДОГ академиком РАН М.Д. Алиевым и главным внештатным детским специалистом онкологом Минздрава России, заместителем директора НИИ ДОГ академиком РАН В.Г. Поляковым осмотрел новое здание института, ввод в эксплуатацию которого намечен на 2017 г. Г.А. Зюганов совершил обход отдела общей онкологии, провел беседы с сотрудниками института, пациентами и их родителями. Трудовой коллектив проинформировал руководителя фракции о деятельности учреждения, современных достижениях и существующих проблемах.

На совещании с администрацией лечебного учреждения Геннадий Андреевич выразил удовлетворенность масштабом строительства, уровнем организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, а также заверил, что обратится к Президенту РФ с просьбой о выделении необходимых для завершения строительства и оснащения института современным оборудованием финансовых ресурсов.

*Исполнительный директор РОДО,
канд. мед. наук М.Ю. Рыков*



Акномид Д[®]

ДАКТИНОМИЦИН | 5 ампул по 1 мл

Раствор для внутривенного введения и перфузии 0,5мг/мл

ПОКАЗАНИЯ:

- Нейробластома (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) 969 21 84

Рег. уд. ЛП 002036-010413

