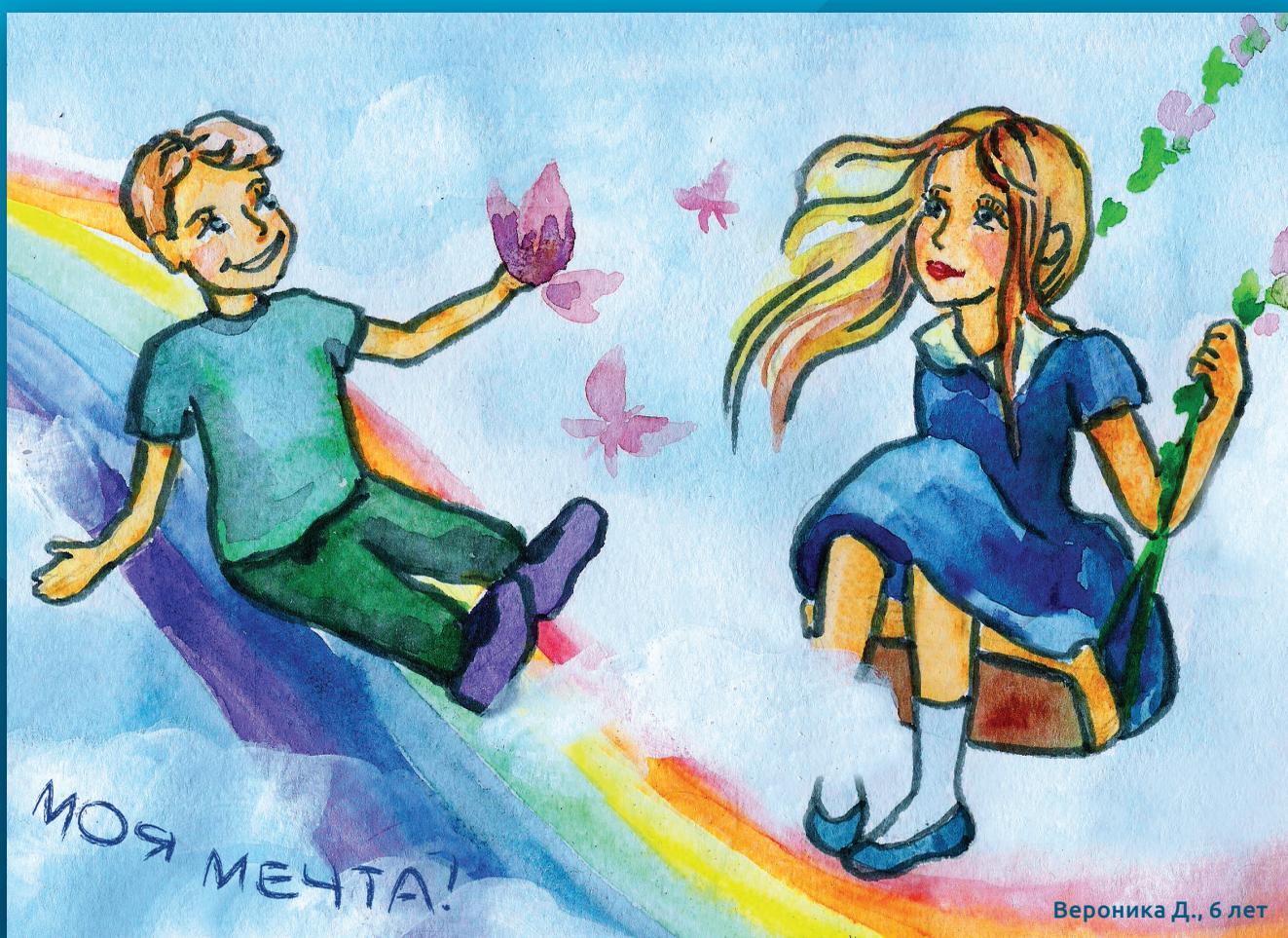


Научно-практический журнал  
Российского общества детских онкологов

# Онкопедиатрия

1/2014



# Онкопедиатрия



РОССИЙСКОЕ  
ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ  
ОНКОЛОГОВ

## Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.

### Учредитель

Российское общество детских онкологов

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

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

### Ответственный секретарь

Илюшина О.В.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

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

### Редакционный совет

Алейникова О.В. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф., член-корр. НМАРБ  
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Бадалян Г.Х. (Ереван, Армения), д.м.н., проф., академик ААМН  
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Байкова В.Н. (Москва), д.б.н., проф.  
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Белогурова М.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН  
Бойченко Е.И. (Москва), к.м.н., доцент  
Бровкина А.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Валентей Л.В. (Москва), к.м.н.  
Валиев Т.Т. (Москва), к.м.н.  
Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.  
Горельшнев С.К. (Москва), д.м.н., проф.  
Граф Н. (Германия), проф.  
Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.  
Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Исмаил-Заде Р.С. (Баку, Азербайджан), д.м.н.  
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.  
Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.  
Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.  
Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.  
Кошечкина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Кушлинский Н.Е. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Лебедев В.В. (Краснодар), к.м.н.  
Матвеева И.И. (Москва), д.м.н.  
Маякова С.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Минкина Л.М. (Владивосток), к.м.н.  
Моисеенко Е.И. (Москва), д.м.н.  
Морозов Д.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Моштова 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.  
Гунанов Ю.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
Рябов А.Б. (Москва), д.м.н.  
Саакян С.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Салтанов А.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Сигал С. (Лос-Анжелес, США), проф.  
Соколова З.А. (Москва), к.м.н.  
Соловьев Ю.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Сусулёва Н.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Тупицын Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
Турабов И.А. (Архангельск), д.м.н., проф.  
Ушакова Т.Л. (Москва), д.м.н.  
Фечина Л.К. (Екатеринбург), к.м.н.  
Ширяев С.В. (Москва), д.м.н.  
Яровой А.А. (Москва), д.м.н.  
Шилдс С. (Филадельфия, США), MD

1

### 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  
Волчек Галина Борисовна, театральная режиссер, народная артистка СССР, художественный руководитель Московского театра «Современник»  
Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ, президент Олимпийского комитета России  
Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России  
Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого московского государственного цирка  
Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской республики  
Карпов Анатолий Евгеньевич, международный гроссмейстер, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин, трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ  
Маликов Дмитрий Юрьевич, народный артист России  
Меладзе Валерий Шотаевич, заслуженный артист России  
Мионов Евгений Витальевич, народный артист России  
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России  
Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ  
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России  
Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР  
Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР, Европы и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги  
Чаплин Всеволод Анатольевич, Председатель синодального отдела по взаимодействию Церкви и общества Московского Патриархата, настоятель московского храма Святителя Николая на Трех Горах  
Благотворительный фонд «ОМК-Участие» (учредитель – Объединенная металлургическая компания)



**ОМК·Участие**  
Благотворительный фонд

### Издатель

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



### Адрес редакции

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

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

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

### Подписные индексы

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

### Электронная подписка на сайте:

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

Отпечатано ООО «Ларго»,  
117342, Москва, Севастопольский проспект,  
д. 56/40.

Тираж 2000 экземпляров.

## Scientific-practical journal of Russian Society of Children's Oncologists

Published from 2014

### Founder

Russian Society of Children's Oncologists

### Editor-in-chief

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

### Deputy editors-in-chief

Rykov M.Yu., MD, PhD, scientific secretary of Russian Society of Children's Oncologists

### Executive secretary

Ilyushina O.V.

### Managing editor

Pugacheva U.G.

### Publicity Department

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

### Address of editorial office

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

### Editorial council

Aleynikova O.V., MD, PhD, prof., corr. member of NMarB (Minsk, Byelorussia)  
Aliyev M.D., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Badalyan G.Kh., MD, PhD, prof., academician of Armenian Academy of Medical Sciences (Yerevan, Armenia)  
Baybarina Ye.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Baykova V.N., PhD, prof. (Moscow)  
Baranov A.A., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Belogurova M.B., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)  
Bogomylyskiy M.R., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Boychenko Ye.I., MD, PhD, associate prof. (Moscow)  
Brovkina A.F., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Vaganov N.N., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Valentey L.V., MD, PhD (Moscow)  
Valiyev T.T., MD, PhD (Moscow)  
Volodin N.N., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
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)  
Dolgoplov I.S., MD, PhD (Moscow)  
Dolgushin B.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Ismail-Zade R.S., MD, PhD (Baku, Azerbaijan)  
Kadagidze Z.G., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Kazantsev A.P., MD, PhD (Moscow)  
Karseladze A.I., MD, PhD, prof. (Moscow)

Klimnyuk G.I., MD, PhD, prof. (Kiev, Ukraine)  
Kozel Yu.Yu., MD, PhD (Rostov-on-Don)  
Koshechkina N.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Kushlinskiy N.Ye., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Lebedev V.V., MD, PhD (Krasnodar)  
Matveyeva I.I., MD, PhD (Moscow)  
Mayakova S.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Minkina L.M., MD, PhD (Vladivostok)  
Moiseyenko Ye.I., MD, PhD (Moscow)  
Morozov D.A., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Moshetova L.K., MD, PhD, prof., academician of RAS (Moscow)  
Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Nechushkina I.V., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Punanov Yu.A., MD, PhD, prof. (St.-Petersburg)  
Ryabov A.B., MD, PhD (Moscow)  
Saakyan S.V., MD, PhD, prof. (Moscow)  
Saltanov A.I., MD, PhD, prof., corresponding member of RAS (Moscow)  
Sigal S., prof. (Los Angeles, USA)  
Sokolova Z.A., MD, PhD (Moscow)  
Solovyeu 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)  
Fechina L.K., MD, PhD (Yekaterinburg)  
Shiryayev S.V., MD, PhD (Moscow)  
Yarovoy A.A., MD, PhD (Moscow)  
Shields C., MD (Philadelphia, USA)

### Board of Guardians

Chairman of Board of Guardians – His Holiness Patriarch of Moscow and All Russia Kirill  
Buynov A., People's Artist of Russia  
Chaplin V., Chairman of Synodal Department on Interaction of Church and Society of Moscow Patriarchate, Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolay on Three Mountains  
Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World, Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League  
Kadyrov R., President of Chechen Republic  
Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Gathering, Russian Federation  
Malikov D., People's Artist of Russia  
Meladze V., Honoured Artist of Russia  
Mikhalkov N., Chairman of Filmmakers' Union of Russian Federation  
Mironov Ye., People's Artist of Russia  
Naryshkin S., Chairman of State Duma of Federal Gathering, Russian Federation  
Rozenbaum A., People's Artist of Russia  
Tarasova T., Honoured Trainer of USSR  
Vitorgan E., People's Artist of Russia  
Vladykina O., Two-time Para-Olympic Champion, Honoured Master of Sports  
Volchek G., theatrical director, People's Artist of USSR, Creative Director of Moscow Theatre "Sovremennik"  
Zapashniy A., People's Artist of Russia  
Zapashniy A., People's Artist of Russia, General Director of Bolshoy Moscow State Circus  
Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Gathering, Russian Federation, President of Olympic Committee of Russia  
Charitable Foundation OMK-Uchastiye (Founder is United Metallurgical Company)

### Publisher

Publishing house "Pediatr"  
Lomonosovskiy 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 Журнал (Roscomnadzor) on 28, October, 2013.

Registration number ПИ № Ф077-55798.

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 according to current legislation of Russian Federation

### Subscription indices

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

### Electronic subscription on sites

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

Printed by "Largo" LLC

Sevastopolskiy proezd, 56/40, Moscow, Russia, 117342  
Number of printed copies: 2,000.

## ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2014 / № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
- 5 **ПРИВЕТСТВИЕ ДИРЕКТОРА НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА М.Д. АЛИЕВА**
- 6 **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ОНКОПЕДИАТРИЯ», ПРЕЗИДЕНТ РОДО, АКАДЕМИК РАН, ПРОФЕССОР В.Г. ПОЛЯКОВ**
- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**
- Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев
- 7 **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ В РОССИИ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- В.Г. Поляков, А.Б. Рябов, Э.Ф. Ким, В.И. Лебедев, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.А. Рубанский, И.В. Нечушкина, О.А. Капкова, М.А. Рубанская, Д.В. Рыбакова
- 13 **ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРИ ОПУХОЛЯХ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОПЫТ КЛИНИКИ**
- Т.В. Горбунова, И.В. Березовская, Т.В. Постникова
- 20 **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ АКТИНОМИЦИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ**
- М.Ю. Рыков, Е.В. Гьокова, А.З. Дзампаев, Н.А. Сусулёва, В.Г. Поляков
- 25 **ИМПЛАНТИРУЕМАЯ ПОРТ-СИСТЕМА КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**
- Е.И. Кузнецова
- 32 **ВЛИЯНИЕ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЛИМФОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**
- В.Г. Демихов, М.А. Луныкова, А.Г. Безнощенко, Е.Ф. Морщакова
- 36 **ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ЭРИТРОПОЭТИН НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-BFM-90M**
- И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова, Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич
- 40 **РЕЗУЛЬТАТЫ И МЕТОДИКА СБОРА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян
- 46 **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУЭЛЕМЕНТНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ В КЛИНИКЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**
- А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, М.Д. Алиев
- 50 **ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КАК ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ**
- СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**
- Н.В. Иванова, Т.В. Горбунова, М.А. Кропотов, В.Г. Поляков
- 54 **ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ДНА ПОЛОСТИ РТА У МАЛЬЧИКА 11 ЛЕТ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**
- НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ**
- 59 **ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА МОИСЕЕНКО К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**

# ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2014 / № 1

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 5 **GREETING OF THE DIRECTOR OF RESEARCH INSTITUTE OF PEDIATRIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY OF FSBU "N.N. BLOKHIN ROSC" OF RAMS, MEMBER OF RAS, PROFESSOR M.D. ALIEV**
- 6 **CHIEF EDITOR OF THE JOURNAL "ONCOPEDIATRICS" PRESIDENT OF RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS, MEMBER OF RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES, PROFESSOR V.G. POLYAKOV**

### EDITORIAL

T. Men, V.G. Polyakov, M.D. Aliev

- 7 **EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD CANCER IN RUSSIA**

### ORIGINAL ARTICLES

V.G. Polyakov, A.B. Ryabov, E.F. Kim, V.I. Lebedev, A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov, M.A. Rubanskiy, I.V. Nechushkina, O.A. Kapkova, M.A. Rubanskaya, D.V. Rybakova

- 13 **SURGICAL METHODOLOGY FOR TUMORS OF THORACO-ABDOMINAL LOCALIZATION IN CHILDREN. STATE OF THE ART AND THE EXPERIENCE OF THE CLINIC**

I.V. Berezovskaya, T.V. Gorbunova, T.V. Postnikova

- 20 **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TOXICITY KOSMEGENA AND AKNOMIDA-D IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS IN CHILDREN**

M.Yu. Rykov, E.V. Gyokova, A.Z. Dzampaev, N.A. Susuleva, V.G. Polyakov

- 25 **IMPLANTABLE PORT-SYSTEM – THE OPTIMAL VENOUS ACCESS AT PEDIATRIC ONCOLOGY**

E.I. Kuznetsova

- 32 **CHEMOTHERAPY INFLUENCE ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN IN CHILDREN WITH LYMPHOID TUMORS**

V.G. Demikhov, M.A. Luniyakov, A.G. Beznoshchenko, E.F. Morshchakova

- 36 **EFFECT OF RHUEPO THERAPY ON LONG-TERM SURVIVAL OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, UNDERGOING CHEMOTHERAPY ACCORDING TO THE PROGRAM ALL-BFM-90M**

I.S. Dolgoplov, R.I. Pimenov, V.K. Boyarshinov, N.N. Subbotina, L.Yu. Gritsova, D.M. Mheidze, G.L. Mentkevich

- 40 **PERIPHERAL STEM CELL COLLECTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENT**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

A.J. Saltanov, Z.S. Ordukhanjan

- 46 **PROSPECTS HALF-ELEMENTAL FORMULA FOR ENTERAL NUTRITION IN PEDIATRIC ONCOLOGY CLINIC**

A.Z. Dzampaev, D.V. Nisichenko, D.B. Hestanov, M.D. Aliev

- 50 **ENDOPROSTHESIS AS A PRIORITY DIRECTION IN THE COMBINED TREATMENT OF BONE SARCOMAS IN CHILDREN**

### CASE REPORT

N.V. Ivanova, T.V. Gorbynova, M.A. Kropotov, V.G. Polykov

- 54 **SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF FLOOR OF MOUTH AT THE BOY 11 OF YEARS: CASE REPORT**

### CONGRATULATIONS

- 59 **EVGENIYA IVANOVNA MOISEENKO**

# Приветствие директора НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, академика РАН, профессора М.Д. Алиева

Уважаемые коллеги и друзья!

Детская онкология – молодая наука, которая за полвека достигла больших успехов в создании комплексного, системного подхода к проблемам диагностики и лечения онкологических заболеваний у детей.

Благодаря развитию и освоению новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения диагноз «Рак» – уже не приговор. Тем не менее, уровень знаний специалистов – детских онкологов определяет, насколько эффективно будут использоваться эти новые, уникальные для детской онкологии методики оказания медицинской помощи.

Создание научно-клинического журнала «Онкопедиатрия» под эгидой Ассоциации онкологов России и Российского общества детских онкологов является важной вехой в консолидации детских онкологов России и зарубежных стран, обеспечит постоянный обмен опытом и повышение профессионального уровня всех специалистов в детской онкологии. Таким образом, основной задачей журнала «Онкопедиатрия» является повышение качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Мы надеемся, что обсуждение вопросов психологической помощи пациентам и их родственникам во время лечения, а также физической и психологической реабилитации детей после лечения позволит увеличить качество жизни всех маленьких граждан нашей страны, сражающихся с онкологическими заболеваниями.

Я искренне желаю всем коллегам и читателям журнала «Онкопедиатрия» здоровья, вдохновения и успехов в осуществлении этих важнейших задач!



5

Искренне Ваш,  
академик РАН,  
профессор М.Д. Алиев

## Greeting of the Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of FSBU “N.N. Blokhin ROSC” of RAMS, member of RAS, professor M.D. Aliev

Dear colleagues and friends!

Pediatric oncology is a young science which achieved great success in creation of complex systematic approach in diagnosis and treatment of oncological diseases in children during the last fifty years.

Due to development and application of current methods of diagnosis and treatment a patient with the diagnosis “cancer” has a chance to live. Nevertheless, the level of proficiency of specialists – pediatric oncologists – determines the effectiveness of application of these new unique methods of medical treatment.

Foundation of scientific and clinical journal “Oncopediatrics” under the aegis of the Association of Russian Oncologists and Russian Society of Pediatric Oncologists is a key milestone in consolidation of pediatric oncologists of Russia and foreign countries providing constant exchange of experience and professional development of specialists in pediatric oncology. Thereby key task of the journal “Oncopediatrics” is improvement of medical treatment of oncological diseases in children.

We do believe that discussion on the problems of psychological support provided to patients and their relatives during the treatment as well as physical and psychological rehabilitation of children afterwards let us improve quality of life of all Russian children suffering from oncological diseases.

I wish my colleagues and the readers of the journal “Oncopediatrics” health, inspiration and success in achievement of the above listed important goals!

Sincerely, Member of RAS, Professor, M.D. Aliev

Дорогие коллеги, друзья, читатели!

Мы приветствуем вас со страниц нашего нового журнала «Онкопедиатрия», учредителем которого является Российское общество детских онкологов (РОДО). Журнал основан в 2013 г., но мы выражаем глубокую уверенность, что уже в течение ближайших лет он войдет в наукометрические базы данных Scopus и PubMed, а также в список изданий, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Разумеется, это возможно только при поддержке и интересе со стороны читательской аудитории.

Детская онкология является одной из острейших медицинских и социальных проблем нашего общества. Научоемкие научные исследования и клинические разработки с внедрением последних достижений высокотехнологичных методов диагностики и лечения, проводимые во всех ведущих детских клиниках мирового онкологического сообщества, позволяют в настоящее время вернуть в строй до 80% всех заболевших детей. Реалии жизни предъявляют высокие требования к средствам массовой информации, и это особенно важно для научных изданий, выполняющих образовательные функции. В такой значимой научной отрасли, как медицина, только непрерывное образование врачей позволит добиться максимальных успехов в работе. Мы руководствуемся стремлением достичь высокого уровня современных стандартов издания, разнообразия и качества научных и клинических публикаций.

Мы приглашаем к сотрудничеству врачей и медицинских сестер; специалистов, занимающихся эпидемиологическими исследованиями в области детской онкологии, диагностикой и лечением, анестезиологическим обеспечением оперативных вмешательств, вопросами высокодозной и сопроводительной терапии, а также психологов; специалистов по комплексной реабилитации, социальным вопросам, отдаленным последствиям и дальнейшей судьбе выздоровевших детей, перенесших онкологическое заболевание.

В редколлегию журнала приглашены ведущие специалисты — детские онкологи России и зарубежных стран. Будем рады получать от Вас статьи для публикации и иные материалы, которыми Вы хотели бы поделиться с нашими читателями.



**Главный редактор журнала «Онкопедиатрия»,  
Президент РОДО,  
академик РАН, профессор В.Г. Поляков**

Dear colleagues, friends and readers!

Welcome by our new journal "Oncopediatrics" founded by Russian Society of Pediatric Oncologists (RSPO). The journal was founded in 2013 but we are positively assured that it will be indexed in scientometrical data bases such as Scopus and PubMed as well as will enter the list of editions reviewed by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation. Obviously, support and interest of readership is the key element.

Pediatric oncology is one of the burning issues of medical care and social life of our society. Science-based research studies and clinical development with the implementation of current high-tech diagnostic and treatment techniques applied in leading children's hospitals of universal oncological community afford to heal up to 80% of children suffering from oncological diseases. Real-world effects impose heavy demands on mass media and this is particularly significant for scientific publications and editions carrying educational functions. In such a crucial scientific field as medicine, only permanent education of physicians provides progress and success. Guided by a desire to gain the top level of up-to-date standards of edition we expand variability and efficiency of scientific and clinical publications.

We are looking for physicians, nurses; experts in epidemiological survey in pediatric oncology, diagnosis and treatment, anesthetic management of surgery, problems of high-dose and enclosed therapy, as well as psychologists; experts in complex rehabilitation, social issues, long-term effects and 'after life' of recovered children suffered from oncological diseases to cooperate with.

Editorial board consists of leading experts in pediatric oncology of Russia and foreign countries. We are looking forward to your articles for publication, other issues and materials You would like to place in the journal.

**Chief Editor of the journal "Oncopediatrics"  
President of Russian Society of Pediatric Oncologists,  
Member of Russian Academy of Sciences, professor  
V.G. Polyakov**

Т.Х. Мень<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1,2</sup>, М.Д. Алиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup> Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

# Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России

**Цель исследования:** изучение заболеваемости и смертности детей (0–17 лет) со злокачественными новообразованиями в России и их временные вариации. **Материалы и методы:** на основе ежегодных данных Министерства здравоохранения РФ и Федерального государственного комитета по статистике по числу заболевших, численности населения и числу умерших вычислены показатели заболеваемости и смертности за 5-летний период (2008–2012 гг.) и временные изменения между 1989 и 2012 г. по полу, возрасту и диагнозу. Показатели были стандартизованы по мировому стандарту населения, для оценки временных трендов использовалась линейная регрессия. **Результаты.** Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости в 2008–2012 гг. составил 125 на 1 млн населения, при этом наибольшая заболеваемость (159 на 1 млн) отмечена в возрастной группе 0–4 года. За период 1989–2012 гг. наблюдался достоверный рост заболеваемости детей (0–14 лет): среднегодовое процентное изменение составило 1,6% с 95% доверительным интервалом [1,5; 1,6]. Статистически значимый рост заболеваемости отмечался для опухолей мягких тканей (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей печени (3,6% [2,6; 4,6]), рака щитовидной железы (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей ЦНС (2,9% [2,6; 3,1]), лейкозов (1,9% [1,7; 2,1]) и опухолей почки (2,1% [1,7; 2,5]). Противоположный тренд наблюдался для лимфомы Ходжкина (-1,6% [-2,1; -1,2]) и неходжкинских лимфом (-1,4% [-1,8; -1,0]). Смертность детей от злокачественных новообразований за 2008–2012 гг. составила 40 на 1 млн населения, при этом наибольшая смертность наблюдалась у детей до 1 года: 52,3 на 1 млн. С 1989 по 2012 г. уровень смертности детей моложе 15 лет снизился с 70 до 37 на 1 млн (ежегодное снижение составило -2,8% [-3,0; -6,3]), при этом максимально быстро снижалась смертность от лимфом (-6,9% [-7,3; -6,4]). Среднегодовое снижение смертности детей от опухолей костей за 1999–2012 гг. составило -5,9% [-7,4; -4,3], от опухолей почек -2,9% [-4,8; -1,1], опухолей ЦНС -1,1% [-1,9; -0,3]. Противоположный тренд наблюдался для опухолей мягких тканей: среднегодовой рост смертности составил 3,2% [1,8; 4,7]. **Заключение.** За изучаемый период выявлены существенные временные изменения заболеваемости и смертности детей со злокачественными опухолями в России. Несмотря на общее снижение, уровень смертности детей от злокачественных новообразований остается очень высоким.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, дети и подростки, эпидемиология, Россия.

7

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря высокоспецифичным диагностическим процедурам и мультимодальной стратегии лечения в последние десятилетия достигнут значительный рост вероятности излечения детей с онкологическими заболеваниями. Тем не менее злокачественные новообразования (ЗНО)

являются второй по частоте причиной смерти детей в развитых странах, оставаясь серьезной проблемой как с точки зрения системы онкологической помощи и здравоохранения в целом, так и для самих детей и их семей.

Для контроля злокачественных новообразований у детей важную роль играют эпидемиологические исследова-

T. Men<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1,2</sup>, M.D. Aliev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N.Blokhin RCRC RAMS, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Epidemiology of Childhood Cancer in Russia

**Aim.** To determine current rates of childhood cancer incidence and mortality at a national level for Russia and to evaluate recent trends.

**Materials and Methods.** Using the Annual reports of Ministry of health and Federal State Statistics Service we calculated childhood cancer incidence and mortality rates for the 5-year period 2008–2012 and trends between 1989 and 2012 by sex, age and site. Rates were directly age-standardised to the 2000 World Standard Population, and linear regression was used to determine the magnitude and significance of trends. **Results.** The age-adjusted incidence rate in children aged 0–17 years was 125 per 1,000,000 individuals per year for 2008–2012. The highest age-specific incidence (159 per 1 000 000 children/year) was observed in early childhood (0–4 years). Between 1989 and 2012, a significant increase in the cancer incidence was observed in children aged 0–14 years: average annual percent change was 1,6% [95%CI 1,5; 1,7]. The greatest increase for this period was observed for soft tissue sarcomas (3,7% [2,6; 4,9]), hepatic tumors (3,6% [2,6; 4,6]), thyroid carcinomas (3,7% [3,2; 4,2]), CNS neoplasms (2,9% [2,6; 3,1]), renal tumors (2,1% [1,7; 2,5]) and leukaemias (1,9% [1,7; 2,1]). The decrease of incidence was observed for Hodgkin (-1,6% [-2,1; -1,2]) and non-Hodgkin (-1,4% [-1,8; -1,0]) lymphomas. Childhood cancer mortality for 2008–2012 was 40 cases per 1 000 000 children/year. The highest age-specific mortality rate (52,3 per 1 000 000) was observed in infants. The significant decrease of mortality were found from 1989 (70 per million) to 2012 (37 per million). The greatest average annual decrease for this period was observed for leukaemias (-3,8% [-4,0; -3,5]) and lymphomas (-6,8% [-7,3; -6,4]). The significant decrease of mortality in 1999–2012 was found for malignant bone tumors (-5,9% [-7,4; -4,3]), renal tumors (-2,9% [-4,7; -1,1]) and CNS neoplasms (-1,1% [-1,9; -0,3]) with the only exception for soft tissue sarcomas (average annual increase was 3,2% [1,8; 4,7]).

**Conclusions.** significant temporal trends of childhood cancer incidence and mortality in Russia were found during the study period. Although rates of cancer mortality are generally decreasing in Russia there are still very high levels for common childhood cancer types.

**Key words:** cancer, children and adolescents, epidemiology, Russia.

дования, цель которых дать заключение относительно уровней риска, которому подвергаются различные группы населения. Мерой риска являются такие показатели, как вероятность развития злокачественной опухоли и смерти от нее, заболеваемость, выживаемость и др. Огромную роль в решении этих задач играют национальные и региональные канцер-регистры. В рамках таких проектов, как SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results — Течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований), ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System — Автоматизированная информационная система по учету злокачественных новообразований у детей), EURO CARE (European cancer registry-based study of cancer patient's survival and care — проект по выживаемости онкологических больных в Европе) и ряда других, проводится анализ объединенных данных канцер-регистров, оцениваются популяционные показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции.

Для сравнения уровней онкологической заболеваемости и выживаемости в различных регионах за различные периоды времени необходима стандартная классификация опухолей. Использование международной классификационной системы особенно важно в детской онкологии, где в силу малого числа случаев необходимы строгие процедуры для обеспечения сравнимости данных. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для классификации детских опухолей должны использоваться не топографические (C00–C97) коды Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра, а морфологические коды ICDO (Международной классификация онкологических болезней), в соответствии с которыми разработана Международная классификация опухолей у детей (ICCC) [1]. После выхода в 2008 г. классификации ВОЗ опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей [2], в которой нашли отражение последние достижения генетики, иммунологии и молекулярной биологии, соответствующий раздел ICCC был дополнен.

В структуре заболеваемости детей лейкозы, миелопротрофиеративные и миелодиспластические болезни составляют 34,1% злокачественных новообразований (в т.ч. острый лимфобластный лейкоз 26,7%, острый миелоидный лейкоз 4,6%, хронические миелопротрофиеративные болезни 0,5%, миелодиспластический синдром 2%). Лимфомы и ретикулоэндотелиальные новообразования составляют 11,4% (лимфома Ходжкина 4,8%, неходжкинские лимфомы 6,5%, в т.ч. лимфома Беркитта 2,1%). На долю опухолей центральной нервной системы (ЦНС) приходится 22% онкологических заболеваний у детей (в т.ч. астроцитомы 11%, эпендимомы 2%, эмбриональные опухоли 5%, другие глиомы 2%); нейробластома и ретинобластома составляют 7,4 и 2,3%, соответственно; опухоли почки 5,6%, опухоли печени 1,1%, саркомы костей 4,5% (в т.ч. остеосаркома 2,3%, опухоли семейства саркомы Юинга 2,1%), саркомы мягких тканей 5,9% (в т.ч. рабдомиосаркома 3,3%), герминогенные опухоли 2,9%, эпителиальные опухоли 1,6%.

По данным национальных канцер-регистров США, Канады, Германии, Финляндии и Австралии, общая заболеваемость злокачественными новообразованиями

в 2000-х гг. составила 155–170 на 1 млн детского населения в возрасте 0–14 лет; соотношение заболеваемости мальчики/девочки 1:2; возрастной пик приходится на детей первого года жизни (230–240 на 1 млн) [3–7].

В силу разной степени доступности адекватного лечения выживаемость детей с онкологическими заболеваниями в разных странах различна. По данным исследования EURO CARE-5 [8], выживаемость детей в Европе в среднем возросла с 76,1 в 1999–2001 гг. до 79,1% в 2005–2007 гг., при этом наибольший рост наблюдался в Восточной Европе: с 65,2 до 70,2%. «Золотым стандартом» выживаемости детей в Европе является Германия: общая 5-летняя выживаемость в этой стране составляет 83%. В США 5-летняя выживаемость детей возросла с 58 в 1974–1977 гг. до 81,8% в 2003–2009 гг., при этом максимальная выживаемость наблюдалась у пациентов с лимфомой Ходжкина (96,9%) и раком щитовидной железы (99,6%), минимальная — у пациентов с опухолями ЦНС (72,1%) и саркомами мягких тканей (71,6%) [3].

Злокачественные опухоли — редкое заболевание среди детей, поэтому анализ выживаемости требует накопления данных не только за длительный период времени, но наблюдений за достаточно большой численностью детского населения. Хотя во многих регионах России действуют территориальные канцер-регистры, данные популяционной выживаемости детей, заболевших злокачественными опухолями, крайне скудны [9–11], публикуются в основном результаты анализа выживаемости по отдельным лечебным учреждениям или исследовательским группам. Именно поэтому основным критерием эффективности онкологической помощи детям в России в целом являются показатели смертности. Цель настоящей работы — оценка уровней и выявление тенденций заболеваемости и смертности детей (0–17 лет) со злокачественными заболеваниями в России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяционные данные по полу, возрасту, месту проживания и году установления диагноза злокачественного новообразования за период 1989–2012 гг. получены в Министерстве здравоохранения РФ. Ежегодные данные по среднегодовой численности населения России по полу, возрасту и территории за тот же период, а также соответствующие данные по случаям смерти от ЗНО получены в Федеральной службе государственной статистики России (до 1999 г. в отчетных формах Росстата не выделялись опухоли ЦНС, яичников, меланома, опухоли костей и мягких тканей — ЗНО учитывались суммарно). Для международных сравнений использовались базы данных ВОЗ, Национального института здоровья США, канцер-регистров Германии, Канады, Австралии, Финляндии и соответствующие данные по среднегодовой численности населения. Возрастные и стандартизованные по возрасту (ASR) показатели заболеваемости и смертности рассчитывались для каждого календарного года, а также за последний 5-летний период (2008–2012 гг.) по России в целом и субъектам федерации на 1 млн детского населения на основе стандартных методов [12]. Кроме того, смертность рассчитывалась также за период 1999–2012 гг. Динамика заболеваемости (за 1989–2012 гг.)

и смертности (за 1999–2012 гг.) оценивалась для возрастных групп 0–4, 5–9, 10–14 и 0–14 лет как среднегодовые процентные изменения (Average Annual Percent Change, AAPC) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Заболеваемость и смертность.** За 2008–2012 гг. в России зарегистрировано 16 228 впервые заболевших ЗНО в возрасте 0–17 лет, в том числе 13 491 моложе 15 лет и 2737 подростков в возрасте 15–17 лет. В структуре заболеваемости ЗНО детей моложе 15 лет первое место занимают лейкозы (32%), далее опухоли ЦНС (18%), опухоли почки (7,3%), неходжкинские лимфомы (7,3%), саркомы мягких тканей (5,7%), саркомы костей и лимфома Ходжкина (4,8 и 4,6%, соответственно). У подростков 15–17 лет на первом месте лимфома Ходжкина (17,5%), далее лейкозы (16,4%), опухоли ЦНС (11,7%), саркомы костей (10%), неходжкинские лимфомы (8,4%), рак щитовидной железы (6,1%) и саркомы мягких тканей (5,6%).

Заболеваемость злокачественными опухолями детей в России за период 2008–2012 гг. составила 125 на 1 млн детского населения в возрасте 0–17 лет. В табл. 1 представлены возрастные и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости детей различными формами злокачественных опухолей за этот период. Возрастной пик заболеваемости приходится на 0–4 года (159 на 1 млн). На эту же возрастную группу приходится пик заболеваемости лейкозами (53 на 1 млн), опухолями почки (17,7), саркомами мягких тканей (11,5) и опухолями печени (4,1). Максимальная заболеваемость опухолями ЦНС наблюдается у детей в возрасте 5–9 лет (24,1 на 1 млн). На подростков 15–17 лет приходится пик заболеваемости ходжкинской и неходжкинской лимфомами (20,6 и 9,9, соответственно), саркомами костей (11,9), опухолями яичек и яичников (2,3 и 7,1), раком щитовид-

ной железы (7,1) и меланомой кожи (2,4 на 1 млн). Во всех возрастных группах общая заболеваемость среди мальчиков была в 1,1–1,2 раза выше, чем среди девочек.

**Смертность.** За 2008–2012 гг. в России зарегистрировано 5239 смертей от ЗНО в возрасте 0–17 лет, в том числе 4248 среди детей моложе 15 лет и 991 среди подростков в возрасте 15–17 лет. В структуре смертности ЗНО детей моложе 15 лет первое место занимают лейкозы (31%), далее опухоли ЦНС (30%), саркомы мягких тканей (11%), саркомы костей (5%), неходжкинские лимфомы и опухоли почки (по 4%). У подростков также лидируют лейкозы (28%) и опухоли ЦНС (19%), опережая саркомы костей (16%) и мягких тканей (8%), неходжкинские (6%) и ходжкинские (3,5%) лимфомы.

Смертность от злокачественных опухолей детей в возрасте 0–17 лет за период 2008–2012 гг. в России составила 40 случаев на 1 млн детского населения. Наиболее частой причиной смерти детей от ЗНО являются лейкозы и опухоли ЦНС (11–12 случаев на 1 млн). В табл. 2 представлены возрастные и стандартизованные по возрасту показатели смертности детей от различных форм ЗНО за этот период. В отличие от заболеваемости статистические данные по смертности позволяют оценить ситуацию в возрастной группе до 1 года, на которую приходится возрастной пик общей смертности детей от всех форм злокачественных опухолей (52,3 на 1 млн). В этой же возрастной группе отмечается пик смертности от опухолей ЦНС (13,6), опухолей почки (3,7) и печени (3,2 на 1 млн). Смертность от лейкозов и опухолей мягких тканей максимальна в возрастной группе 1–4 года (15,9 и 6,7, соответственно, на 1 млн). Наибольшая смертность от опухолей костей и лимфом наблюдается у подростков (6,7 и 4,2 на 1 млн, соответственно).

**Временные тенденции.** Заболеваемость на 1 млн детей в возрасте 0–14 лет выросла на 40%: с 88 в 1989 г.

**Таблица 1.** Возрастные и стандартизованные показатели заболеваемости основными формами злокачественных опухолей на 1 млн детского населения в России в 2008–2012 гг.

Формы злокачественных опухолей	Возрастные показатели, лет				Стандартизованные показатели	
	0–4	5–9	10–14	15–17	0–14 лет	0–17 лет
<b>Все формы</b>	159	109	100	118	126	125
<b>Гемобласты</b>	62,8	55,3	44,4	50,1	55	54,3
Лейкозы:	53	39,7	24,7	19,4	40,5	37,4
в т.ч. острый лимфобластный лейкоз	40,9	31,2	15,8	11,8	30,5	27,7
Острый миелоидный лейкоз	6,1	3,3	4,4	3,7	4,7	4,5
Другие лейкозы:	2,6	1,6	1,4	1,3	2,0	1,9
в т.ч. другие острые лейкозы	1,9	1,2	1,1	0,7	1,4	1,3
Лимфома Ходжкина	1,9	5,8	10,3	20,6	5,6	7,8
Неходжкинские лимфомы	7,7	9,7	9,1	9,9	8,8	8,9
<b>Солидные опухоли</b>	96,3	53,8	55,4	67,7	70,7	73,2
Опухоли ЦНС	22,3	24,1	20,5	13,8	22,3	21,1
Опухоли почки	17,7	6,3	1,7	1,6	9,4	8,2
Опухоли печени	4,1	0,7	0,8	1,0	2,1	1,9
Опухоли костей	2,8	5,5	10,3	11,9	5,9	6,7
Опухоли мягких тканей	11,5	4,5	4,7	6,6	7,3	7,2
Опухоли яичника	0,55	1,04	2,7	4,2	1,3	1,8
Опухоли яичка	1,9	0,23	0,42	2,3	0,95	1,2
Рак щитовидной железы	0,2	0,5	3,8	7,1	1,4	2,3
Меланома кожи	0,2	0,6	0,7	2,4	0,5	0,8

Таблица 2. Смертность от злокачественных новообразований на 1 млн детского населения в России в 2008–2012 гг.

Формы злокачественных опухолей	Возрастные показатели, лет						Стандартизованные показатели	
	До 1 года	1–4	0–4	5–9	10–14	15–17	0–14 лет	0–17 лет
Все формы	52,3	48,3	49,2	34,9	31,9	42,7	39,6	40,0
Лейкозы	15,4	15,9	15,8	10,1	9,7	12,1	12,2	12,2
Лимфома Ходжкина	0,1	0	0	0,2	0,7	1,5	0,3	0,5
Неходжкинские лимфомы	0,6	1,7	1,5	1,8	2,0	2,7	1,7	1,9
Опухоли ЦНС	13,6	12,3	12,5	12,0	9,8	7,9	11,6	11,0
Опухоли почки	3,7	2,5	2,7	1,7	0,3	0,6	1,7	1,5
Опухоли печени	3,2	1,5	1,9	0,5	0,5	0,7	1,0	1,0
Опухоли костей	0,8	0,8	0,8	1,6	3,6	6,7	1,9	2,6
Опухоли мягких тканей	5,9	6,7	6,5	3,7	2,0	3,3	4,3	4,2
Опухоли женских половых органов:	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,7	0,2	0,3
в т.ч. опухоли яичника	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,6	0,1	0,2
Опухоли мужских половых органов	0,1	0,1	0,1	0	0	0,3	0,0	0,1
Меланома кожи	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1

до 123 в 2012 г. (среднегодовой рост составил 1,6% [1,5; 1,7]). На рис. 1 представлены тренды заболеваемости для отдельных нозологических форм. Статистически значимый рост заболеваемости за этот период отмечался в частности для опухолей мягких тканей (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей печени (3,6% [2,6; 4,6]), рака щитовидной железы (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей ЦНС (2,9% [2,6; 3,1]), лейкозов (1,9% [1,7; 2,1]) и опухолей почки (2,1% [1,7; 2,5]). Противоположный тренд наблюдался для лимфомы Ходжкина (-1,6% [-2,1; -1,2]) и неходжкинских лимфом (-1,4% [-1,8; -1,0]). Наибольшие изменения заболеваемости произошли в младшей возрастной группе 0–4 года, где общая заболеваемость возросла с 98 на 1 млн в 1989 г. до 160 в 2012 г. (2,3% [1,8; 2,5]), что обусловлено в основном двукратным ростом заболеваемости лейкозами — с 29 до 58 (2,2% [2,1; 2,4]). При этом максимальный рост заболеваемости в этой возрастной группе наблюдался для опухолей мягких тканей (5,2% [4,5; 6,1]). На фоне роста заболеваемости особенно впечатляющим является практически двукратное снижение смертности детей от злокачественных опухолей: с 70 на 1 млн в 1989 г. до 37 на 1 млн в 2012 г. (-2,8% [-2,9; -2,6]). Временные изменения смертности детей от различных нозологических форм представлены на рис. 1. Общее снижение смертности

в первую очередь обусловлено снижением смертности от лейкозов с 27,3 в 1989 г. до 10,7 в 2012 г. (-3,8% [-4,0; -3,5]), при этом максимально быстро за этот период снижалась смертность от злокачественных лимфом (-6,9% [-7,3; -6,4]). Среднегодовые темпы снижения смертности за 1999–2012 гг. составили -5,9% [-7,4; -4,3] для костей, -2,9% [-4,8; -1,1] для опухолей почек, -1,1% [-1,9; -0,3] для опухолей ЦНС. Противоположный статистически значимый тренд наблюдался для опухолей мягких тканей: среднегодовой рост смертности от них за 1999–2012 гг. составил 3,2% [1,8; 4,7].

**Международные сравнения.** На рис. 2 представлены доступные данные ряда стран по заболеваемости и смертности детей во второй половине 2000-х гг. Сравнительный анализ показывает, что общая заболеваемость ЗНО детей в России (126 на 1млн населения) значительно ниже, чем аналогичные показатели в США, Германии, странах Северной Европы, (Дании, Швеции, Финляндии, Норвегии, Исландии) и Австралии (168–156 на 1 млн), что обусловлено в первую очередь «отставанием» заболеваемости лейкозами (более чем на 25%) и опухолями ЦНС (более чем на 50%). Несмотря на отмеченное выше значительное снижение, смертность детей от ЗНО в России (40 на 1 млн) остается существен-

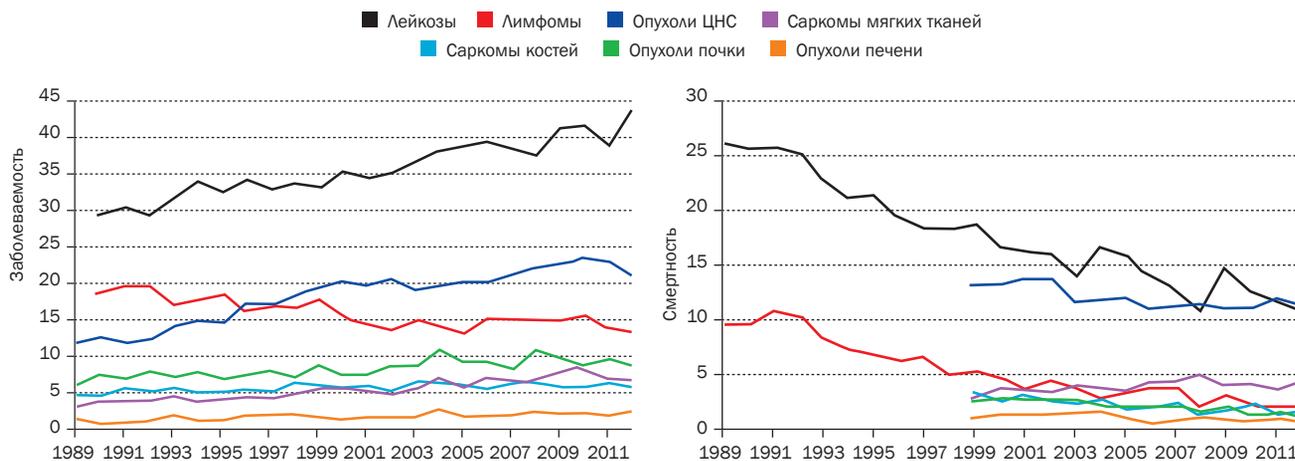


Рис. 1. Временные изменения показателей заболеваемости и смертности детей на 1 млн населения

но выше, чем аналогичные показатели в указанных странах (22–26 на 1 млн населения). Смертность от лейкозов и опухолей ЦНС в нашей стране на 50% превышает соответствующие показатели в Северной Европе, а смертность от опухолей мягких тканей более чем в 2 раза превышает аналогичные показатели в указанных странах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные тенденции роста онкологической заболеваемости детей в России связаны прежде всего с улучшением диагностики. При этом резерв роста сохраняется, поскольку показатели заболеваемости детей остаются существенно ниже соответствующих показателей развитых стран (недоучет заболевших детей в России в настоящее время составляет не менее 20%). Несмотря на значительное снижение, уровень смертности детей от злокачественных опухолей в России более чем на 50% превышает смертность в развитых странах, в т.ч. от лейкозов и опухолей ЦНС. Среди причин высокой смертности можно указать плохую выявляемость, неадекватную диагностику, отсутствие онкологической настороженности у врачей общего профиля, оказание медицинской помощи непрофильными стационарами, несоблюдение стандартов и протоколов лечения. Одним из критериев контроля качества онкологической помощи населению служит индекс достоверности учета (отношение смертности к заболеваемости), отражающий, с одной стороны, уровень выявляемости и учета (рост заболеваемости), с другой — достижения в лечении и снижение смертности. С конца 80-х гг. этот индекс достоверности учета в нашей стране непрерывно улучшается, достигнув в 2008–2012 гг. 32%, однако в США, Канаде и других развитых странах он составляет 13–16%. Другим критерием эффективности онкологической службы является доля детей, заболевание которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса. В настоящее время этот показатель не имеет серьезной тенденции к увеличению. Более того, у определенной (к сожалению, неизвестной) доли больных детей диагноз устанавливается посмертно. Показательным примером в этом отношении являются саркомы мягких тканей. Как было отмечено выше, при одинаковом уровне заболеваемости детская смертность

от этих опухолей в России в 2–3 раза выше, чем в развитых странах (индекс достоверности учета в 2008–2012 гг. составил 60%), при этом параллельно с ежегодным ростом заболеваемости (3,8% [2,6; 4,9]) почти тем же темпом росла смертность (3,2% [1,8; 4,7]), что говорит о низкой выживаемости, с одной стороны, и о дефиците прижизненной диагностики — с другой.

Как уже упоминалось выше, по рекомендациям ВОЗ для классификации детских опухолей должна использоваться ИССС, основанная на морфологических кодах. В настоящее время отчетные статистические формы по заболеваемости и смертности в России основаны на топографических кодах МКБ-10 и ориентированы в основном на взрослых. Поэтому для таких нозологических форм, как нейробластома, ретинобластома, герминогенные опухоли, уровни заболеваемости и смертности оценить невозможно. Кроме того, в отчетных формах по заболеваемости необходимо ввести возрастную группу до 1 года, на которую приходится пик заболеваемости детей злокачественными новообразованиями, а также долю посмертных диагнозов у детей для разных нозологий. Разработка специального детского вкладыша в государственную отчетность позволит приблизить к международным стандартам регистрацию детей со злокачественными новообразованиями в нашей стране и оценить реальную онкологическую ситуацию среди детского населения. В этой связи в адрес Минздрава России направлены предложения о создании специальных детских отчетных форм.

## ВЫВОДЫ

Выявленные тенденции роста онкологической заболеваемости детей в России связаны прежде всего с улучшением диагностики и выявляемости, при этом показатели заболеваемости остаются существенно ниже соответствующих показателей развитых стран (недоучет заболевших детей в России в настоящее время составляет не менее 20%). Несмотря на значительное снижение, смертность детей от различных форм ЗНО значительно превышает аналогичные показатели развитых стран. Основными условиями снижения смертности являются совершенствование базы специализированных учреж-

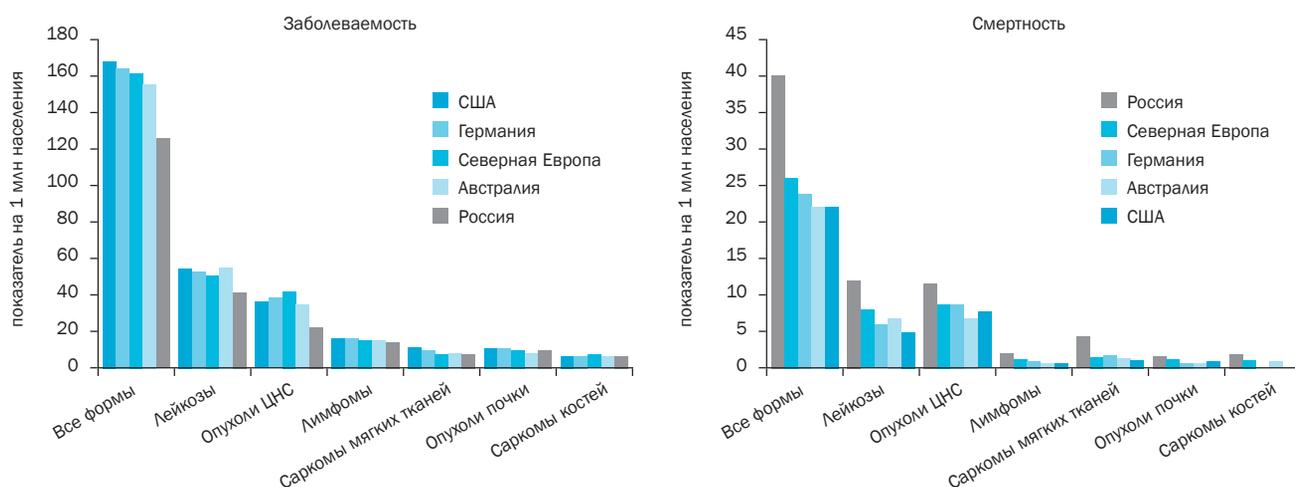


Рис. 2. Международные сравнения уровней заболеваемости и смертности детей со злокачественными новообразованиями

дений, продвижение современных высокотехнологических стандартов диагностики и лечения в регионы, своевременная и повсеместная полнота регистрации, выявление

детей с ранними стадиями заболевания, своевременное и адекватное лечение, активный мониторинг всех заболевших.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B. et al. International Classification of Childhood Cancers, third edition. *Cancer*. 2005; 103: 1457–1467.
2. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117 (19): 5019–5032.
3. SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. URL: <http://seer.cancer.gov/>
4. Ellison L.F., De P., Mery L.S., Grundy P.E. Canadian Cancer Statistics at a Glance. *Childhood Cancer. SMAJ*. 2009; 170 (4).
5. Childhood Cancer Incidence in Australia, 1983–2006. URL: <http://www.cancerqld.org.au/>
6. German Childhood Cancer Registry. Annual Report. 2012. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk-rg/latest-publications>
7. Engholm G., Ferlay J., Christensen N., Johannesen T.B., Khan S., Kshltum J.E., Milter M.C., Ulfadsyttir E., Pukkala E., Storm H.H. Nordcan: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries. Version 6.0. 2013; Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. URL: <http://www.anccr.nu>
8. Gatta G., Botta L., Rossi S., Aareleid T., Bielska-Lasota M., Clavel J., Dimitrova N., Jakab Z., Kaatsch P., Lacour B., Mallone S., Marcos-Gragera R., Minicozzi P., Sanchez-Perez M.J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C., Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (1): 35–47.
9. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2-й. Часть I. 2011.
10. Kachanov D.Y., Dobrenkov K.V., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Incidence and Survival of Pediatric Soft Tissue Sarcoma in Moscow Region, Russia. *Sarcoma*. 2012. Doi:10.1155/2012/350806.
11. Федякова Ю.С., Мень Т.Х., Поляков В.Г. Нейробластома у детей в городе Москве: популяционное исследование. *Детская онкология*. 2008; 2: 50–53.
12. Statistical Methods in Cancer Research: Descriptive Epidemiology. *IARC Scientific Publications*. 1994; 4 (128).

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мень Тамара Хаимовна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник организационно-методического отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес: тел.:** (499) 323-54-77, **e-mail:** Tamaramen@yandex.ru

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес: тел.:** (499) 324-44-88, **e-mail:** VGP-04@mail.ru

**Алиев Мамед Джавадович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес: тел.:** (499) 324-43-09, **e-mail:** M.Aliev@inbox.ru

### Учебно-производственный план работы кафедры детской онкологии по последипломной подготовке специалистов по детской онкологии на 2014 год

№ п/п	Наименование цикла (контингент слушателей)	Вид и форма обучения	Дата и место проведения
Кафедра детской онкологии ГОУ ДПО РМАПО РЗ, тел. (495) 324-73-53, факс: (495) 324-44-88, или (495) 324-98-55, E-mail: vgp-04@mail.ru			
1	Актуальные вопросы детской онкологии (врачи лечебных специальностей детских ЛПУ)	Тематическое усовершенствование (72 часа)	г. Москва 15.01 – 28.01 14.04 – 26.04 10.11 – 22.11
2	Детская онкология (врачи – детские онкологи, онкологи, радиологи, педиатры, детские хирурги)	Общее усовершенствование (сертификационное усовершенствование) (144 часа)	г. Москва 3.02 – 3.03 19.05 – 16.06 6.10 – 1.11
3	Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей (педиатры, детские хирурги больниц и поликлиник г. Москвы)	Тематическое усовершенствование (144 часа) прерывистый цикл	г. Москва 5.03 – 2.06 15.09 – 5.12
4	Основы детской онкологии (преподаватели медицинских институтов, ФУВов, ГИДУВов)	Тематическое усовершенствование (108 часов)	г. Москва 10.03 – 29.03
5	Детская онкология (детские онкологи со стажем работы от 5 до 10 лет)	Профессиональная переподготовка (576 часов)	г. Москва 8.09 – 29.12

Зав. кафедрой детской онкологии  
Зав.учебной частью кафедры детской онкологии

академик РАМН Поляков В.Г.  
Сузулева Н.А.

В.Г. Поляков<sup>1, 4</sup>, А.Б. Рябов<sup>2</sup>, Э.Ф. Ким<sup>3</sup>, В.И. Лебедев<sup>1</sup>, А.П. Казанцев<sup>1</sup>, П.А. Керимов<sup>1</sup>, М.А. Рубанский<sup>1</sup>,  
И.В. Нечушкина<sup>1, 4</sup>, О.А. Капкива<sup>1</sup>, М.А. Рубанская<sup>1</sup>, Д.В. Рыбакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

## Хирургический метод при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники

Роль хирургического метода чрезвычайно важна в структуре мультимодальной современной стратегии лечения детей с опухолями торакоабдоминальной локализации. Прогресс консервативной противоопухолевой терапии позволил изменить мировоззрение в детской онкохирургии: от стремления к выполнению расширенных и комбинированных операций (при нейробластоме, нефробластоме и герминогенных опухолях) до органосохраняющей хирургии. Хирургия для каждого вида солидных опухолей должна быть стандартизирована, но в то же время учитывать индивидуальные особенности биологии опухолевого процесса. Результаты молекулярно-генетических исследований видоизменили объем хирургического вмешательства при нейро- и нефробластоме. Остаются нерешенными вопросы сроков выполнения операций с учетом максимального эффекта химиотерапии и лекарственной резистентности, а также целесообразности расширенных операций при нефробластоме и опухолях печени. Накоплен позитивный опыт трансплантации печени при гепатобластоме и трансплантации почки при билатеральной нефробластоме. Эндохирургические технологии нашли широкое применение в диагностике и хирургии нейробластом, опухолей почек, печени, органов малого таза и легкого. Современная стратегия детской торакоабдоминальной онкохирургии состоит в стремлении к выполнению органосохраняющих и высокофункциональных операций на основе необходимого онкологического радикализма.

**Ключевые слова:** нейробластома, нефробластома, билатеральная нефробластома, гепатобластома, эндохирургия, трансплантация печени у детей, трансплантация почек у детей.

Хирургический метод и на сегодняшний день остается чрезвычайно важным в структуре современной мультимодальной стратегии лечения детей с опухолевой патологией. Фактически ни одного пациента с солидной опухолью невозможно вылечить без хирургического этапа [1].

Хирургия в детской онкологии постоянно изменяется благодаря прогрессу в химио-, иммуно- и лучевой терапии. Меняется и характер хирургии вследствие прихода в онкопедиатрию всех современных хирургических технологий: эндохирургии, микрохирургии и трансплантации органов.

V.G. Polyakov<sup>1, 4</sup>, A.B. Ryabov<sup>2</sup>, E.F. Kim<sup>3</sup>, V.I. Lebedev<sup>1</sup>, A.P. Kazantsev<sup>1</sup>, P.A. Kerimov<sup>1</sup>, M.A. Rubanskiy<sup>1</sup>,  
I.V. Nechushkina<sup>1, 4</sup>, O.A. Kapkova<sup>1</sup>, M.A. Rubanskaya<sup>1</sup>, D.V. Rybakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Herzen Moscow Cancer Research Institute, Russian Federation, Russian Federation

<sup>3</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian Medical Academy Postgraduate Education (RMAPO), Moscow, Russian Federation

## Surgical Methodology for Tumors of Thoraco-abdominal Localization in Children. State of the Art and the Experience of the Clinic

The surgical method is extremely important in the structure of modern multimodal treatment strategies children with tumors of the thoraco-abdominal localization. Progress conservative antitumor therapy has helped change the outlook in pediatric oncology: the desire for the implementation of expanded combined operations (neuroblastoma, nephroblastoma and germ cell tumors) to conserving surgery. Surgery for each type of solid tumors should be standardized and, at the same time, take into account the individual features of the biology of cancer. The results of molecular genetic studies have modified the scope of surgical intervention in neuroblastoma and nephroblastoma. Questions remain in timing of transactions for the maximum effect of chemotherapy and drug resistance, as well as the feasibility of expanding operations in nephroblastoma and liver tumors. There is a positive experience of liver transplantation for hepatoblastoma and kidney transplantation with bilateral nephroblastoma. Endosurgical technology widely used in the diagnosis and surgery of neuroblastoma, renal tumors, liver, pelvic and lung tumors. The current strategy of child thoraco-abdominal cancer surgery is to seek to implement and highly functional organ-based operations according required cancer radicalism.

**Keywords:** neuroblastoma, nephroblastoma, bilateral nephroblastoma, hepatoblastoma, endosurgery, liver transplantation in children, kidney transplantation in children.

Многие аспекты интеграции этих технологий еще только разрабатываются [2–5].

Во многом безопасность и онкологическая состоятельность хирургического вмешательства зависят от правильно выбора хирургического доступа.

Наш опыт показал, что для опухолей органов брюшной полости и забрюшинной локализации наиболее удобным доступом является срединная лапаротомия [6], стандартными доступами при опухолях органов грудной клетки и средостения — переднебоковая торакотомия и стернотомия.

Сложным вопросом остается выбор доступа при опухолях верхней апертуры грудной клетки. Определяющими при выборе доступа являются следующие моменты: размер опухоли, морфология и взаимоотношение опухоли с межлестничными промежутками на шее. В клинике прооперировано 16 пациентов с различными по морфологии опухолями данной локализации. Нами были использованы разные доступы, после чего сделан вывод: наиболее адекватным является L-образный доступ. Его достоинство заключается в малой травматичности, так как сохраняется каркас грудной клетки и грудино-ключичного сочленения [7].

Герминогенные опухоли яичника должны удаляться из срединного лапаротомного доступа без повреждения капсулы опухоли, что служит отрицательным прогностическим признаком. Задний дугообразный доступ наиболее приемлем при герминогенных опухолях крестцово-копчиковой локализации, так как обеспечивает условия для максимально моноблочного удаления опухоли с окружающими тканями. Мы считаем, что нам удалось уменьшить число нагноений послеоперационной раны и риск травмы прямой кишки за счет правильного применения заднего доступа: у 28 оперированных пациентов за последние пять лет не было нагноения послеоперационной раны, и только у 2 наблюдалось незначительное ее расхождение. При больших опухолях данной локализации задний доступ дополняется лапаротомией.

Перспективно, на наш взгляд, при сложных локализациях (опухоли заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, опухоли верхней грудной апертуры) комбинировать открытый доступ с эндохирургией [8].

С 2007 г. в НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина проводится риск-адаптированная терапия нейробластомы (НБ) согласно классификации INSS и протоколов COG 3961 и COG 9641. Для пациентов высокого риска реализуется разработанный в клинике протокол NB 42009. Анализ клинического материала (n = 79) показал обоснованность деления пациентов с нейробластомой на группы низкого и среднего риска. Пациенты низкой группы риска после операции не получали химиотерапии, при этом 1–2-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 100%. Кроме того, факт, что лучшая выживаемость отмечена у пациентов в возрасте до 1 года, говорит о правильности этого возрастного критерия в определении группы низкого риска.

Достаточно показательны результаты лечения рецидивов у 2 пациентов средней группы риска. После проведения стандартной терапии достигнут полный эффект, и пациенты находятся в ремиссии (24 и 27 мес). Это сви-

детельствует, что назначение терапии по поводу рецидива болезни высокоэффективно. В группе промежуточно-го риска 2-летняя безрецидивная выживаемость составила  $84,6 \pm 8,2\%$ .

У 5/79 (6,3%) больных было удалено < 50% объема опухоли, у 9/79 (11,4%) — в объеме > 50 и < 90%, но ни у кого из этих пациентов не отмечалось прогрессирования заболевания. Два возникших рецидива были у пациентов после радикальных операций. Это еще раз подтверждает мнение, что радикальность операции у больных этой группы не является прогностическим фактором.

Мы не разделяем точку зрения отдельных исследователей, которые «проповедают» стратегию «поживем — увидим» (see and wait) для пациентов низкой группы риска. Подобная тактика в большинстве случаев приводит к печальным результатам, поскольку в промежутках между обследованиями в течение очень короткого времени опухолевый процесс из локального может превратиться в генерализованный. В дальнейшем это потребует интенсивной полихимиотерапии, расширенных хирургических вмешательств, проведения высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией костного мозга. В результате вместо 80% вероятности излечения этой группы больных при хорошем стечении обстоятельств будем иметь лишь 10–15%.

Вне зависимости от группы риска (до или после химиотерапии) принципы хирургии нейробластомы могут быть сформулированы следующим образом:

- 1) хирургия должна носить максимально органосохраняющий характер;
- 2) нет необходимости удаления опухоли моноблочно, возможно удаление ее частями;
- 3) при соблюдении первого принципа (органосохраняющая хирургия) необходимо стремиться к выполнению максимальной циторедукции.

Цель нашей работы — при максимально радикальной хирургии реализовать принцип органосохранности в полном объеме.

Нами разработана методика оперирования местнораспространенной НБ. Радикальность операции мы оцениваем по данным послеоперационных СКТ и МИБГ [9].

Кровотечение и нефрэктомия — слабые стороны обширной резекции при местнораспространенной НБ. Мы рассматриваем нефрэктомию как интраоперационное осложнение, так как очевидно, что у группы пациентов средней группы риска нефрэктомия с целью повышения радикальности абсолютно не обоснована. Частота нефрэктомий при операциях по поводу местнораспространенной НБ варьирует от 10 до 25%. Из 38 операций по поводу местнораспространенной НБ нами выполнено 2 нефрэктомии (5,3%).

Считаем важным перейти на долечебную классификацию нейробластомы и внедрить в нашу практику разработанные диагностические критерии хирургического риска, что позволит более рационально планировать хирургический этап лечения и сравнивать результаты лечения с показателями других клиник.

Объем кровопотери при местнораспространенной нейробластоме характеризует кривую обучения персонала. В течение последних двух лет в НИИ ДОГ систему для очистки и аутотрансфузии крови Cell-Saver использовали 3 раза.

Остальные 9 случаев приходится на 2007–2009 гг., когда происходила отработка методологии хирургии при местнораспространенных НБ.

Общая выживаемость в группе ультравысокого риска составила 22% при медиане наблюдения 19 мес. Прооперировано 11 пациентов. Во всех случаях выполнялись обширные резекции нейробластомы с хорошим локальным контролем, подтвержденным данными СКТ и MIBG в послеоперационном периоде. В результате ни у одного пациента не развился локальный рецидив болезни. Однако 2 пациента из 11 (18,2%) выбыли из протокола по причине развившихся хирургических осложнений. Четверо пациентов умерло от прогрессирования заболевания, а еще двое живы с рецидивом болезни. Во всех этих случаях прогрессирование носило системный характер, несмотря на хороший локальный контроль заболевания. Очень сложно высказаться насчет целесообразности объема хирургического вмешательства у пациентов группы ультравысокого риска, у которых, как мы видим, прогрессирование происходит системно. В то же время расширение объема операции не позволяет (в данном наблюдении из 2 пациентов) выполнить программное лечение в полном объеме из-за хирургических осложнений.

На сегодняшний день очевидно, что обширная хирургия у пациентов с НБ ультравысокого риска может иметь место только при условии, если ее результат не отсрочит начало специального лечения. Мы также осознаем, что залог успеха лечения таких пациентов лежит в плоскости изучения биологии опухоли и открытия новых терапевтических подходов на основе иммуно- и/или таргетной терапии.

Особую группу образуют пациенты с нейробластомой с интрапаравертебральной локализацией. Крупные клинические исследования показали, что после постановки диагноза нейробластомы по типу «песочные часы» (даже без определения группы риска по COG) проведение up-front-химиотерапии по среднему риску в течение 96 ч у 60% пациентов устраняет неврологический дефицит, что позволяет избежать калечащей операции [10, 11]. С 2010 по май 2012 г. в нашей клинике было оперировано 9 пациентов групп низкого и среднего риска с нейробластомой паравертебральной локализации с проникновением в спинномозговой канал. Только у 1 пациента была неврологическая симптоматика. После неoadьювантной химиотерапии хирургическое вмешательство осуществлялось по поводу паравертебрального компонента опухоли. Только 1 пациенту потребовалось нейрохирургическое вмешательство в связи с появлением неврологической симптоматики через 2 мес после окончания лечения. Срок наблюдения — 5–19 мес. У всех больных отмечается ремиссия заболевания.

Объем хирургии при молатеральной опухоли Вильмса предполагает выполнение только радикального хирургического вмешательства. В этой связи нефрэктомия выполняется моноблочно с паранефральной клетчаткой, резекцией мочеточника как можно ближе к мочево-му пузырю, лимфаденэктомией [12]. В работе мы получили отрицательную прогностическую значимость при поражении лимфатических узлов. Общая 2-летняя выживаемость больных молатеральной нефробластомой с метастатическим поражением лимфатических узлов (9 пациен-

тов) составила 76,2% без выхода на плато и со значительной тенденцией к снижению кривой выживаемости. В этой связи исследование регионарных лимфатических узлов представляется важным.

В наш анализ было включено 134 пациента с молатеральной опухолью Вильмса. Наиболее часто выполнялась нефрэктомия с биопсией лимфатических узлов (57/134; 42,5%). Разрыв капсулы опухоли рассматривался как неблагоприятный прогностический фактор. В нашей работе ни разу не произошло ятрогенного повреждения капсулы опухоли. Средняя кровопотеря составила 105 (от 10 до 600) мл. Среднее время операции — 145 (от 50 до 305) мин. Данные показатели можно охарактеризовать как приемлемые. Среди всех послеоперационных осложнений (12/134; 8,9%) у пациентов превалировала тонкокишечная непроходимость (5/12 больных), которая потребовала повторного хирургического вмешательства с целью ее разрешения. Еще у 3/12 (25%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая проведения гемодиализа.

В результате стандартизации хирургии и лечебной стратегии (протокол Международного общества педиатров-онкологов SIOP, 2001) нам удалось воспроизвести показатели выживаемости, которые приводит SIOP. При анализе 2-летней выживаемости по стадиям были получены следующие данные: I — 100%, II — 92%, III — 88%, IV — 48%. Из-за небольшого числа наблюдений сложно привести данные выживаемости согласно группам риска. Но если сравнивать наши показатели с данными, приводимыми SIOP, то порядок цифр сопоставим. Выживаемость больных (по данным SIOP) в группе среднего риска составляет 98,4% при I стадии, 97% — при II, 92% — при III, 77% — при IV; в группе высокого риска — 82; 72; 64 и 33%, соответственно.

Собственный опыт был проанализирован при выполнении резекции почки при молатеральной нефробластоме. Всего произведено 46 резекций. Локальный рецидив заболевания развился у 10,9% пациентов, то есть были продемонстрированы неудовлетворительные результаты (завышение показаний для этого метода). С 2007 г. наши специалисты, придерживаясь строгих рекомендаций SIOP, уже не имеют ни одного пациента, соответствующего этим критериям.

В нашей клинике из 46 пациентов, наблюдавшихся в связи с опухолевым тромбозом при нефробластоме, более чем за 30-летний период (январь 1980 – ноябрь-декабрь 2011) прооперировано 24 ребенка в объеме нефрэктомии и тромбэктомии. У 6 пациентов была заинтересована правая почечная вена, у 5 — левая, субпеченочный сегмент нижней полой вены был вовлечен в 8 наблюдениях, ретропеченочный — в 5. Все пациенты были оперированы лапаротомным доступом. Интраоперационные осложнения составили 45,8% **де-юре** (11/24). Наиболее распространенным осложнением была гипотензия, обусловленная кровотечением и/или снижением венозного возврата крови на этапе наложения зажимов на вены. Самым серьезным осложнением было интраоперационное кровотечение. У одного пациента использовалась система Cell Saver. Кровопотеря составила от 100 до 3500 мл, или 5,3–108,7 мл/кг (медиана 26,5 мл/кг). Наиболее превалировала умеренная кровопотеря — 50,0%. В 16,7% слу-

чаев наблюдалась значительная кровопотеря. Умер один пациент в раннем послеоперационном периоде. Анализ летального исхода выявил недостаточный уровень предоперационного обследования и завышение показаний для экстренного хирургического вмешательства. У пациента не был диагностирован опухолевый тромб до операции, так как по техническим причинам не проводились компьютерная томография и ангиография, не была компенсирована до операции гипопроотеинемия. В этой связи сделан вывод, что пациент с опухолью почки даже перед экстренным вмешательством должен быть максимально обследован. Необходима уточненная диагностика ангиоархитектоники почки, а при наличии тромба определен его характер (флотирующий, адгезивный) и протяженность. Особое внимание должно быть уделено оценке системы гемокоагуляции. Во время операционного вмешательства операция должна начинаться не только с ревизии относительно опухолевой распространенности (поражение печени, брюшины, лимфатического коллектора), но и на предмет возможной сосудистой инвазии.

Не удовлетворяет нас и объем интраоперационной кровопотери. По-видимому, следует чаще рассматривать возможность использования вспомогательного кровообращения при большой протяженности тромба. Как показал анализ, сам факт наличия тромба не влияет на выживаемость. Прогностически значимыми явились стадия и морфология опухоли. Общая выживаемость оказалась лучше при III стадии заболевания, чем при IV. Отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости у пациентов с флотирующими тромбами, неклассифицируемым гистологическим вариантом и у получавших предоперационную полихимиотерапию. Не выявлено зависимости выживаемости от уровня протяженности тромба.

Лечебная стратегия при опухоли Вильмса с опухолевым тромбозом аналогична таковой у пациентов с III и IV стадиями заболевания в соответствии с протоколом SIOP-2001/4: химиотерапия + операция + химиотерапия с лучевой терапией. В группе пациентов с тромбозом через 2 года достигается плато на кривой выживаемости 62,8%.

Лечение детей с билатеральной нефробластомой предполагает комплексный подход, включающий хирургические этапы, пред- и послеоперационную химиотерапию, лучевое лечение. За период с 1980 по 2011 г. в хирургическом отделении опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ находилось на обследовании и лечении 75 детей, у которых была диагностирована билатеральная нефробластома. У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. Прооперирован 71 ребенок. После проведения химиотерапии наиболее часто выполнялись резекция на первом этапе и нефрэктомия на втором этапе (36/71; 50,7%).

В ряде случаев при наличии соответствующих показаний больным может быть выполнена одномоментная операция. Логика одномоментной резекции, на наш взгляд, достаточно хорошая, так как если (в случае двухэтапного вмешательства) после первого этапа операции возникнет хирургическое осложнение, то его коррекция отсрочит не только второй этап вмешательства, но химиотерапию. Если хирургическое осложнение (мочевой свищ) разовьется после одномоментной операции, то оно способно отсрочить только химиотерапию. Безусловно, планирование одномоментно-

го (одноэтапного) вмешательства связано с опаской развития острой почечной недостаточности. Пока показания для одномоментных операций вырабатываются, зачастую подход носит субъективный оттенок и определяется опытом и предпочтением хирурга [13].

В группе двухэтапных вмешательств среднее время одного этапа операции составляло 155 (85–230) мин, средняя кровопотеря — 140 (20–260) мл. Осложнения после проведения оперативного этапа лечения у больных билатеральной нефробластомой выявлены у 12 пациентов (22,2%), наиболее частые — нарушение почечной функции (у 5).

В один этап было прооперировано 17/71 (23,9%) пациентов. Наиболее часто выполнялись одномоментные резекции — 6 (35,4%). Среднее время операции составило 260 (200–400) мин, средняя кровопотеря — 280 (180–600) мл.

У 2 пациентов, которым проведено оперативное лечение в один этап, после окончания специального лечения зарегистрирован ранний рецидив заболевания (у одного в ложе удаленной почки, у другого в зоне резекции). Один пациент впоследствии умер от прогрессирования заболевания. Всем больным после одномоментных операций послеоперационная химиотерапия начата на 7–8-е сут.

Показания для одномоментных вмешательств можно сформулировать следующим образом:

- небольшие размеры опухоли (не более 5 см) в почке, при отсутствии связи с сосудистой ножкой и лоханкой;
- преимущественно экзофитный рост опухоли;
- наличие нескольких опухолевых узлов размерами не более 2 см в диаметре, располагающихся под капсулой органа;
- отсутствие функции одной из почек («немая» почка);
- хирургическое вмешательство любого объема на одной почке и биопсия контрлатерального органа.

Общая двухлетняя выживаемость больных билатеральной нефробластомой составила 86,5%, двухлетняя безрецидивная выживаемость — 83,6%. Намечена тенденция к снижению. После 3-летнего периода наблюдения отмечено достоверное улучшение выживаемости в группе одномоментных операций ( $p = 0,001$ ). Безрецидивная выживаемость в двух группах не отличается.

Перспективным направлением является трансплантация почки при местно распространенной билатеральной опухоли Вильмса. В Российской Федерации имеются единичные наблюдения подобной патологии. Мы наблюдаем одного пациента в течение 2,2 лет после билатеральной нефрэктомии, которому планируется трансплантация почки.

Показания к трансплантации почки при двусторонней опухоли Вильмса у детей следующие:

- 1) тотальное поражение обеих почек при невозможности радикальной операции;
- 2) синдром Дениса–Драша (прогрессирующий или декомпенсированный нефротический синдром);
- 3) развитие острой почечной недостаточности (некупируемой):
  - в контрлатеральной почке после 1-го этапа хирургического лечения;
  - лучевой нефрит.

С 1980 по 2011 г. операции проведены 121 ребенку со злокачественными опухолями печени. В структуре забо-

леваемости преобладала гепатобластома (у 91; 75,2%), далее по встречаемости гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (у 22; 18,18%), реже эмбриональная саркома печени (у 5; 4,13%). Больные другими злокачественными новообразованиями были представлены единичными наблюдениями. Большинству пациентов перед операцией назначалась химиотерапия (79; 65,3%). Чаще всего проводилось 4 курса предоперационной химиотерапии (46/79; 58,2%). У пациентов с гепатобластомой преобладали большие по размеру опухоли. PRETEX-3 был у 65 из 91 пациентов (71,4%). По поводу злокачественных опухолей печени выполнялись разные по объему хирургические вмешательства: чаще других гемигепатэктомия в анатомическом варианте; расширенные резекции (у 14). Также была проведена биопсия региональных лимфатических узлов у пациентов с гепатобластомой. Поражение региональных лимфатических узлов обнаружено только у одного пациента с PRETEX-4, а изолированных локальных рецидивов в зоне возможного регионарного метастазирования мы не наблюдали.

При ГЦР выполнялась региональная лимфодиссекция в обязательном порядке всем больным, больше как акт отчаяния, учитывая низкую выживаемость таких больных. Послеоперационная летальность составила 2,5%. Умерло 3 пациента в раннем послеоперационном периоде. Один пациент умер от печеночной недостаточности, и двое больных погибли в результате кровотечения. В этих двух случаях обнаружены дефекты планирования операции и технические ошибки во время ее выполнения. Хирургические осложнения развились только у больных с гепатобластомой (у 14; 12,1%). Если пересчитать частоту осложнений на группу прооперированных больных гепатобластомой, то процент осложнений составит 15,4%. Наиболее частыми осложнениями были кровотечение и желчеистечение. Трое пациентов с желчеистечением были оперированы повторно: им формировались соустья между желчным свищом и Ру-петлей. Общая выживаемость у пациентов с ГЦР была достоверно хуже, чем у пациентов с гепатобластомой (35%;  $p = 0,00973$ ).

Нами определены статистически значимые отличия в выживаемости в зависимости от стадии по PRETEXT. Так, общая пятилетняя выживаемость при II стадии гепатобластомы составляет 96%; при III — 63%; при IV — 50%. Удовлетворительные результаты выживаемости при гепатобластоме были достигнуты благодаря переходу на программу лечения «SIOPEL-3 высокий риск». С 2010 г. мы перешли на риск-стратифицированную терапию согласно критериям COG, а с июня 2012 г. взяли за основу подходы SIOPEL в отношении монотерапии цисплатином для пациентов группы низкого риска и интенсифицированные режимы для больных высокого риска. Такой дифференцированный подход должен уменьшить токсическое воздействие на организм в группе низкого риска и повысить результаты выживаемости в группе высокого риска [14].

У 5–10% пациентов с гепатобластомой есть необходимость выполнения трансплантации печени. На современном этапе достигнуты хорошие показатели выживаемости после трансплантации печени у детей с гепатобластомой, и они не отличаются от результатов резекции в прогностически благоприятных группах [2, 3]. Для оптимизации оказания помощи таким пациентам в октябре 2010 г. был

утвержден совместный протокол между НИИ ДОГ и отделением трансплантации печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского. Анализ результатов трансплантации при злокачественных опухолях в РНЦХ показал удручающее состояние проблемы. Произведено 8 родственных трансплантаций фрагмента печени (у 5 пациентов с гепатобластомой и 3 с ГЦР). Все пациенты с ГЦР умерли от прогрессирования заболевания в течение первого года. Из 5 пациентов с гепатобластомой в течение первого года погибло 2 и еще через год 1 пациент. Таким образом, в настоящее время наблюдаются только 2 пациента после трансплантации со сроками наблюдения 4 и 1,5 года. Основная причина неудовлетворительных результатов — позднее направление пациентов на трансплантацию. Больные получили 8–10 курсов бессистемной химиотерапии перед операцией. Цель нашей кооперации — улучшить результаты лечения детей с распространенными злокачественными опухолями.

В НИИ ДОГ наблюдалось 294 девочки с герминогенными опухолями яичников. Значительно преобладали злокачественные опухоли (250/294; 85%). Доброкачественные опухоли были у 44/294 (15%) пациентов. Только 41 больная поступила с первичной опухолью. В этой группе детей все этапы лечения были проведены в НИИ ДОГ. При планировании хирургии и при выборе доступа нужно понимать, что герминогенные опухоли яичников имеют чаще всего большие размеры и кистозную структуру. Практически у всех больных размеры опухоли яичников значительно превышали 10 см в диаметре. Как правило, больших размеров достигали опухоли, содержащие тератоидный компонент: незрелые тератомы и смешанные герминогенные опухоли ( $19,20 \pm 1,31$  см). Наличие кистозного компонента — фактор риска самопроизвольного или ятрогенного разрыва опухоли во время операции.

В структуре хирургических вмешательств при злокачественных герминогенных опухолях яичников доля экстренных хирургических операций оказалась большой — у 84 (33,6%) из 250. Показаниями к экстренной операции являлись подозрения на разрыв опухоли или перекут ножки опухоли.

При изучении протоколов операций установлено, что разрыв капсулы опухоли регистрировался не только при экстренных операциях, но и при плановых оперативных вмешательствах. Разрыв капсулы опухоли установлен во время плановых операций ( $n = 166$ ) в 19/166 (11,4%) случаях.

Профилактикой разрыва опухоли является своевременная диагностика и адекватное хирургическое вмешательство. Кроме того, у многих пациентов, которые были оперированы в плановом порядке до обращения в НИИ ДОГ в других лечебных учреждениях, было значительное превышение необходимого объема хирургического вмешательства. Анализ случаев оперативного вмешательства показал, что только у 137/209 (65,6%) детей операция выполнена в объеме, рекомендуемом при лечении опухолей яичников у детей.

Отдаленные результаты лечения первичных пациентов ( $n = 41$ ) можно считать хорошими с учетом того, что в группе преобладали больные с III стадией болезни. Анализ показал, что для герминогенных опухолей яичников 5-летний рубеж в плане оценки эффективности лечения недостато-

чен. В этой группе через пять лет живы были все пациенты, рецидивы заболевания реализовались у трех больных на 6, 7 и 8-м годах после окончания лечения; 10-летний показатель выживаемости составил 92%.

В группе пациентов с внегонадными герминогенными опухолями преобладали пациенты с локализацией новообразований в крестцово-копчиковой области (21/28; 75%). Большинство пациентов были с III стадией процесса (13/28; 46,4%), высокой группы риска (21/28; 75%). Опухоли смешанного строения составили 14/28 (50%). Особенностью служило то, что многие пациенты получили первичную химиотерапию по месту жительства (11/28; 39,3%). Причем у 5/28 (17,9%) пациентов не были соблюдены дозировки и сроки введения препаратов. Кроме того, половина больных ( $n = 14$ ) была оперирована до поступления в наше отделение, и большинство из них (11/14; 78,6%) — нерадикально. Специалистам нашего отделения удалось почти всем этим больным выполнить радикальные операции и соблюсти дальнейшую программу лечения. Заметим, что принципиально важно выполнять оперативное вмешательство при нормализации уровня альфа-фетопротеина. У всех пациентов в группе оперативное вмешательство было выполнено при нормальном уровне онкомаркеров. В целом в группе мы добились хороших результатов общей и безрецидивной выживаемости ( $94,1 \pm 5,7\%$ ). Общая выживаемость для больных с герминогенными опухолями крестцово-копчиковой локализации составила 100%.

Правильная реализация заднего дугообразного трансакрального хирургического доступа, более высокое его выполнение (на уровне S3) и хороший уход позволили избежать нагноения послеоперационной раны у пациентов с крестцово-копчиковыми опухолями. Считаем, что процент непроизвольной дефекации и дизурических нарушений после операции был невысок (3,6 и 7,1%, соответственно). Мы связываем это с прецизионной техникой оперирования, использованием увеличительных луп, что позволяет экономно резецировать сфинктерный аппарат прямой кишки.

На всю группу пациентов был только один летальный исход у пациента с герминогенной опухолью сердца смешанного строения. После 4 курсов полихимиотерапии пациент был оперирован в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева в условиях искусственного кровообращения. Произведена резекция правого предсердия, межпредсердной перегородки и крыши левого предсердия с пластикой ксеноперикардом. Смерть больного произошла на 8-е сут после операции вследствие инфаркта миокарда в бассейне левой желудочной артерии.

В течение первых 4 мес у трех пациентов с герминогенными опухолями развился рецидив болезни. Пациенты в настоящее время получают терапию по противорецидивной программе.

Залог успеха лечения детей с герминогенными опухолями — в строгом соблюдении протокола лечения: дозировок и сроков введения химиопрепаратов, своевременности сроков и объема хирургии [15].

Эндохирургия — сравнительно молодое направление в онкопедиатрии [4, 5]. В нашем Институте видеохирургия стартовала в 2007 г., и сегодня 1/3 всего объема хирургических вмешательств выполняется эндохирурги-

чески. Преимущества этого метода (малая инвазивность и косметический эффект, ранняя реабилитация пациента после операции) могут быть реализованы только в случае правильного определения показаний для этого метода. Но при достаточно редком развитии солидных опухолей у детей и отсутствии централизации пациентов в специализированных центрах, проведение проспективных исследований по оценке эффективности малоинвазивной хирургии затруднено.

Важно, чтобы применительно к солидным опухолям у детей хирурги не ограничивались демонстрацией возможностей самого метода и своих способностей, а сконцентрировались на определении показаний к его использованию с целью уменьшения осложнений хирургии и улучшения качества жизни.

В НИИ ДОГ за 5 лет проведено 343 эндохирургических вмешательства: лапароскопические и торакокопические операции выполнены приблизительно в равной пропорции — 183 (53,4%) и 160 (46,6%), соответственно. Эндохирургические биопсии выполнены у 133 пациентов (38,8%), лечебные операции — у 210 (61,2%). На всю группу эндохирургических вмешательств среднее время операций составило 100,9 (20–480) мин, средняя кровопотеря — 51,3 (0–4200) мл.

Переход к открытому вмешательству был произведен в 8/343 случаях (2,3%). Основной причиной стали интраоперационные кровотечения (у 5), в 3 случаях конверсия была обусловлена техническими трудностями из-за больших размеров опухоли.

Говорить о выживаемости всей группы пациентов, оперированных в эндохирургическом варианте, не корректно, так как группа разнородна по нозологическим формам. В рамках каждой нозологии также сложно представить анализ — группы пациентов небольшие, разнородные по стадиям, поэтому сделать вывод о влиянии самого метода на выживаемость пациентов на данном материале невозможно. В то же время при некоторых нозологиях (гепатобластома, опухоли средостения) отмечается 100% общая выживаемость. При нефробластоме за год общая выживаемость составила 98%, а при забрюшинных внеорганных опухолях — 88% (прогрессирование и смерть пациента со злокачественной шванномой).

С учетом низкого процента послеоперационных осложнений (6,7%; 23/343) и хороших отдаленных результатов мы сделали вывод о том, что эндохирургия может быть применима по соответствующим показаниям в детской онкохирургии, и сформулировали при этом показания для эндохирургии для разных нозологических единиц.

Перспективой для определения целесообразности эндохирургии в онкопедиатрии является объединение опыта разных клиник. Анализ накопленного опыта предоставит ответ на многие вопросы, а разработка однопортовых роботизированных систем в скором времени нивелирует ряд недостатков этого метода.

Все хирургические осложнения в детской торакоабдоминальной онкохирургии можно разделить на четыре вида:

- 1) осложненное течение заболевания;
- 2) осложнения во время химиотерапии;
- 3) интраоперационные осложнения;
- 4) ранние послеоперационные осложнения.

Достаточно сложно анализировать послеоперационные хирургические осложнения и тем более сравнивать данные с показателями других лечебных учреждений, поскольку каждый хирург, каждая клиника имеют свое представление, что следует понимать под хирургическим осложнением.

Согласно современному представлению, под **хирургическими осложнениями** понимают любое отклонение от нормального послеоперационного течения (включая асимптомные события): аритмию, кровотечение.

Для унификации подходов в определении хирургических осложнений D. Dindo и соавт. (2004) предложили классификацию хирургических осложнений. В основу классификации положена оценка характера терапии осложнений. Наша клиника планирует в скором времени перейти на эту классификацию.

Большинство послеоперационных осложнений связаны с дефектами хирургии: нарушением технологии операции и неправильным планированием вмешательства. При осуществлении хирургической коррекции осложнений следует широко использовать современные интервенционные технологии. Кроме того, необходимо сконцентрироваться на выполнении операций по поводу ряда осложнений (лимфо-, желчеистечение) как можно в более ранние сроки

в связи с тем, что коррекцию потерь (липопротеинов и электролитов) у ребенка осуществлять чрезвычайно сложно.

Показатели послеоперационных осложнений в нашей работе при сравнении с данными литературы можно охарактеризовать как удовлетворительные: нейробластома (низкий и средний риск) — 22,8%; монолатеральная опухоль Вильмса — 8,9%; билатеральная нефробластома (операции в один и два этапа) — 25,4%, опухоли печени — 12,1%, эндохирургия — 6,7%.

Переход на современную классификацию (D. Dindo и соавт., 2004) предоставит более реалистичную картину об уровне послеоперационных хирургических осложнений в нашей клинике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое вмешательство является часто одним из этапов лечения ребенка, поэтому время выполнения операции строго согласуется со сроками проведения химиолучевой терапии.

Реализации современных хирургических технологий в полостной онкохирургии способствует более тесная кооперация хирургов-онкологов, детских хирургов и трансплантологов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология. М.: Медицина. 2002. С. 608.
2. Von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg.* 2006; 15: 17–24.
3. Otte J. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat Reviews.* 2010; 36: 360–371.
4. Ilari M., Torino G., Mastroianni L. et al. Thoracoscopic total resection of neurogenic tumors in children: review of 45 cases. *Pediatric Blood and Cancer (materials of SIOP in Boston, October 21–24).* 2010; 55 (Issue 5): 992.
5. Kim D., Taehoon K., MinJung C. et al. Laparoscopic surgery experience for pediatric malignant solid tumors: a case series. *Pediatric Blood and Cancer (materials of SIOP in Boston, October 21–24).* 2010; 55 (Issue 5): 992.
6. Рябов А.Б. Срединная лапаротомия — основной доступ при опухолях брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза у детей. *Детская онкология.* 2011; 1: 37–39.
7. Рябов А.В., Волобуев А.В., Казанцев А.П. и др. Выбор хирургического доступа при опухолях верхней грудной апертуры. *Детская онкология.* 2011; 2: 3–8.
8. Рябов А.Б., Лебедев В.И., Волобуев А.В. и др. Сочетание открытой и видеохирургии при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 3: 37–41.
9. Рябов А.Б. Методика хирургического вмешательства при местнораспространенной нейробластоме забрюшинного пространства. *Детская онкология.* 2010; 1–2: 17–20.
10. De Bernardi B., Balwierz W., Bejent J. et al. Epidural compression in neuroblastoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett.* 2005; 228: 283–299.
11. Katzenstein H.M., Kent P.M., London W.B., Cohn S.L. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1047–1055.
12. Schamberger R.C., Guthrie K.A., Ritchey M.L. et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann of Surg.* 1999; 229: 292–297.
13. Fuchs J., Szavay P., Seitz G. et al. Nephron sparing surgery for synchronous bilateral nephroblastoma involving the renal hilus. *Pediatr Urol.* 2011; 186: 1430–1436.
14. Schnater J.M., Aronson D.C., Plaschkes J. et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). *Cancer.* 2002; 94 (4): 1111.
15. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1943–1950.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Поляков Владимир Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** (499) 324-44-88, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

**Рябов Андрей Борисович**, доктор медицинских наук, руководитель хирургического отдела опухолей торакоабдоминальной локализации МНИОИ им. П.А. Герцена

**Адрес:** 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 2; **тел.:** (903) 580-51-83; **e-mail:** ryabovdoc@mail.ru

Т.В. Горбунова<sup>1</sup>, И.В. Березовская<sup>2</sup>, Т.В. Постникова<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Всероссийский научный центр биологически активных веществ, Старая Купавна, Московская область, Российская Федерация

# Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы актиномицинов при лечении солидных опухолей у детей

**Актуальность.** Токсические реакции на актиномицин обнаруживаются нередко и могут быть тяжелыми. Однако побочные эффекты обычно обратимы после прекращения лечения. **Целью** нашего исследования стало сравнение клинической токсичности препаратов Космеген (производство Merck Sharp & Dohme, Великобритания) и Акномид Д (ООО «АдиКом», Россия), применяемых в различных режимах химиотерапии у детей с солидными опухолями. **Материалы и методы.** В исследование включено 38 пациентов, в возрасте от 5 мес до 16 лет, находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии с 2011 по 2013 г. и получавших лечение с включением в схемы химиотерапии апробируемых препаратов. Оценка токсичности проводилась по Модифицированной международной шкале SIOP острых и подострых токсических реакций. **Результаты.** В основном у пациентов обеих групп преобладала миелотоксичность, причем 3–4-я степень заболевания регистрировалась во время проведения первого курса химиотерапии с одинаковой частотой. Гепатотоксичность регистрировалась чаще в группе пациентов, которым вводился Космеген, при этом не зарегистрировано ни одного случая серьезного повреждения печени (4-й степени). В основном наблюдалось повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 10 норм у пациентов обеих групп. Эметический синдром развивался с одинаковой частотой у пациентов в обеих группах. Выраженность эметического синдрома также не различалась. **Заключение.** Отечественный препарат Акномид-Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами и может быть рекомендован для использования на территории Российской Федерации.

**Ключевые слова:** противоопухолевые препараты из группы актиномицинов, токсичность, дети.

Дактиномицин (актиномицин Д) — противоопухолевый антибиотик, который широко используется в лечении у детей и взрослых пациентов. Впервые дактиномицин был выделен в 1940 г. S. Waksman и H. Woodruff как продукт жизнедеятельности *Streptomyces parvullus*. Противоопухолевая активность его, обусловленная способностью связываться с ДНК (встраиваясь между парами оснований) и ингибировать ДНК-зависимый синтез РНК, была продемон-

стрирована на экспериментальных животных с различными типами имплантированных опухолей. В клиническую практику препарат вошел с 1954 г. [1]. В США одобрен Федерацией пищевых продуктов и медикаментов 10 декабря 1964 г. и выпущен Merck Sharp и Dohme под торговой маркой Космеген (Cosmegen) [2, 3].

Высокая эффективность препарата, особенно в сочетании с винкристином и циклофосфамидом, а также при аль-

I.V. Berezovskaya<sup>1</sup>, T.V. Gorbunova<sup>2</sup>, T.V. Postnikova<sup>1</sup><sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Russian Scientific Center of biologically active substances of the Russian Ministry, Staraya Kupavna, Russian Federation

## Comparative Characteristics of Toxicity Kosmegena and Aknomida-D in the Treatment of Solid Tumors in Children

**Introduction.** Toxic reactions to actinomycin D found not uncommon and can be often. However, side effects are usually reversible upon discontinuation of treatment. The aim of our study was to compare the clinical toxicity Kosmegen (production Merck Sharp & Dohme, UK) and the drug Aknomid D (LLC «AdiK», Russia), used in various modes of chemotherapy in children with solid tumors.

**Materials and Methods.** The study included 38 patients, from 5 months to 16 years under observation and treated with the inclusion of drug regimens Aknomid-D and Kosmegen in the Institute of Children Oncology from 2011 to 2013. Toxicity assessment was carried out on the international scale of the Modified SIOP acute and subacute toxicity. **Results.** In general, patients in both groups dominated myelotoxicity, wherein the 3–4 degree myelotoxicity was recorded during the first course of chemotherapy with the same frequency. Hepatotoxicity was detected more frequently in the group of patients who were given the Kosmegen, but in this group are no reported cases of serious liver injury (grade 4). There was an increase of transaminases (ALT, AST) up to 10 standards in patients in both groups. Emetic syndrome developed with the same frequency in both groups of patients. Intensity emetic syndrome did not differ.

**Conclusion.** Domestic drug Aknomid-D in the study showed good tolerance by patients and can be recommended for use in the Russian Federation.

**Keywords:** Kosmegen, Aknomid D, toxicity, children.

тернировании с ифосфамидом, эпопозидом, топотеканом, доксорубицином, не вызывает сомнений и используется при опухоли Вильмса, саркомах мягких тканей, костей и т.д.

Несмотря на длительную историю использования дактиномицина в детской онкологии, до сих пор его фармакокинетика полностью не изучена. Неясными остаются вопросы распределения препарата в тканях, связанные со способом его введения и дозой. Дозировка дактиномицина зависит от возраста ребенка. Детям до 12 мес или с весом менее 10 кг назначается 25 мг/кг, от 1 года до 3 лет — 50 мг/кг, старше 3 лет — 1,5 мг/м<sup>2</sup> [1]. Метаболизируется препарат в основном печенью, 50% выводится с желчью и 10% с мочой. Это обстоятельство особенно важно при опухоли Вильмса, которой чаще страдают дети раннего возраста.

Токсические реакции на дактиномицин обнаруживаются нередко и могут быть тяжелыми. Исключая тошноту и рвоту, они обычно наблюдаются на 2–4-й день после окончания курса терапии. Имеются сообщения о случаях смерти. Однако побочные эффекты обычно обратимы после прекращения лечения. Они включают следующие расстройства:

- общие (недомогание, слабость, повышенная утомляемость, вялость, заторможенность, лихорадка, мышечные боли, гипокальциемия);
- гематологические (анемия вплоть до развития апластической, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения);
- желудочно-кишечные (анорексия, тошнота, рвота, хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, боли в животе, диарея, желудочно-кишечные язвы, проктит, токсическое поражение печени, гепатомегалия, гепатит, печеночная недостаточность, включая асцит);
- дерматологические (алопеция, кожная сыпь, акне, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, ранее подвергавшихся облучению, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема) [2, 3].

В исследовании D. Green и соавт. [4] выявлена зависимость гепатотоксичности от однократно вводимой дозы дактиномицина, при этом при введении 0,060 мг/кг гепатотоксичность регистрировалась в 14,3% случаев по сравнению с группой пациентов, которым вводилась доза 0,015 мг/кг — 2,8% ( $p = 0,025$ ). Среди пациентов младше 3 лет риск печеночной токсичности составляет 15%, что достоверно выше, чем у детей старшего возраста — 4%. В литературе описаны случаи веноокклюзионной болезни, вызванной введением дактиномицина [5, 6], диспноэ [7], кожной токсичности [8].

В исследовании G. Veal и соавт. установлено, что пиковая концентрация дактиномицина наблюдалась через

15 мин после введения, период полувыведения препарата составил 6 ч. Среди побочных эффектов часто возникает тромбоцитопения 4-й степени, развивается фебрильная нейтропения 3-й степени согласно критериям общей токсичности [9]. Причем миелотоксичность в большей степени выражена у детей первого года жизни [10].

На развитие токсических эффектов дактиномицина оказывает влияние комбинация с другими препаратами. Так, при комбинации с ифосфамидом отмечена тенденция к снижению концентрации дактиномицина.

Планируется продолжить изучение влияния фармакокинетики на развитие токсических эффектов в исследовании [11].

На территории Российской Федерации 1 апреля 2013 г. прошел регистрацию лекарственный препарат Акномид Д (ООО «Адиком», Россия), содержащий в качестве активной субстанции дактиномицин.

На базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ» (ОАО «ВНЦ БАВ») было проведено изучение общетоксического действия отечественного препарата Акномид Д и препарата сравнения Космеген. В ходе исследования было установлено отсутствие значимых различий LD16, LD50 и LD84, хотя эти значения были несколько выше (т.е. токсичность была несколько ниже) у Акномида Д. Результаты исследования представлены в (табл. 1).

По величине средней смертельной дозы препараты отнесены к I классу токсичности (чрезвычайно токсичным веществам) в соответствии с классификацией И.В. Березовской (2003). В субхроническом эксперименте оба препарата вызывали токсическое действие в пределах известных побочных эффектов дактиномицина. Наблюдали сходные изменения в клеточном составе периферической крови (эритроцитопения, тромбоцитопения, лейкоцитопения, лимфоцитопения), нефротоксическое и кардиотоксическое действие, но воздействие на выделительную и сердечно-сосудистую систему было в большей мере выражено под влиянием препарата сравнения. По результатам гистологических исследований морфологические проявления интоксикации идентичны в обеих группах, но под влиянием препарата сравнения изменения в миокарде, печени, почках, лимфатических узлах, тимусе выражены не только значительно, но и у большего числа животных. Таким образом, экспериментально подтверждена идентичность действия обоих противоопухолевых препаратов в пределах известных побочных эффектов.

**Цель исследования** — сравнить клиническую токсичность препаратов из группы актиномицинов российского

**Таблица 1.** Результаты исследования общетоксического действия сравниваемых препаратов

Препарат	Путь введения	Дозы, мг/кг	Число погибших животных в группе	LD16	LD50	LD84
Акномид Д	в/в	0,25	0/6	0,498	0,625 (0,546–0,716)	0,752
		0,5	1/6			
		0,625	3/6			
		0,75	6/6			
Космеген	в/в	0,25	0/6	0,427	0,597 (0,493–0,723)	0,767
		0,5	2/6			
		0,625	3/6			
		0,75	5/6			

Примечание. LD — показатель летальности, в/в — внутривенный.

и зарубежного производства, применяемых в различных режимах полихимиотерапии у детей с солидными опухолями.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 38 пациентов в возрасте от 5 мес до 16 лет, находившихся под наблюдением в НИИ ДОГ с 2011 по 2013 г. и получавших лечение с включением в схемы химиотерапии противоопухолевых препаратов из группы актиномицинов российского и зарубежного производства. Средний возраст детей, получивших Акномид Д (1-я группа), составил 3,4 года, Космеген (группа сравнения) — 4,8 лет. В каждой группе дети получили от 1 до 8 курсов химиотерапии, среднее число курсов составило 3,58 и 2,7, соответственно.

Как показано в табл. 2, преобладали пациенты с нефробластомой и рабдомиосаркомой.

Проведено 120 курсов полихимиотерапии, которые включали дактиномицин в комбинации с различными препаратами:

- дактиномицин + винкристин;
- дактиномицин + винкристин + циклофосфан (VAC);
- дактиномицин + винкристин + доксорубин;
- дактиномицин + винбластин + циклофосфан;
- дактиномицин + винкристин + циклофосфан + цетуксимаб.

Режим дозирования апробируемых препаратов осуществлялся согласно протоколам лечения, утвержденным на ученых советах НИИ ДОГ, и не отличался от стандартных дозировок в соответствии с возрастом и массой тела, принятых в мировой практике.

У всех пациентов проводилась регистрация эпизодов эметического синдрома и изучение клинических и биохимических показателей крови. Оценка токсичности проводилась по Модифицированной международной шкале SIOP острых и подострых токсических реакций. Распределение пациентов в зависимости от вида и степени токсичности представлено в табл. 3.

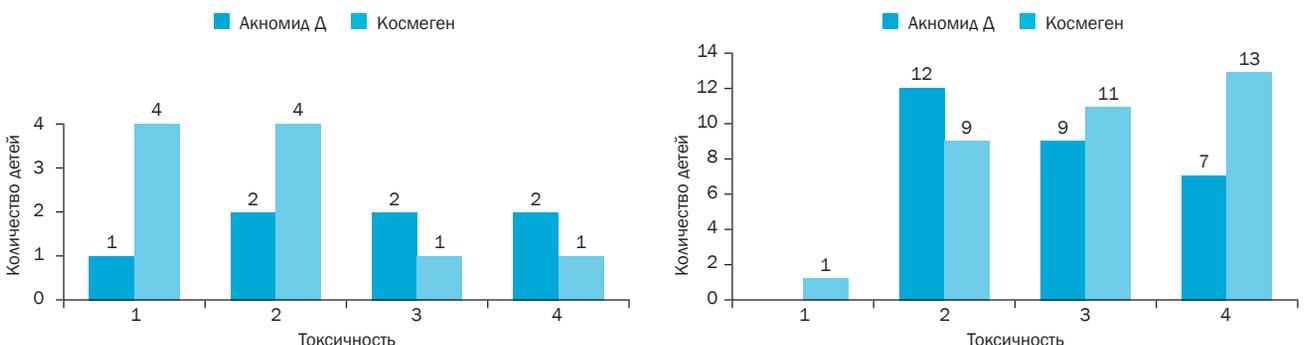
**Таблица 2.** Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза и введенного препарата

Опухоли, при которых вводился Космеген	Количество пациентов, абс.	%	Опухоли, при которых вводился Акномид Д	Количество пациентов, абс.	%
Нефробластома	9	47,3	Нефробластома	13	68,4
Рабдомиосаркома	8	42,1	Рабдомиосаркома	5	26,4
Плевропульмональная бластома легкого	1	5,1	Светлоклеточная саркома почки	1	5,1
Недифференцированный рак носоглотки	1	5,1	-		
Всего	19	100	Всего	19	100

**Таблица 3.** Распределение пациентов в зависимости от вида и степени токсичности

Вид токсичности	Степень	Акномид Д				Космеген			
		19 больных, 68 курсов				19 больных, 51 курс			
		1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Миелотоксичность		-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкопения		-	12	9	7	1	9	11	13
Тромбоцитопения		1	2	2	2	4	4	1	1
Гепатотоксичность АЛТ, АСТ		9	3	2	1	15	11	3	-
Эметический синдром		-	-	-	-	-	-	-	-
Тошнота		3	2	-	-	1	2	-	-
Рвота		3	3	-	-	4	6	1	-
Отсроченная рвота		-	-	-	-	1	-	-	-

Примечание. Здесь и на рис. 2: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.



**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от степени миелотоксичности

# Акномид Д®

## Новый Российский ДАКТИНОМИЦИН

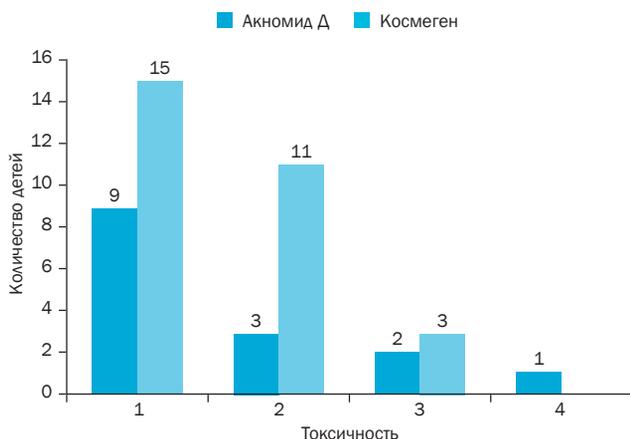
### Показания:

- Нефробластома (Опухоль Вильмса);
- Рабдомиосаркома;
- Саркома Юинга;
- Несеминозные злокачественные опухоли яичка;
- Трофобластические опухоли.

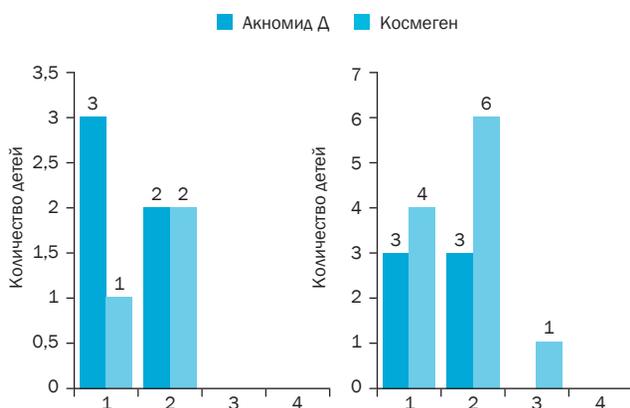
Сравнительные доклинические и клинические исследования выявили при идентичной эффективности достоверно более низкую токсичность Акномид Д® по сравнению с конкурентными аналогами, присутствующими на рынке.



[www.adikom.msk.ru](http://www.adikom.msk.ru)  
Тел.: +7 495 961 36 25



**Рис. 2.** Распределение пациентов в зависимости от степени гепатотоксичности



**Рис. 3.** Частота возникновения эметического синдрома на фоне введения противоопухолевых препаратов

Как видно из табл. 3, в основном у пациентов преобладала миелотоксичность.

В группе 1 преобладала 2–3-я степень миелотоксичности. Средний возраст пациентов ( $n = 10$ ) составил 4,3 года, из них на каждого пришлось по 1,6 эпизодов лейкопении 3–4-й степени. Тяжелая степень лейкопении наблюдалась несколько чаще у пациентов группы сравнения, где средний возраст составил 6,1 года. В этой группе на 11 пациентов пришлось по 2,2 случая лейкопении 3–4-й степени. Причем в обеих группах регистрировалась миелотоксичность 3–4-й степени во время проведения первого курса химиотерапии. Распределение пациентов в зависимости от степени миелотоксичности показано на рис. 1.

Гепатотоксичность регистрировалась чаще в группе сравнения, при этом не зарегистрировано ни одного случая серьезного повреждения печени (4-й степени). Наблюдалось повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 10 норм у пациентов обеих групп. Распределение пациентов в зависимости от степени гепатотоксичности показано на рис. 2. Эметический синдром развивался с одинаковой частотой у пациентов обеих групп, его выраженность также не различалась. В одном случае у пациента группы сравнения развилась отсроченная рвота. Частота возникновения эметического синдрома на фоне введения Актиномида Д и Космегена показана на рис. 3.

## ВЫВОДЫ

Отечественный препарат Акномид Д в исследовании показал хорошую переносимость пациентами и может быть рекомендован для использования на территории Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hong W., Bast R., Hait W. et al. *Cancer Medicine*. 2010. 651 p. URL: <http://bookfi.org/g/Waun%20Ki%20Hong>
- Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 223 с.
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2005. 47 с.
- Green D., Norkool P., Breslow N. et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J of Clin Oncol*. 1990; 8 (9): 1525–1530.
- Ortega J.A., Donaldson S.S., Ivy S.P. et al. Venocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Children's Cancer Group, the Pediatric Oncology Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center. *Cancer*. 1997; 79 (12): 2435–2439.
- Ludwig R., Weirich A., Abel U. et al. Hepatotoxicity in patients treated according to the nephroblastoma trial and study SIOP-9/GPOH. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33 (5): 462–469.
- Cappelli C., Formari C., De Ioris M.A. et al. An exceptional case of hypersensitivity to actinomycin D. Case report and review of literature. *Clin Ter*. 2001; 152 (5): 319–321.
- Coppes M.J., Jorgenson K., Ariette J.P. Cutaneous toxicity following the administration of dactinomycin. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29 (93): 226–227.
- Veal G., Cole M., Errington J. et al. Pharmacokinetics of Dactinomycin in a pediatric patient population: a United Kingdom Children's Cancer Study Group Study. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (16): 5893–5899.
- Morgan E., Baum E., Breslow N. et al. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J of Clin Oncol*. 1988; 6 (1): 51–55.
- Mondick J.T., Gibiansky L., Gastonguay M.R. et al. Population pharmacokinetic investigation of actinomycin-D in children and young adults. *J Clin Oncol*. 2008; 48 (1): 35–42.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Горбунова Татьяна Викторовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Детского хирургического отделения №1. РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

М.Ю. Рыков<sup>1</sup>, Е.В. Гьокова<sup>1</sup>, А.З. Дзампаев<sup>1</sup>, Н.А. Сусулёва<sup>1, 2</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

## Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии

**Актуальность.** Лечение всех онкологических заболеваний невозможно без венозного доступа. Каким он должен быть? Надежным, простым в использовании, устанавливаться один раз на весь период лечения и иметь минимальные риски установки и эксплуатации. **Цель.** Профилактика осложнений, связанных с внутривенным введением химиотерапевтических препаратов. **Материалы и методы.** За 2010–2013 гг. нами проанализировано лечение 228 детей с онкологическими заболеваниями (возраст от 3 мес до 17 лет): 110 из них за этот период было установлено 605 подключичных катетеров, 118 пациентам — 118 венозных портов. **Результаты.** Осложнения и технические трудности при установке подключичных катетеров развились у 98,3% пациентов, при установке венозных портов — у 23%. Эксплуатация подключичных катетеров сопровождалась осложнениями в 97,3% случаев, венозных портов — лишь в 11%. Использование подключичных катетеров нарушило протоколы противоопухолевого лечения у 45,9% пациентов, тогда как использование порт-систем — лишь у 1,7%. Каждому пациенту из группы, где использовались подключичные катетеры, катетеризация центральных вен за период лечения выполнялась от 4 до 19 раз (в среднем 6 раз). При этом допустимые сроки эксплуатации превышались всегда, кроме случаев самовольного удаления катетеров пациентами. Все пациенты неоднократно выписывались с установленными подключичными катетерами домой. **Заключение.** Очевидно, что всем перечисленным во введении условиям отвечают венозные порты. Использование подключичных катетеров практически в 50% случаев нарушает протоколы противоопухолевого лечения: следовательно, ухудшают прогноз, значительно увеличивая количество инвазивных вмешательств и общих анестезий.

**Ключевые слова:** детская онкология, имплантируемые венозные порты, катетерассоциированные инфекции кровотока, химиотерапия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние десятилетия отмечается выраженный успех в лечении онкологических заболеваний как у детей, так и у взрослых. Выживаемость свыше 5 лет при целом ряде нозологических форм достигает 80% и более. Это стало возможным в результате разработки эффективных программ комплексного лечения, в которых химиотерапии (ХТ) отводится ведущее место [1].

Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей началось в середине XX века. По мере разработки основных его принципов и их усовершенствования, перехода от моно- к полихимиотерапии в сочетании с хирургическим и лучевым лечением росла и выживаемость пациентов. Развитие диагностики, в том числе иммунологической и молекулярно-генетической, внедрение высокодозной ХТ, трансплантации гемопоэтических

M.Yu. Rykov<sup>1</sup>, E.V. Gyokova<sup>1</sup>, A.Z. Dzampaev, N.A. Susuleva<sup>1, 2</sup>, V.G. Polyakov<sup>1</sup>

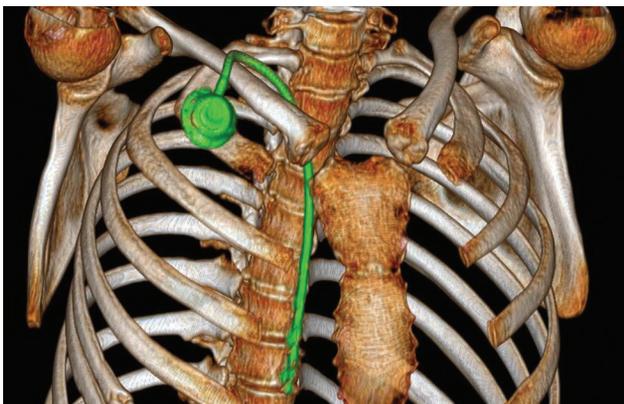
<sup>1</sup> Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Implantable Port-System — the Optimal Venous Access at Pediatric Oncology

**Introduction.** The treatment of any oncologic disease is impossible without a venous access. What kind of properties should it possess? It has to be safe, easy to use, implanted only once during the treatment course and have minimal risks associated with implantation and use. **Purpose.** Prevention of complications of intravenous chemotherapeutic agent administration. **Materials and Methods:** From 2010 to 2013 we were monitoring the treatment of 228 children (aged 3 months to 17 years) with oncologic diseases. 110 patients underwent 605 subclavian vein catheterization, 118 patients — 118 venous port implantation. **Results.** Complications and technical difficulties during catheter insertion were observed in 98,3% of cases, during venous port implantation — in 23% of cases. Complications of subclavian catheter and venous port use were observed in 97,3% and in only 11% of cases, respectively. Subclavian catheters compromised cancer treatment in 45,9% of patients, implantable venous ports — in 1,7% of patients. Each patient with a subclavian catheter underwent central venous catheterization 4 to 19 times (mean 6 times) during treatment. Catheter dwell time exceeded the recommended limit in all patients except for cases of catheter removal by patients. On multiple occasions all patients were discharged with a subclavian catheter in place. **Conclusion.** Venous ports obviously match the criteria mentioned in the introduction. Subclavian catheter use resulted in cancer treatment protocol deviation in almost 50% of cases, thus leading to a poorer prognosis and significantly increasing the number of invasive procedures and instances where general anesthesia was needed.

**Key words:** pediatric oncology, implantable venous ports, catheter-associated bloodstream infections, chemotherapy.



**Рис. 1.** 3D-реконструкция компьютерной томограммы пациента с имплантируемой венозной порт-системой

стволовых клеток и персонализированной, таргетной терапии привело к новому прорыву в онкологии.

Современная ХТ онкологических заболеваний — это цикловое лечение комбинацией химиопрепаратов, применяемых в определенной последовательности в отношении друг к другу, вводимых в виде инфузий разной продолжительности (от 15-минутной до 24–72-часовой и более).

ХТ проводится циклами с интервалами между ними, позволяющими сочетать стационарное и амбулаторное ведение пациентов. Продолжительность ее зависит от вида опухоли, стадии процесса, наличия неблагоприятных прогностических факторов и может достигать многих месяцев. Учитывая, что среди первичных больных с онкопатологией случаи распространенного заболевания составляют до 65–70%, лечение, как правило, длительное и интенсивное. Повышение эффективности лекарственного лечения связано как с развитием фармакологии, так и с увеличением доз препаратов, многократности курсов ХТ и строгим соблюдением интервалов между ними.

Внутривенный (в/в) способ введения химиопрепаратов является основным при большинстве онкологических заболеваний, сопряжен с раздражением сосудистой стенки, флeбoтpомбoзaми, некрозом тканей при экстравазации лекарственных средств. Кроме того, при проведении ХТ требуются многократные в/в инфузии поддерживающей терапии, а также диагностические заборы венозной крови для контроля токсичности лечения и динамики заболевания.

Использование периферических вен в силу их малого диаметра, низкой скорости кровотока, короткого пути для бактерий с контаминированной поверхности кожи до просвета сосуда, высокой вероятности химических тромбозов и экстравазаций недопустимо для длительных инфузий и неоднократных введений химиотерапевтических препаратов [2–4].

Применение центрального венозного доступа позволяет избежать большинства указанных выше проблем. Однако катетеризация центральных вен связана с риском развития тяжелых осложнений как во время катетеризаций, так и при эксплуатации катетеров. Наиболее грозными из них считаются катетерная инфекция, сепсис, воздушная эмболия. Кроме того, при наличии внешнего центрального венозного катетера неизбежны дискомфорт и трудности при выполнении гигиенических процедур. При продолжительной, многомесячной ХТ требуются повторные кате-

теризации центральных вен, которые приводят к росту связанных с этим осложнений [1, 2, 4–7].

Имплантируемые венозные порт-системы (ИВПС) обладают значительным преимуществом по сравнению с вышеописанными венозными доступами, так как не подвержены каким-либо внешним воздействиям, не вызывают дискомфорта у больных и не ограничивают их двигательную активность, что имеет особое значение в педиатрии. Порт — это небольшая емкость-камера, имеющая в верхней части силиконовую мембрану, через которую специальной иглой выполняются пункции для проведения инфузий. В боковую часть камеры подсоединен катетер, другой конец которого размещен в верхней полой вене. Камера же ушивается в мягкие ткани подключичной области [3, 7, 8] (рис. 1).

ИВПС была изобретена в 1988 г. в США доктором R.T. Woodburn и запатентована им 29 августа 1989 г. [9]. Для пункции камеры порта может использоваться только специальная, нерезущая игла Губера, исключая повреждение силиконовой мембраны [3, 7, 10]. Также крайне нежелательно использование при работе с портом шприцев объемом менее 10 см<sup>3</sup> для предотвращения создания избыточного давления и отрыва катетера от камеры порта [7].

Игла Губера была изобретена дантистом из США Ральфом Губером и запатентована им 14 марта 1946 г. [10]. Благодаря острию специальной формы она не режет, а раздвигает силиконовую мембрану камеры порта, сохраняя ее герметичность. После извлечения из камеры такая игла не оставляет туннелей в толще мембраны. Поскольку ИВПС были изобретены лишь в 1989 г., изначально Р. Губер предлагал использовать ее для снижения болевых ощущений при пункции сосудов. Кроме того, длинный срез иглы помогает задать нужное направление проводнику в сосудистом русле [10].

Цель исследования: выбор оптимальной системы центрального венозного доступа у пациентов с онкологическими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе анализируется клинический материал, касающийся 228 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 3 мес до 17 лет, которым в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2010 по 2012 г. были установлены различные системы центрального венозного доступа: 110 детям (48,2%) — подключичные катетеры (ПК) и 118 (51,8%) — ИВПС (табл. 1).

Диагноз злокачественных новообразований у всех пациентов был подтвержден гистологическим исследованием опухоли с применением — по показаниям — дополнительных методов иммуногистохимии в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Пациентам проводился полный комплекс диагностического обследования соответственно нозологической форме заболевания, уточняющий распространенность опухолевого процесса и факторы риска с дальнейшим отнесением больных к определенной группе риска и проведением рискдифференцированных программ лечения.

Среди обеих групп (n=195; 85,5%) преобладали пациенты с саркомами различных форм и локализаций, из них

Таблица 1. Общая характеристика материала

Показатели	Венозные доступы	
	ПК	ИВПС
Годы	2010–2012	2010–2012
Количество пациентов, (%)	110 (48,2)	118 (51,8)
Пол пациентов, (%)	Мальчики 68 (61,8) Девочки 42 (38,2)	Мальчики 71 (60,2) Девочки 47 (39,8)
Возраст	3 мес – 17 лет	6 мес – 17 лет
Средний возраст	8,1 года	11,5 лет
Дети в возрасте до 1 года, (%)	12 (10,9)	7 (5,9)
Умерло от прогрессирования основного заболевания, (%)	3 (2,7)	5 (4,2)
Умерло от осложнений специального лечения, (%)	1 (0,9)	0
Общее количество установленных систем венозного доступа	605	118
Фирмы-производители систем венозного доступа	B. Braun Melsungen AG (79 шт.; 13%) Arrow International Inc. (526 шт.; 87%)	B. Braun Melsungen AG (102 шт.; 86,4%) Bard Inc. (16 шт.; 13,6%)

Примечание. Здесь и на рис. 2: ПК — подключичный катетер, ИВПС — имплантируемая венозная порт-система.

84 (43,0%) — с остеосаркомами, 79 (40,5%) — с мелкокруглоклеточными опухолями костей (включая саркомы Юинга, внескелетные саркомы Юинга, опухоли Аскина, примитивные нейроэктодермальные опухоли), 25 (12,8%) — с рабдомиосаркомами, 7 (3,6%) — с прочими видами сарком. Такой состав больных был обусловлен особой интенсивностью курсовой полихимиотерапии (ПХТ), согласно принятым в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» протоколам лечения и требующим наличия длительного центрального венозного доступа. Обе группы были идентичны по возрастному составу, распределению нозологических форм и распространенности болезни, требовавшим аналогичные программы лечения, проводимые в один и тот же период времени.

Всем больным были установлены ПК и ИВПС ведущих мировых производителей [B. Braun Melsungen AG (Германия); Bard Inc. (США); Arrow International Inc. (США)], соответствующие возрасту и весу больного: ПК диаметром 14–18 G (2,1–1,3 мм); ИВПС ультранизкого профиля, низкого профиля и стандартные.

В качестве растворов для заполнения систем центрального венозного доступа в перерывах между их использованием применялись раствор гепарина с концентрацией 100 МЕ/мл и специализированный раствор Taurolock (Тауроллок) фирмы TauroPharm GmbH (Германия), содержащий тауролонидин в количестве 3 мл. При возникновении внутрикатетерного тромбоза в установленных системах центрального венозного доступа использовался препарат урокиназы (Urokinase) фирмы TauroPharm GmbH в концентрации 500 МЕ/мл 3 мл и экспозицией 15 мин.

Имплантации венозных порт-систем были выполнены 82 пациентам (69,5%) в операционном блоке отдела общей онкологии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»: с использованием электронно-оптического преобразователя марки Siemens Siremobil Compact (Германия) у 73 (89%) пациентов и с использованием ЭКГ-контроля с помощью

делителя Certodyn фирмы B. Braun (Германия) и электрокардиомониторов Nihon Kohden BSM-4103K (Япония) у 9 пациентов (11%). Также часть имплантаций венозных порт-систем (36 пациентов; 30,5%) была выполнена в условиях рентген-операционной лаборатории интервенционной радиологии отдела лучевой диагностики НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с использованием рентгеновских аппаратов Siemens Axiom Artis и Polystar (Германия). Таким образом, с помощью ЭКГ-контроля было имплантировано 9 порт-систем (7,6%), с помощью интраоперационной рентгеноскопии — 109 (92,4%). Местная анестезия использовалась у 10 пациентов (8,5%) 16 лет и старше с их согласия. Общая анестезия применялась у 108 пациентов (91,5%). Ультразвуковая навигация внутренней яремной вены всегда предшествовала имплантациям и выполнялась с помощью ультразвуковых аппаратов Bard Site Rite Vascular Access 5 (США) и General Electric Logiq 400 PRO Series (США).

Установка ПК осуществлялась в перевязочных и манипуляционных кабинетах врачами отделения анестезиологии и реанимации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Пациенты обеих групп получали цикловую ПХТ по принятым протоколам, состоящим в основном из комбинаций внутривенно вводимых следующих препаратов: цисплатин, доксорубин, метотрексат, ифосфамид, этопозид, винкристин, циклофосфамид, дактиномицин, карбоплатин. Лечение проводилось на фоне инфузионной сопроводительной терапии объемом до 5,5 л/сут. Непрерывные в/в введения препаратов продолжались от 5 до 18 дней: короткие — при проведении курсов, содержащих Велезид и ифосфамид, более продолжительные — при проведении курсов, включающих высокодозный метотрексат.

Больным проводили до 10 курсов неоадьювантной и адьювантной ПХТ с интервалом 2–3 нед. При развитии побочных эффектов и осложнений от проводимого лечения (панцитопения, инфекции, геморрагические циститы и др.)

данный интервал увеличивался до 34 дней. При этом требовались в/в введения препаратов крови; курсы антибактериальных, противогрибковых и других препаратов, относящихся к корригирующей и симптоматической терапии, а также заборы венозной крови для выполнения различных анализов.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для проверки значимости различий признаков в группах использовались тесты  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. За величину статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При установке 605 ПК у 110 пациентов отмечались следующие осложнения и технические трудности:

- многократные попытки пункции ПВ (204 случая; 33,7%);
- пневмоторакс (12 случаев; 1,98%);
- травмы грудного лимфатического протока и правого лимфатического протока с развитием лимфорей из области стояния подключичного катетера (7 случаев; 1,1%);
- непреднамеренная пункция прилежащей подключичной артерии (62 случая; 10,2%);
- затруднения при проведении в ПВ проводника (183 случая; 30,2%);
- попадание дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови (119 случаев; 19,7%);
- попадание дистального конца катетера в ПВ на противоположной стороне (5 случаев; 0,82%);
- прохождение катетера сквозь ткань легкого: при этом развития пневмоторакса отмечено не было, и дистальный конец катетера находился в верхней полой вене (1 случай; 0,17%);
- непреднамеренная установка катетера через подключичную артерию в аорту (2 случая; 0,49%).

При эксплуатации 605 ПК нами отмечались следующие осложнения:

- самостоятельное удаление катетеров пациентами (175 случаев; 28,9%);
- тромбирование катетера (214 случаев; 35,4%);
- инфицирование катетера (42 случая; 6,9%);

- инфицирование пункционной ранки (264 случая; 43,6%);
- развитие катетерассоциированных инфекций (КАИ) (31 случай; 5,1%);
- разрушение внешнего конца катетера (14 случаев; 2,3%);
- выход катетера из верхней полой вены (13 случаев; 2,1%).

При установке 118 ИВПС у 118 пациентов нами отмечались следующие осложнения и технические трудности:

- непреднамеренная пункция общей сонной артерии при пунктировании внутренней яремной вены (5 случаев; 4,2%);
- попадание дистального конца проводника во внутреннюю яремную вену против тока крови (17 случаев; 14,4%);
- попадание дистального конца проводника в ПВ на стороне пункции (9 случаев; 7,6%);
- затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю яремную вену после ее успешной пункции (11 случаев; 9,3%);
- попадание катетера порта во внутреннюю яремную вену против тока крови во время выполнения имплантации с использованием ЭКГ-контроля (2 случая; 1,7%).

При эксплуатации 118 ИВПС отмечались следующие осложнения:

- инфицирование порт-системы (3 случая; 2,5%);
- тромбирование порт-системы (6 случаев; 5%);
- перетирание катетера порта между I ребром и ключицей при проведении катетера в верхнюю полую вену через ПВ (5 случаев среди пациентов, не относящихся к 118 больным нашего исследования, у которых имплантации порт-систем была выполнена в других лечебных учреждениях);
- выход среза иглы Губера из камеры порта в толщу силиконовой мембраны, что отмечалось только при использовании игл Губера длиной 10 мм (16 пациентов; 13,6%);
- истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта (2 пациента; 1,7%).

Основные результаты установки и эксплуатации систем венозного доступа приведены в табл. 2.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика осложнений при установке и эксплуатации подключичного катетера (ПК) и имплантируемой венозной порт-системы (ИВПС)

Показатели	Венозные доступы	
	ПК	ИВПС
Число	605	118
Интраоперационные осложнения / из них скорректировано во время операции, %	98,3/33,7	37,3/88,6
Осложнения при эксплуатации, %	97,3	22,9
Тромбозы систем венозного доступа / из них проходимость восстановлена, %	35,4/63,5	5/100
Инфекционные осложнения, %	55,7	2,5
Самостоятельное удаление пациентами, %	28,9	0
Осложнения, повлекшие нарушение протоколов лечения, %	45,9	1,7

Мы уделяли повышенное внимание технике эксплуатации порт-систем: правильной установке игл Губера, соблюдению допустимых сроков их эксплуатации, тщательному промыванию систем после использования и заполнения их препаратом Taurolock, содержащим тауролидин, в промежутках между курсами лечения. При эксплуатации ПК данный препарат не применялся, и случаи развития КАИ были редки (73 случая; 12%), тогда как эксплуатация ИВПС такими осложнениями не сопровождалась. Очаги инфекции у больных с опухолями костей имеют особое значение, поскольку могут привести к инфицированию установленных эндопротезов, что потребует длительного дорогостоящего лечения и может закончиться резендопротезированием или даже калечащими операциями — ампутациями конечностей.

При возникновении тромбоза ИВПС применение урокиназы позволило во всех случаях восстановить проходимость системы и не приводило к ее инвазивной коррекции.

Наиболее частыми трудностями и осложнениями в ходе установки ПК являлись следующие: сложность пунктирования и катетеризации ПВ; непреднамеренная пункция ПА; попадание дистального конца катетера не в верхнюю полую вену, а в ее притоки; пневмоторакс. По сравнению с наиболее часто используемым в Европе яремным доступом (53,6%) [7, 8, 11] в России преобладает катетеризация ПВ, а в большинстве регионов и вовсе используется периферический катетер для введения химиопрепаратов. В большинстве зарубежных исследований выявлен более высокий риск осложнений при пункции и катетеризации ПВ, чем при аналогичном вмешательстве на внутреннюю яремную вену [4, 7, 8]. Так, в Европе частота развития пневмоторакса при катетеризации центральных вен достигает 15% [4, 7, 12, 13], в то время как в нашем исследовании такого осложнения зафиксировано не было.

Возникавшие при имплантации порт-систем осложнения и технические трудности (37,3%) устранялись интраоперационно и не приводили к нарушению программ лечения, в отличие от установки ПК, где данный процент составил 98,3, а в 2,15% случаев привел к нарушению протоколов лечения. Эксплуатация ПК также сопровождалась более высокой частотой осложнений (97,3%) в сравнении с ИВПС (22,9%), и в 43,8% случаях привела к нарушению протоколов лечения. Суммируя этот показатель с осложнениями при установке, общий процент нарушений протоколов лечения пациентов с ПК составил 45,9 (см. табл. 2). Основными поздними осложнениями в группе больных с ПК были тромботические (35,4%) и инфекционные (55,7%), в то время как при эксплуатации ИВПС они были отмечены в 5 и 2,5%, соответственно. По данным исследований, отражающих ситуацию в странах Европы и США, частота возникновения КАИ и тромбозов варьирует в пределах 5–15% от всех установок центральных венозных катетеров [7].

Таким образом, преимущество той или иной системы венозного доступа определяется ее безопасностью и надежностью, что отражается на характере осложнений, их частоте и возможности коррекции, влиянии на выполнение программного лечения. Представленные в табл. 2 сравнительные характеристики исследуемых систем венозного доступа отчетливо выявляют преимущества ИВПС. Интраоперационные осложнения и технические сложности

при установке ИВПС встречались достоверно ниже (37,3%), чем при ПК (98,3%;  $p < 0,01$ ), и поддавались корректной обработке во время операции значительно чаще (88,6 против 33,7%;  $p < 0,01$ ). Еще более выражена разница в частоте осложнений при эксплуатации систем: 22,9% — при ИВПС и 97,3% — при ПК ( $p < 0,01$ ). Частота тромбозов и инфицирования систем отмечалась лишь в 5 и 2,5% случаях при установке ИВПС против 35,4 и 55,7% при ПК ( $p < 0,001$ ). Восстановление проходимости систем было отмечено во всех случаях ИВПС, тогда как в 36,4% случаев потребовалась замена ПК. Общая частота осложнений при установке и эксплуатации ИВПС и ПК нарушила программное лечение лишь в 1,7% случаев при использовании ИВПС, в то время как при использовании ПК — 45,9% ( $p < 0,01$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсификация химиотерапии сопровождается повышенным риском осложнений и предъявляет строгие требования к условиям проведения такого лечения. В первую очередь, это постоянный мониторинг токсичности, проведение сопроводительной дезинтоксикационной инфузионной терапии, купирование осложнений путем заместительной терапии (трансфузии препаратов крови), противовирусной, противомикробной, противогрибковой терапии, применение в ряде случаев парентерального питания.

Все это определяет потребность в центральном венозном доступе, который в Российской Федерации преимущественно обеспечивается катетеризациями ПВ, причем нередко случаи нарушения ее техники. Это ведет к известным осложнениям (гемопневмотораксы, травмы легких, артериальных и лимфатических сосудов), что нарушает запланированное лечение и ухудшает эффективность противоопухолевой терапии [7]. Но даже после успешной установки ПК осложнения, связанные с их эксплуатацией, вплоть до развития КАИ не позволяют достигнуть максимального эффекта в лечении. Было показано, что причиной развития сепсиса у детей со злокачественными новообразованиями, получающих интенсивные программы лечения, которые сопровождаются выраженным угнетением кроветворения и иммунодепрессивными состояниями, является использование ПК, причем имеется прямо пропорциональная зависимость с длительностью стояния ПК в вене [7]. Наличие внешнего центрального венозного катетера ухудшает возможности соблюдения правил гигиены, ограничивает двигательную активность, создает неудобства и дискомфорт. Дети раннего возраста нередко самостоятельно вырывают катетер и не хотят мириться с его наличием. Вероятность осложнений возрастает при повторных катетеризациях ПВ [7, 8].

Учитывая, что химиотерапия носит цикловой характер с периодами интенсивного лечения в условиях стационара и перерывами, когда больной выписывается из стационара, необходимо удалять ПК на время выписки и повторно устанавливать его при следующей госпитализации. Непрерывное же пребывание больного в отделении увеличивает риски развития внутрибольничных инфекций, удорожает лечение, неблагоприятно воздействует на психологический статус больного. Использование каждого ПК, даже изготовленного из современных бактерицидных и атромбогенных материалов, ограничено пребыванием в стационаре,

но даже тогда не должно превышать 1 мес [7]. Однако допустимые сроки эксплуатации ПК в Российской Федерации часто превышаются. Нередко один катетер может использоваться в течение нескольких месяцев, в том числе в домашних условиях, что категорически недопустимо, поскольку для работы с ним требуется подготовленный медицинский персонал. ПК требуют выполнения строгих правил ухода, нарушение которых приводят к осложнениям.

Экстренные госпитализации пациентов с онкологическими заболеваниями, вызванные развитием тяжелых осложнений проводимого специального лечения, с целью их неотложной коррекции требуют наличия центрального венозного доступа. Низкие показатели периферической крови, характерные для межкурсовых промежутков, часто исключают катетеризацию центральных вен и вынуждают использовать периферические вены для проведения интенсивной терапии, что приводит к осложнениям, описанным выше.

Использование ИВПС лишено большинства перечисленных недостатков [7, 8]. Порт устанавливается один раз на весь период лечения и позволяет получить доступ в центральную вену в любое необходимое время даже у пациентов с выраженной панцитопенией. Важно, что манипуляции с ИВПС легко доступны не только для врачей, но и для среднего медицинского персонала, поскольку чрезкожная установка иглы Губера в камеру порта быстрее и даже проще пункции периферической вены. Учитывая, что экстренные госпитализации могут осуществляться в отсутствие необходимых для установки ПК специалистов, ИВПС позволяют неотложно начать необходимую в/в терапию.

В США с каждым годом увеличивается число устанавливаемых порт-систем для проведения химиотерапевтического или паллиативного лечения. Активно внедряются порт-системы и у детей с онкологическими заболеваниями [7]. В нашей стране в большинстве клиник они только начинают использоваться у взрослых пациентов. Опыт НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» насчитывает более 1500 установленных ИВПС, а их внедрение началось уже в 2000 г. Однако данная цифра значительно меньше количества первичных пациентов, ежегодно госпитализируемых в НИИ клинической онкологии. Это объясняется как дефицитом специалистов, владеющих техникой имплантации, так и нехваткой среднего медицинского персонала,

высокой загруженностью операционного блока. Результаты применения ИВПС вполне успешны и сопоставимы с приведенными для детского контингента онкологических больных.

Наше исследование подтверждает преимущества ИВПС по сравнению с ПК. Порты использовались как для проведения ХТ и сопроводительной терапии, так и для проведения общих анестезий во время хирургических этапов лечения, введения рентгеноконтрастных препаратов и паллиативного лечения, устанавливались однократно на весь период лечения и последующего наблюдения. ПК, напротив, устанавливались больным неоднократно (605 катетеров на 110 пациентов), что было обусловлено как ограниченными сроками эксплуатации, так и большим количеством осложнений.

Разумеется, нет методов, абсолютно универсальных и применимых в любой ситуации. Так, ИВПС не стоит использовать для забора периферических стволовых клеток крови (ПСКК) на сепараторе, поскольку для этого требуется система венозного доступа, способная обеспечить чрезмерно большие объемы инфузий, не требующиеся во время других этапов лечения. Однако и в этом случае целесообразно установить пациенту два центральных венозных катетера — ПК и ИВПС. После завершения этапа по сбору ПСКК, ПК стоит удалить и продолжить использование ИВПС.

Показано, что применение ИВПС у детей с онкологическими заболеваниями значительно сокращает количество осложнений как во время их установки, так и во время эксплуатации по сравнению с другими возможными вариантами. Другое важнейшее преимущество — снижение количества общих анестезий и нагрузки на медицинский персонал. Разработанная техника имплантации таких устройств с применением ультразвукового и рентгенологического оборудования надежна и безопасна.

Эксплуатация систем венозного доступа с применением современных растворов для их заполнения в промежутках между использованием позволила существенно снизить количество инфекционных и тромботических осложнений, некоторые из которых раньше приводили к срыву программ лечения, удалению систем и подвергали пациентов повторным рискам при их установке.

При средней продолжительности пребывания в стационаре 18,1 дня только лишь отсутствие необходимости пункций периферических вен для диагностических заборов крови снизит нагрузку на средний медицинский персонал, поскольку за каждую госпитализацию данная манипуляция выполняется в среднем 10 раз [14]. Это особенно важно в свете дефицита кадров среднего медицинского персонала в онкологических клиниках Российской Федерации (23 860 занятых штатных единиц из 25 740 имеющихся, по данным за 2012 г.) и их высокой загруженности (125,5 больных со злокачественными новообразованиями всех возрастов на 1 медицинскую сестру) [14].

Вероятно, широкое распространение ИВПС может сдерживаться недостаточной оснащенностью клиник в РФ. По данным 2012 г., в России зарегистрировано 140 учреждений различной направленности, располагающих 147 рентген-хирургическими отделениями, и 95 учреждений со 101 отделением рентген-эндоваскулярной диагностики и лечения [14]. С учетом числа онкологических

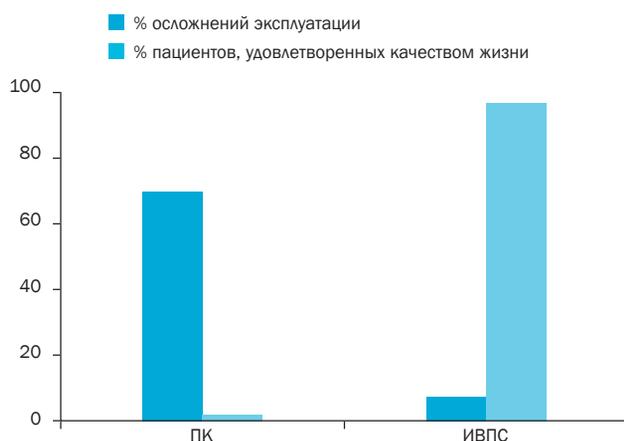


Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности венозных доступов

отделений (кабинетов) — 2298 в 2090 лечебных учреждениях — количество операционных, позволяющих имплантировать венозные порт-системы, явно недостаточно, как и специалистов, обученных данной методике [14]. Однако, по сравнению с 2011 г. отмечается положительная динамика, что позволяет надеяться на постепенное решение данной проблемы.

Приведенная диаграмма (рис. 2) показывает, что применение ИВПС сопровождается не только минимальным процентом осложнений в сравнении с ПК, но и возможностью эксплуатации одной системы в течение всего лечения, что чрезвычайно важно для комфортной повседневной жизни. Об этом свидетельствует процент удовлетворенных качеством жизни пациентов, близкий к 100, тогда как

при использовании ПК он не превышает 4% (данные получены при опросе пациентов и их родственников).

Немаловажный аспект в условиях современных экономических реалий — это стоимость лечения. Нами установлено, что, хотя цена ИВПС превышает цену ПК, широкое использование последних оказывается более чем в 2 раза затратнее, учитывая стоимость диагностики и лечения интраоперационных и эксплуатационных осложнений. Эта разница сохраняется даже с учетом затрат на установку ИВПС у детей с применением общей анестезии.

Таким образом, применение имплантируемых венозных порт-систем способно улучшить сложившуюся ситуацию и приблизить стандарты оказания помощи онкологическим больным к принятым в развитых странах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина. 2012. 684 с.
2. Бережанский Б.В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики инфекций, связанных с центральным венозным катетером в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. 14.00.25, 14.00.37. Смоленск. 2008. 22 с.
3. Буйденко Ю.В., Мещеряков А.А., Бредер В.В. и др. Имплантируемые инфузионные системы для длительного венозного доступа в онкологии. *Вестник Московского онкологического общества. Протоколы заседаний Московского онкологического общества.* 2010. С. 11–13.
4. Гальтери И., Деппе И., Сиперли М., Томсон Д. Катетеризация подключичной вены: ультразвуковой контроль позволяет менее опытным врачам добиться лучших результатов. *Вестник интенсивной терапии.* 2006; 4: 24–30.
5. Антонов О.С., Николаев Н.И., Казанцев Ю.А. Катетеризация подключичных вен из надключичного и подключичного доступов, осложнения, связанные с пункцией вены и эксплуатацией катетера. *Анестезиология и реаниматология.* 1984; 4: 64–67.
6. Белобородов В.Б. Роль современных рекомендаций по профилактике инфекций, связанных с катетеризацией сосудов. *Инфекции и антимикробная терапия.* 2002; 6: 177–180.
7. Wilson S.E. Vascular access. Principles and practice. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010. 317 p.
8. Mickle V. Central venous catheters: many questions, few answers. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1368–1373.
9. Robert T. Woodburn. Subcutaneous venous access device and needle system. Пат. 4861341 США, МКИ4 А61М 5/00. № 220609; заявлено 18.07.1988; опубликовано 29.08.1989. 9 с.
10. Ralf R. Huber. Hypodermic needle. Пат. 2409979 США, НКИ 128/221. № 654373; заявлено 14.03.1946; опубликовано 22.10.1946.
11. Walder B., Pttet D. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23: 748–756.
12. Черных А.В., Витчинкин В.Г., Котюх В.А. и др. Особенности топографической анатомии у детей. *Воронеж: ВГМА им. Н.Н. Бурденко.* 2001. 39 с.
13. Tan B.K., Hong S.W., Huang M.H. et al. Anatomic basis of safe percutaneous subclavian venous catheterization. *J Trauma.* 2000; 48 (1): 82–86.
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 232 с.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** (916) 187-52-61, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

**Гькова Елена Витальевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения анестезиологии и реанимации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

**Дзампаев Аслан Зелимханович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

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

**Сусулёва Наталья Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

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

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

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

Е.И. Кузнецова

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Влияние программной химиотерапии на функциональное состояние головного мозга у детей с лимфоидными опухолями

Целью работы была оценка функционального состояния головного мозга, поиск ЭЭГ-предикторов нейротоксичности при программной химиотерапии у детей с лимфоидными опухолями (ЛО). Обследованы 20 детей в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст 10 лет) с ЛО, из них 12 — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 8 — с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Все пациенты получали лечение по программе *m-BFM-90* (для ОЛЛ — *mALL-BFM-90*, для НХЛ — *mNHL-BFM-90*). Проводили ЭЭГ-исследование с топографическим картированием до начала лечения и в период программной химиотерапии. Группу контроля составили здоровые ровесники. В период лечения у детей с ЛО имелись нейротоксические проявления: головная боль, нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность. По степени выраженности проявлений нейротоксичности пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 10$ ) составили дети с признаками нейротоксичности на фоне лечения; 2-ю группу ( $n = 10$ ) — пациенты без проявлений или с минимальными признаками нейротоксичности. Установлено, что до начала лечения ЭЭГ у детей с ЛО отличались от группы контроля. У пациентов 1-й группы эти различия значительно выражены за счет увеличения дельта-активности и снижения альфа- и бета-1-активности. В процессе химиотерапии у пациентов с проявлениями нейротоксичности обнаружено значимое увеличение значений спектральной плотности (СП) бета-активности в период химиотерапии, что является коррелятом нейротоксичности. Снижение, по сравнению с нормой, индекса альфа- и бета-активности, повышение СП дельта- и тета-активности (3–5 Гц) являются ЭЭГ-предикторами нейротоксичности.

**Ключевые слова:** дети в возрасте от 4 до 15 лет, лимфоидные опухоли, химиотерапия, нейротоксичность, электроэнцефалограмма.

## ВВЕДЕНИЕ

У детей с лимфоидными опухолями (ЛО) химиотерапия является основным методом лечения, однако вместе с противоопухолевым эффектом многие препараты оказывают побочное влияние на функции центральной нервной системы (ЦНС). Опухолевый процесс сам по себе сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией, которая непосредственно действует как нейротоксический компонент и приводит к нарушению нормального функционирования мозга [1]. Основным биологическим мето-

дом оценки изменения функционального состояния мозга может быть количественная электроэнцефалография (ЭЭГ). Именно поэтому на современном этапе актуально не только определение влияния программной химиотерапии на функции ЦНС, но и прогноз нейротоксичности по показателям ЭЭГ.

Целью работы была оценка функционального состояния головного мозга у детей с лимфоидными опухолями, получающих программную химиотерапию, и поиск ЭЭГ-предикторов нейротоксичности.

E.I. Kuznetsova

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

## Chemotherapy Influence on the Functional State of the Brain in Children with Lymphoid Tumors

The aim of this work was assessment of the brain functional state and to find an electroencephalogram (EEG)-predictors of neurotoxicity in children with lymphoid tumors (LT) under chemotherapy. 20 children aged 4–15 years (mean age 10) with lymphoid tumors were observed: 12 — ALL, 8 — NHL. All patients obtained treatment scheme *m-BFM-90* (for ALL — *mALL-BFM-90*, for NHL — *mNHL-BFM-90*). EEG with topographical mapping, have been done. The evaluation of brain bioelectrical activity was done prior treatment, after induction, protocol-M, and after chemotherapy course by *m-BFM-90*. The healthy children were allocated to the control group. In process of chemotherapy in children with LT were manifestations of neurotoxicity: headache, disturbance of mood, somnolence, apathetic, aggressive behavior. According to the grade of the manifestations of neurotoxicity patients were divided into two groups: 1 group — children with manifestations of neurotoxicity during the treatment ( $n = 10$ ); 2 group — children without, or with the minimal manifestations of neurotoxicity ( $n = 10$ ). It was established, that EEG in the children with LT before chemotherapy treatment differs from healthy control group. In patients of 1 group those changes were considerably expressed: increased of delta-activity, decreased of alpha- and beta-1-activity. In patients with manifestations of neurotoxicity exposed significant increase of the spectral density in a band beta-activity in the process of chemotherapy, are the EEG-correlates of the neurotoxicity. The EEG-predictors of neurotoxicity in process of the chemotherapy were decreased of the indexes of alpha-and beta-activity, escalation of the spectral density delta- and theta-activity 3–5 Hz prior treatment in comparison with healthy control group.

**Key words:** children (4–15years), lymphoid tumors, chemotherapy, neurotoxicity, electroencephalogram.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 детей в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст 10 лет) с ЛО, из них 12 с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 8 с неходжкинской лимфомой (НХЛ), которые находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина». Все пациенты получали лечение по модифицированной программе mBFM-90 (для больных с ОЛЛ — mALL-BFM-90, для больных с НХЛ — mNHL-BFM-90). Группу контроля составили здоровые дети того же возраста и пола. Обследование проводили до начала лечения, после индукции ремиссии, после протокола М (введение метотрексата в высоких дозах — 1–5 г/м<sup>2</sup>) и после окончания лечения. Электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили на 16-канальном компьютерном нейрокатографе «Нейро-КМ» (Россия). Электроды располагали по международной схеме «10–20». Запись ЭЭГ осуществляли монополярно в состоянии расслабленного бодрствования при закрытых и открытых глазах. В качестве функциональных нагрузок применяли реакцию активации, ритмическую фотостимуляцию и 3-минутную произвольную гипервентиляцию. Визуальную оценку ЭЭГ проводили по классификации Е.А. Жирмунской (1991), адаптированной для детского возраста (Н.Л. Горбачевская, 2000). Выделяли следующие типы:

- организованный с преобладанием альфа-ритма в затылочных областях коры (амплитуда не ниже 40 мкВ) и невысоким уровнем медленноволновой активности, не превышающим по амплитуде основную активность;
- дезорганизованный тип с наличием альфа-ритма. К этому типу относятся ЭЭГ, содержащие ритмическую альфа-активность в количестве меньшем, чем в организованном типе, и высокий процент медленных колебаний;
- десинхронный тип, для которого характерна сниженная амплитуда колебаний (ниже 30 мкВ) с участками полиритмической активности низкой амплитуды;
- патологические типы ЭЭГ с наличием эпилептиформной активности, преобладанием медленноволновой активности (дельта- и тета-волн) при отсутствии альфа-ритма [2].

Количественную обработку данных осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с применением компьютерной системы анализа и топографического картирования электрической активности мозга Brainsys (Россия), разработанной А.А. Митрофановым. В анализ включали не менее 12 четырехсекундных отрезков без артефактной записи ЭЭГ. Результаты спектрального анализа ЭЭГ выводили в виде абсолютных значений спектральной плотности (СП) в частотных диапазонах (от 0 до 30 Гц с шагом 1 Гц). Спектральные параметры ЭЭГ каждого пациента сравнивали с нормативным нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (Н.Л. Горбачевская, Л.П. Якупова) для своего пола и возраста [3]. Использовали натуральный логарифм мощности или относительной мощности (LnPower, LnRelPower) как параметры, имеющие нормальное распределение. Уровень корреляционных связей оценивали по критерию Пирсона. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ

Statistica 6.0. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период проведения программной химиотерапии (ХТ) у детей с ЛО отмечались нейротоксические проявления: головная боль, нарушение настроения, сонливость, апатия, агрессивность. По степени выраженности нейротоксических проявлений на фоне химиотерапии пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 10$ ) составили пациенты с проявлениями нейротоксичности на фоне лечения; во 2-ю группу ( $n = 10$ ) включены пациенты без / с минимальными проявлениями нейротоксичности.

До начала лечения в фоновой ЭЭГ у детей с ЛО 1-й группы регистрировали билатеральные всплески дельта- и тета-волн (3–5 Гц) амплитудой выше 120 мкВ с преобладанием в лобно-центральных отведениях. Альфа-активность слабо и умеренно выраженная, с амплитудой до 40 мкВ регистрировалась преимущественно в центральных областях коры. Количественный анализ ЭЭГ выявил уменьшение значений спектральной плотности альфа- (11–13 Гц) и бета-активности (21–25 Гц;  $p < 0,05$ ) в центральных и затылочных областях, а также увеличение СП в дельта- (3 Гц) и тета- (4–6 Гц) полосе частот в лобных отведениях ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми сверстниками. Изменения указывали на определенную дисфункцию дизэнцефальных структур и, вероятно, были обусловлены влиянием опухолевого процесса [4]. В 1-й группе до начала лечения организованный тип ЭЭГ встречался в 2 (20%) наблюдениях, дезорганизованный с альфа-ритмом — в 2 (20%), дезорганизованный без альфа-ритма — в 4 (40%), десинхронный — в 2 (20%).

Во 2-й группе до лечения на ЭЭГ регистрировали альфа-активность амплитудой 40–50 мкВ в затылочных областях, в передних областях регистрировали волны дельта- и тета-диапазона (3–4 Гц) амплитудой 30 мкВ. Количественный анализ ЭЭГ показал увеличение дельта- и тета-частот в лобных областях и снижение индекса бета-колебаний ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми сверстниками. Во 2-й группе дезорганизованный с альфа-ритмом тип ЭЭГ зарегистрирован у 4 (40%) пациентов, организованный — у 2 (20%), десинхронный — у 2 (20%), дезорганизованный без альфа-ритма — у 2 (20%).

Выявлены значимые различия ЭЭГ-показателей между исследуемыми группами до начала лечения.

Количественный анализ ЭЭГ до лечения выявил у пациентов 1-й группы уменьшение в полосе бета-1 частот (16–17 Гц) в лобных областях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами 2-й группы (рис. 1).

В процессе химиотерапии количественный анализ ЭЭГ показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й выявлено уменьшение альфа-активности (9–11 Гц) во всех отведениях ( $p < 0,05$ ), увеличение дельта- (1,5–2 Гц) и тета-частот (6–7 Гц) в лобных и теменных областях ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

Выявлены ЭЭГ-различия в каждой группе в период программной химиотерапии.

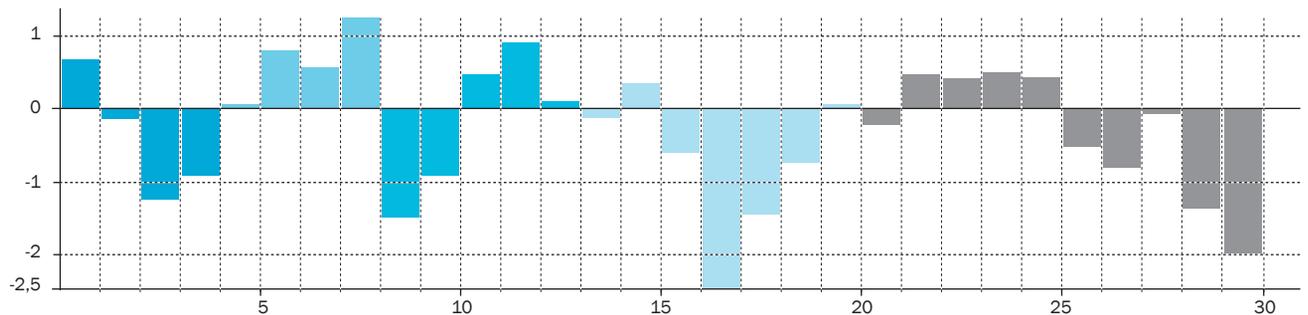
В 1-й группе после химиотерапии обнаружено уменьшение альфа-1-активности (8 Гц) в центральных и затылочных областях ( $p < 0,05$ ), увеличение бета-1 (17 Гц) и бета-2

активности (20–22 Гц) в лобно-центральных и затылочных областях ( $p < 0,01$ ) по сравнению с началом лечения (рис. 3).

Снижение амплитуды СП в альфа-полосе частот и увеличение значений СП бета-диапазона, возможно, связано с повышенной активацией подкорковых структур на фоне снижения функциональной активности префронтальной коры под влиянием химиотерапии. В этот период у детей нарастали клинические проявления нейротоксичности: у 6 пациентов были жалобы на головную боль, у 3 отмечалась апатия. У 1 ребенка развились судороги, что сопровождалось на ЭЭГ билатеральными вспы-

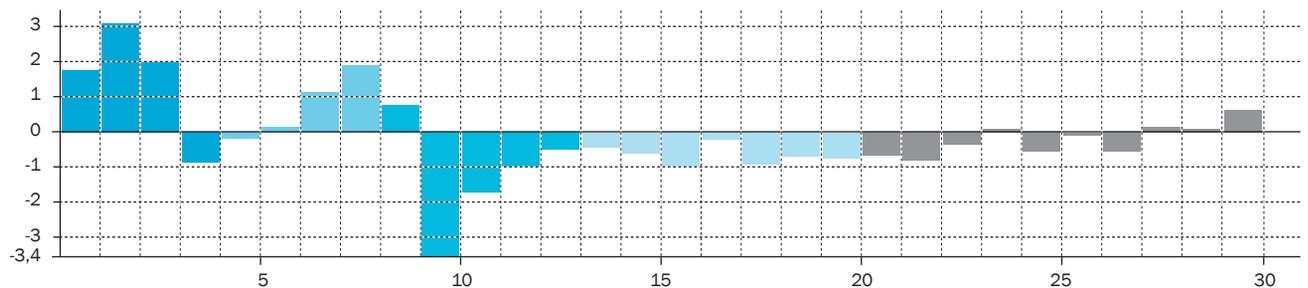
сками и пароксизмальными комплексами. Обнаружена прямая зависимость между клиническими симптомами нейротоксичности и дельта-/тета-активностью ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ). Визуальный анализ ЭЭГ на фоне химиотерапии показал, что в 1-й группе у 4 (40%) детей был дезорганизованный с альфа-ритмом тип ЭЭГ, у 2 (20%) — дезорганизованный без альфа-ритма, у 4 (40%) — десинхронный тип. Необходимо отметить, что поражения ЦНС не было ни у одного пациента.

Во 2-й группе после терапии увеличивались амплитуда и индекс альфа-активности в затылочных областях. Количественный анализ ЭЭГ выявил повышение значений



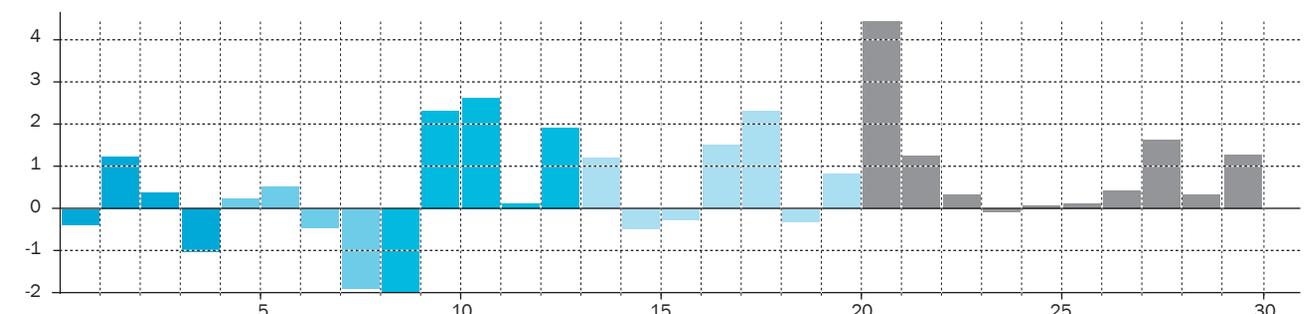
**Рис. 1.** Результат сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ двух групп детей с лимфоидными опухолями до начала лечения (отведение от лобной области — F4)

*Примечание.* По оси X: частотные значения спектра ЭЭГ (Гц). По оси Y: значения критерия T. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе выявлено значимое уменьшение в полосе бета-1 (16–17 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й группой.



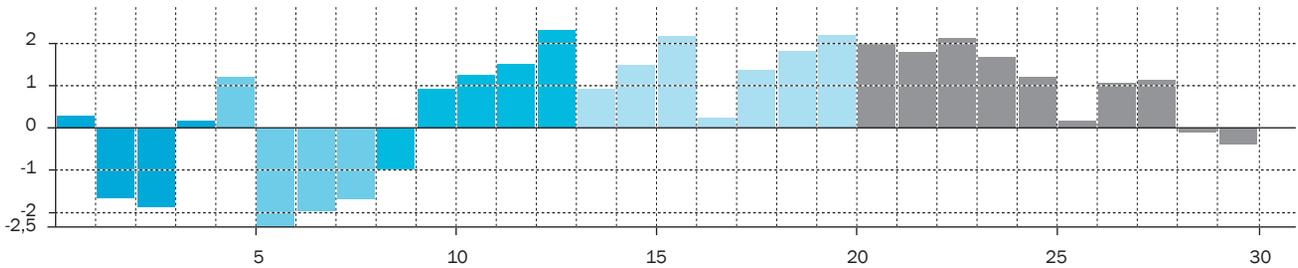
**Рис. 2.** Результат сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ двух групп детей с лимфоидными опухолями после химиотерапии (отведение от лобной области — F4)

*Примечание.* Обозначения такие же, как на рис. 1. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе выявлено значимое уменьшение в полосе альфа- (9–11 Гц) ( $p < 0,05$ ), значимое увеличение в полосах частот тета- (6–7 Гц;  $p < 0,05$ ) и дельта- (1,5, 2,0 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению с 2-й группой.



**Рис. 3.** Результат попарного сравнения значений процентной плотности спектра (Power%) ЭЭГ до и после лечения в 1-й группе пациентов (отведение от левой теменной области — P3)

*Примечание.* Обозначения те же. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). После химиотерапии выявлено уменьшение в полосе альфа-1 (8 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение бета-1 (17 Гц;  $p < 0,05$ ) и бета-2 частот (20–22 Гц;  $p < 0,01$ ) по сравнению с началом лечения.



**Рис. 4.** Результат попарного сравнения значений спектральной плотности (Power) ЭЭГ во 2-й группе пациентов до и после лечения (отведение от правой затылочной области — О2)

*Примечание.* Обозначения те же. Значимо отличны от нуля:  $-2,1 > T > 2,1$  ( $p < 0,05$ ). После химиотерапии обнаружено уменьшение значений спектральной плотности (СП) тета-частот (5–7 Гц;  $p < 0,05$ ), уменьшение СП дельта-частот (2 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение значений СП альфа-частот (10 Гц;  $p < 0,05$ ), увеличение значений СП бета-частот (19–22 Гц;  $p < 0,05$ ) по сравнению с началом лечения.

СП альфа-частот (10 Гц) во всех областях ( $p < 0,05$ ), уменьшение значений СП тета-частот (5–7 Гц) во всех отведениях ( $p < 0,05$ ), уменьшение СП дельта-частот (2 Гц) в затылочных областях ( $p < 0,05$ ) и увеличение СП бета-частот (19–22 Гц) в лобно-центральных областях ( $p < 0,05$ ) по сравнению с началом лечения (рис. 4).

У 5 (50%) больных этой группы были жалобы на головную боль после индукции ремиссии, что, скорее всего, связано с введением винкристина и L-аспарагиназы [5]. Визуальный анализ ЭЭГ после окончания ХТ показал, организованный тип был у 4 (40%), дезорганизованный с альфа-ритмом у 2 (20%), и десинхронный — у 2 (20%). После окончания ХТ жалоб не было, по данным ЭЭГ улучшалось функциональное состояние головного мозга.

Таким образом, ЭЭГ у детей с ЛО демонстрирует существенные отличия от показателей, характерных для этой возрастной категории в норме. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с ЛО опухолевый процесс изменяет функционирование всего организма в целом (в том числе и ЦНС) путем нарушения обменных процессов. По-видимому, токсическое влияние химиотерапии на ЦНС проявляется ухудшением клинического состояния и сопровождается нарушениями на ЭЭГ. В период химиотерапии после индукции ремиссии выявлено снижение амплитуды всех частотных составляющих. Снижение амплитуды было

обусловлено нарушением регуляторных функций стволовых структур и свидетельствовало о возбуждении ЦНС под влиянием химиотерапии. Опухолевый процесс и химиотерапия оказывают выраженное влияние на функциональное состояние ЦНС детей с ЛО. Предложенный алгоритм обследования дает возможность ориентировать клинициста на выявление ранних признаков нейротоксичности в период программной химиотерапии для проведения адекватной своевременной коррекции возникающих осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. ЭЭГ у детей с лимфоидными опухолями отличаются от ЭЭГ здоровых детей. У больных с проявлениями нейротоксичности эти различия более выражены за счет увеличения дельта-частот и уменьшения альфа- и бета-1-активности.

2. В процессе химиотерапии значимое нарастание мощности бета-частот в группе пациентов с проявлениями нейротоксичности является ЭЭГ-коррелятом нейротоксичности.

3. До начала лечения по сравнению с нормой снижение индекса альфа- и бета-активности, повышение СП дельта- и тета-активности 3–5 Гц являются индивидуальными ЭЭГ-предикторами возможного развития нейротоксичности в процессе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ochs J.J. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989; Spring 11 (1): 93–105.
- Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. Обзор литературы и перспективы использования метода. М.: Мэйби. 1991. 77 с.
- Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития. Автореф. дис. ...докт. биол. наук. М.: МГУ. 2000. 43 с.
- Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л., Байкова В.Н., Иванов А.В. Связь ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями. *Нейрохимия.* 2005; 3: 33–38.
- Lichter-Konecki U., Benninger C., Brandeis W.E. et al. Changes in the EEG background activity of children with acute lymphoblastic leukemia during cytotoxic therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987; 4 (1): 77–85.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кузнецова Елена Ивановна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургического Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115487, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** (903) 117-07-86, **e-mail:** kuznetsovaeeg@mail.ru

В.Г. Демихов<sup>1</sup>, М.А. Лунякова<sup>1</sup>, А.Г. Безнощенко<sup>2</sup>, Е.Ф. Морщакова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой, Рязань, Российская Федерация

# Показатели выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин на фоне полихимиотерапии по протоколу ALL-BFM-90m

**Материалы и методы.** В исследование были включены 32 пациента с острым лимфобластным лейкозом в рамках протокола ALL-BFM-90m, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) на всем протяжении интенсивной фазы химиотерапевтического лечения. Контроль проводился с исторической группой из 30 детей, сопоставимой по демографическим показателям и критериям с группами риска. Отдаленные результаты оценивались по характеристике 5-летней бессобытийной (EFS), безрецидивной (RFS) и общей (OS) выживаемости. **Результаты.** Пятилетняя EFS составила  $0,81 \pm 0,04\%$  в ЭПО-группе и  $0,73 \pm 0,03\%$  в контрольной ( $p = 0,51$ ). Пятилетняя RFS, соответственно,  $0,93 \pm 0,03$  и  $0,79 \pm 0,04\%$ , ( $p = 0,13$ ); 5-летняя OS —  $0,84 \pm 0,04$  и  $0,73 \pm 0,04\%$  в соответствующих группах ( $p = 0,35$ ). **Вывод.** Анализ полученных результатов не выявил негативного влияния терапии рчЭПО в интенсивную фазу полихимиотерапии на выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, анемия, острый лимфобластный лейкоз, выживаемость, дети.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия благодаря повышению эффективности программного противоопухолевого лечения дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют довольно высокую возможность полного излечения — 76–80% [1]. В рамках совершенствования сопроводительной терапии важной проблемой становится внедрение эффективных и безопасных методов лечения анемии, альтернативных аллогенным гемотрансфузиям. Конечно, гемотрансфузии оказывают быстрый терапевтический эффект и незаменимы при угрожающих жизни состояниях. Однако ане-

мия при остром лейкозе, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск возникновения таких побочных эффектов, как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунные реакции [2]. Учитывая, что каждый ребенок с ОЛЛ потенциально может стать претендентом для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, аллоиммунизация, неизменно возникающая при частых переливаниях крови, может оказаться неблагоприятным эффектом гемотрансфузий. По этим причинам трансфузии проводят только при тяжелой анемии: другими словами, многие больные с менее тяжелой анеми-

V.G. Demikhov<sup>1</sup>, M.A. Lunyakova<sup>1</sup>, A.G. Beznoshchenko<sup>2</sup>, E.F. Morshchakova<sup>1</sup>

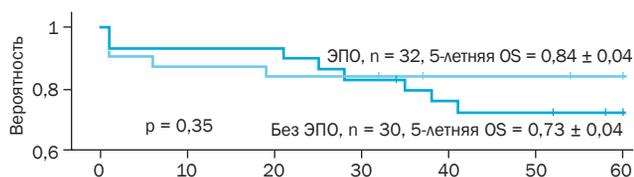
<sup>1</sup> Ryazan Affiliated Department of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ryazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Region Pediatric Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

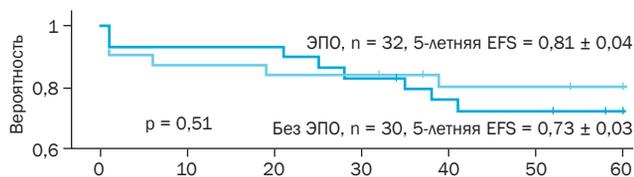
## Effect of rHuEPO Therapy on Long-Term Survival of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Undergoing Chemotherapy According to the Program ALL-BFM-90m

**Methods.** Thirty two patients with ALL undergoing chemotherapy according to the program ALL-BFM-90m were enrolled in clinical trial. They received rHuEPO throughout an intensive phase of chemotherapy. Thirty children comparable on age and clinical manifestations were controls (without rHuEPO). The remote results were estimated according to the characteristic of 5-year event-free survival (EFS), relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS). **Results.** The 5-year EFS for patients treated with rHuEPO was  $0,81 \pm 0,04$  compared to  $0,73 \pm 0,03$  in control group ( $p = 0,51$ ). The 5-year RFS was  $0,93 \pm 0,03$  and  $0,79 \pm 0,04$  in rHuEPO treated group and control group respectively ( $p = 0,130$ ). The 5-year OS for patients treated with rHuEPO was  $0,81 \pm 0,04$  compared to  $0,73 \pm 0,03$  in control group ( $p = 0,35$ ). **Conclusions.** Long-term survival analysis hadn't revealed negative effect of rHuEPO treatment during chemotherapy on survival of children with ALL.

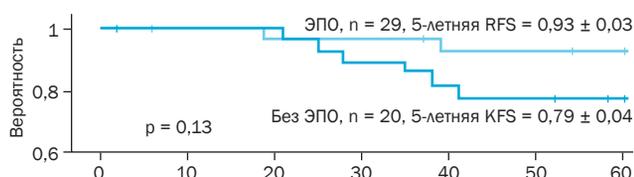
**Key words:** erythropoietin, anemia, acute lymphoblastic leukemia, survival, children.



**Рис. 1.** Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 32$ ; OS =  $0,84 \pm 0,04$ ) и контрольной группе ( $n = 30$ ; OS =  $0,73 \pm 0,04$ );  $p = 0,35$



**Рис. 2.** Бессобытийная 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 32$ ; EFS =  $0,81 \pm 0,04$ ) и контрольной группе ( $n = 30$ ; EFS =  $0,73 \pm 0,03$ );  $p = 0,51$



**Рис. 3.** Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов с ОЛЛ в группе терапии рчЭПО ( $n = 29$ ; RFS =  $0,93 \pm 0,03$ ) и контрольной группе ( $n = 29$ ; RFS =  $0,79 \pm 0,04$ );  $p = 0,13$

ей вообще не получают лечения. Альтернативой гемотрансфузионной терапии может служить применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО), высокая эффективность которого была продемонстрирована у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями и в немногочисленных исследованиях у детей с солидными опухолями и ОЛЛ [3]. Однако в настоящее время в вопросах безопасности применения эритропоэстимулирующих агентов (ЭСА) при анемии злокачественных новообразований существуют серьезные противоречия, возникшие после ряда публикаций, где отмечалось негативное влияние терапии ЭСА на выживаемость и прогноз у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [4, 5]. Хотя большинство из этих исследований имели методологические проблемы, их результаты послужили поводом для осторожного отношения к использованию ЭСА у онкологических пациентов.

В связи с этим в рекомендациях, разработанных Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration, FDA; 2008), назначение ЭСА пациентам с онкологическими заболеваниями, целью которых служит излечение, не одобрено до получения данных, подтверждающих или опровергающих информацию о снижении выживаемости [6].

Кроме того, ряд исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину на многих опухолевых клетках, в том числе на лимфоидных нормальных и злокачественных клеточных линиях [5, 7, 8]. Тем не менее до настоящего времени нет строгих доказательств их влияния на процессы клеточной пролиферации, выживаемости и лекарственного апоптоза [9].

Американское общество клинических онкологов (ASCO) в своих рекомендациях (2010) отмечает, что, несмотря

на ограничения FDA, строгих доказательств вреда использования ЭСА у пациентов с курательными опухолями нет, и эти препараты могут быть назначены пациентам, получающим химиотерапию, исходя из сопоставления возможной пользы и риска и при условии получения информированного согласия от пациента [10].

Опубликованные за последние несколько лет результаты больших контролируемых исследований не показали негативного влияния терапии ЭСА на выживаемость взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [11, 12]. До настоящего времени нет данных о снижении выживаемости среди детей, получавших ЭСА [13].

Экспертной группой Федерации французских национальных онкологических центров (FNCLCC) был проведен анализ четырех крупных рандомизированных контролируемых исследований (2003–2007) применения ЭСА у детей с анемией при онкологических заболеваниях [14]. С точки зрения доказательной медицины, терапия ЭСА у детей как с солидными опухолями, так и с онкогематологической патологией показала достоверное увеличение концентрации гемоглобина (уровень доказательности В1) и уменьшение потребности в гемотрансфузиях (уровень доказательности В1), не показав улучшения качества жизни (уровень доказательности С). В то же время не было отмечено каких-либо значимых токсических эффектов (уровень доказательности С). Влияние ЭСА на выживаемость детей со злокачественными заболеваниями в этих исследованиях не оценивалось.

**Цель исследования:** проанализировать отдаленные результаты применения рчЭПО у детей с ОЛЛ по характеристике 5-летней бессобытийной (event-free survival, EFS), безрецидивной (relaps-free survival, RFS) и общей выживаемости (overall survival, OS).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения химиотерапии онкологических и гематологических больных Рязанской областной детской клинической больницы имени Н.В. Дмитриевой, которое является клиническим подразделением Рязанского филиала ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва. В исследование были включены 32 пациента с ОЛЛ средней и промежуточной групп риска в рамках протокола ALL-BFM-90m, пролеченных с 2002 по 2006 г. Средний возраст пациентов составил  $6,75 \pm 0,93$  лет (медиана 4 года). Дети получали препараты рчЭПО на всем протяжении интенсивной фазы химиотерапевтического лечения в дозе 200 МЕ/кг подкожно 3 раза в нед или 600 МЕ/кг внутривенно 1 раз в нед на фоне пероральной ферротерапии. Средняя продолжительность терапии ЭСА составила  $24,5 \pm 1,35$  нед (медиана 27 нед). Контроль проводился с исторической группой детей ( $n = 30$ ), сопоставимой по демографическим показателям и критериям с группами риска, но получавших химиотерапию по протоколу ALL-BFM-90m. Отдаленные результаты оценивались по кривым бессобытийной, безрецидивной и общей выживаемости, построенным по методу Каплана–Майера.

В качестве полных событий при оценке бессобытийной выживаемости рассматривались смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив. В анализ безрецидивной выживаемости были включены пациенты с доказанной ремиссией на 33-й день лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов эффективности рчЭПО-терапии анемии у детей с ОЛЛ в исследуемой группе был представлен нами в предыдущих публикациях [15].

При минимальном сроке наблюдения более 5 лет в полной продолжительной ремиссии находятся 27 (84,4%) пациентов в группе рчЭПО и 22 (73,3%) пациента в контрольной группе ( $p = 0,35$ ; рис. 1). Бессобытийная 5-летняя выживаемость составила  $0,81 \pm 0,04$  в ЭПО-группе и  $0,73 \pm 0,03$  в контрольной ( $p = 0,51$ ; рис. 2).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила  $0,93 \pm 0,03$  и  $0,79 \pm 0,04$  в группе детей, получавших рчЭПО, и в контрольной группе, соответственно ( $p = 0,13$ ; рис. 3).

## ВЫВОДЫ

Анализ отдаленных результатов применения рчЭПО не выявил негативного влияния на выживаемость детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию по протоколу ALL-BFM-90m.

Для получения более убедительных данных в отношении влияния терапии ЭСА на выживаемость у детей с онкологическими заболеваниями, в частности с ОЛЛ, необходимо проведение крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Это позволит обосновать целесообразность терапии ЭСА в качестве элемента сопроводительной терапии при проведении противоопухолевого лечения у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина. 2009. 384 с.: ил.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 304 с.
3. Spivak J.L., Gascon P., Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *The Oncologist*. 2009; 14 (1): 43–56.
4. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKay J.M., Edwards B.J., Tigue C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299 (8): 914–924.
5. Hedley B.D., Allan A.L., Xenocostas A. The role of erythropoietin (EPO) and erythropoiesis stimulating agents (ESAs) in tumor progression. *Clin Cancer Res*. 2011. Published Online First July 12.
6. FDA Drug Safety Communication: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen and Aranesp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm#AHCPcancer>
7. Kokhaei P.L., Abdalla A.O., Hansson L., Mikaelsson E., Kubbies M., Haselbeck A., Jernberg-Wiklund H., Mellstedt H., Osterborg A. Expression of erythropoietin receptor and in vitro functional effects of epoetins in B-cell malignancies. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (12): 3536–3544.
8. Takeshita A., Shinjo K., Higuchi M., Miyawaki S., Takemoto Y., Kishimoto Y., Saito K., Takuchi H., Kuriyama K., Kimura Y., Asou N., Takahashi M., Hotta T., Kanamaru A., Ueda R., Ohno R. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Br J Haematol*. 2000; 108: 55–63.
9. Gewirtz D.A., Di X., Walker T.D., Sawyer S.T. Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and cytotoxic effects of antitumor Drugs. *Clinical Cancer Res*. 2006; 12: 2232–2238.
10. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L., Bennett C.L., Bohlius J., Evanchuk D., Goode M.J., Jakubowski A.A., Regan D., Somerfield M.R. American Society of Clinical Oncology – American Society of Hematology. Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (33): 4996–5010.
11. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Современная онкология*. 2012; 14 (1): 58–63.
12. Hudis C.A., Van Belle S., Chang J., Muenstedt K. RHEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *The oncologist*. 2004; 9 (5): 55–69.
13. Shankar A.G. The role of recombinant erythropoietin in childhood cancer. *The Oncologist*. 2008; 13: 157–166.
14. Marec-Berard P., Chastagner P., Kassab-Chahmi D., Casadevall N., Marchal C., Misset J.L., Ray-Coquard I. Review-2007 Standards, Options, and Recommendations: Use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: Epoetin Alfa, Epoetin Beta, and Darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 7–12.
15. Безнощенко А.Г., Луныкова М.А., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Дронова С.Н., Кукушкина И.П. Эритропоэтин в лечении анемии у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом. *Детская онкология*. 2008; 3: 11–14.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Демихов Валерий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Луныкова Мария Анатольевна**, врач лечебного онкогематологического отделения клиники Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Безнощенко Александр Григорьевич**, заведующий отделением химиотерапии онкологических и гематологических больных ГБУ РО «ОДКБ имени Н.В. Дмитриевой»

**Морщакова Елена Фёдоровна**, директор Рязанского филиала Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ РФ

**Адрес:** 390029, Рязань, ул. Строителей, д. 5-В, **тел.:** (4912) 28-81-17, **факс:** (4912) 98-68-64, **e-mail:** demix777@ya.ru

# Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России.

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.

Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



**Цена подписки:**  
полгода (3 номера) — 450 руб.,  
год (6 номеров) — 900 руб.



**Цена подписки:**  
полгода (3 номера) — 450 руб.,  
год (6 номеров) — 900 руб.



**Цена подписки:**  
полгода (2 номера) — 450 руб.,  
год (4 номера) — 900 руб.

\* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	<p align="center"><b>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</b></p> <p align="center">(наименование получателя платежа) <b>7728798571</b></p> <p align="center">(ИНН получателя платежа)</p> <p>№ <b>40702810738110016525</b></p> <p align="center">(номер счета получателя платежа)</p> <p align="center"><b>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</b></p> <p align="center">(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p align="center">к/с 30101810400000000225</p> <p align="center">БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал</p> <p><input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология    <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода    <input type="checkbox"/> год</p> <p align="center">(наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике:</p> <p>_____</p> <p align="center">(ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	<p align="center"><b>ООО Издательство «ПедиатрЪ»</b></p> <p align="center">(наименование получателя платежа) <b>7728798571</b></p> <p align="center">(ИНН получателя платежа)</p> <p>№ <b>40702810738110016525</b></p> <p align="center">(номер счета получателя платежа)</p> <p align="center"><b>В Сбербанке России ОАО, г. Москва</b></p> <p align="center">(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p align="center">к/с 30101810400000000225</p> <p align="center">БИК 044525225</p> <p>Подписка на журнал</p> <p><input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология    <input type="checkbox"/> Онкопедиатрия</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода    <input type="checkbox"/> год</p> <p align="center">(наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике:</p> <p>_____</p> <p align="center">(ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
Кассир	

## Редакционная подписка это:

### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499)132-72-04.

### Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по факсу **8 (499)132-72-04** или по эл. почте **sales@nczd.ru**

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова,  
Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич

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

## Результаты и методика сбора стволовых клеток периферической крови у детей и подростков

Проанализировано 592 сеанса лейкофереза (ЛФ) у 340 детей с целью сбора периферических стволовых клеток (ПСК) после стандартной химиотерапии и назначения гранулоцитарного (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ; 94%) или только Г/ГМ-КСФ (6%) в состоянии стабильного кроветворения. Основным ориентиром для начала сеанса ЛФ являлись уровни лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. В среднем за один сеанс ЛФ было собрано  $3,8 (0,1-22,7) \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/кг, или  $1,6 (0,006-18,9) \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/кг на один объем циркулирующей крови пациента при уровне лейкоцитов и тромбоцитов в крови на момент начала ЛФ  $17,5 (0,9-109)$  и  $182 (11-782) \times 10^9$ /л, соответственно. В группе из 128 детей со средним весом 14,2 (8–20) кг было успешно проведено 176 сеансов ЛФ. У пациентов с весом менее 12 кг экстракорпоральная линия заполнялась донорской эритроцитарной массой. Не выявлено разницы в результатах сбора ПСК, если КСФ назначался непосредственно после окончания химиотерапии или отсрочено — в фазе выхода из аплазии кроветворения.

**Ключевые слова:** периферические стволовые клетки, лейкоферез, колониестимулирующий фактор, дети, подростки.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние 15–20 лет интенсификация протоколов лечения, включающая фазу высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками, не только прочно заняла место в протоколах лечения опухолей высокого риска у детей, но и позволила улучшить прогноз у некоторых групп онкологических больных. Теоретической основой этой стратегии является подтвержденный как в эксперименте, так и в клинической практике феномен нарастания эффекта с увеличением дозы ряда химиопрепаратов (феномен «доза–эффект»). Для достижения достоверной разницы в выживаемости при опухолях с неблагоприятным прогнозом дозы химиопрепаратов должны быть увеличены в несколько раз по сравнению со стандартными. Общим фактором, ограничивающим эскалацию доз химиопрепаратов, используемых для высокодозной химиотерапии, является гемато-

логическая токсичность. Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток — инструмент, позволяющий преодолеть это препятствие и интенсифицировать химиотерапию (ХТ) в несколько раз. Если в середине 80-х годов основным источником гемопоэтических клеток-предшественников служил костный мозг, то в настоящее время около 80% аутологичных трансплантаций проводится с использованием циркулирующих периферических стволовых клеток [1, 2]. Растет доля периферических стволовых клеток (ПСК) и в случае проведения аллогенных трансплантаций.

Несмотря на достаточно большой опыт в сборе ПСК у детей, до сих пор нет единого мнения по поводу целого ряда вопросов, таких как оптимальные дозы и комбинации факторов, применяемых для мобилизации ПСК; оптимальный венозный доступ и протокол сбора у детей с малым весом; сроки начала мобилизационной терапии и т.п. [3, 4].

I.S. Dolgoplov, R.I. Pimenov, V.K. Boyarshinov, N.N. Subbotina, L.Yu. Grivtsova, D.M. Mheidze,  
G.L. Mentkevich

Russian Oncological Scientific Center named. N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

### Peripheral Stem Cell Collections in Children and Adolescent

We report the data of 340 children with poor-prognosis solid tumors who had 592 PBSC harvests on cell separators after mobilization mainly by different treatment protocol chemotherapy regimens followed by G- or GM-CSF (94% of patients) or by G-/GM-CSF alone (6%). Timing of procedure was predicted by studying the blood count. When the WBC and platelet reached a median of 17,5 (0,9–109) and 182 (11–782)  $\times 10^9$ /L, respectively, the median number of 3,8 (0,1–22,7)  $\times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg with 1,6 (0,006–18,9)  $\times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg for 1 blood volume processed was obtained per procedure. In the group of 128 patients with low body weight [median 14,2 (8–20) kg] 176 LP were successfully performed. The extracorporeal line was primed with donor RBC in the patients with the weight below 12 kg. We observed no difference in CD34<sup>+</sup> content in harvests whether CSF was begun on d+1 or on d+3 after chemotherapy or in later in the phase of hematopoiesis recovery.

**Key words:** peripheral stem cells, leukapheresis, colony stimulating factor, children, adolescent.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика больных

С 1996 по 2010 г. нами проведено 592 сеанса сбора ПСК у 340 детей (162 девочки и 178 мальчиков) с солидными опухолями и гемобластомами из групп неблагоприятного прогноза и высокого риска. Двадцать больных находились на лечении по поводу рецидивной или резистентной к предыдущей химиотерапии нефробластомы, у 46 больных диагностирована нейробластома высокого риска, у 119 — саркома Юинга высокого риска, у 29 — острый миелоидный лейкоз высокого риска, у 31 — опухоли центральной нервной системы, у 21 — лимфома Ходжкина, у 7 — неходжкинские лимфомы, у 24 — ретинобластома высокого риска, у 19 — мягкотканые саркомы и у 3 — метастатическая остеосаркома. Средний возраст в группе 8,7 (0,6–20) лет, средний вес 30,7 (8–87) кг. Число курсов химиотерапии, полученных перед первым сеансом сепарации ПСК, в среднем равнялось 3 (1–19). Только 249 из 340 (73,3%) больных получили 3 и менее курсов химиотерапии, включая мобилизационный. У 134 больных (40%) имелись метастазы в костный мозг на момент постановки диагноза. У всех этих больных на момент первого сеанса сепарации при цитологическом исследовании костного мозга злокачественных клеток обнаружено не было. Более того, условием для принятия решения о начале мобилизации было отсутствие злокачественных клеток в костном мозге пациента на оптическом уровне в течение не менее 2 предыдущих курсов химиотерапии подряд.

Учитывая тот факт, что основные трудности возникают при сепарации ПСК у детей с низкой массой тела, особенно следует отметить подгруппу больных, включающую 128 (38%) детей с весом 20 кг и менее. Средний возраст в этой подгруппе 3,7 (0,6–10) лет, средний вес 14,2 (8–20) кг. В 33 случаях диагностирована нейробластома высокого риска, в 8 — рецидивная или резистентная нефробластома, в 25 — саркома Юинга, в 11 — опухоли центральной нервной системы, в 20 — ретинобластома, в 6 — острый миелоидный лейкоз и в 2 — лимфома Ходжкина. Подавляющее большинство пациентов предварительно получили интенсивное комбинированное лечение. Среднее количество курсов химиотерапии до момента первого сбора составило 3 (0–12) на одного больного. Причем после оперативного вмешательства или после лучевой терапии без предварительной ХТ сеансы сбора ПСК проводились лишь у 9 больных в этой группе.

На момент начала лейкафереза (ЛФ) у всех больных был достигнут положительный ответ (полная или частичная ремиссия) со стороны первичной опухоли и/или метастазов, и в пунктате костного мозга метастазы опухоли микроскопически не выявлялись.

### Мобилизационные режимы

Подавляющее большинство (556 из 592) сеансов лейкафереза (94%) проведены после мобилизационных режимов, включающих химиотерапию с последующим назначением одного из миелоцитокинов или их комбинации. ПСК были последовательно мобилизованы при помощи различных колониестимулирующих факторов (КСФ). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) назначался 302 больным (527 сеансов),

гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) — 38 (65 сеансов). Применялись различные химиотерапевтические режимы в зависимости от диагноза и требований используемых на тот момент протоколов лечения. В 6% случаев (21 больной; 36 сеансов) ПСК были мобилизованы при помощи Г-КСФ или ГМ-КСФ без предварительной химиотерапии. В этом случае гемопоэтические факторы роста назначались после стабильного восстановления всех 3 ростков гемопоэза.

Для больных с нефробластомой применялся в основном режим ИВК/ЦВК, включающий ифосфамид по 1800 мг/м<sup>2</sup> в день или Циклофосфан по 400 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1–5), Вепезид по 100 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1–5) и карбоплатин по 500 мг/м<sup>2</sup> в день (день 1-й; 78% сеансов лейкафереза) с последующим назначением Г-КСФ, ГМ-КСФ или их ассоциации. Мобилизационный режим для больных с нейробластомой включал Циклофосфан по 3000 мг/м<sup>2</sup> в день, день 1 (34 сеанса; 27%) с обязательным последующим применением КСФ. Однако в большинстве случаев пациентам с нейробластомой для мобилизации ПСК применялся протокольный режим химиотерапии, включающий комбинацию из 4–5 химиопрепаратов. Протокол лечения саркомы Юинга предусматривал чередование 2 курсов ХТ и сбор ПСК в момент исчезновения микроскопически видимых метастазов из костного мозга. Поэтому ПСК у больных с этой нозологией были мобилизованы или сочетанием ифосфамида в дозе 2400 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1–5) и Вепезида по 100 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1–5; Ифо-ВП); или курсом САV, включающим 48-часовую инфузию Адриамицином в дозе 70 мг/м<sup>2</sup>, Циклофосфан по 2100 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1–2), винкристин по 1,5 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1, 8, 15-й). Во всех случаях назначался один из КСФ. Другие химиотерапевтические режимы, включающие цисплатин, ифосфамид, Вепезид, Циклофосфан, Адриамицин в различных комбинациях, применялись перед сеансами лейкафереза у пациентов с солидными опухолями и гемобластомами. КСФ назначались подкожно или внутривенно на следующий день (д+1) после окончания ХТ у больных, включенных в исследование до ноября 1996 г. В этот период проведено 22 сеанса (3,7%). В качестве КСФ в подавляющем большинстве случаев (96%) назначался ГМ-КСФ, тогда как Г-КСФ в этой группе назначался только в 4% случаев. Факторы роста назначались подкожно или внутривенно на 3-й день от окончания ХТ (д+3) с ноября 1996 г. до марта 1997 г. Из 35 (5,9%) сеансов лейкафереза Г-КСФ и ГМ-КСФ назначались в этой группе в 58 и 42%, соответственно. В обеих группах ГМ-КСФ назначался в средней дозе 9,8 (5–12) мкг/кг в день, а Г-КСФ в средней дозе 5,3 мкг/кг в день (3,8–13). Введение гемопоэтических факторов роста продолжалось непрерывно до последнего дня лейкафереза включительно. После марта 1997 г. по настоящее время Г-КСФ назначался отсрочено в фазе восстановления кроветворения, после предварительно проведенного курса ХТ. Г-КСФ назначался в средней дозе 4,8 (3,4–12,8) мкг/кг в день с 18-го (8–41) дня от начала ХТ. Данный режим назначения Г-КСФ позволил точно прогнозировать время первого сеанса ЛФ, обеспечивал существенную экономию факторов роста и снижал частоту побочных явлений на фоне мобилизации.

В тех случаях когда Г-КСФ назначался в состоянии стабильного кроветворения без предварительной ХТ (36 сеансов), его средняя доза составила 5,7 (4,8–11,9) мкг/кг в день. Г-КСФ назначался 2 раза в день на 1–3-й дни, на 4-й день доза удваивалась.

#### **Критерии начала сеанса – сбор ПСК**

Сигналом для начала сбора являлось быстрое повышение уровня лейкоцитов ( $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоне стабильного уровня тромбоцитов ( $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ) или их быстрого подъема в фазе восстановления после ХТ. Показатель тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$  не был строго детерминированным. Мы начинали сеанс, даже если показатель тромбоцитов находился ниже этого уровня, но динамика их повышения, как и динамика роста лейкоцитов, сроки, прошедшие от момента начала стимуляции КСФ, общее состояние больного указывали на возможность успешного проведения сепарации ПСК. Если мобилизационная ХТ не применялась, то для решения вопроса о времени начала сеанса опирались на уровень лейкоцитов  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и моноцитоз (MID-клетки)  $> 10\%$ . Естественно, уровень тромбоцитов здесь также играл существенную роль. Средний уровень тромбоцитов на момент сепарации составил 182 (11–782)  $\times 10^9/\text{л}$ , а лейкоцитов — 17,5 (0,9–109)  $\times 10^9/\text{л}$  среди всех больных серии. Относительно высокий лейкоцитоз на момент сепарации наблюдался за счет больных, получивших Г-КСФ (18,6 против  $9,2 \times 10^9/\text{л}$  среди больных, получивших ГМ-КСФ).

Перед началом процедуры больным, у которых не наблюдалось выраженной фазы аплазии кроветворения, и, как следствие, фаза выхода из цитопении была не четко выражена, или больным, которым не удалось собрать достаточное количество ПСК, опираясь на вышеописанные критерии, определялся уровень CD34+ [в среднем 0,98% (0,03–4,7) в периферической крови] — циркулирующих в периферической крови клеток на проточном флуоцитометре.

#### **Лейкаферез**

Сбор ПСК до марта 2000 г. осуществлялся на сепараторе крови Baxter CS-3000 plus с использованием программ Special 1 и 2. В качестве сепарационной применялась гранулоцитарная камера (Granulo), а в качестве коллекционной — камера малого объема (SVCC). В дальнейшем сборы ПСК осуществлялись на непрерывно-поточном сепараторе Cobe Spectra. Как забор, так и возврат осуществлялись через 2-просветный подключичный или бедренный венозный катетер (просвет на забор 14–16 G, на возврат — 16–18 G) в 94% ЛФ. При работе с центральным венозным катетером забор осуществлялся через центральный, а возврат — через периферический просветы. В 6% случаев в связи с неудовлетворительным дебитом одного из просветов катетера или у старших детей была катетеризована одна из периферических кубитальных вен. Для предупреждения окклюзии как центрального, так и периферического катетеров их просветы заполнялись раствором гепарина в концентрации 1000 Ед/1 мл в перерыве между сеансами ЛФ. В процессе сеанса ЛФ использовался стандартный раствор ACD-A, содержащий в одном литре раствора 24,5 г глюкозы, 22,0 г цитрата натрия, 7,3 г лимонной кислоты.

Коэффициент кровь/антикоагулянт ACD-A варьировал от 9:1 до 16:1. Это соотношение могло меняться в процессе сеанса сбора в зависимости от длительности процедуры, сосудистого доступа, диаметра катетера, переносимости поступления антикоагулянта в кровь и вязкости крови. Так, к примеру, если сеанс начинался при соотношении кровь/антикоагулянт 9:1, то ко второму часу ЛФ, особенно при наличии хотя бы малых симптомов гипокальциемии, это соотношение могло быть увеличено до 10:1–16:1. При проведении забора через периферическую вену соотношение кровь/антикоагулянт уменьшалось. Связь диаметра катетера с расходом антикоагулянта была обратно пропорциональной, т.е. чем меньше диаметр, тем больше коэффициент. В качестве профилактики цитратной интоксикации всем больным вводился глюконат кальция в дозе 150–250 мг/10 кг веса сразу после начала лейкофереза, затем каждый час. Та же доза глюконата кальция вводилась больному по требованию при возникновении симптомов гипокальциемии.

Сепарация продолжалась ежедневно до получения минимального суммарного количества CD34+ клеток в сепаратах более  $2,0 \times 10^6/\text{кг}$  или оптимального количества  $5,0 \times 10^6/\text{кг}$  веса больного и более. Больные получали факторы роста в течение всей серии сеансов до дня последнего сбора включительно. Факторы роста вводились не позже чем за 10 ч до сеанса сепарации.

#### **Особенности лейкофереза у детей с малым весом**

В начале исследования планировалось заполнять экстракорпоральный контур одноклассными донорскими эритроцитами всем детям, весившим менее 20 кг. Однако в процессе проведения работы, по мере накопления опыта мы пересмотрели этот критерий в сторону уменьшения. Так, мы всегда заполняли систему эритроцитарной массой у детей весом 12 кг и менее. В остальных случаях решение о заполнении принималось с учетом показателей гематокрита (менее 24%), уровня гемоглобина (менее 80 г/л), состояния ребенка, его объема циркулирующей крови (менее 1 л), предполагаемой длительности процедуры (более 2,5 ч). Таким образом, для детей с весом более 12 кг система заполнялась донорскими эритроцитами при наличии 2 и более вышеперечисленных факторов риска. Использовалась одноклассная донорская эритроцитарная масса, которую после определения групповой и индивидуальной совместимости по стандартным методикам разводили 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:1. Для детей весом 12–15 кг контур заполнялся 6% раствором гидроксиэтилкрахмала (Hydroxyethyl starch, HES).

У всех детей с малым весом процедуры проводились через 2-просветный катетер. Расчет конечного обработанного объема, выбор скорости процедуры, профилактика гипокальциемии проводились по вышеописанным схемам. Ни в одном случае не была применена медикаментозная седация. Родители находились с ребенком на протяжении всей процедуры.

#### **Лабораторные методы оценки качества собранного материала**

Собранный материал оценивался по двум параметрам: общему количеству ядерных клеток (ЯК) в сепара-

те и количеству CD34+-клеток на килограмм веса больного. Процент CD34+-клеток в клеточной суспензии, полученной в ходе цитафереза, определялся методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACScan (Becton Dickinson, США). Использовались моноклональные антитела к CD34 анти-НРСА – 2 IgG1, меченные фикоэритрином (PE) (Becton Dickinson, США). В качестве контроля использовались PE-меченные мышинные IgG1 (Becton Dickinson, США).

#### **Статистические методы обработки материала**

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере Pentium 133MMX с использованием программ Microsoft Excel и Microsoft Access. Сравнение средних величин проводилось с использованием критерия «р» по тестам Стьюдента и Фишера.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Обобщенные результаты**

Всего проведено 592 сеанса лейкафереза. В среднем на одного больного пришлось 1,7 (1–5) сеансов. Средний объем крови, обработанный за сеанс, равен  $160 \pm 63$  (стандартная ошибка 7,1; доверительный интервал 95%) (38–320) мл/кг веса больного при средней скорости сеанса  $37 \pm 7,5$  (стандартная ошибка 0,9; доверительный интервал 95%) (15–40) мл/мин. Экстракорпоральный контур заполнялся донорскими эритроцитами в 8,8% случаев (52 сеанса), в 7,9% (n = 47) – 6% раствором высокомолекулярного крахмала. В среднем за сеанс на одного больного собрано  $3,8 \pm 1,2$  (стандартная ошибка 0,13; доверительный интервал 95%) (0,1–22,7)  $\times 10^8$  ЯК/кг и  $3,4 \pm 3,6$  (стандартная ошибка 0,42; доверительный интервал 95%) (0,005–33,7)  $\times 10^6$  CD34+/кг. В связи с большим разбросом в объемах, обрабатываемых за сеанс, с целью стандартизировать результаты сбора нами введен такой синтетический показатель, как количество CD34+-клеток, собранных за сеанс на 1 кг веса больного при обработке одного объема циркулирующей крови (1 ОЦК) больного. В среднем нами было собрано  $1,6 \pm 1,9$  (стандартная ошибка 0,23; доверительный интервал 95%) (0,006–18,9)  $\times 10^6$  CD34+/кг 1 ОЦК.

Таким образом, при обработке за сеанс чуть больше чем 2 ОЦК нам потребовалось в среднем 2 лейкафереза для сбора дозы ПСК, оптимальной для аутотрансплантации. При средней скорости 34 мл/мин с учетом веса больного длительность сеанса не превышала 2,5 ч.

#### **Сравнительные результаты сепарации ПСК у детей весом менее (подгруппа А) и более (подгруппа В) 20 кг**

В подгруппе А проведено 184 сеанса сбора ПСК у 116 пациентов против 408 у 224 пациентов в подгруппе В. Среднее количество проведенных на одного больного сеансов равно 2 (1–5) в обеих подгруппах. Среднее количество тромбоцитов и лейкоцитов на момент начала первого лейкафереза в серии составило  $197,5$  (18–531)  $\times 10^{11}/л$  и  $16,5$  (0,9–57)  $\times 10^9/л$  против  $175$  (11–660)  $\times 10^{11}/л$  и  $18$  (0,9–63)  $\times 10^9/л$  в подгруппах А и В, соответственно (p = 0,05 и p = 0,2). Достоверные отличия обнаружены при анализе обработанного объема крови за сеанс и скорости сеанса. Эти показатели составили 180 (100–420) против 152 (50–300) мл/кг и 27 (10–50)

против 42,5 (20–70) мл/мин в подгруппах А и В, соответственно (p < 0,0001 и p < 0,00001). Что касается результатов сбора, то содержание ЯК и CD34+-клеток было сопоставимо в обеих группах и составило 4,8 (0,33–22,7) против 3,5 (0,1–14,4)  $\times 10^8$  ЯК/кг и 4,5 (0,1–28,5) против 2,9 (0,005–33,7)  $\times 10^6$  CD34+/кг в подгруппах А и В, соответственно (p = 0,00017 и p = 0,015).

При анализе стандартизированного показателя также не было выявлено достоверной разницы в подгруппах. На 1 ОЦК было собрано 2,2 (0,01–18,6) против 1,5 (0,006–18,9)  $\times 10^6$  CD34+/кг в подгруппе А и В, соответственно (p = 0,09).

В обеих группах за сеанс лейкафереза в среднем было собрано более минимальной трансплантационной дозы CD34+-клеток. При этом не отмечалось достоверной разницы в количестве CD34+-клеток на 1 кг веса больного между группами. Достоверная разница в скорости сеанса (p < 0,00001) объясняется объективной невозможностью проведения лейкафереза у маловесных детей на больших скоростях в связи с малым ОЦК, большим количеством антикоагулянта, попадающего в кровяной поток за единицу времени, плохим венозным доступом.

#### **Влияние уровня тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови, определяемого на момент начала сеанса ЛФ, на количество ЯК и CD34+-клеток, собранных за сеанс**

Для выяснения корреляции между уровнем тромбоцитов в периферической крови и уровнем ЯК и CD34+-клеток в сепарате нами сформированы две группы с уровнями тромбоцитов на момент начала сепарации менее  $50 \times 10^{11}/л$  и более  $50 \times 10^{11}/л$ , соответственно. Всего в анализ включено 592 сеанса лейкафереза. В группе «< 50 000» проанализировано 87 сеансов цитафереза, в группе «> 50 000» – 505 сеансов. Средний уровень лейкоцитов и тромбоцитов на момент начала сепарации составлял  $17,5$  (0,9–52)  $\times 10^9/л$  и  $184$  (15–606)  $\times 10^{11}/л$ , соответственно. Уровень лейкоцитов в группе «< 50000» был ниже, чем в группе «> 50000» ( $11,3 \times 10^9/л$  против  $18,7 \times 10^9/л$ ; p = 0,00001). Что касается результатов сепарации, то разница в уровне тромбоцитов не отразилась ни на количестве ЯК, ни на количестве CD34+-клеток. За сеанс на одного больного собрано  $2,8$  (0,2–15,4)  $\times 10^8$  ЯК/кг и  $2,8$  (0,14–24,3)  $\times 10^6$  CD34+/кг в первой группе против  $4,14$  (0,1–22,7)  $\times 10^8$  ЯК/кг и  $3,55$  (0,005–33,7)  $\times 10^6$  CD34+/кг во второй, соответственно (p < 0,00001 и p = 0,29).

Для оценки влияния уровня лейкоцитов на качество сепарата нами также были сформированы две группы с уровнем лейкоцитов <  $10 \times 10^9/л$  и >  $10 \times 10^9/л$ . В группе «> 10 000» проанализировано 407 сеансов, а в группе «< 10000» – 185 сеансов. Средний уровень лейкоцитов на момент сепарации составил  $5,6$  (0,9–9,9) против  $22,6$  (10–70)  $\times 10^9/л$  в группах «< 10 000» и «> 10 000», соответственно.

Интересен тот факт, что уровень тромбоцитов был достоверно ниже в первой группе, чем во второй. Он составил  $115$  (12–460) против  $214$  (11–684)  $\times 10^{11}/л$ , соответственно (p < 0,00001). Конечные обработанные объемы крови достоверно не различались между группами и составили  $173$  (38–428) против  $154,5$  (57–314) в первой

и второй группах, соответственно ( $p = 0,0008$ ). Разница в количестве лейкоцитов на момент сепарации сказалась на результатах достаточно неожиданным образом.

Количество ЯК достоверно различалось и составило 2,3 (0,01–15,4) против 4,7 (0,4–22,7)  $\times 10^8$ /кг в группах «< 10 000» и «> 10 000», соответственно ( $p < 0,00001$ ). Что касается количества CD34+-клеток, то здесь наблюдались достоверные отличия в пользу второй группы как в абсолютном их значении так и в стандартизованном показателе на 1 ОЦК. За сеанс на одного больного было собрано 2,5 (0,005–24,3) против 3,9 (0,02–33,7)  $\times 10^6$  CD34+/кг и 1,15 (0,006–18,9) против 1,93 (0,01–18,6)  $\times 10^6$  CD34+/кг 1 ОЦК в группах «< 10 000» и «> 10 000», соответственно ( $p = 0,0013$  и  $p = 0,002$ ).

Достоверные различия в уровне CD34+-клеток, собранных за сеанс, между группами больных с уровнем лейкоцитов более и менее  $10 \times 10^9$ /л не являются неожиданными, так как подобная корреляция наблюдалась в группах, мобилизованных Г-КСФ против ГМ-КСФ. Интересно, что между этими группами имеется достоверное различие в уровне тромбоцитов. Причем в группе с более высоким лейкоцитозом уровень тромбоцитов существенно выше (214 против  $115 \times 10^{11}$ /л;  $p = 0,0001$ ). Однако уровень тромбоцитов менее  $50 \times 10^{11}$ /л не сказывается на качестве сбора ПСК ( $p = 0,6$ ).

#### **Побочные эффекты и трудности при проведении ЛФ и меры по их преодолению**

За время проведения исследования нами не наблюдалось серьезных побочных эффектов, которые потребовали бы прекращения или приостановления сеанса лейкофереза. Такие симптомы гипокальциемии, как парестезии в кончиках пальцев, в периоральной зоне, чувство озноба, дискомфорт и умеренное двигательное возбуждение, наблюдались в 46% сеансов и легко купировались введением кальция глюконата в дозе 200–300 мг/10 кг веса однократно и/или уменьшением скорости введения антикоагулянта АСД-А. В 28% случаях требовались повторные введения кальция глюконата в тех же дозах. Артериальное давление рутинно измерялось перед сеансом лейкофереза и перед его окончанием, или при появлении симптомов гипокальциемии. Мы не наблюдали ни одного случая гипотонии даже при наличии симптомов гипокальциемии.

При заполнении экстракорпорального контура донорскими эритроцитами (52 сеанса) нами не отмечено аллергических или других реакций на трансфузию у больных, несмотря на реинфузию донорской крови со скоростью от 10 до 25 мл/мин (средний объем реинфузированной эритроцитарной массы 110 мл). Благодаря этой методике мы не наблюдали гемодинамических нарушений в ходе сеанса ни у одного из 29 больных с малым весом.

Что касается венозного доступа, то основной проблемой являлось частичное тромбирование катетера, что в свою очередь не позволяло осуществлять сеанс сбора ПСК из-за недостаточного тока крови на заборе или высокого сопротивления на возврате. Подобные проблемы возникали при положении катетера в центральной вене более 10–14 дней. В связи с этим мы либо осуществляли плановую замену катетера за 1–3 дня до начала сепарации,

заполняя его раствором гепарина в разведении 2500–5000 ед/мл, либо меняли катетер в ходе сеанса сепарации. В ходе сеансов сепарации мы не наблюдали признаков инфицирования центрального катетера ни в одном случае. Это может быть объяснено грамотным уходом за ним и тем, что количество сеансов сепарации в серии, при использовании поставленного накануне катетера, не превышало 4 (в среднем 2). Катетер с диаметром просвета 14/18 Ga не позволял проводить лейкоферез со скоростью больше 30 мл/мин, в среднем же скорость составляла 20–25 мл/мин. Проблема заключалась в невозможности осуществить возврат в процессе сеанса. Сепаратор, переполняясь кровью, выдавал сообщение о высоком давлении на выходе (Return Line Positive Pressure) и в конце концов останавливался. Оптимальным для сепарации на скорости до 40 мл/мин и даже 50 мл/мин у старших детей являлся катетер с просветами 16/16 Ga. Он обеспечивал устойчиво высокую скорость забора и адекватный возврат после отжима клеток. При проведении сеанса через периферические вены наблюдались боли по ходу катетеризованной вены без признаков флебита. Боли купировались самостоятельно на следующий день после окончания сеанса. При проведении нескольких сеансов с использованием периферического доступа у одного больного нами не ставился периферический катетер, а проводилась повторная пункция вен перед сеансом. Анализируя трудности и побочные явления ЛФ, следует отметить, что они не носили принципиального характера.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключении следует отметить, что при правильном выборе времени начала ЛФ, соблюдении протоколов сепарации, наличии хорошего венозного доступа сбор ПСК безопасен и эффективен у большинства больных, невзирая на предварительно проведенное лечение и малый вес. При неудачно проведенном сеансе не стоит отчаиваться, а необходимо повторить ЛФ, сменив протокол мобилизации и/или КСФ.

Очевидные преимущества, напрямую связанные с применением ПСК в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток, привели к тому, что в настоящее время в мире делается около 25–30 тыс. аутологичных трансплантаций ПСК в год. Из них около 25% приходится на больных в возрасте до 18 лет. Клиницистов привлекает, прежде всего, быстрота восстановления гемопоэза после реинфузии ПСК. Так, по сравнению с костным мозгом сроки восстановления лейкоцитов сокращаются на 5–8 дней, а тромбоцитов — на 3–6 дней. Привлекательны отсутствие общей анестезии для сбора ПСК, возможность проводить сеансы неоднократно, меньшая контаминация материала опухолевыми клетками. До настоящего времени нет единого мнения по поводу оптимальной схемы мобилизации ПСК в кровотоке. Наиболее часто применяется комбинация химиотерапии с последующим назначением гемопоэтических факторов роста, однако в ряде случаев, особенно в детской практике, может быть рекомендована схема мобилизации с включением только гемопоэтических факторов роста в фазе стабильного гемопоэза (steady state) [1, 5, 6]. Нерешенным остается вопрос о параметрах, определяю-

ших момент циркуляции максимального количества ПСК и обеспечивающих оптимальный сбор. Исходя из нашего опыта, можно рекомендовать схему отсроченного применения КСФ в фазе выхода пациента из химиоиндуцированной аплазии кроветворения. КСФ назначаются в период начала восстановления тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков. Сбор осуществляется с 3–4-го дня назначения КСФ. При этом факторами, позволяющими предсказать высокий уровень CD34+ -клеток в сепарате, являются уровень мононуклеарных клеток в периферической крови, высокий, прогрессивно нарастающий лейкоцитоз на фоне применения КСФ и отсутствие снижения уровня тромбоцитов. Рутинное определение уровня циркулирующих CD34+ -клеток нецелесообразно, так как не всегда отражает истинную картину, но всегда задерживает начало сеанса ЛФ. Отсроченное применение КСФ позволяет планировать время начала сеанса ЛФ и не проводить его в выходные и праздничные дни, что позитивно сказывается на загрузке персонала отделения и лабораторий. Доза КСФ не оказывает влияния на результаты сепарации ПСК, т.к. в любом случае превышает физиологическую на несколько порядков. В своей практике мы назначаем КСФ в зависимости от их расфасовки, в дозировках, позволяющих минимизировать потери препарата.

Малый объем ОЦК у детей, а следовательно, риск возникновения гиповолемии, цитратной интоксикации, отсутствие хорошего венозного доступа, а подчас и контакта с пациентом представляют серьезные, но разрешимые проблемы. Во-первых, все исследователи, и мы в том числе, предпочитают проводить сеансы ЛФ на непрерывно-поточных сепараторах с максимально малым экстракорпоральным объемом [7, 8], заполнять систему донорски-

ми эритроцитами или высокомолекулярными растворами [7–10]. Основные критерии для решения вопроса о необходимости заполнения системы — вес и ОЦК пациента. Мы также заполняем экстракорпоральный контур либо эритроцитарной массой у детей весом менее 12 кг, либо высокомолекулярным крахмалом у пациентов с весом менее 15 кг.

Обеспечение хорошего сосудистого доступа также представляет проблему у детей. С одной стороны, необходимо обеспечить максимальную скорость проведения афереза, уменьшить соотношение кровь/антикоагулянт, с другой — нельзя забывать о комфорте больного, вынужденного проводить по несколько часов на сепараторе иногда несколько дней подряд. Оптимальным выходом может стать постановка двухпросветного центрального венозного катетера 16/16G в подключичную или бедренную вены. В ряде случаев сепарация проводится с использованием однопросветных центральных катетеров, поставленных перед проведением курса химиотерапии в комбинации с периферическим доступом. Такой подход имеет свои положительные стороны, однако затрудняет проведение длительных сеансов, особенно у маленьких и тревожных пациентов.

В настоящее время сбор ПСК является рутинной, управляемой и высокоэффективной процедурой у детей и подростков и может проводиться в специализированных учреждениях опытным персоналом при соблюдении стандартных протоколов и программ. Однако всегда следует помнить, что любая экстракорпоральная процедура, включая лейкоферез, требует тщательной подготовки пациента и медицинского персонала, строгого выполнения требований безопасности и может сопровождаться осложнениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kanold J., Hall P., Rapatel C. et al. Efficient and safe of PBSC collection in children. *Med Ped Oncol.* 1996; 4: 249.
2. Jantunen E., Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol.* 2010; 85 (6): 463–71.
3. Damon L.E., Damon L. Mobilization of hematopoietic stem cell into peripheral blood. *Expert Rev Hematol.* 2009; 2 (6): 717–33.
4. Nussbaumer W., Schonitzer D., Trieb T., Fink F., Maurer-Dengg K. et al. Peripheral blood stem cell (PBSC) collection in extremely low-weight infants. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18: 15–7.
5. Масчан А., Богачёва Н., Скоробогатова Е. Применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в педиатрической практике. Опыт использования Ленограстима (Граноцит). *Педиатрия.* 1997; 4: 70–74.
6. Bensinger W., Appelbaum F., Rowley S., Storb R., Sanders J., Lilleby J., Gooley T., Demiret T. et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of Clinical Oncology.* 1995; 13: 2547–55.
7. Urban C., Schwinger W., Beresch M. et al. Feasibility of peripheral blood stem cell and peripheral blood mononuclear cell separation in children with a body weight below 20 kg. *Med Ped Oncol.* 1997; 29: 115–20.
8. Alegre A., Diaz M.A., Madero L., Granda A., Vega de la A., Villa M. et al. Large-volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in children: a simplified single-apheresis approach. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 923–7.
9. Demeocq F., Kanold J., Chassagne J., Bezou M.J., Lutz P., deLumley L., Philip I., Vannier J.P., Monqueritte G., Lamagner J.P. et al. Successful blood stem cell collection and transplant in children weighing less than 25 kg. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 13: 43.
10. Takaue Y., Kawono Y., Abe T. et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less. *Blood.* 1995; 86: 372–80.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Долгополов Игорь Станиславович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** (499) 324-41-45, **e-mail:** irdolg@rambler.ru

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

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

## Перспективы использования полуэлементных питательных смесей в клинике детской онкологии

Раннее энтеральное питание после выполнения абдоминальных оперативных вмешательств является актуальной проблемой. Для получения положительного эффекта нутритивной поддержки методом энтерального питания необходимо использовать питательные смеси, в состав которых входит легкоусвояемый гидролизованный белок. В статье приводится пример использования препарата, включающего гидролизованный белок и другие компоненты, улучшающие качества питательной смеси, а также последовательность (алгоритм) введения питательных смесей в ранний послеоперационный период у детей.

**Ключевые слова:** детская онкология, послеоперационный период, энтеральное питание, полуэлементные питательные смеси.

46

Организм ребенка, страдающего злокачественной опухолью, нуждается в дополнительных количествах энергетических и пластических субстратов, в первую очередь протеинов, а также жиров и углеводов. Потеря массы тела и развитие синдрома кахексии-анорексии при онкологических заболеваниях у детей могут быть обусловлены агрессивностью злокачественной опухоли, ее локализацией и степенью распространенности процесса. Эти факторы приводят к нарушению нормального усвоения питательных веществ и, вследствие этого, к метаболическим расстройствам. Опухоль в процессе своего роста поглощает значительные количества белка, получаемого ребенком с пищей [1].

При постепенном увеличении размеров новообразования, особенно в случае биологически активных, быстрорастущих опухолей, происходит нарастание дефицита азота. Для поддержания жизнедеятельности органов, имеющих

первостепенное значение (мозг, сердце, печень, почки), в организме начинают преобладать катаболические процессы, ведущие к деструкции собственных белков. В первую очередь страдает лимфатическая система, при этом происходит разрушение периферического лимфоидного аппарата и, как следствие этого, нарастание иммунодефицита.

Недостаточность питания больных детей связана не только с ростом злокачественной опухоли, но и с агрессивностью лечения (оперативное вмешательство, лучевая терапия, полихимиотерапия).

Специфическое противоопухолевое лечение способно привести к питательной недостаточности за короткий срок. Основными ее причинами являются:

- сниженное потребление пищи в связи с анорексией;
- повышенная потребность в энергии (гиперметаболизм);

A.J. Saltanov, Z.S. Ordukhanjan

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

## Prospects Half-elemental Formula for Enteral Nutrition in Pediatric Oncology Clinic

Early enteral nutrition after abdominal surgeries is an urgent problem. For beneficial effects of nutritional support by enteral nutrition requires the use of nutrient mixtures, which include easily digestible hydrolyzed protein. Preparation comprising hydrolyzed protein and other components that improve the nutritional quality of the mixture is Peptamen Junior. The article provides a sequence (algorithm) introducing formula in the early postoperative period in children.

**Keywords:** pediatric oncology, postoperative period, enteral nutrition, half-elemental nutritional formulas.

- тошнота, рвота, диарея и нарушение всасывания;
- мукозиты.

Адекватная нутритивная поддержка улучшает показатели иммунной защиты, что обуславливает меньшую восприимчивость к инфекции. При этом, одной из главных задач нутритивной поддержки является восполнение потерь азота за счет полноценного обеспечения потребностей организма ребенка в белках и незаменимых аминокислотах. Если в физиологических условиях у детей в возрасте до 3 мес к перечню незаменимых кислот добавляется цистин, а в возрасте до 5 лет — гистидин, то в условиях повреждения незаменимыми становятся также цистеин, глицин и глутамин.

Послеоперационный период у детей, особенно после абдоминальных операций, создает значительный дефицит и других аминокислот за счет возрастания потребности в них. В послеоперационный период основным методом нутритивной поддержки долгое время считалось парентеральное питание, однако в последние десятилетия в практику все больше внедряется энтеральное питание, как самостоятельное, так и в качестве дополнения к парентеральному.

При использовании промышленных питательных смесей для энтерального питания, сбалансированных по основным нутриентам (белки, жиры и углеводы), витаминам и микроэлементам, улучшаются функция и структура желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): увеличивается мезентериальный и печеночный кровоток, предотвращается повреждение слизистой оболочки кишечника, понижается риск инфекционных осложнений. При энтеральном питании более надежно осуществляется поддержание структурной и функциональной интеграции ЖКТ, снижается риск бактериальной транслокации. Данный метод отличается технической простотой и безопасностью, физиологичностью и эффективностью использования нутритивных субстратов, а также уменьшением гепатобилиарных осложнений, улучшением исходов заболевания и снижением стоимости лечения.

Большинство абдоминальных операций, выполняемых в детской онкохирургии, как правило, не сопровождаются нарушением целостности ЖКТ. Основываясь на прогрессе нутрициологии, мы разработали алгоритм и методику трехэтапной нутритивной поддержки в послеоперационный период. Алгоритм энтерального питания может быть представлен в следующем виде:

- 1-е сут: мономерные смеси (глюкозо-электролитный раствор);
- 2-е сут: полуэлементные смеси;
- 3–4 сут: полисубстратные смеси или питательные смеси для детского питания.

В первые сутки послеоперационного периода ребенок получает мономерно-электролитную смесь через зонд, устанавливаемый на операции. Зондируется либо желудок, либо тонкая кишка. В последнем случае рационально заведение тонкого зонда за связку Трейца, что обеспечивает надежный пассаж энтеральной смеси и предупреждает возможность регургитации.

Со вторых суток, если отсутствует парез кишечника, через зонд вводят полуэлементную смесь. Ее можно вводить разовыми болюсами по 10 мл, с промежутками не менее часа, а затем увеличивать частоту введения

по мере усвоения. Лучший эффект дает инфузионный метод введения смеси.

В период восстановления функции ЖКТ полуэлементные смеси имеют преимущества перед полисубстратными по ряду причин. Пептиды и аминокислоты, образующиеся при гидролизе белка, не несут антигенных детерминант, свойственных белку, поэтому могут использоваться при пищевой аллергии. Кроме того, указанные смеси оптимизируют процесс всасывания нутриентов при нарушении функции ЖКТ в ранний послеоперационный период.

Примером может служить «Пептамен Юниор» (Нестле, Швейцария) — полноценное сбалансированное полуэлементное питание на основе пептидов для детей от 1 года до 10 лет. Пептиды, получаемые при гидролизе сывороточных белков, обеспечивают хорошую переносимость, усвояемость и утилизацию азота. «Пептамен Юниор» может использоваться как единственный источник питания или как добавка к обычной пище. Смесь не содержит глютен и лактозу, обладает приятным ванильным вкусом, используется для перорального и зондового питания (табл. 1).

Белковый состав смеси на 100% представлен гидролизированным сывороточным белком, богатым цистеином [2], который идет на синтез основного антиоксиданта в организме человека — глутатиона — незаменимого компонента регенерации всего антиоксидантного процесса. Кроме этого, питательная смесь содержит все ключевые элементы системы антиоксидантной защиты организма: витамин С, витамин Е, бета-каротин, цинк и селен.

Характерные качества апробируемой смеси:

- хороший вкус;
- оптимальная скорость опорожнения желудка;
- улучшенная всасываемость;
- обеспечение оптимальной моторики;
- отличная переносимость.

Использование сывороточного белка [3] в качестве источника аминокислот ассоциируется с положительным воздействием на организм при различных заболеваниях, включая онкологические. Сыворотка — богатый источник разветвленных аминокислот (англ. branched-chain amino acids, BCAA), польза которых для метаболизма, особенно при болезнях печени, хорошо изучена и доказана [4].

Разветвленные аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин) — компоненты комплекса, которые входят в состав растворов кристаллических аминокислот, используемых для парентерального питания, и показаны при различных формах печеночной недостаточности. Кроме того, представитель BCAA — лейцин — стимулирует синтез белка и способствует восстановлению организма после тяжелых физических нагрузок, стресса, тяжелой травмы и хирургических вмешательств.

**Таблица 1.** Состав основных нутриентов и калорийность полуэлементной смеси

Показатель	В 100 мл готовой смеси
Калорийность, ккал	100
Белок, г	3,0
Жиры, г	3,8
Углеводы, г	13,8

**Таблица 2.** Содержание основных нутриентов в продуктах молочной сыворотки (Кодекс федеральных правил по пищевым продуктам и медикаментам, FDA, США; 1979)

Основные формы нутриентов	Протеин	Лактоза	Жир
WPC, %	25–89	4,0–52,0	1,0–9,0
WPI, %	90–95	0,5–1,0	0,5–1,0
WPH, %	80–90	0,5–10,0	0,5–8,0

При изготовлении смесей для энтерального или детского питания учитывают положительные качества сывороточного протеина, представляющего собой смесь глобулярных белков молочной сыворотки, образующуюся при створаживании цельного молока [5, 6]. В сыворотке содержатся растворимые в молоке вещества: раствор лактозы, лактоальбумин и минералы. Белковый состав коровьего молока на 20% представлен белками сыворотки и на 80% — казеином. В грудном молоке это соотношение составляет 60 и 40%, соответственно. Основные белковые составляющие сыворотки коровьего молока — бета-лактоглобулин, альфа-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и иммуноглобулины. Сывороточный протеин обычно поставлен в трех основных формах: (табл. 2) концентрат (WPC), изолят (WPI) и гидролизат (WPH).

Качество концентратов молочной сыворотки (WPC) невысокое, что видно по колебаниям процентного содержания протеина и лактозы, свидетельствующих о низкой степени очистки. Изоляты (WPI) считаются более качественным продуктом благодаря более высокой степени очистки и сохранению биологически активных веществ. Однако наиболее усвояемыми являются гидролизаты (WPH).

По сравнению с другими обращает внимание рационально сбалансированный жировой состав апробируемой полуэлементной смеси, который содержит наилучшее соотношение  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 жирных кислот (7:1), что обеспечивает противовоспалительную направленность в действии смеси. Среднецепочечные триглицериды (СЦТ) составляют 70% липидного компонента смеси и являются быстрым и легко доступным источником энергии для больных

с синдромом мальабсорбции. Известно, что СЦТ при переваривании не нуждаются в желчных кислотах, ферментах поджелудочной железы и кишечника. Они благоприятствуют абсорбции длинноцепочечных жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

Углеводный состав смеси «Пептамен Юниор» характеризуется умеренным содержанием углеводов (13,8 г углеводов/100 ккал), что важно для пациентов с гипергликемией и инсулинорезистентностью. Углеводный компонент обеспечивает 55% общей энергетической ценности за счет мальтодекстрина и кукурузного крахмала, что позволяет снизить осмолярность (285 мОсм/л) и улучшить переносимость, особенно при зондовом питании. Отсутствие лактозы в смеси позволяет избежать гастроинтестинального дискомфорта и возникновения диареи, ассоциирующейся с лактазной недостаточностью. Умеренное количество углеводов продуцирует меньше CO<sub>2</sub>, уменьшает дыхательный коэффициент и нагрузку на легочную систему организма.

Учитывая способность полуэлементной смеси к быстрому всасыванию без срыгивания и снижению риска аспирации, у большинства больных желудочный зонд извлекается по истечении вторых суток послеоперационного периода. Далее, учитывая хороший вкус препарата, ребенок переводится на пероральный прием смеси — сипинг (от англ. seep feeding — протекать, просачиваться).

В заключение отметим, что в НИИ детской онкологии и гематологии применение полуэлементных смесей находит особое распространение не только в анестезиологии и реаниматологии, но и в клинических отделениях, где нарушения питания у детей являются актуальной проблемой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Салтанов А.И., Лейдерман И.Н., Снеговой А.В. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. Москва: Издательство «МИА». 2013. 408 с.
2. Rieu I., Balage M., Sornet C. et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition*. 2007; 23 (4): 323–31.
3. Hoffman J.R., Falvo M.J. Protein — Which is best? *Journal of Sports Science and Medicine*. 2004; 3: 118–130.
4. Kimball S., Jefferson L.S. Signaling Pathways and Molecular Mechanisms through which Branched-Chain Amino Acids Mediate Translational Control of Protein Synthesis. *The Journal of Nutrition*. 2006; 136 (1): 227S–31S.
5. Tunick M.H. Whey Protein Production and Utilization. In Onwulata CI, Huth PJ (abstract). Whey processing, functionality and health benefits. Ames, Iowa: Blackwell Publishing; IFT Press. 2008. P. 1–13.
6. Ha E., Zemel M.B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people (review). *J Nutr Biochem*. 2003; 14 (5): 251–8.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Салтанов Александр Иосифович**, профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе д.23, **тел.:** (499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru

Мы верим в силу **нутритивной** терапии.  
Мы называем это

**N**FACTOR

# Peptamen JUNIOR и Peptamen JUNIOR Advance



Инновационный продукт для  
обеспечения полноценного  
энтерального питания пациентов  
в критических состояниях

Информация только для медицинских работников.

Владелец товарных знаков: © Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).  
Научная информация по вопросам питания: [www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org)  
Звоните и пишите: [contact@ru.nestle.com](mailto:contact@ru.nestle.com) 8 800 200 7 200 Звонки по России  
[www.nestlehealthscience.ru](http://www.nestlehealthscience.ru)  
Товар сертифицирован.



**Nestlé Health Science**  
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ

А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, М.Д. Алиев

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

# Эндопротезирование как приоритетное направление в комбинированном лечении костных сарком у детей

В настоящее время приоритетным направлением в детской онкологии является органосохраняющее лечение. Достигнутые за последние годы успехи в химиотерапии злокачественных опухолей костей, совершенствование хирургической техники, а также внедрение в онкоортопедию новейших технологий позволяют значительно расширить показания к органосохраняющим операциям. Особенности эндопротезирования в детском возрасте следует считать применение раздвижных эндопротезов типа non-invasiv и mini-invasiv, что в последующем позволит не только производить поэтапную коррекцию длины конечности, но и избежать различных нарушений опорно-двигательного аппарата (укорочение конечности, деформации позвоночника), тем самым улучшая качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** эндопротезирование у детей, раздвижные (growing) эндопротезы, лечение сарком длинных трубчатых костей у детей.

50

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение первичных опухолей костей — одна из наиболее сложных проблем современной онкологии. В настоящее время для лечения костных сарком применяются хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения, а также их комбинации. Однако для большинства больных первичными злокачественными опухолями кости хирургический метод остается ведущим.

В своих исследованиях такие авторы, как V. Lewis и M. Malawer [1, 2], провели анализ нескольких ранее существующих хирургических способов решения данной проблемы:

1. Ампутация конечности и реабилитация с внешним протезированием.

2. Ампутация дистального отдела бедра с последующей ротационной пластикой, позволяющей добиваться хороших функциональных результатов, но «странного» внешнего вида.

3. Костно-суставная аллотрансплантация, которая в последующем не компенсирует рост, а также связана с определенным риском развития таких осложнений, как переломы и инфекции.

4. Применение стандартных «нерастущих» эндопротезов с эпифизеодезом контралатеральной пластины роста, которые устраняют разницу в длине конечности, но приводят к общему низкому росту пациента.

5. Метод артродеза с использованием аллотрансплантата и аутоотрансплантата (васкуляризированного или нет) с последующей традиционной техникой удлинения аппарата Илизарова.

В результате проведенного анализа авторы пришли к выводу, что каждое из этих решений имеет глубокие недостатки. До настоящего времени существует определенный взгляд некоторых авторов [3, 4] на выбор метода оперативного лечения при локализации злокачественной опухоли в области дистального отдела бедра. Речь идет об ампутации с последующей ротационной пластикой (rotationplasty). Данный метод обладает следующей особенностью: после ампутации дистального отдела бедра голень перемещается к проксимальному отделу бедра, а также одновременно ротируется на 180°. При этом функцию коленного сустава в последующем должен выполнять голеностопный сустав. Одними из сторонников подобного метода оперативного лечения являются K.D. Merkel с соавт. [5]. Их главной целью

A.Z. Dzampaev, D.V. Nisichenko, D.B. Hestanov, M.D. Aliev

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

## Endoprosthesis as a Priority Direction in the Combined Treatment of Bone Sarcomas in Children

Currently a priority in children Oncology is an organ-preserving treatment. Achieved in recent years advances in chemotherapy of malignant bone tumors, advances in surgical techniques and introduction in onkoortoped.ru of the latest technologies allow to considerably expand the indications to way to organ-saving operations. Peculiarities of hip children should be considered for the application of sliding implants type non-invasiv and mini-invasiv that then allows gradual correction of leg length and avoid various disorders of the musculoskeletal system (LLD, deformities of the spine) thereby improving the quality of life of patients.

**Key words:** arthroplasty in children, sliding (growing) implants treatment of sarcomas of the long bones in children.

является не спасение конечности пациента, а возвращение подростка к здоровому образу жизни с минимальными нарушениями психологического и физического развития. По их мнению, ротационная пластика является лучшим способом для достижения этой цели. Пациенты, которым была выполнена такая операция, в последующем показали хорошие функциональные результаты, и качество жизни у них оставалось чрезвычайно высоким. С одной стороны, сторонники данного метода признают, что ротационная пластика может быть не так эстетична, как косметически более приемлемый метод с использованием эндопротеза. Однако, по их мнению, пациенты, перенесшие эндопротезирование, не в состоянии участвовать в спортивных соревнованиях и мероприятиях, как дети после ротационной пластики: «Развитие ребенка является сложным и важным, и выбор метода оперативного лечения не должен негативно влиять на него». Другим важным аргументом сторонники ампутации дистального отдела бедра считают то, что органосохраняющие операции имеют высокий уровень осложнений. И даже при благоприятном исходе в случае выбора эндопротеза каждый пациент, вступая во взрослую жизнь, будет нуждаться в повторном оперативном вмешательстве. И тот факт, что всегда существует риск сделать ампутацию пациентам, у которых был неблагоприятный исход эндопротезирования, не может являться правильным решением.

На рис. 1 представлен внешний вид нижней конечности (А) и внешний вид пациента с наружным протезом (Б) после ротационной пластики. Отличные функциональные результаты, достигнутые с помощью данного хирургического метода, по представлению авторов, и стали основанием для его выбора. Самый значительный опыт в проведении оперативных вмешательств в объеме ротационной пластики имеют специалисты из Института ортопедии Риццоли (Болонья, Италия) и Университета Мюнстера (Германия). Существуют три типа ротационной пластики:

- 1-й — применяется при локализации опухоли в диафизе или дистальном отделе бедренной кости;
- 2-й — при локализации опухоли в проксимальном отделе бедренной кости (этот метод требует удаления всех тканей данной области за исключением седалищного нерва);
- 3-й — при локализации опухоли в области проксимального отдела голени, содержащей поверхностные вены и нервы (в данном случае необходимо сохранить все нервы и выполнить сложную мышечную пластику).

Продолжительность ротационной пластики в среднем составляет около 5 ч, а средняя кровопотеря — 600 см<sup>3</sup>. Абсолютным противопоказанием к таким оперативным вмешательствам является вовлечение в опухолевый процесс большеберцового нерва.

Резюмируя вышесказанное, авторы [6–8] приходят к выводу, что подобная операция может рассматриваться в качестве более предпочтительной альтернативы ампутации. Важным недостатком данного метода оперативного лечения, с которым солидарны, безусловно, все авторы, — это выраженное негативное впечатление не только самого пациента, но и его родственников. Таким образом, ротационная пластика требует специальной психологической предоперационной подготовки как пациента, так и его



**Рис. 1.** Пациент после выполненной ампутации с ротационной пластикой левой нижней конечности (А); внешний вид пациента после установки наружного протеза (Б)

родственников и может рассматриваться в качестве альтернативы ампутации и органосохраняющей операции с эндопротезированием, которую, по разным причинам, невозможно выполнить.

Некоторые авторы [9] отмечают, что в начале своей карьеры выполнили успешно несколько ампутаций дистального отдела бедра с последующей ротационной пластикой, однако с течением времени столкнулись с ситуацией крайне негативного отношения со стороны пациентов и их близких родственников к внешнему виду прооперированного. Это послужило дополнительным поводом для рассмотрения метода эндопротезирования как наиболее приоритетного при оперативном лечении костных сарком.

Пересадка массивных аллотрансплантатов как альтернативный метод органосохраняющих операций не лишена ряда серьезных недостатков. Длительная иммобилизация конечности, неудовлетворительные функциональные результаты, нерегулируемые до сих пор процессы резорбции и репарации, приводящие к рассасыванию трансплантата, тканевая несовместимость, перенос от донора к реципиенту таких заболеваний, как туберкулез, сифилис, сывороточный гепатит, ВИЧ-инфекция, заставили специалистов во многих случаях отказаться от аллопластики в пользу эндопротезирования.

Аллопластическое замещение дефекта после обширной или сегментарной резекции суставного отдела кости является сложным хирургическим вмешательством. Поскольку производят пересадку от одного человека другому, то, естественно, наблюдаются иммунологические реакции. Рассасывание массивного аллотрансплантата (в 6% случаев), а также его переломы (в 8%) и фрагментация относятся к истинным осложнениям (несращение аллотрансплантата с костью больного в 3% случаев). Предупредить и избежать их крайне сложно. Тяжелым осложнением является нагноение мягких тканей, окружающих трансплантат (в 7,6%). Причинами инфекционного осложнения могут стать и некроз краев операционной раны, и пересадка уже инфицированного аллотрансплантата, а также применение аппаратов наружной фиксации и последующих дистракций. В данном случае инфицирование операционной раны происходит через спицы.

Самыми опасным осложнением при аллотрансплантации является иммунологическая несовместимость, а также сопровождающее этот процесс частичное рассасывание аллотрансплантата и, как следствие, переломы и фрагментация.

При операциях, связанных с аллопластическим замещением дефектов, кроме опасности инфицирования раны (капельная, воздушная, эндогенная инфекция), возможен занос инфекции с аллотрансплантатом. Хотя заготавливаемые в специальных банках костные трансплантаты тщательно проверяют на стерильность, полностью исключить возможность развития в них инфекции в процессе заготовки и длительного хранения нельзя. Алогенный костный аллотрансплантат, особенно массивный в виде суставного конца или целого сегмента трубчатой кости, представляет собой ткань с резко пониженной жизнеспособностью. Пересаженный реципиенту он длительное время лишен кровоснабжения, которое восстанавливается постепенно, по мере прорастания сосудов в его поверхностные слои. Проведенные в течение ряда лет патоморфологические исследования удаленных по различным причинам гомологичных трансплантатов (целых или их частей), специальные наблюдения с помощью изотопов, а также феномена флюоресценции в ультрафиолетовом свете антибиотиков тетрациклинового ряда показали, что в первые годы после пересадки алогенные костные трансплантаты прорастают капиллярными сосудами только по поверхности (на глубину 2 мм). Основная толща массивного костного трансплантата остается неваккуляризованной, то есть мертвой тканью, в течение длительного времени, исчисляемого годами, хотя у некоторых больных происходит полноценное замещение аллотрансплантата костной тканью реципиента. Это создает особый характер развития инфекции в пересаженном органе. Микроорганизмы развиваются в мертвой костной ткани трансплантата, не вызывая соответствующей реакции, поэтому в данном случае инфекционный процесс нельзя квалифицировать как остеомиелит в обычном понимании. Многолетние наблюдения позволяют отметить следующие особенности воспалительного процесса при наличии аллотрансплантата у больного:

- консервированный аллотрансплантат в первые недели и месяцы после пересадки, не являясь живой тканью, не может ответить воспалительной реакцией на проникновение в него микроорганизмов, а служит лишь питательной средой для них;
- воспалительный процесс развивается в мягких тканях, окружающих аллотрансплантат;
- воспалительный экссудат и гной из мягких тканей постепенно проникают в прилежащие ячейки спонгиозы аллотрансплантата, распространяясь по гаверсовым каналам или межбалочным пространствам.

Плотная кортикальная пластинка аллотрансплантата в меньшей степени подвержена проникновению инфекции; противовоспалительное лечение может купировать воспалительный процесс в мягких тканях, окружающих аллотрансплантат, но не может воздействовать на микроорганизмы, проникающие в неваккуляризованный орган. Нагноение, развившееся в окружающих аллотрансплантат тканях и приводящее к пропитыванию его гноем, является одним из тяжелых осложнений костной аллопластики. Нагноение отмечено у 16 (8,7%) из 184 больных, подвергнутых обширной резекции костей с замещением дефекта гомологичным костным трансплантатом. У 15 больных нагноительный процесс закончился формированием свища. Практически у всех пациентов, у которых инфекция распространяется на трансплантат, неизбежно его удаление.

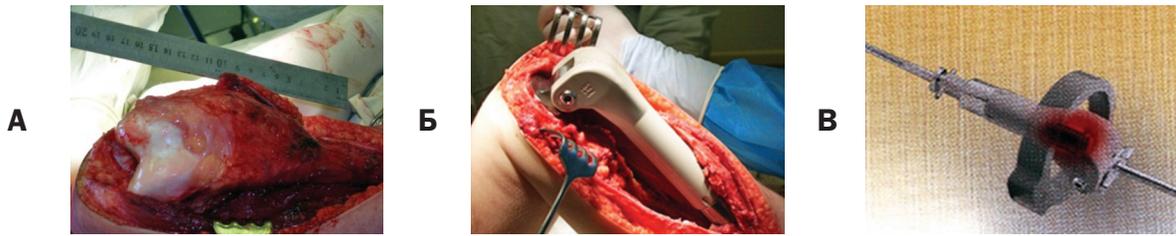
За последние два десятилетия мы стали свидетелями многих достижений в различных дисциплинах, внесших свой вклад в современную концепцию органосохраняющей хирургии. В настоящее время органосохраняющее оперативное лечение выполняется в 85% случаев [10, 11], а общая 5-летняя выживаемость составляет около 60%.

Органосохраняющие операции при костных саркомах у детей раннего возраста — сложная задача из-за ожидаемого в будущем значительного роста костной системы, что в свою очередь приведет к несоответствию длины конечностей и в конечном итоге может крайне отрицательно повлиять на функциональные результаты. Например, резекция дистального отдела бедренной кости у детей младше 10 лет приводит к потере до 1,6 см в год, после чего разница в длине конечностей к периоду скелетной зрелости может достигать 10–20 см.

Многие годы ведущим методом лечения детей с костными опухолями, опухолями мягких тканей, в которые вовлечены кости, была ампутация конечности. Но в последние десятилетия появилась возможность чаще проводить органосохраняющие операции. При таком вмешательстве выполняется резекция пораженной опухолью кости вместе с одним или двумя прилежащими суставами, и вместо удаленного сегмента устанавливается эндопротез. Причем заменить можно практически все крупные суставы. Однако до настоящего времени существует мнение, что эндопротезирование нельзя проводить очень маленьким детям, так как впоследствии не будет возможности увеличить конечность на нужную длину. В других ситуациях (опухоль затрагивает сосудисто-нервный пучок, который питает конечность, или занимает большую часть длины кости, или в области операции имеет место инфекционный процесс) некоторые клиники отказываются от органосохраняющих операций, выполняя ампутации конечностей, мотивируя это тем, что слишком велик риск возникновения местного рецидива опухоли и других осложнений.

Органосохраняющее лечение для детей возрастной группы 5–14 лет возможно только с применением раздвижных эндопротезов [12]. Эволюция использования раздвижных эндопротезов (которые, как правило, состояли из двух основных частей — стебля и сустава) начинается с конца 1970-х гг. Удлинение системы, как правило, осуществлялось только при полной мобилизации эндопротеза во время операции.

В НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» первый эндопротез (конструкция К.М. Сиваша) был установлен в 1979 г. пациенту в возрасте 15 лет с диагнозом остеосаркомы проксимального отдела плечевой кости. Раздвижной эндопротез впервые установлен больному с остеосаркомой дистального отдела бедренной кости в 1988 г. Эндопротез представлял собой металлическую конструкцию в виде раздвижного штифта. Для сравнения раздвижной эндопротез коленного сустава инвазивного типа впервые был установлен (Lewis, США) в 1983 г. пациенту в возрасте 14 лет с диагнозом остеосаркомы дистального отдела бедренной кости. Впервые сведения по установке раздвижного эндопротеза коленного сустава неинвазивного типа были опубликованы в 1997 г. [13]. В НИИ ДОГ ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» раздвижной эндопротез коленного сустава неинвазивного типа (эндопротез производства Wright, США) впервые установлен



**Рис. 2.** Этапы (А и Б) оперативного вмешательства в объеме резекции дистального отдела правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава; основной принцип увеличения длины эндопротеза с помощью электромагнитного устройства (В)

в 2003 г. пациенту в возрасте 11 лет с диагнозом остеосаркомы дистального отдела бедренной кости.

Первые модели раздвижных эндопротезов представляли собой конструкции, в которых удлинение раздвижного механизма производится с помощью подшипников, а также при помощи последовательной вставки так называемых воротников. Особенностью и одновременно основным недостатком данного типа эндопротеза является необходимость его полного открытия во время оперативного вмешательства при удлинении.

Второе поколение раздвижных эндопротезов представляет собой минимально инвазивный тип. Удлинение конечности осуществляется с помощью небольшого разреза в проекции эндопротеза с последующим раскручиванием (винтовой вариант) или выдвиганием («червячный» вариант) раздвижного механизма. Данный тип раздвижного эндопротеза, безусловно, считается более предпочтительным и с успехом применяется до настоящего времени. Однако его

использование требует условий операционного блока и проведения общей анестезии.

Третье поколение раздвижных эндопротезов является неинвазивным типом (рис. 2). Главная его особенность заключается в том, что удлинение конечности осуществляется без операционного вмешательства и, как правило, не требует анестезиологического пособия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многие проблемы, авторы, принимающие участие в исследованиях последнего десятилетия, считают, что более чем в 70% случаев у молодых пациентов в конечном итоге имеется удовлетворительный результат. Сопутствующие риски аналогичны тем, которые встречаются и у взрослых пациентов после эндопротезирования, и, несмотря на потенциальную необходимость в нескольких оперативных вмешательствах, функциональные результаты кажутся вполне приемлемыми.

### ЛИТЕРАТУРА

- Lewis V.O. Limb salvage in the skeletally immature patient. *Curr Oncol Rep.* 2005; 7: 285–292. Doi: 10.1007/s11912-005-0052-7.
- Malawar M. Surgical technique and results of limb sparing surgery for high grade bone sarcomas of the knee and shoulder. *Orthopedics.* 1985; 8: 597–607.
- Brown K. Resection, rotationplasty and femoralpelvic arthrodesis in severe congenital femoral deficiency. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 2001; 83: 78.
- Simon M.A., Aschliman M.A., Thomas N., Mankin H.J. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1986; 68: 1331–1337.
- Merkel K.D., Gebhardt M., Springfield D.S. Rotationplasty as a reconstructive operation after tumor resection. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Sep; 270: 231–6.
- Dominkus M., Krepler P., Schwameis E., Windhager R., Kotz R. Growth prediction in extendable tumor prostheses in children. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 390: 212–220. Doi: 10.1097/00003086-200109000-00024.
- Eckardt J.J., Kabo J.M., Kelley C.M., Ward W.G., Asavamongkolkul A., Wirganowicz P.Z., Yang R.S., Eilber F.R. Expandable endoprosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 373: 51–61. Doi: 10.1097/00003086-200004000-00008.
- Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 286: 241–246.
- Neel M.D., Letson G.D. Modular endoprotheses for children with malignant bone tumors. *Cancer Control.* 2001; 8: 344–348.
- Keohan M.L., Taub R.N. Chemotherapy for advanced sarcoma: therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol.* 1997; 24: 572–579.
- Letson G.D., D'Amato G., Windham T.C., Muro-Cacho C.A. Extendable prostheses for the treatment of malignant bone tumors in growing children. *Curr Opin Orthop.* 2003; 14: 413–418. Doi: 10.1097/00001433-200312000-00010.
- Tillman R.M., Grimer R.J., Carter S.R., Cool W.P., Sneath R.S. Growing endoprotheses for primary malignant bone tumors. *Semin Surg Oncol.* 1997; 13: 41–48. Doi: 10.1002/(SICI)1098-2388(199701/02)13:1<41:AID-SSU7>3.0.CO;2-4.
- Saeter G., Elomaa I., Wahlqvist Y., Alvegard T.A., Wiebe T., Monge O. et al. Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 1997; 68 (Suppl.): 156–60.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дзампаев Аслан Зелимханович**, кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего хирургическим отделением (отделение опухолей опорно-двигательного аппарата) № 3 ФГБУ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** (499) 324-43-09, **e-mail:** dzampaev@list.ru

Н.В. Иванова<sup>1</sup>, Т.В. Горбунова<sup>1</sup>, М.А. Кропотов<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

## Плоскоклеточный рак дна полости рта у мальчика 11 лет: случай из практики

Среди эпителиальных опухолей у детей рак полости рта — редкая патология. По данным проведенных исследований в Европе и США, заболеваемость раком полости рта у лиц моложе 40 лет составляет 3,9–10,7%. В НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» мы наблюдали мальчика 11 лет с диагнозом плоскоклеточного ороговевающего рака дна полости рта. Диагноз подтвержден данными иммуногистохимического исследования. Ребенку проведено следующее лечение: 5 курсов полихимиотерапии, лучевая терапия на первичную опухоль СОД 55,2 Гр и лимфатические узлы шеи в дозе 40,8 Гр слева и 45,6 Гр справа, а также операция в следующем объеме: удаление опухоли дна полости рта с субтотальной резекцией языка, сегментарной резекцией нижней челюсти; замещение костно-мышечного дефекта малоберцовым трансплантатом на микрососудистых анастомозах; фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа. Период наблюдения без признаков рецидива заболевания составил 8 мес.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный ороговевающий рак, дети.

54

### ВВЕДЕНИЕ

Среди эпителиальных опухолей у детей рак полости рта — редкая патология. В литературе встречаются лишь единичные случаи описания плоскоклеточного рака языка, слизистой оболочки щек, дна полости рта у пациентов детского возраста. В англоязычной литературе случаи ракового поражения полости рта у детей часто объединены в одну группу с пациентами взрослого возраста моложе 35–40 лет. По данным проведенных исследований, в Европе и США уровень заболевания раком полости рта у лиц моложе 40 лет составляет 3,9–10,7% [1–5]. В работе L. Tettamanti и соавт. описано всего 55 случаев поражения слизистой оболочки полости рта у лиц моложе 15 лет за период с 1894 по 2011 г. [6]. Анализ 977 случаев гистологически подтвержденного плоскоклеточного рака у лиц моложе 40 лет, проведенный в Германии за 20 лет, выявил единственный эпизод заболевания у пациента до 19 лет [5]. Однако в последние годы отмечен рост заболеваемости, особенно для таких локализаций, как ротоглот-

ка и полость рта. Причины этого явления остаются неясными [7]. В мультицентровом исследовании, проведенном L. Bondner и соавт. в Израиле, описано 186 случаев плоскоклеточного рака полости рта у пациентов моложе 20 лет. Все пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу вошли пациенты без признаков системных заболеваний, средний возраст 14 лет, соотношение мужского и женского пола 1,36. Во вторую группу попали пациенты, страдающие системными болезнями, на фоне которых и развился рак. В этой группе средний возраст составил 13,17 лет, преобладали лица мужского пола с соотношением 1,23. Среди локализаций преобладали поражение языка, слизистой оболочки десен и губ [8].

Частота заболеваемости плоскоклеточным раком полости рта выше у мужчин, проживающих в Азиатско-Тихоокеанском регионе, где уровень заболеваемости у пациентов молодого возраста достигает 16–28% [9]. По данным B.S. Siriwardena и соавт., соотношение полов

N.V. Ivanova<sup>1</sup>, T.V. Gorbunova<sup>1</sup>, M.A. Kropotov<sup>1</sup>, V.G. Polykov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Cancer Research Cent, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

## Squamous Cell Carcinoma of Floor of Mouth at the Boy 11 of Years: Case Report

Oral cancer is a rare pathology among epithelial tumors in children. Surveys undertaken in Europe and the US, the rate of cancer of the oral cavity in persons younger than 40 years is 3,9–10,7%. In Institute of Children Oncology RONC of N.N. Blokhina we watched the boy 11 years with a diagnosis of squamous cell carcinoma in floor of mouth. The diagnosis is confirmed by immunohistochemistry. Followin by chemoradiation therapy: 5course chemotherapy, radiotherapy on primary tumor a dose of 55,2 Gy in lymph nodes of neck a dose of 40,8 Gy left side of neck and 45,6 Gy right side of neck, and we performed surgery in the amount of tumor removal of floor of mouth with subtotal resection of the tongue, segmenting resection of the lower jaw. Substitution of osteomyuscular defect peroneal transplantation on microvascular anastomoses. Fasciale-casing lymphadenectomy neck on the right. The observation period was 8 months without of relapse.

**Key words:** squamous cell carcinoma, children.

в группе пациентов молодого возраста 4:1 с преобладанием лиц мужского пола. В этом исследовании также преобладали формы с поражением языка (41%), слизистой оболочки полости рта (37,5%) и альвеолярного эпителия (25%). При этом неблагоприятный прогноз отмечен у лиц молодого возраста при поражении языка [4]. В исследовании S.E. Udeabor и соавт. преобладало поражение дна полости рта без существенного различия в зависимости от возраста (42,2%). Однако в группе до 40 лет рак языка выявлялся у женщин в 50% случаев [5].

Попытки выявить ведущие факторы риска у пациентов молодого возраста установили, что алкоголь, табакокурение, употребление в пищу большого количества свежих овощей и фруктов не влияют на частоту возникновения плоскоклеточного рака у этих пациентов. Одной из причин развития рака полости рта в Индии R.C. Gupta [10] считает рост производства и переработки орехов. Роль марихуаны в развитии плоскоклеточного рака полости рта показана K.A. Rosenblatt и соавт. [11].

Среди причин развития данной формы эпителиальной опухоли выделяют системные заболевания, такие как пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, инфицирование вирусами папилломы человека (ВПЧ), иммунодефицита человека и герпесвирусом, а также перенесенная трансплантация костного мозга [6].

Анализ данных Центра по изучению рака в Швеции за период 1958–1996 гг. показал достоверное повышение риска развития рака языка или небных миндалин у мужчин, чьи жены страдают раком шейки матки [12]. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки не вызывает сомнений, чем, вероятно, и обусловлена эта зависимость. Нельзя исключить и инфицирование ребенка этим вирусом в семье с последующим, под влиянием дополнительных факторов, развитием плоскоклеточного рака. В период с 1973 по 2004 г. в США также отмечен рост случаев плоскоклеточного рака ротоглотки в связи с ВПЧ. В Австралии рост случаев рака ротоглотки при ВПЧ-инфицировании зафиксирован у обоих полов на 1% за период 1982–2006 гг. Инфицирование ВПЧ 16-го типа выявлено у 50% пациентов, страдающих плоскоклеточным раком головы и шеи, в то время как только у 20% пациентов обнаружен этот вирус при поражении полости рта.

Отдельно необходимо остановиться на роли генетических факторов. В исследованиях D.P. Goldstein и K. Maleski показано достоверное различие уровней экспрессии онкопротеинов p53, p21, гена ретинобластомы и MDM2-протеина у лиц моложе 35 лет и старше 75 [12, 13]. S. Hirota и соавт. установили, что у пациентов моложе 40 лет заболевание чаще носит семейный характер (84,6%) по сравнению с лицами старшего возраста ( $p = 0,0001$ ) [1].

Среди других причин развития плоскоклеточного рака у пациентов молодого возраста необходимо выделить химиолучевую терапию, которая индицирует развитие второй опухоли у лиц, в детстве перенесших злокачественную опухоль.

Течение заболевания и прогноз у пациентов моложе 35–40 лет отличается от пациентов старшего возраста. Так, в отдельных исследованиях выявлена достоверная

разница результатов лечения между группами пациентов до 40 лет и старше [14–16]. На основании данных анализа 37 случаев плоскоклеточного рака полости рта у лиц моложе 35 лет, проведенного в Индии, выявлен ряд отличий от пациентов старшего возраста [17]. Среди заболевших до 35 лет преобладали женщины, чаще выявлялись инвазивные формы поражения языка с ранним вовлечением в метастатический процесс регионарных лимфатических узлов и отсутствие влияния курения и употребления алкоголя [17]. E. Soudry и соавт. обратили внимание на частое метастатическое поражение лимфатических узлов, периневральную опухолевую инвазию у молодых пациентов при поражении языка [18].

В литературе отсутствует единое мнение о результатах лечения плоскоклеточного рака у пациентов моложе 40 лет. Одни авторы считают, что результаты лечения лучше, что, вероятно, обусловлено отсутствием сопутствующих заболеваний [19]. Проведение агрессивной терапии, включающей хирургический и реконструктивный этапы, лучевой терапии, послеоперационной химиотерапии также способствовало улучшению результатов лечения данной группы пациентов. Особой проблемой для этих пациентов остается развитие рецидива заболевания даже в отдаленные сроки [20]. В литературе нет единого мнения о времени проведения химиотерапии. L. Licitra и соавт. предполагают, что эффективнее проведение неоадьювантной химиотерапии [21]. Такого же мнения придерживаются и E.M. Sturgis и соавт., которые считают нецелесообразным проведение химиотерапии после операции, если пациент получил ее в неоадьювантном режиме [22].

#### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Представляем редкое наблюдение плоскоклеточного ороговевающего рака слизистой оболочки дна полости рта со стадией процесса T4bN2bM0 у мальчика 10 лет. Впервые образование в области дна полости рта у ребенка было замечено родителями в 6 лет. Опухоль имела размеры около 0,5 см и располагалась на слизистой оболочке дна полости рта ближе к альвеолярному отростку нижней челюсти. Пациент наблюдался у стоматолога по месту жительства. Образование в полости рта было расценено как гемангиома, проведена эмболизация питающего сосуда. В 2012 г. в области дна полости рта появилась язва размером 1,0 см, ограничение подвижности языка, нарушение дикции, увеличение подчелюстных лимфатических узлов справа. Пациент обратился на консультацию в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в ноябре 2012 г.

При осмотре в правой подчелюстной области определялся конгломерат увеличенных лимфатических узлов, в области дна полости рта с распространением на альвеолярный отросток нижней челюсти справа визуализировалась опухолевая язва с плотными бугристыми краями, покрытая налетом фибрина. Движения языка резко ограничены за счет опухолевой инфильтрации мышц дна полости рта и языка. В правой подчелюстной области сформировался свищ в месте прорастания кожи опухолью (рис. 1).

В НИИ ДОГ были проведены ультразвуковое исследова-

ние (УЗИ) мягких тканей лица и шеи, магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи, головного мозга и лицевого скелета, радиоизотопная диагностика (РИД) костей скелета. По данным УЗИ мягких тканей лица и шеи определяется отек мягких тканей правой щеки, подчелюстной области. В проекции правой половины нижней челюсти определяется опухоль размерами 26×12×32 мм. Визуализируются увеличенные в размерах подчелюстные лимфатические узлы в виде конгломерата размерами 48×33×44 мм.



Рис. 1. Фото пациента перед операцией

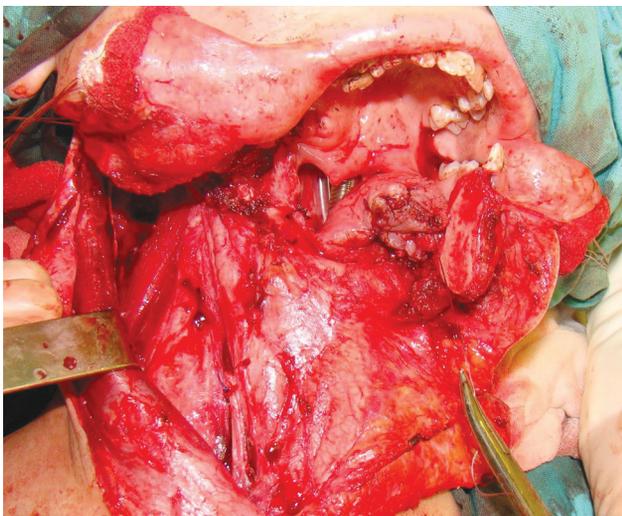


Рис. 2. Этап операции. Удаление опухоли с резекцией нижней челюсти

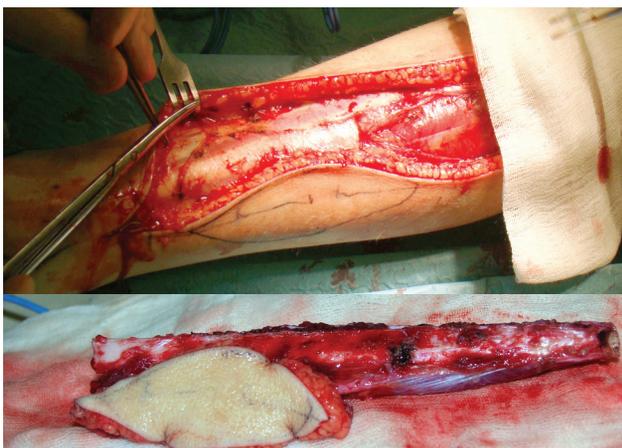


Рис. 3,4. Малоберцовый трансплантат

По данным РИД мягких тканей с Тс-технетрилом выявлены очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в проекции нижней челюсти справа и мягких тканей шеи справа. На сканограммах костей скелета определяются очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в области нижней челюсти справа.

При компьютерной томографии лицевого скелета выявлена деструкция ветви и тела нижней челюсти справа в виде вздутия кости и разволокнения коркового слоя. По данным МРТ ротоглотки и шеи выявлена мягкотканая опухоль, циркулярно охватывающая альвеолярный отросток правой половины нижней челюсти, и распространяющаяся в костномозговое пространство нижней челюсти и правую подчелюстную область. Образование не имеет четких контуров. Прилежащие к образованию мягкие ткани с признаками отека и инфильтрации. Определяются множественные сливающиеся в конгломерат лимфатические узлы правой подчелюстной области общим размером 35×20×32 мм, а также цепочки яремных шейных лимфатических узлов с обеих сторон реактивного характера.

Пациенту 30.11.12. выполнена биопсия опухоли и шейного лимфатического узла. По результатам гистологического исследования опухоль представлена плоскоклеточным раком, в лимфатическом узле — метастаз плоскоклеточного рака. Для уточнения морфологии опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование. При иммуноморфологическом исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия цитокератинов 5/6 (+++), p63 (+), виметина (+). Не обнаружена экспрессия цитокератинов 7 и 8, СЕА, ТТФ-1, MUC2, CDX-2, HMB-45. Подтвержден диагноз умеренно-дифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака.

Пациенту проведено 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ) цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; препаратами Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 5-ФУ (5-Фторурацил-Эбеве) по 750 мг/м<sup>2</sup>.

После проведения 4 курсов ПХТ при обследовании пациента по результатам МРТ отмечено уменьшение размеров опухоли на 50%.

Принято решение о проведении лучевой терапии на первичную опухоль разовой очаговой дозой (РОД) 2,4 Гр (Грей — единица поглощенной дозы), суммарной очаговой дозой (СОД) 55,2 Гр и лимфатические узлы шеи в дозе 40,8 Гр слева и 45,6 Гр справа.

02.07.2013 пациенту выполнена операция в следующем объеме: удаление опухоли дна полости рта с субтотальной резекцией языка, сегментарной резекцией нижней челюсти; замещение костно-мышечного дефекта малоберцовым трансплантатом на микрососудистых анастомозах; фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа; нижняя трахеостомия. Выполнен дугообразный разрез кожи в подчелюстной области справа от мочки уха по краю нижней челюсти. Выполнен вертикальный разрез на шее справа по ходу правой кивательной мышцы от подчелюстной области до надключичной. При ревизии раны выявлено распространение опухолевой инфильтрации за среднюю линию дна полости рта. Опухолевый инфильтрат занимает правую половину языка и распространяется в среднем отделе за среднюю линию на 0,4 см, опухолевый инфильтрат охватывает альвеолярный отросток

сток нижней челюсти от 2-го резца справа до ретромалярной области. При ревизии раны шеи выявлены лимфатические узлы по ходу сосудисто-нервного пучка размером до 1,5 см. В процессе лимфодиссекции обнаружено вовлечение в опухолевый и рубцовый процесс участка внутренней яремной вены в средней трети шеи. Выполнена резекция участка внутренней яремной вены длиной 3,0 см. В опухолевый процесс были вовлечены добавочный и правый подъязычный нерв, проходившие в толще опухоли. Выполнена резекция нижней челюсти от 1-го резца слева до правого угла нижней челюсти (рис. 2). Костный дефект составил 7 см. Единым блоком выполнено удаление опухоли дна полости рта с сегментом нижней челюсти и субтотальная резекция языка. Взят малоберцовый костно-мышечный трансплантат с кожной площадкой размером 4,0×7,0 см на сосудистой ножке с левой голени (рис. 3, 4).

Выполнена реконструкция нижней челюсти аутомалоберцовым трансплантатом с остеосинтезом титановыми пластинами с интраоссальной фиксацией шурупами (рис. 5). Микрососудистые анастомозы между венозным сосудом трансплантата и дистальным участком внутренней яремной вены, а также между артерией трансплантата и правой лицевой артерией наложены по типу «конец в конец». Проведены пробы на проходимость сосудистых анастомозов. Кожная площадка розовой окраски. Кожная площадка малоберцового лоскута фиксирована к слизистой оболочке дефекта полости рта и ротоглотки узловыми швами (рис. 6). На рис. 7 представлен макропрепарат удаленной опухоли.

Сформирована полость рта. Выполнена нижняя трахеостомия. Сформирована трахеостома. Установлена трахеостомическая трубка № 6,5.

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением. В послеоперационном периоде в течение 12 сут ребенку проводилось кормление через назогастральный зонд и парентерально. На 13-е сут после удаления назогастрального зонда восстановлено питание через рот. На 15-е сут удалена трахеостомическая трубка и начаты занятия с логопедом.

Описание гистологического исследования операционного материала: плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки полости рта с признаками лучевого патоморфоза 3-й степени. Покровный эпителий в дне язвы десквамирован, дно — грануляционная ткань. В краях язвы остаточная ткань опухоли представлена дистрофичными клетками плоскоклеточного рака (3–5% ткани язвы), формирующими тяжи в подслизистую оболочку на глубину 1–2 мм. Не обнаружено очага деструкции опухоли компактной кости кортикального слоя. Не обнаружено распространения клеток рака между балками губчатой кости челюсти. Опухолевых образований в ткани языка не выявлено. На слизистой оболочке ниже-боковой поверхности языка — разрастания утолщенного ороговевающего плоского эпителия (лейкоплакия). В крае опи-ла челюсти и в корне языка (края резекции) опухолевые клетки не обнаружены. В 11 удаленных лимфатических узлах клетчатки шеи опухолевые клетки не обнаружены. В половине лимфоузлов — фиброз, ангиоматоз, скопления гистиоцитов (патоморфоз метастазов рака в лимфоузлах 4-й степени).

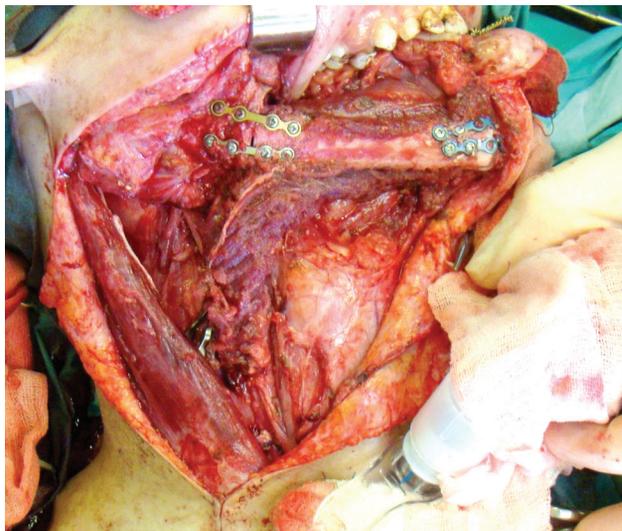


Рис. 5. Реконструкция нижней челюсти

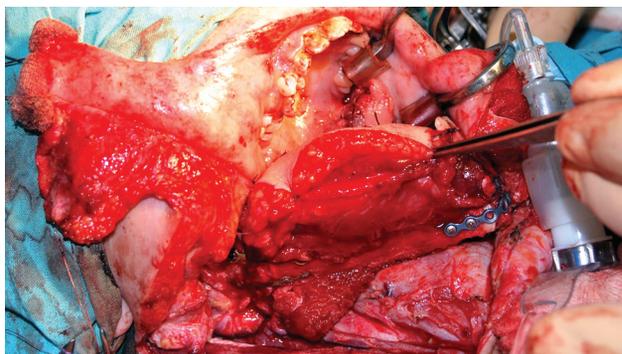


Рис. 6. Формирование полости рта. Кожная площадка малоберцового лоскута фиксируется к дефекту слизистой оболочки полости рта узловыми швами

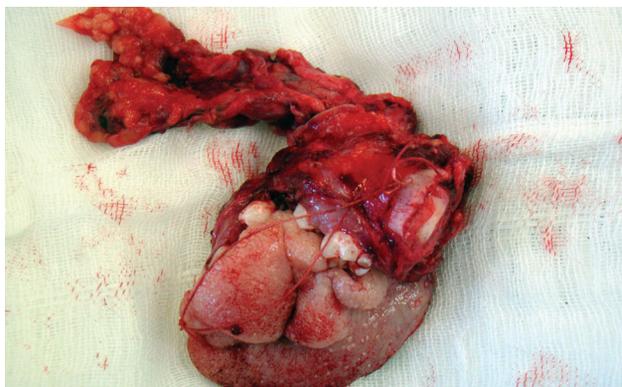


Рис. 7. Удаленная опухоль: дно полости рта; часть языка, инфильтрированная опухолью; участок нижней челюсти



Рис. 8. Вид полости рта после операции через 1 мес

Пациент находится под наблюдением в НИИ ДОГ, по результатам проводимых контрольных обследований признаков рецидива заболевания за период с 22.07.2013 по 22.03.2014 не выявлено (рис. 8).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи документального подтвержденного рака полости рта у детей носят описательный характер и в литературе представлены единичными сообщениями. Пациенты молодого возраста, страдающие плоскоклеточным раком полости рта, представляют неоднородную группу, в которой можно выделить в отдельную когорту лиц с системными заболеваниями, на фоне которых и возник рак; пациентов, инфицированных ВПЧ; группу с генетическими трансформациями. Локализация опухоли в разных отделах ротовой полости, таких как слизистая оболочка щек, основание языка, ротоглотка, небная миндалина или дно полости рта, также обуславливает различия в течение опухолевого процесса. Причиной тому могут служить и различия в анатомическом строении эпителия этих регионов, и различия в кровоснабжении и лимфооттоке. Не только этиологические и анатомические предпосылки, но и малое количество наблюдений не позволяют однозначно высказываться относительно прогноза и результатов лечения. Требуется дальнейшее изучение и накопление данных об этих пациентах, что позволит выявить факторы прогноза и оптимизировать терапию.

цированных ВПЧ; группу с генетическими трансформациями. Локализация опухоли в разных отделах ротовой полости, таких как слизистая оболочка щек, основание языка, ротоглотка, небная миндалина или дно полости рта, также обуславливает различия в течение опухолевого процесса. Причиной тому могут служить и различия в анатомическом строении эпителия этих регионов, и различия в кровоснабжении и лимфооттоке. Не только этиологические и анатомические предпосылки, но и малое количество наблюдений не позволяют однозначно высказываться относительно прогноза и результатов лечения. Требуется дальнейшее изучение и накопление данных об этих пациентах, что позволит выявить факторы прогноза и оптимизировать терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

- Hirota S., Braga F., Penha S. et al. Risk factors oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2008; 13: 227–231.
- Llewellyn C.D., Johnson N.W., Warnakulasuriya K.A. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people — a comprehensive literature review. *Oral Oncol*. 2001; 37 (5): 401–418.
- Llewellyn C.D., Linklater K., Bell J. et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*. 2004; 40: 304–313.
- Siriwardena B.S., Tilakaratne A., Amaratunga E.A. et al. Demographic, etiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol*. 2006; 42: 831–836.
- Udeabor S., Rana M., Wegener G. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head and Neck Oncology*. 2012; 4: 28–34.
- Tettamanti L., Caprioglio A., Tecco S. et al. Oral squamous cell carcinoma in the pediatric patient: a literature review. *Eur J Paediatr Dent*. 2012; 13: 35–40.
- Majchrzak E., Szybiak B., Wegner A. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol*. 2014; 48: 1–10.
- Bondner L., Manor E., Friger M.D. et al. Oral squamous cell carcinoma in the patient twenty years of age or younger — review and analysis of 186 reported cases. *Oral Oncol*. 2014; 50: 84–89.
- Department of Health. Cancer registry annual report in Taiwan area 2001. *Executive Yuan, Republic of China*. 2005.
- Gupta P.C. Mouth cancer in India: a new epidemic? *J Indian Med Assoc*. 1999; 97: 370–373.
- Rosenblatt K.A., Daling J.R., Chen C. et al. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2004; 64: 4049–4054.
- Hemminki K., Dong C., Frish M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev*. 2000; 9: 433–437.
- Malecki K., Gliński B., Mucha-Malechka A. et al. Prognostic and predictive significance of p53, EGFr, Ki-67 in larynx preservation treatment. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2011; 15: 87–92.
- Gilroy J.S., Morris C.G., Ambur R.J. et al. Impact of young age on prognosis for head and neck cancer: a matched-pair analysis. *Head Neck*. 2005; 27: 269–273.
- Goldenberg D., Brooksby C., Hollenbeak C.S. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol*. 2009; 45: 57–61.
- Hafkamp H.C., Manni J.J., Speel E.J. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol*. 2004; 124: 520–526.
- Kuriakose M., Sankaranarayanan M., Nair M.K. et al. Comparison oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992; 28: 113–120.
- Soudry E., Preis M., Hog R. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol*. 2010; 35: 307–312.
- Zhen Y., Wang J.G., Tao D. et al. Efficacy survey of swallowing function and quality of life in response to therapeutic intervention following rehabilitation treatment in dysphagic tongue cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 16: 54–58.
- Nemeth Z., Turi K., Lehner G. et al. The prognostic role of age in oral cancer. A clinical study. *Magy Oncol*. 2013; 57 (3): 166–172.
- Licitra L., Zigon G., Gatta G. et al. Eurocare Working Group. Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22.
- Sturgis E.M., Moore B.A., Glisson B.S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients young adults: a case series. *Head Neck*. 2005; 27: 748–756.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Иванова Наталья Владимировна**, врач отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** (296) 534-96-02, **e-mail:** nv.ivanova6@gmail.com

**Горбунова Татьяна Викторовна**, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе 24, **тел.:** 8 (903) 758-52-40, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

# ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА МОИСЕЕНКО К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



31 января отметила свой 70-летний юбилей доктор медицинских наук Евгения Ивановна Моисеенко.

В 1967 г. Евгения Ивановна окончила 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова по специальности «Педиатрия», после чего 2 года рабо-

тала педиатром в Пермьяковской участковой больнице Кемеровской области. В клинической ординатуре и аспирантуре на руководимой членом-корреспондентом РАМН, профессором Кисляк Н.С. кафедре факультетской педиатрии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова Евгения Ивановна защитила кандидатскую диссертацию (1978) на тему: «Лечение и профилактика (химиотерапия и гамма-терапия) нейрорлейкоза у детей», а в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН — докторскую диссертацию (1997) на тему «Медико-социальные аспекты помощи детям с онкологическими заболеваниями».

С 1976 г. и до настоящего времени профессиональная жизнь Евгении Ивановны связана с одним лечебным учреждением — Онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина, где она под руководством академика РАМН Л.А. Дурнова прошла путь от младшего научного сотрудника (1976 г.) до заведующей научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии (1995).

Е.И. Моисеенко обладает большим опытом организации помощи детям с онкологическими заболеваниями. Приоритетными направлениями научных исследований Евгении Ивановны и руководимого ею отделения являются следующие: изучение поздних эффектов специального лечения детей с онкопатологией, в том числе вторых опухолей; оценка здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний; возможности возврата к профилактическим прививкам; медико-социальная экс-

пертиза детей-инвалидов по онкологическому заболеванию; изучение качества жизни социального, психологического, физического статуса детей с онкологическими заболеваниями в процессе специального лечения и после выздоровления и др.

Особое место в научно-практической деятельности Е.И. Моисеенко занимает разработка проблем медико-социальной помощи детям с онкологическими заболеваниями и их семьям и паллиативной помощи детям с онкопатологией IV клинической группы. Именно Е.И. Моисеенко впервые в истории отечественной онкопедиатрии разработаны и успешно внедрены в практику модели медико-социальной службы и хосписа для детей с онкопатологией, открыто и функционирует педиатрическое бюро медико-социальной экспертизы для детей с онкологическими заболеваниями.

Евгения Ивановна — автор 324 научных работ по актуальным вопросам детской онкологии, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях, в т.ч. методических рекомендаций, пособий для врачей, глав в монографиях; имеет авторское рационализаторское изобретение.

Е.И. Моисеенко обладает высокими деловыми и профессиональными качествами, инициативна, ответственна, требовательна; важное место в работе отводит развитию медико-социальной службы в НИИ детской онкологии и гематологии, подготовке специалистов детских онкологов на рабочем месте. Евгения Ивановна ведет разноплановую общественную деятельность, направленную на совершенствование отечественной детской онкологии, является сопредседателем РОО «Детская онкология: врачи и родители вместе», директором АНО «Первый хоспис для детей с онкологическими заболеваниями». Е.И. Моисеенко — член редакционной коллегии журналов «Детская онкология», «Паллиативная терапия и реабилитация в здравоохранении», «Вестник международного центра исследования качества жизни».

Мы сердечно поздравляем Евгению Ивановну Моисеенко с юбилеем и желаем здоровья, человеческого счастья и дальнейших творческих успехов в ее многогранной деятельности!

**Коллектив НИИ детской онкологии и гематологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН,  
Кафедра детской онкологии  
ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава»,  
Редакция журнала «Онкопедиатрия»**

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Предусматривается следующая структура статьи:

- 1) инициалы, фамилия (фамилии) автора (авторов);
- 2) название статьи;
- 3) полное название учреждения (учреждений).

Надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы;

4) аннотация на русском и английском языках (не менее 250 слов, раскрывающих суть статьи: цель, результаты и выводы).

- 5) ключевые слова;
- 6) текст статьи;

7) список литературы в порядке цитирования источников (не более 15 для оригинальных статей и не более 70 для теоретических и обзорных работ, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками). В пристатейных списках литературы надо указывать фамилии и инициалы **ВСЕХ** или как минимум первых шести авторов статьи, так как сокращение авторского коллектива до 2–3 фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов; самоцитирование более трех раз и преобладание несовременных источников в списке литературы не приветствуется.

8) контактная информация на каждого автора, включающая фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность; полный почтовый адрес учреждения и электронную почту автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью — в журнале он не указывается.

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 dpi, и ширину объекта не менее 100 мм отдельными файлами вместе со статьей. Все таблицы, а также подписи к рисункам располагаются в том же файле, что и текст статьи, но после списка литературы. Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Все статьи начинаются введением, содержащим четкую формулировку цели исследования. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи включают также разделы: «Пациенты и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Заключение». Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов. В конце текста могут быть приведены благодарности отдельным лицам, научным фондам и организациям.

Статьи представляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word, вместе с отсканированным сопроводительным письмом направляющей организации, на котором также есть подписи всех авторов статьи. Текст печатается шрифтом Times New Roman, 12 кегль. Общий объем рукописи не должен превышать 10 страниц для экспериментальных работ и 15 страниц для теоретических и обзорных статей. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.

При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование

(МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН.

## ПОЛИТИКА РЕДАКЦИИ

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право на сокращение публикуемых материалов и адаптацию их к рубрикам журнала, а также на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. **Редакция также оставляет за собой право на отказ от публикации статьи без объяснения причин.**

Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста статьи.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Авторы, использующие в своих работах данные других исследований, должны корректно ссылаться на первоисточники. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы. Авторы не должны копировать ссылки на литературные источники из других публикаций, если они не читали указанные работы.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает редакции право на ее публикацию в журнале и различных электронных источниках. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи публикуются бесплатно, часть из них — в открытом доступе, плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

**Статьи направляются по адресу:** [oncopediatria@yandex.ru](mailto:oncopediatria@yandex.ru)

## ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

1. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (1 Suppl. 1): 1–320.
2. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. Москва: ВИНТИ РАН. 2005. 375 с.
3. Федосеенко М. В., Намазова-Баранова Л. С. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 1: 114–1.
4. Yank V., Rennie D. *Ann Intern Med.* 1999; 130 (8): 661–70.

## ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ИНФОРМАЦИИ:

**Иванова Елена Ивановна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

**Адрес:** 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;  
**тел.** (495) 414-69-89; **e-mail:** doelina@yandex.ru

