

Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

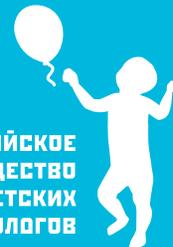
2015 / том 2 / №1



Алена Т., 10 лет

Онкопедиатрия

РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ



Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.
ISSN 2311-9977

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

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.
Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Глеков И.В. (Москва), д.м.н., проф.
Глыбочко П.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Годзинский Я. (Вроцлав, Польша), проф.
Горелышев С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Граф Н. (Германия), проф.
Долгополов И.С. (Москва), д.м.н.
Долгушин Б.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Исмаил-Заде Р.С. (Баку, Азербайджан), д.м.н.
Кадагидзе З.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Казанцев А.П. (Москва), к.м.н.
Карселадзе А.И. (Москва), д.м.н., проф.
Климнюк Г.И. (Киев, Украина), д.м.н., проф.
Козель Ю.Ю. (Ростов-на-Дону), д.м.н.

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

1

Попечительский совет

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



ОМК·Участие
Благотворительный фонд

Издатель

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



Адрес редакции

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

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов. Воспроизведе-
ние или использование другим способом
любой части издания без согласия редакции
является незаконным и влечет ответствен-
ность, установленную действующим законода-
тельством РФ.

Подписные индексы

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

Электронная подписка на сайтах:

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

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

Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014

ISSN 2311-9977

Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor

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

Deputy editors

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

Associate editor

Punarov Yu.A., MD, PhD, prof.

Executive secretary

Ilyushina O.V.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

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

Address of editorial office

Kashirskoye sh., 24 bldg. 15, Moscow, Russia, 115478

E-mail: oncopediatria@yandex.ru;
radonc_journal@mail.ru

Editorial council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

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

Graf N., prof. (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

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

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

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

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

Board of Guardians

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

Buinov A., People's Artist of Russia

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

Fetisov V., Two-time Olympic Champion in Hockey, Multiple Champion of USSR, Europe and World,

Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League

Kadyrov R., President of Chechen Republic

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

Malikov D., People's Artist of Russia

Meladze V., Honoured Artist of Russia

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

Mironov E., People's Artist of Russia

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

Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgan E., People's Artist of Russia

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

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

Zapashnii A., People's Artist of Russia

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

Zhukov A., First Deputy of Chairman of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation,

President of Olympic Committee of Russia

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

Publisher

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



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

Registration number PI № FS77-55798.

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

Subscription indices

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

Electronic subscription on sites

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

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

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / том 2 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

5 ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

ЛЕКЦИЯ

- 7 М.Ю. Рыков, О.А. Кириллова, В.Г. Поляков
РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

- 16 Т.А. Шароев, Н.М. Иванова, С.Б. Бондаренко
РАК КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 26 Д.А. Притыко, А.В. Сухарев, В.В. Сафонов, Е.А. Букреева, Л.И. Гусев
ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

- 30 В.М. Козлова, Т.П. Казубская, И.Н. Соколова, Е.А. Алексеева, О.В. Бабенко, Е.А. Близначев, Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова, Л.Н. Любченко, В.Г. Поляков
РЕТИНОБЛАСТОМА: ДИАГНОСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

- 39 Н.Н. Савва
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОРФИНА В ПАЛЛИАТИВНОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

- 46 **ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ПО ДЕТСКОМУ ОБЕЗБОЛИВАНИЮ (№25-4/10/2-8738 ОТ 20 НОЯБРЯ 2014 Г.)**

- 48 В.В. Шестакова, И.А. Турабов, А.Л. Карманов
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

- 54 В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко, М.В. Левченко, Н.А. Сусулева, А.В. Яркина
КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 61 Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, А.З. Дзампаев, М.Ю. Рыков, Е.В. Михайлова, Д.Д. Севрюков, В.М. Козлова
МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У МАЛЬЧИКА В ВОЗРАСТЕ 16 ЛЕТ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

- 69 Н.В. Матинян, А.И. Салтанов, Л.А. Мартынов, А.П. Казанцев
АНЕСТЕЗИЯ ПРИ НЕФРЭКТОМИИ У 20-МЕСЯЧНОЙ ПАЦИЕНТКИ С ГИГАНТСКОЙ НЕФРОБЛАСТОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 73 **РАБОЧАЯ ВСТРЕЧА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА**

- 74 **XVIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ». III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ»**

- 78 **ДОКЛАД О ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ ТЕЛА У ДЕТЕЙ НА ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОРАДИОЛОГИЯ»**

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- 79 **ИНФОРМАЦИЯ О VI СЪЕЗДЕ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПУБЛИКАЦИИ 2014 ГОДА

- 80 **СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2014 ГОДУ**

ЮБИЛЕЙ

- 83 **МАМЕД ДЖАВАДОВИЧ АЛИЕВ**

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / volume 2 / № 1

CONTENTS

5	OVERVIEW OF FOREIGN JOURNALS
	LECTURE
	M.Yu. Rykov, O.A. Kirillova, V.G. Polyakov
7	THE ROLE OF RADIOLOGICAL METHODS OF DIAGNOSIS IN PROVIDING VENOUS ACCESS
	T.A. Sharoyev, N.M. Ivanova, S.B. Bondarenko
16	CANCER OF THE ADRENAL CORTEX IN CHILDREN (LITERARY REFERENCE)
	EXCHANGE OF EXPERIENCE
	D.A. Prityko, A.V. Sukharev, V.V. Safonov, E.A. Bukreeva, L.I. Gusev
26	ECONOMIC PROSPECTS OF LASER THERAPY IN PEDIATRIC ONCOLOGY AND PALLIATIVE MEDICINE
	V.M. Kozlova, T.P. Kazubskaya, I.N. Sokolova, E.A. Alekseeva, O.V. Babenko, E.A. Bliznetz, T.L. Ushakova, S.N. Mikhaylova, L.N. Lubchenko, V.G. Polyakov
30	RETINOBLASTOMA: DIAGNOSTICS AND GENETIC COUNSELING
	N.N. Savva
39	MORPHINE IN CHILDREN'S PALLIATIVE CARE
46	NEWSLETTER ON CHILD ANALGESIA (№25-4/10/2-8738 DATED NOVEMBER 20, 2014)
	V.V. Shestakova, I.A. Turabov, A.L. Karmanov
48	THE INCIDENCE OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN IN THE KOMI REPUBLIC
	V.P. Belova, I.V. Glekov, V.A. Grigorenko, M.V. Levchenko, N.A. Susuleva, A.V. Yarkina
54	CONFORMAL RADIATION THERAPY IN CHILDREN ONCOLOGY
	CLINICAL CASE
	T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, T.L. Ushakova, O.V. Gorovtsova, A.Z. Dzampaev, M.Yu. Rikov, E.V. Mikhailova, D.D. Sevrucov, V.M. Kozlova
61	MULTIPLE TUMORS IN 16 YEARS OLD BOY. CASE REPORT
	N.V. Matinyan, A.I. Saltanov, L.A. Martynov, A.P. Kazantsev
69	ANESTHESIA MANAGEMENT OF A 20-MONTH-OLD PATIENT WITH GIANT UNILATERAL WILMS TUMOR: CASE REPORT
	PRESS-RELEASE
73	PEDIATRIC ONCOLOGISTS AND PALLIATIVE CARE SPECIALISTS' WORKSHOP VENUE AT THE RESEARCH INSTITUTE OF PEDIATRIC ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER
74	XVIII CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS». III NATIONAL RUSSIAN CONFERENCE «EMERGENCY PEDIATRIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY»
78	REPORT ON THE TOTAL BODY IRRADIATION IN CHILDREN AT THE ANNUAL CONFERENCE «CLINICAL ONCOLOGIC RADIOLOGY»
	FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS
79	INFORMATION ON THE 6TH CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRIC ONCOLOGISTS
	PUBLICATIONS IN 2014
80	ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «ONCOPEDIATRIYA/ONCOPEDIATRICS» IN 2014
	CONGRATULATIONS
83	MAMED DZHAVADOVICH ALIEV

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

(по материалам Han J.Y., Suh J.K., Lee S.W. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res.* 2014 Dec; 49 (4): 246–52)

Неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, которые различаются по клиническим, морфоиммунологическим и цитогенетическим характеристикам.

Одной из наиболее сложных в дифференциально-диагностическом отношении является группа крупноклеточных лимфом. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет около 15% неходжкинских лимфом у детей, и, несмотря на существующие терапевтические подходы, результаты лечения нуждаются в дальнейшей оптимизации. Авторы представили опыт диагностики и лечения АККЛ с июля 1998 по апрель 2013 г. В исследование было включено 28 больных, медиа-

на возраста которых составила 10,8 лет. Наиболее частой локализацией опухоли были лимфатические узлы (79%). Терапия больных проводилась по протоколу CCG-5941; пятилетняя общая выживаемость составила 88%, бессобытийная выживаемость — 69%. Статистическими значимыми факторами неблагоприятного прогноза оказались В-симптомы, поражение легких и костного мозга. У 8 пациентов развился рецидив АККЛ, в 4 случаях проводилась высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови, при этом у 2 больных развился повторный рецидив. Лечение повторных рецидивов включало высокодозную химиотерапию с аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови или таргетного препарата брентуксимаб.

Авторы делают вывод, что оптимальная стратегия терапии АККЛ нуждается в дальнейшей разработке. Проведение высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток крови может стать методом выбора при рецидивах АККЛ.

Подготовлено Т.Т. Валиевым

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

(по материалам Andersson A.K., Ma J., Wang J. et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nature Genetics.* 2015 Mar 2. Doi: 10.1038/ng.3230)

Изучение цитогенетических aberrаций при остром лимфобластном лейкозе стало предметом фундаментальных исследований группы зарубежных ученых.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей до 1 года с реаранжировками *MLL*-гена представляет собой особый вид лейкоза с неблагоприятным прогнозом. Для определения мутационного профиля учеными было проведено полное (геномное, экзомное, РНК) и таргетное ДНК-секвенирование 65 детей в возрасте до 1 года (из них 47 случаев с реаранжировками *MLL*, 18 — без *MLL*) и

20 детей старшего возраста (MLL+), больных ОЛЛ. Данные показали, что ОЛЛ с реаранжировками *MLL*-гена у детей до 1 года имеет наименьшую частоту соматических мутаций по сравнению с другими секвенированными опухолями, с преобладанием лейкозного клона, содержащего в среднем около 1,3 активных мутаций. Несмотря на небольшое число мутаций, в 47% случаев были обнаружены активные изменения сигнального пути PI3K-RAS-киназы. Было отмечено, что данные мутации нередко субклональны и часто отсутствуют при рецидивах. Напротив, ОЛЛ с *MLL*-реаранжировками у детей старшей возрастной группы сопровождался большим числом соматических мутаций (в среднем 6,5 мутаций/случай; $p = 7,15 \times 10^{-5}$) и высокой частотой (45%) эпигенов, которые, за исключением *MLL*, в редких случаях подвергаются мутациям у детей до 1 года с ОЛЛ MLL+.

Подготовлено Н.А. Батмановой

ЛИМФОМА БЕРКИТТА

(по материалам Goldman S., Smith L., Galardy P. et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone-marrow-positive Burkitt lymphoma/leukemia: a Childrens Oncology Group Report. *Br J Haematol.* 2014 Nov; 167 (3): 394–401)

Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Беркитта с поражением центральной нервной системы и костного мозга при проведении стандартной полихимиотерапии (ПХТ) остаются неудовлетворительными. Одним из способов

улучшения показателей выживаемости больных может стать применение химиоиммунотерапии с включением ритуксимаба (375 мг/м²) в протокол ПХТ FAB/LMB 96. В исследование зарубежных коллег было включено 40 больных лимфомой Беркитта: 25 с поражением костного мозга (более 25% бластов) и 15 с вовлечением центральной нервной системы (с/без вовлечения костного мозга). Диагноз был установлен на основании иммуногистохимического и цитогенетического исследования опухолевой ткани. Режим химиоиммунотерапии хорошо переносился больными. Частота мукозитов III/IV степени на этапе индукционного лечения (химиотерапия и ритуксимаб)

составила 31 и 26%, соответственно. Показатель трехлетней бессобытийной/общей выживаемости в общей группе больных составил 90%, при наличии поражения центральной нервной системы — 93%.

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

(по материалам Cooper T.M., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. AAML0523: A report from the children's oncology group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014 Aug 15; 120 (16): 2482–9)

Результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) составляют около 40% и нуждаются в дальнейшей оптимизации. Не менее важной проблемой является снижение отдаленных эффектов проводимой противоопухолевой терапии, в связи с чем разработка новых эффективных схем лечения ОМЛ без применения антрациклинов является актуальной задачей. В исследовании изучена переносимость и время ответа на терапию с применением клофарабина в сочетании с цитарабином у 49 детей с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, включенных в протокол AAML0523.

Исследование включало этапы по подбору дозы клофарабина (у 9 пациентов) и определения эффективности терапии (у 40). Двое детей получили клофарабин в дозе 40 мг/м² в день, 47 детей — в дозе 52 мг/м² в день.

ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛИМФОМЫ

(по материалам Pillon M., Arico M., Mussolin L. et al. Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar 8. [epub ahead of print])

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются достаточно редкими в детском возрасте. Наиболее оправданной стратегией лечения детей с ЛБЛ является интенсивная полихимиотерапия. Одним из таких протоколов ПХТ является AIEOP LNH-97. Терапия ЛБЛ по указанному протоколу проводилась с 1997 по 2007 г. лицам моложе 18 лет с впервые установленным диагнозом ЛБЛ. Протокол AIEOP LNH-97 был основан на LSA2-L2, его отличиями были повышение дозы метотрексата и циклофосфида, а также применение L-аспарагиназы на этапе индукционной терапии; интенсивная терапия по блоковой программе у больных с медленным «ответом» на лечение; включение режима поздней интенсификации (реиндукции) при поздних стадиях заболевания. Общая продолжительность лечения составила 12 мес при I–II и 24 мес при III–IV стадиях ЛБЛ.

Полученные результаты заставили продолжить исследование с целью изучения эффективности протокола ПХТ FAB/LMB 96 ± ритуксимаб у больных лимфомой Беркитта из группы высокого риска.

Подготовлено Т.Т. Валиевым

Побочные эффекты, характерные для интенсивных схем химиотерапии, отмечались вне зависимости от доз клофарабина. Рекомендованная авторами доза препарата составила 52 мг/м² в день в течение пяти дней в сочетании с цитарабином. Из 49 обследуемых пациентов общее число ответов (полная ремиссия / полная ремиссия с частичным восстановлением тромбоцитов) достигнуто у 23 (48%), из них 21 впоследствии была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Четверо пациентов ответили на терапию полной ремиссией, но без полного восстановления тромбоцитов. Общая трехлетняя выживаемость среди пациентов с полным ответом составила 46%, без полного ответа — 16% (p < 0,01).

Таким образом, лечение детей с рецидивами ОМЛ комбинацией клофарабина и цитарабина, учитывая скорость ответа без избыточной токсичности, оказалось приемлемым. Выживаемость составила почти 50%, что является весьма значимым для этой группы пациентов и позволяет проводить данную схему терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Подготовлено Ф.А. Махачевой

В исследование было включено 114 больных: 84 — мужского пола, 30 — женского; средний возраст — 9 лет. Полная ремиссия была получена у 98% больных. В течение семилетнего периода наблюдения рецидивы были отмечены у 25 пациентов, прогрессирование — у 2, вторые опухоли — у 2. Семилетняя общая выживаемость составила 82%, семилетняя бессобытийная выживаемость — 74%. Случаев летальных исходов во время проводимого лечения не было.

Авторы делают вывод о том, что интенсификация терапии способствовала достижению хорошего результата у больных детского и подросткового возраста с ЛБЛ. Токсичность проводимой терапии оказалась минимальной. Прогноз при рецидиве оказался лучше у пациентов, которым провели аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Определение биологических маркеров и критериев ответа на лечение необходимо для дальнейшего совершенствования терапии и более точной характеристики критериев групп риска.

Подготовлено Т.Т. Валиевым

М.Ю. Рыков¹, О.А. Кириллова¹, В.Г. Поляков^{1, 2}

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

² Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа

Современную медицину сложно представить без высокотехнологичной аппаратуры. Она делает быстрой и точной не только диагностику большинства заболеваний, но и обеспечивает безопасное и малотравматичное выполнение многих манипуляций. Обратной стороной является потеря врачами некоторых навыков, однако пользы от развития техники несоизмеримо больше. В данной статье рассматривается роль диагностической аппаратуры (УЗ, КТ) в важнейшем направлении — обеспечении венозного доступа, необходимого для лечения детей с онкологическими заболеваниями. Преимущества выполнения катетеризаций периферических и центральных вен с использованием современного оборудования показывают полученные нами результаты. При установках подключичных катетеров без использования УЗ- и рентгенологической аппаратуры частота развития осложнений превышала 90%, а скорректировать их интраоперационно удавалось лишь в 30% случаев, тогда как при имплантации венозных порт-систем с использованием перечисленного выше оборудования эти показатели составляли 37 и 88%, соответственно.

Ключевые слова: детская онкология, ультразвук, венозный доступ, катетеризация, рентгенография. (Для цитирования: Рыков М.Ю., Кириллова О.А., Поляков В.Г. Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 7 – 15).

ВВЕДЕНИЕ

Роль венозного доступа в лечении онкологических заболеваний сложно переоценить. Именно эта «мелочь» способна не только привести к тяжелым осложнениям и повлиять на прогноз заболевания, но и существенно повысить его стоимость, нанося и без того небольшому бюджету здравоохранения существенный урон [1].

В предыдущих номерах журнала нами подробно рассматривалась роль венозного доступа в лечении детей с онкологическими заболеваниями, история его развития и техника создания. Продолжая начатую ранее тематику, предлагаем рассмотреть место и важную роль рентгенологической и ультразвуковой аппаратуры при операциях по катетеризации подключичной вены (ПВ) и имплантации венозных

M.Yu. Rykov¹, O.A. Kirillova¹, V.G. Polyakov^{1, 2}

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

The Role of Radiological Methods of Diagnosis in Providing Venous Access

Modern medicine is difficult to imagine without the high-tech equipment. It makes a quick and accurate diagnosis, not only the majority of diseases, but also provides a safe and low-impact performance of many manipulations. The downside is the loss of some doctors skills, but the benefits from the development of technology disproportionately. This article examines the role of diagnostic equipment (ultrasound, CT) in the crucial area — venous access necessary for the treatment of cancer in children. Benefits of catheterization of peripheral and central veins using modern equipment show our results. Subclavian catheterizations without using of ultrasound and X-ray equipment the incidence of complications was more than 90%, and adjust them intraoperatively managed only 30%, whereas the implantation of venous port systems with the use of the equipment listed above, the figures were only 37 and 88%, respectively.

Key words: pediatric oncology, ultrasound, venous access, catheterizations, X-rays.

(For citation: Rykov M.Yu., Kirillova O.A., Polyakov V.G. The Role of Radiological Methods of Diagnosis in Providing Venous Access. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 7 – 15).

порт-систем, без которых поднятая проблема имела бы куда более сложное решение.

Для оценки состояния тканей и сосудов шейной, над- и подключичной областей, органов грудной полости, грудной клетки и грудной стенки используются различные современные методы лучевой диагностики. К неионизирующим методам относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Из ионизирующих методов применяются традиционное рентгенологическое исследование и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Визуализация периферических вен

Хотя периферический катетер не предназначен для проведения химиотерапии и длительных инфузий, тем не менее его применение на определенном этапе неизбежно: это и МСКТ, и МРТ у детей младшего возраста, поскольку для проведения подобных и других диагностических манипуляций требуется общая анестезия. Даже наркоз при имплантации порт-системы требует доступа в периферическую венозную систему. Нередко у детей с онкологическими заболеваниями пункция периферической вены сопровождается длительным поиском и неудачными попытками [2], что болезненно и вызывает сильную психологическую травму. При этом вены верхних конечностей катетеризовать удается не всегда, что вносит еще больший дискомфорт. За рубежом для облегчения поиска подкожных вен разработаны специальные приборы, основанные на применении ультразвуковых и световых волн красного и инфракрасного диапазона. Так, подсвечивание места пункции красным светом с помощью компактного прибора улучшает контрастность подкожных вен (рис. 1), а их наблюдение через специальный оптический преобразователь в инфракрасном световом диапазоне позволяет четко идентифицировать и пунктировать периферические сосуды.

Более того, подобные портативные приборы продолжают совершенствоваться, еще более



Рис. 1. Визуализация подкожных вен кисти красным светом

упрощая катетеризацию периферических вен. На Международном конгрессе по венозному доступу (World Congress on Vascular Access, WoCoVA), прошедшем 18–20.06.2014 в Берлине (Германия), был продемонстрирован компактный прибор в форме очков, надеваемый на голову оператора, позволяющий четко визуализировать подкожные сосуды, оставляя при этом руки свободными для манипуляций.

Визуализация магистральных вен с помощью УЗИ

Самым распространенным методом визуализации является УЗИ сосудов. Его преимуществами являются отсутствие лучевой нагрузки на пациента, неинвазивность, доступность, безопасность и возможность получения информации в короткий промежуток времени. Неоспоримым преимуществом УЗ-аппаратов является их мобильность, что делает возможным их использование в условиях операционной или в палате реанимации.

УЗИ применяется для оценки хода, диаметра, состояния стенок и просвета сосудов, их анатомического расположения относительно друг друга, глубины локализации от поверхности кожи, состояния прилежащих мышц, лимфатического коллектора и костей.

В норме кожа в УЗ-изображении представляется однородной, эхогенной полоской толщиной от 2 до 6 мм. Подкожная жировая клетчатка вариабельна по толщине, выглядит в виде слоя умеренной эхогенности с сетчатой структурой фиброзной стромы. Подкожные сосуды в норме не визуализируются. Тонкая (1–2 мм) эхогенная поверхностная фасция повторяет контур мышечного слоя, от которого она отделена прослойкой субфасциального жира. В мышечном слое отчетливо дифференцируются отдельные мышцы, имеющие пониженную эхогенность и характерную структуру (перистую в продольном и сотовидную в поперечном сечении). Мышечные жировые прослойки отличаются повышенной эхогенностью при сравнении с тканью мышцы. С помощью УЗ-метода возможна визуализация отека мягких тканей, акустическая картина которого выглядит как участок локальной пониженной эхогенности мягких тканей с неровными нечеткими контурами и незначительно выраженными узкими жидкостными прослойками между мышечными волокнами и жировыми дольками. Гематома мягких тканей визуализируется как моно- или полициклическое образование с четкими или нечеткими ровными контурами, по структуре гипозоногенное неоднородное, ячеистой структуры. Абсцесс визуализируется как образование с нечеткими неровными контурами, неправильной формы, по структуре неоднородное, пониженной эхогенности с наличием анэхогенных зон и гиперэхогенных включений, дающих / не дающих акустическую тень, вокруг которых определяется эхоплотный валик. Сосуды представляют собой

трубчатые гипоехогенные структуры с ровными тонкими стенками [3]. Клапаны в просвете вен визуализируются в виде ярких полосок и смыкаются на вдохе [4].

Как мы уже писали в предыдущих номерах, для кавакатетеризации оптимален доступ через внутреннюю яремную вену (ЯВ), хотя возможна пункция ПВ или наружной яремной вены. При этом применяются статическая и динамическая УЗ-методики исследования сосудистого русла. Статическая методика заключается в исследовании вен экстракраниального отдела и околоключичной области с визуализацией зоны интереса и нанесением на кожу предварительной разметки до кавакатетеризации (важно учитывать положение пациента при дальнейшей катетеризации, так как перемена положения верхней конечности и тела приводит к смещению кожи и, соответственно, места разметки). Динамическая методика — это возможность визуализировать венозное русло в режиме реального времени с использованием УЗ-датчика со стерильным «рукавом» на нем или наклейкой. Метод их выбора рассмотрим ниже.

Традиционно УЗ-исследование сосудистого русла проводится в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (поперечной и продольной относительно исследуемого сосуда). В случае исследования вен экстракраниального отдела положение УЗ-датчика устанавливается в коронарной и аксиальной плоскостях. Забегая вперед, отметим, что в качестве предпункционной разметки достаточно выполнить УЗИ в поперечной плоскости.

Околоключичная область имеет сложную анатомическую архитектуру, и визуализация всей ПВ ограничена из-за отражения УЗ-сигнала ключицей. Наиболее полное изображение ПВ возможно при положении УЗ-датчика в коронарной плоскости над- и подключичных областей, однако, учитывая индивидуальные особенности пациента, возможно применение и нестандартных положений трансдюсера.

Акустическая картина неизменных артерии и вены в поперечном сечении представлена анэхогенной округлой структурой с четким ровным контуром. Отдифференцировать артерию от вены позволяет компрессионный тест — давление УЗ-датчика на сосуды, расположенные непосредственно под ним, при этом вена спадается. Основным лучевым методом диагностики патологии вен является УЗ-диагностика с доплерографией. Метод позволяет определить наличие тромба в просвете вены, а также зафиксировать снижение или отсутствие кровотока и выявить причину [5].

Нельзя не отметить, насколько усовершенствованы современные УЗ-аппараты, предназначенные специально для пункции вен. Они стали более компактными, весом несколько килограммов, что позволяет легко доставлять их в любое необходимое место клиники. Другие открывают перед



Рис. 2. Визуализации иглы с помощью специального программного обеспечения УЗ-аппарата и построение оптимальной траектории для пункции вены (показана синей пунктирной линией)

врачами новые возможности, самостоятельно определяя многие патологические состояния (пневмоторакс, перитонит и т.д.) и позволяя врачу любой специальности найти необходимое анатомическое образование, будь то внутренний орган, нерв или сосуд, с помощью выполнения простых инструкций, выводимых на монитор аппарата.

Другой важной функцией является способность аппарата самостоятельно прорисовывать на мониторе вводимую в мягкие ткани иглу, подсказывая оператору оптимальное ее направление для пункции сосуда (рис. 2).

Конечно же, цена таких устройств высока, но не запредельна (порядка 1,5 млн рублей). Есть и более бюджетные варианты (порядка 150 тыс. рублей), которые хотя и не имеют таких сложных функций, но отличаются малыми размерами и весом.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Вспоминая крылатое народное выражение «без прошлого нет будущего», отметим некоторые исторические аспекты, которые привели венозный доступ к современному уровню. Желание преодолеть опасности катетеризации вен «вслепую» появилось еще в 1980 г., когда для этого стала использоваться УЗ-навигация [6].

В 1990 г. Mallory и соавт. сообщили об успешном опыте пункций внутренней ЯВ с интраоперационной УЗ-навигацией [3]. Это привело к снижению неудачных попыток с 35 до 0%, то есть гарантировало выполнение манипуляции.

При сравнении двух рандомизированных групп пациентов, у которых катетеризация центральных вен выполнялась на основании анатомических ориентиров и с применением УЗ-визуализации, соответственно, было выявлено, что использование УЗ-контроля повысило процент успешных манипуляций [7]. W.M. Hilty и соавт. обнаружили уменьшение количества попыток и процента осложнений при выполнении катетеризаций с использованием

УЗ-навигации, что, вероятно, объясняется меньшим количеством попыток пункции [8, 9].

В 2001 г. Министерство здравоохранения США опубликовало рекомендации по методам снижения числа медицинских ошибок. Среди них имелось указание на обязательное использование УЗ-контроля при установке центрального венозного катетера (ЦВК) [3, 10].

У детей особенно важно использование предварительной УЗ-разметки или применение УЗ-навигации непосредственно во время пункции внутренней ЯВ для повышения ее безопасности [11].

Только в одной публикации [11] отмечена вариабельность расположения сосудов шеи у детей. При этом М.В. Быков с соавт. выделяют 4 варианта расположения сосудов, иллюстрирующих необходимость применения УЗ-навигации:

- 1) внутренняя ЯВ находится более поверхностно и латеральнее сонной артерии (СА; 75%);
- 2) внутренняя ЯВ находится латеральнее СА (15%);
- 3) внутренняя ЯВ находится над СА (8%);
- 4) аномальное (обратное) расположение сосудов (2%).

Таким образом, УЗИ является важной составляющей успешной пункции вен, особенно учитывая их крайне малый диаметр у детей. Несмотря на большое практическое значение, в Российской Федерации этот метод практически не применяется. Показанная вариабельность взаимного расположения сосудов не позволяет использовать анатомические ориентиры во время пункции.

Другой проблемой является точное определение положения кончика катетера в проекции внутренней ПВ, поскольку в случае ошибки при имплантации венозных порт-систем отсутствует возможность ее неинвазивной коррекции после завершения операции, а при установке подключичного катетера изменение его глубины может привести к контаминации венозной системы бактериями с поверхности кожи.

Некорректное расположение кончика катетера в венозном русле встречается в 5–18% случаев

Таблица 1. Варианты некорректного расположения центрального венозного катетера (по М.В. Быкову)

Варианты некорректного расположения ЦВК	%
При катетеризации ПВ попадание ЦВК во внутреннюю ЯВ на стороне катетеризации	13,7
При катетеризации ПВ попадание ЦВК в противоположную ПВ	0,9
При катетеризации внутренней ЯВ попадание ЦВК в ПВ на стороне катетеризации	2,2
При катетеризации внутренней ЯВ попадание ЦВК против тока крови	0,2

Примечание. ЦВК — центральный венозный катетер, ПВ — подключичная вена, ЯВ — яремная вена.

[12]. М.В. Быков и соавт. приводят классификацию основных вариантов некорректного расположения ЦВК, основанную на анализе катетеризаций центральных вен у 200 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет (табл. 1) [11].

Важность этого вопроса сложно переоценить. Например, при ретроградном смещении во внутреннюю ЯВ катетер тромбируется в течение первых 24–48 ч с развитием клинических признаков тромбофлебита внутренней ЯВ [13, 14], что приводит к отеку верхней конечности, шеи, цианозу и пастозности лица с возможным развитием отека мозга [15].

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ РАСПОЛОЖЕНИЯ КАТЕТЕРА

Интраоперационная рентгеноскопия и эндокардиальная ЭКГ

Приведенные выше данные иллюстрируют необходимость применения наиболее надежного способа контроля расположения катетера в венозном русле. Оно может определяться тремя основными способами: под контролем зрения во время рентгеноскопии, с помощью регистрации эндокардиальной электрокардиограммы (ЭКГ) или с использованием внешних анатомических ориентиров. В последнем случае предварительно отмеряется расстояние от места пункции вены до пересечения правого края грудины с III ребром для определения нужной длины катетера, что говорит о невысокой надежности такого варианта и условности контроля [16]. В настоящее время этот способ не применяется.

Внутрисердечная (эндокардиальная) ЭКГ впервые была записана в 1945 г. Lenegre и соавт. [17]. В дальнейшем показана ее определенная диагностическая ценность, что объяснялось невозможностью выполнения интраоперационной рентгеноскопии в тот период времени [12, 18]. У детей применение ЭКГ-контроля ограничено, так как при проведении наркоза анестетики могут оказывать неоднозначное влияние на проводящую систему сердца и вызывать различные нарушения ритма, затрудняющие определение амплитуды зубца Р [17]. Этот метод не получил широкого распространения еще и в связи с отсутствием четко установленных электрокардиографических критериев положения катетера [18].

Наиболее оптимальный вариант контроля — с помощью интраоперационной рентгеноскопии. В 1989 г. он был описан на примере катетеризации центральных вен у 60 пациентов [18]. Его преимущество заключается не только в достоверном и быстром подтверждении катетеризации внутренней ПВ, но и в возможности интраоперационной коррекции проводника катетера при попадании его в притоки последней. Визуальный контроль во время рентгеноскопии позволяет точно расположить дистальный конец катетера в проекции каватриального соединения.

Также описана возможность введения в катетер световода для определения его положения по пятну света от лазера [19, 20]. Возможна локализация положения дистального конца катетера по специфическим химическим (определение газового состава крови) или физическим (измерение венозного, внутрипредсердного и внутрижелудочкового давления) свойствам среды, соответствующим определенному участку сосудистого русла [14, 21]. Но эти методы сложны, требуют применения специальной, редко встречающейся в клиниках аппаратуры и не имеют широкого распространения.

Таким образом, вариабельность расположения дистального конца катетера в венозном русле требует интраоперационного контроля, наиболее эффективным из которых является рентгенологический.

Интраоперационное использование УЗ-аппаратов

Использование УЗ-аппаратов начинается после завершения анестезиологических манипуляций (индукционного наркоза) и укладки головы пациента на сторону, противоположную пункции, непосредственно перед началом вмешательства. УЗ-разметка внутренней ЯВ выполняется после придания больному положения Тренделенбурга (с целью увеличения диаметра вен шеи и профилактики воздушной эмболии со стороны пункции для предотвращения травмы прилежащих анатомических структур и сокращения времени вмешательства) непосредственно перед началом операции. Изменение положение тела пациента после нанесения на кожу разметки сосуда недопустимо. В случае если в этом есть необходимость, УЗ-разметку следует повторить.

При выполнении поиска и разметки вен целесообразно использовать высокочастотный (5–10 МГц) линейный УЗ-датчик небольшого размера, что объясняется малыми размерами шеи у детей, неглубоким залеганием искомых сосудов и

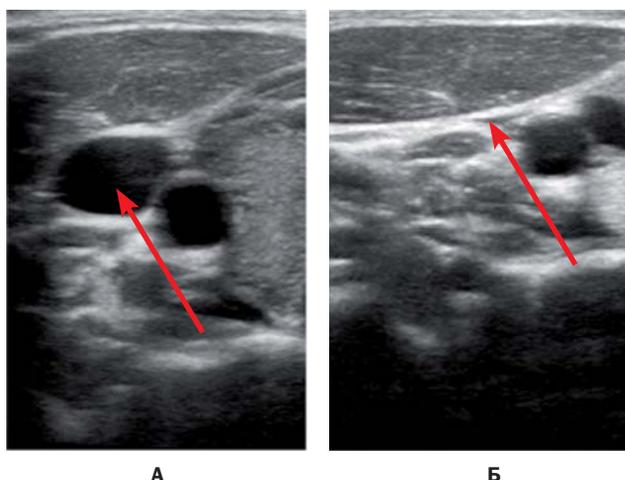


Рис. 3. Ультразвуковое исследование сосудов без надавливания УЗ-датчиком: просвет внутренней яремной вены отчетливо виден (А); после надавливания УЗ-датчиком на область сканирования: спавшийся просвет внутренней яремной вены (показан стрелкой), просвет общей сонной артерии сохранен (Б)

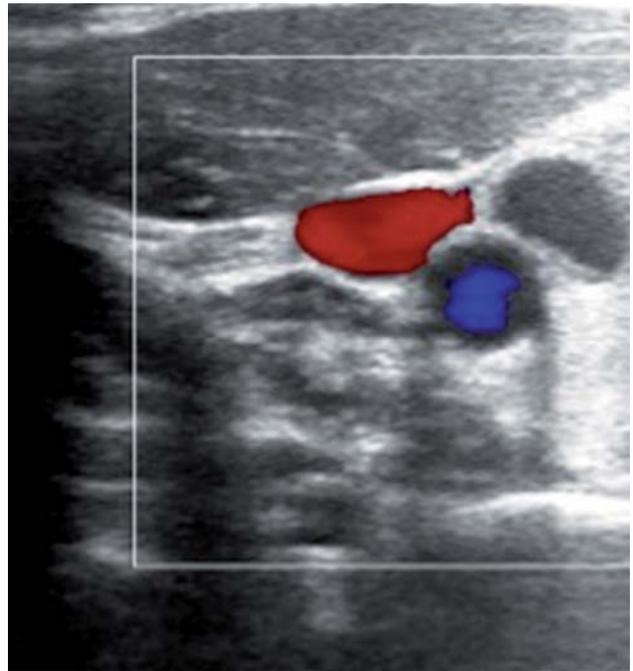
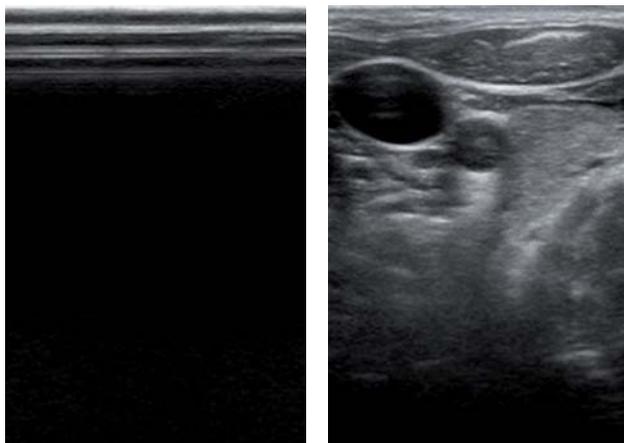


Рис. 4. Ультразвуковое исследование сосудов шеи в D-режиме. Красным окрашена внутренняя яремная вена, синим — общая сонная артерия; гипозоногенное образование справа от общей сонной артерии — киста щитовидной железы

формированием четкого изображения, облегчающего при необходимости идентификацию иглы и контроль ее положения. Сканирование проводится в В-режиме (режим яркости), который наиболее удобен для диагностической визуализации. Для простоты разметки датчик располагается продольно, что позволяет лучше оценить диаметр сосуда и его взаимное расположение с прилежащей артерией. Как нами отмечено ранее, на экране УЗ-аппарата сосуды легко идентифицируются как округлые гипозоногенные (черные) образования. Для верификации вены и артерии хорошо помогает простой прием — надавливание УЗ-датчиком на изучаемую область. При этом видно, как просвет вены спадается, а просвет артерии остается неизменным (рис. 3).

Если позволяют возможности УЗ-аппарата, необходимо сканирование в D-режиме (доплеровском). При этом вена окрашивается в красный цвет, а артерия — в синий: синим цветом окрашиваются потоки, идущие к УЗ-датчику, а красным — от него (рис. 4).

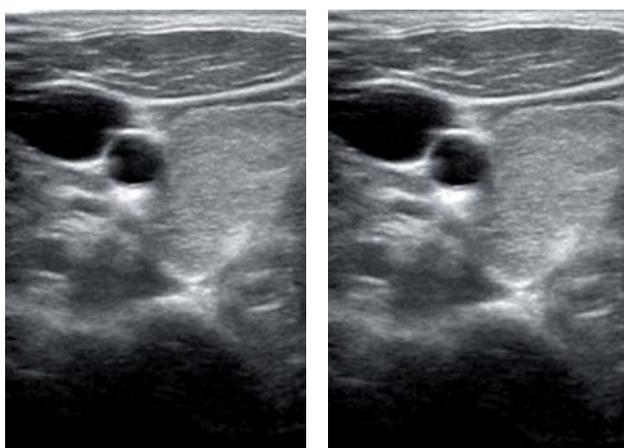
Для предотвращения снижения мощности звуковой волны и ликвидации прослойки воздуха между УЗ-датчиком и кожей пациента не стоит использовать специальный гель для выполнения УЗИ. Хотя он и выпускается стерильным, для предотвращения попадания во время пункции в просвет сосуда необходимо тщательно удалять его с поверхности кожи после завершения УЗ-разметки. Это, в свою очередь, неизбежно приведет к смазыванию нанесенной на кожу линии разметки. Именно поэтому достаточно обильно смочить место контакта кожи и датчика стерильным физиологическим раствором или спиртом (рис. 5, 6).



А Б

Рис. 5. Ультразвуковое исследование без нанесения на датчик специального геля или спирта (А) и с нанесением на датчики геля (Б). На изображении слева (А) видны лишь линии абберации (А-линии)

Разумеется, применение ультразвуковой техники в момент пункции вены значительно снижает вероятность травмы прилежащей артерии, которая может привести к развитию гематомы, ее последующему инфицированию и затруднению дальнейшей успешной пункции вены с выбранной стороны. Интраоперационный УЗ-контроль применяется нами в сложных случаях: крайне маленький диаметр вен (меньше 0,3 см); эластичная, подвижная венозная стенка, что было отмечено у 7 пациентов (5,9%); интимное взаимное расположение вены и артерии (рис. 7). В этих случаях требуется стерильный чехол, надеваемый на УЗ-датчик. При его отсутствии можно использовать стерильные целлофановые наклейки для перевязки ран. Однако их минусом является малая площадь, что требует применения нескольких наклеек. Другой возможный вариант — надевание стерильной хирургической перчатки на УЗ-датчик. Его недостаток — образование складок резины и, как следствие, образование прослойки воздуха между датчиком и кожей, что существенно понижает



А Б

Рис. 6. Ультразвуковое исследование со смачиванием УЗ-датчика и области исследования спиртом (А) и 0,9% физиологическим раствором (Б)

четкость изображения, поскольку коэффициент ослабления воздуха составляет 4500, то есть происходит быстрое рассеивание УЗ-волн [5, 22].

При проведении динамического УЗИ (то есть пункции сосуда под УЗ-навигацией) игла располагается по центру датчика, ее вводят под углом 45° к поверхности кожи, отступая от датчика на расстояние до середины просвета внутренней ЯВ. Шприц удерживается одной рукой, УЗ-датчик — другой. Продвижение иглы к вене постоянно контролируется на экране УЗ-аппарата. В момент прокалывания венозной стенки в шприце появляется кровь после легкой аспирации. Затем УЗ-датчик убирают, и выполняется катетеризация вены по методике Сельдингера [3, 23].

С помощью УЗ легко выполнить разметку внутренней ЯВ, тогда как визуализация ПВ ограничена из-за большой акустической тени от клю-

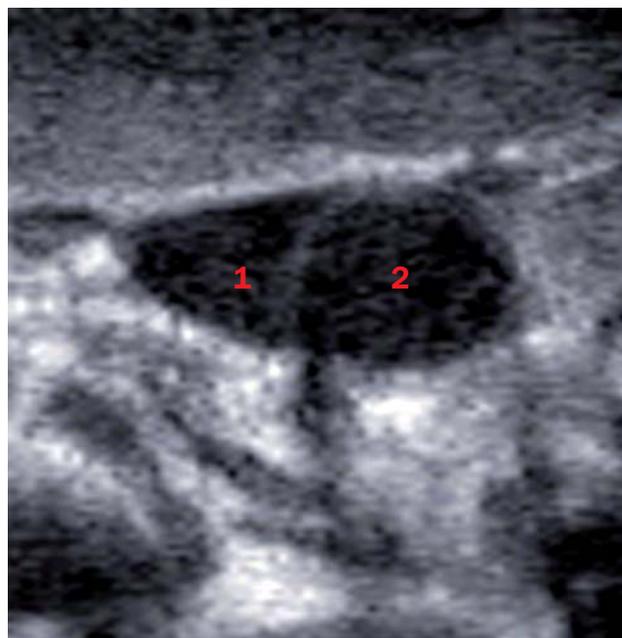


Рис. 7. Интимное расположение сосудов: 1 — внутренняя яремная вена, 2 — общая сонная артерия.

чицы. Иногда удается визуализировать место слияния ПВ и внутренней ЯВ при расположении УЗ-датчика выше ключицы, но в таком положении невозможна пункция ПВ из нижеключичных точек.

Важным моментом является точное расположение внутренней ЯВ во время УЗ-разметки строго по центру датчика, четкое представление ее положения относительно общей сонной артерии (ОСА) и глубины ее залегания, диаметра сосудов: это позволяет осуществить пункцию и катетеризацию внутренней ЯВ максимально быстро и с минимальным риском осложнений.

В большинстве случаев поиск и верификация внутренней ЯВ с помощью УЗ занимает менее 5–10 с. Минимизация затрачиваемого времени крайне важна, поскольку пациенты находятся в наркозе.

Контрольные рентгенологические обследования

Традиционное рентгенологическое исследование органов грудной полости рекомендовано проводить для диагностики осложнений, связанных с кавакатетеризацией [13]. Появление свободного воздуха в плевральной полости (пневмоторакс) может быть следствием травматического разрыва легочной ткани. Методика выполнения заключается в исследовании пациента в положении стоя в прямой проекции — как на глубоком вдохе, так и на глубоком выдохе. На глубоком выдохе при наличии слабовыраженного пневмоторакса из-за подъема купола диафрагмы уменьшается объем плеврального пространства, и увеличивается давление небольшого количества заключенного там воздуха, оттесняющего край легких от грудной стенки [24]. Для выявления минимального количества газа в плевральной полости на стороне катетеризации на глубоком выдохе традиционное рентгенологическое исследование возможно только у детей старше 5 лет. Легочный рисунок в основном отображает артериальные и венозные сосуды малого круга кровообращения. К периферии легочный рисунок ослабляется из-за уменьшения числа и калибра сосудов. Рентгенологически при небольшом пневмотораксе определяется узкая зона низкой плотности вдоль грудной стенки с отсутствием в ее проекции теней сосудов. Рентгенологическое исследование органов грудной полости в боковой проекции для выявления пневмоторакса менее информативно, т.к. изображения обоих легких суммируются в виде единого легочного поля, ограниченного сзади грудным отделом позвоночника, а спереди — грудиной [5]. При травматическом повреждении легочной ткани возможно скопление воздуха в подкожной клетчатке грудной стенки, развитие эмфиземы мягких тканей над- и подключичных областей и шеи. При этом мягкие ткани на рентгенограмме увеличены в объеме, нарушена их дифференцировка с наличием тонких линейных участков просветления (отображение воздуха в межмышечных прослойках), придающих мышцам перистый вид.

Назначение МСКТ в диагностических сложных случаях полностью оправдано из-за значительно большей, чем у рентгенографии, разрешающей способности метода [5]. К основным достоинствам МСКТ в визуализации и оценке состояния мягких тканей шеи, сосудистого русла над- и подключичных областей, положения порт-системы относятся быстрота получения изображений, послойный (томографический) характер изображений, получение изображения в различных плоскостях, высокое пространственное и временное разрешение. МСКТ не имеет абсолютных противопоказаний к своему использованию (кроме ограничений, связанных с ионизирующей радиацией) и может применяться для скрининга, неотложной и уточняющей диагностики. Недостатками МСКТ считаются относительно высокая (по сравнению с рентгенографией) лучевая

нагрузка, возможность появления артефактов от плотных структур, движений; относительно невысокое мягкотканное контрастное разрешение.

Основными задачами постпроцессинга КТ-изображений после кавакатетеризации и наличия порт-системы у пациента являются улучшение оценки пространственных взаимоотношений органов и структур, наглядное представление КТ-данных (коммуникация с врачами других специальностей, выступление с презентациями, обучение), специальные клинические приложения для улучшения диагностики заболеваний [25–27].

Одним из основных видов постпроцессинговой обработки КТ-изображений является мультипланарная реконструкция. Для изотропической визуализации ЦВК необходимы тонкие аксиальные КТ-срезы (2 мм). Постпроцессинг изображений расширяет возможности КТ-диагностики и визуального представления информации. Аксиальные КТ-изображения и получаемые из них мультипланарные реконструкции являются двухмерными. Отличие 3D-изображений от 2D заключается не только в появлении третьего измерения — глубины, но и возможности осмотреть 3D-модель со всех сторон либо заглянуть внутрь нее. Для описания процесса получения и визуализации трехмерных объектов в компьютерной графике и медицине применяют термин «трехмерный рендеринг» (от англ. rendering — представление, изображение, передача). 3D-рендеринг использует специальные компьютерные алгоритмы для трансформации 2D-изображений в реалистичное объемное представление объекта — его виртуальную модель. В этом отношении КТ-визуализация не отстает от современных компьютерных технологий виртуальной реальности [25–27]. Общим недостатком 3D-реконструкций является ненадежность, а порой и невозможность измерения в трехмерном пространстве плотностей и расстояний, поскольку алгоритм рендеринга оказывает существенное влияние на способ представления и пространственные взаимоотношения структур. Еще один недостаток — операторозависимость 3D-изображений, то есть результат работы конкретного человека. В процессе обработки может быть потеряна часть важной диагностической информации, либо создано ложное впечатление об определенных свойствах объектов. Поэтому 3D-изображения в большинстве случаев не предназначены для целей диагностики, их главная цель — наглядное представление информации. Интерпретировать полученные данные необходимо с осторожностью и всегда совместно с аксиальными КТ-изображениями [25–27].

С помощью КТ и МРТ с применением внутривенного контрастирования возможно получение диагностической информации о состоянии сосудистого русла и вариантов его развития в области шеи, лимфатических узлов, недоступных пальпации; наличии изменений в мышцах шеи (гематомы, воспалительные процессы, повреждения мышц) и околоключич-

ной области; состоянии шейного и грудного отделов позвоночника, костей верхней апертуры грудной клетки и костей, образующих верхний плечевой пояс.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Авторами статьи на основании анализа данных УЗИ более 500 пациентов было отмечено 5 основных вариантов взаимного расположения внутренней ЯВ и ОСА:

- 1) внутренняя ЯВ расположена поверхностнее и латеральнее ОСА (66,1%);
- 2) внутренняя ЯВ расположена над ОСА (17,8%);
- 3) внутренняя ЯВ расположена глубже и медиальнее ОСА (8,5%);
- 4) внутренняя ЯВ расположена под ОСА (2,6%);
- 5) внутренняя ЯВ расположена на одном уровне с ОСА (5%).

Многообразие описанных вариантов иллюстрирует необходимость применения УЗИ для визуализации сосудов, тогда как использование для этого анатомических ориентиров нецелесообразно.

Наиболее часто глубина залегания внутренней ЯВ составляла 1–3 см (66,2%). Поверхностное расположение внутренней ЯВ (на глубине менее 1 см) встречалось лишь в 5,9% случаев, глубокое (3–5 см) — в 27,9%. Наш опыт показывает, что глубокорасположенные вены хотя и сложнее пунктировать, но проще катетеризировать, поскольку большая глубина залегания способствует лучшей фиксации иглы в просвет сосуда и облегчает заведение в нее проводника катетера.

Интересна статистика размеров внутренней ЯВ. Диаметр менее 0,3 см определялся у 4,2% пациентов, от 0,3 до 0,6 см — у 28,9%, от 0,7 до 1 см — у 50%, свыше 1 см — у 20 (16,9%). Придание пациентам положения Тренделенбурга во всех случаях значительно (на 75–100%) увеличивало диаметр внутренней ЯВ, что облегчало катетеризацию.

Приведем примеры интраоперационных осложнений, возникших при установке подключичного катетера без использования УЗИ и рентгенологического оборудования:

- 1) многократные попытки пункции ПВ (33,7%);
- 2) пневмоторакс (1,98%);
- 3) травмы грудного лимфатического протока и правого лимфатического протока с развитием лимфореей из области стояния подключичного катетера (1,1%);
- 4) непреднамеренная пункция прилежащей подключичной артерии (10,2%);
- 5) затруднения при проведении в ПВ проводника (30,2%);

6) попадание дистального конца катетера во внутреннюю ЯВ против тока крови (19,7%);

7) попадание дистального конца катетера в ПВ на противоположной стороне (0,82%);

8) прохождение катетера сквозь ткань легкого: при этом развития пневмоторакса отмечено не было, и дистальный конец катетера находился во внутренней ПВ (0,17%);

9) непреднамеренная установка катетера через подключичную артерию в аорту (0,49%).

Примеры интраоперационных осложнений, возникших при имплантации венозных порт-систем с использованием УЗИ и рентгенологического оборудования:

1) непреднамеренная пункция ОСА при пунктировании внутренней ЯВ (4,2%);

2) попадание дистального конца проводника во внутреннюю ЯВ против тока крови (14,4%);

3) попадание дистального конца проводника в ПВ на стороне пункции (7,6%);

4) затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю ЯВ после ее успешной пункции (9,3%);

5) попадание катетера порта во внутреннюю ЯВ против тока крови во время выполнения имплантации с использованием ЭКГ-контроля (1,7%).

В то же время многое зависит и от опыта врача. Так, по данным литературы, граница, после которой у специалиста появляется некоторый опыт, снижающий количество осложнений, отмечена еще в 1986 г. на цифре 50: частота осложнений у врача, выполнившего свыше 50 катетеризаций, примерно в два раза ниже, чем у его коллег с меньшим опытом [28–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что для любой клиники, занимающейся лечением детей с онкологическими заболеваниями, необходима перечисленная современная аппаратура: УЗИ и рентгеновские аппараты, электронно-оптические преобразователи, МСКТ, МРТ, а также специалисты с соответствующей для ее использования квалификацией. Более того, современная аппаратура необходима не только для диагностики и лечения, но и для создания венозного доступа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Модернизация здравоохранения: новая ситуация и новые задачи. Под ред. И.М. Шеймана, С.В. Шишкина. М.: Дело РАНХиГС. 2014. 232 с.
2. Попов С.Д., Трушко К.А. Способ венепункции. *Анест. и реаниматол.* 1994; 1: 63.
3. Нобль В.Е., Нельсон Б., Сутингко А.Н. УЗИ при неотложных и критических состояниях: пер. с англ. М.: Мед. лит. 2009. 240 с.
4. 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.
5. Терновой С.К., Сеницын В.Е. Лучевая диагностика и терапия: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 304 с.
 6. Petzoldt R. Ultrasound-guided puncture of the subclavian vein. *ICM*. 1980; 7: 39–40.
 7. Milling T.J., Rose J., Briggs W.M. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation. *Critical Care Medicine*. 2005; 33: 1764.
 8. Hilty W.M., Hudson P.A., Levitt M.A. Real-time ultrasound-guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med*. 1997; 29 (3): 331.
 9. 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.
 10. Послеоперационные инфекционные осложнения. Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М.: Практическая медицина. 2013. 424 с.
 11. Быков М.В., Айзенберг В.Л., Кутузова И.В. Ультразвуковое исследование перед катетеризацией центральных вен у детей. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 4: 62.
 12. Wilson S.E. Vascular access. Principles and practice. 5th ed. USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010. 317 p.
 13. Горенштейн А.И., Поплавский К.Е., Воронина Г.М., Кулаков Н.А. Рентгенодиагностика осложнений при катетеризации подключичной вены у детей. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1978; 2: 64–67.
 14. Новожилов В.А. Электрокардиологический контроль при пункционной катетеризации подключичной вены. *Вестник хирургии*. 1982; 3: 139–140.
 15. Марочков А.В. Судорожный синдром как осложнение пункционной катетеризации подключичной вены у детей. *Педиатрия*. 1986; 12: 56–57.
 16. 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.
 17. Быков М.В., Айзенберг В.Л., Кутузова И.В. Значимость электрокардиографического контроля положения центрального венозного катетера в интенсивной терапии у детей. *Вестник интенсивной терапии*. 2001; 1: 46–48.
 18. Цыганков В.Н. Электрофизиологические критерии внутрисосудистой электрокардиографии в оценке положения внутрисосудистых катетеров. Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.37, 14.00.16. М., 2002. 111 с.
 19. Израилов А.И., Ташев Х.Р. Применение лазера при катетеризации подключичной вены. *Клиническая хирургия*. 1993; 4: 63–64.
 20. Шишкин С.А. Методы контроля нахождения катетера при катетеризации подключичной вены. *Клиническая хирургия*. 1991; 12: 48–49.
 21. Hansen E., Kuts N., Keyl C., Taeger K. Checking CVC position by means of ECG monitoring via the guide-wire. Lecture presented at DAK. *Hamburg*. 1997, Apr. P. 43–51.
 22. Быков М.В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2011. 36 с.
 23. Ирвин Р., Риппе Дж., Керли Ф., Херда С. Процедуры и техники в неотложной медицине: пер. с англ. М.: Бином. 2013. 392 с.
 24. Захарова Е.В. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике злокачественных опухолей средостения у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.13. М., 2008.
 25. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Новые возможности спиральной компьютерной томографии: планирование некоторых видов лечения (виртуальная симуляция лучевой терапии, хирургическая навигация). *Виртуальная хирургия. Мед. визуализация*. 2000; 2: 15–18.
 26. Goldin J.G., Brown M.S., Petkovska I. Computer-aided diagnosis in lung nodule assessment. *J Thorac Imaging*. 2008; 23 (2): 97–104.
 27. Wintermark M., Sincic R., Sridhar D. et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol*. 2008; 35 (5): 253–260.
 28. Галтьеи И., Делле И., Сиперли М., Томсон Д. Катетеризация подключичной вены: ультразвуковой контроль позволяет менее опытным врачам добиться лучших результатов. *Вестник интенсивной терапии*. 2006; 4: 24–30.
 29. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под ред. проф. К.М. Лебединского. СПб.: Человек. 2012. 1076 с.
 30. Sznajder J.L., Zveibil F.R., Bitterman H. et al. Central vein catheterization: failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med*. 1986. P. 259–261.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (916) 187-52-61, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

Кириллова Ольга Александровна, врач рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24.

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

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

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

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

Рак коры надпочечников у детей

Первичные опухоли надпочечников относятся к одному из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии. Эти заболевания объединяют в группу различных вариантов опухолей, в число которых входят и гормонально-активные опухоли надпочечников. Морфологические признаки злокачественности опухолей надпочечников дискутируются до настоящего времени. Если еще недавно считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией и составляют не более 0,6% всех злокачественных опухолей, то в настоящее время благодаря широкому внедрению в повседневную клиническую практику таких неинвазивных, но весьма информативных методов диагностики, как УЗИ, КТ, МРТ, резко возросло число обнаруживаемых забрюшинных новообразований. Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1 к 500 000 детей. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество различных классификаций опухолей надпочечников. Основным методом лечения детей с опухолями надпочечников в настоящее время считается хирургический. Хирургические вмешательства при опухолях надпочечников относятся к категории сложных. Прогноз (исход) заболевания зависит в основном от стадии опухоли. Так, у больных с I и II стадией рака пятилетняя выживаемость составляет, соответственно, 50 и 80%, а у пациентов с III и V стадией — 20 и 10%. Вне зависимости от стадии рака коры надпочечников больные должны находиться под постоянным наблюдением врачей и проходить периодическое обследование (исследование крови и мочи на гормоны, КТ, МРТ и пр.).

Ключевые слова: рак надпочечников, дети.

(Для цитирования: Шароев Т.А., Иванова Н.М., Бондаренко С.Б. Рак коры надпочечников у детей Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 16 – 25).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичные опухоли надпочечников относятся к одному из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онко-

логии. Эти заболевания образуют группу различных вариантов опухолей, в число которых входят и гормонально-активные опухоли надпочечников. Общепринято классифицировать опухоли надпо-

T.A. Sharoyev, N.M. Ivanova, S.B. Bondarenko

Scientific-Practical Center of Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

Cancer of the Adrenal Cortex in Children (Literary Reference)

Primary tumors of the adrenal glands are one of the most important and difficult diagnostic and therapeutic plan sections of clinical Oncology. These diseases bring together a group of various tumors, including hormonal active adrenal tumor. Morphological signs of malignancy of tumors of the adrenal discussed up to the present. If until recently it was believed that adrenal tumors are a rare pathology and are not more than 0.6% of all malignant tumors, currently, thanks to extensive use in everyday clinical practice such non-invasive, but highly informative diagnostic methods like ultrasound, CT, MRI, has dramatically increased the number of detectable the retroperitoneal tumors. The incidence of carcinoma of the adrenal cortex in children is approximately 0.5% of all malignant tumors and occurs at a ratio of 1 to 500 000 children. In domestic and foreign literature there are many different classifications of tumors of the adrenal glands. The main method of treatment of tumors of the adrenal gland is now considered to be surgical. Surgery for tumors of the adrenal glands classified as complex. The prognosis (outcome) of the disease depends mainly on the stage of the tumor. Thus, in patients with I and II stages of cancer long-term survival (over 5 years) is respectively 50% and 80%, and in patients with III–IV stages — 20–10%. Regardless of the stage of the cancer of the adrenal cortex, patients must be under the constant supervision of doctors and undergo periodic examinations (blood and urine analysis on hormones, CT, MRI etc.).

Key words: adrenal cancer, children.

(For citation: Sharoyev T.A., Ivanova N.M., Bondarenko S.B. The Role of Radiological Methods of Diagnosis in Providing Venous Access. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 16 – 25).

чечников на доброкачественные и злокачественные. Это имеет важное практическое значение относительно прогноза заболевания, поскольку хирургическое удаление доброкачественной опухоли ведет к полному выздоровлению, тогда как прогноз при злокачественных новообразованиях сомнителен. При этом морфологические признаки злокачественности опухолей надпочечников дискутируются до настоящего времени.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Если еще недавно считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией и составляют не более 0,6% всех злокачественных опухолей, то в настоящее время благодаря широкому внедрению в повседневную клиническую практику таких неинвазивных, но весьма информативных методов диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ), резко возросло число обнаруживаемых забрюшинных новообразований. Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1 к 500 000. Рак коры надпочечников является редкой опухолью как у взрослых, так и у детей. Истинная частота этой формы рака неизвестна [1–5].

Заболеваемость в семье. Большинство случаев рака коры надпочечников не имеют связи с наследственностью. Синдром Ли-Фраумени является редким наследственным состоянием, при котором значительно повышен риск развития рака молочной железы, предстательной железы, лейкоза, костных опухолей и коры надпочечников.

Множественные эндокринные опухоли (MEN-1) — наследуемое состояние, приводящее к высокому риску возникновения опухолей трех желез — гипофиза, околощитовидных и поджелудочной. У 1/3 таких больных может также возникнуть и рак коры надпочечников, обычно протекающий бессимптомно.

Образ жизни и известные факторы риска окружающей среды существенно влияют на частоту развития многих форм рака, но не влияют на возникновение рака коры надпочечников [1, 3, 6–9]. Часть таких образований локализуется в надпочечнике и в большинстве случаев является опухолями, исходящими либо из коркового, либо мозгового его слоев.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация Всемирной организации здравоохранения

Надпочечники имеют сложное гистологическое строение и состоят из двух отличающихся друг от друга в эмбриологическом и морфологическом отношении слоев — коркового и мозгового [10]. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество различных классификаций опухолей надпочечников. В настоящее время

чаще используется классификация, основанная на гистогенетическом принципе (ВОЗ, Лион, 2004):

- I. Эпителиальные опухоли коры надпочечников:
 - аденома;
 - карцинома.
- II. Мезенхимальные опухоли:
 - миелолипома;
 - липома;
 - фиброма;
 - ангиома.
- III. Опухоли мозгового слоя надпочечников:
 - феохромоцитомы;
 - нейробластома;
 - ганглиома;
 - симпатогониома.

Классификация по системе TNM

Одной из наиболее удобных клинко-морфологических классификаций является классификация, предложенная F. Micali и соавт. (1985). Одними из первых пытались решить эту задачу D.A. Macfarlan (1958), а затем M. Sullivan (1978), который модифицировал классификацию предшественника по стадиям злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM); в дальнейшем европейской рабочей группой по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT) также были внесены некоторые изменения.

Данная классификация оценивает размер и распространение первичной опухоли (T: tumor — опухоль), поражение регионарных лимфатических узлов (N: nodus — лимфоузел), наличие отдаленных метастазов опухоли в других органах (M: metastasis — метастаз). Стадирование по системе TNM является общепринятым: эту классификацию еще называют классификацией по AJCC/UICC (American Joint Commission on Cancer / International Union Against Cancer):

T1: относительно малые размеры опухоли — до 5 см.

T2: относительно большие размеры опухоли — более 5 см.

T3: любой размер опухоли с местной инвазией в окружающие ткани.

T4: любой размер опухоли с прорастанием в окружающие органы, печень, почки, поджелудочную железу, нижнюю полую вену.

N0: регионарные лимфатические узлы не увеличены.

N1: имеются метастазы в парааортальные и паракаваальные лимфатические узлы.

N2: имеется поражение лимфатических узлов других локализаций.

M0: нет отдаленных метастазов.

M1: есть отдаленные метастазы.

Стадия I — T1N0M0.

Стадия II — T2N0M0.

Стадия III — T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0.

Стадия IV — T4N2M0, T4N2M1.

Классификация рака коры надпочечников

- аденокортикальная аденома;
- аденокортикальная карцинома;
- анапластический рак надпочечника.

Стадии рака коры надпочечников. Знание стадии (распространенности) опухолевого процесса позволяет врачам выбрать наиболее оптимальное лечение и оценить прогноз (исход) заболевания.

Выделяют 4 стадии рака коры надпочечников (по мере распространения процесса).

Так, при I стадии заболевания размеры опухоли не превышают 5 см, и окружающие органы и ткани не вовлечены в процесс. При II стадии опухоль более 5 см и не метастазирует. При стадии III опухоль имеет метастазы в регионарные лимфоузлы. У больных с IV стадией опухоль поражает близлежащие органы и ткани, или же имеются отдаленные метастазы [1, 9–11].

Кора надпочечников развивается из мезодермальной ткани, при этом корковый слой состоит из трех зон (клубочковой, пучковой и сетчатой) и образован железистой и соединительной тканями. Клубочковая зона — самый поверхностный слой, который вырабатывает минералокортикоиды, регулирующие внутри- и внеклеточную концентрацию натрия и калия. Пучковая зона (самая широкая) продуцирует 70% гормонов коры. Основными их представителями являются кортизон, гидрокортизон и кортикостерон, которые регулируют углеводный, белковый и жировой обмен. В сетчатой зоне синтезируются половые стероидные гормоны — андрогены андростендион, дегидроэпиандростерон, а также эстрогены эстрадиол, эстрон, эстриол.

Мозговой слой содержит хромоаффинные клетки, которые окрашиваются хромовыми солями, и симпатические нервные клетки. Мозговое вещество синтезирует катехоламины.

Следует иметь в виду развитие катехоламинсекретирующих опухолей из нехромоаффинных клеток симпатoadrenalовой системы. Возможность такого их происхождения объясняется общностью эмбриогенеза феохромоцитов и других клеток нервной ткани. Феохромоцитомы развиваются из двух эмбриональных зачатков — нервной трубки и ее гребешка, где стволовые клетки (симпатогонии) дифференцируются на симпатобласты и хромоаффинобласты. Обе популяции клеток в процессе эмбриогенеза подвергаются дальнейшей дифференциации. Именно этим и объясняется разнообразие гистологической структуры феохромоцитом. Опухоли, исходящие из мозгового слоя надпочечников, могут являться феохромоцитомой, нейробластомой, ганглионейробластомой или ганглионевромой. Преобладающим компонентом в таких сложных опухолях чаще всего бывают феохромоцитомы. Нередки случаи переходного строения — от феохромоцитомы к нейробластоме. Наряду с такого рода опухолями встречаются образования чисто нейrogenного гистогенеза: ганглио-

мы, ганглионевромы, нейрофибромы. Эти опухоли, как правило, доброкачественные, имеют строение, соответствующее опухолям другой локализации. Крайне редко в надпочечниках могут встречаться гемангиомы, ангиосаркомы, лимфангиомы, лейомиомы, лейомиосаркомы, лимфомы, опухоли стромы гонадального тяжа, первичные меланомы. Они также не отличаются по структуре от соответствующих опухолей типичной локализации.

Среди объемных образований надпочечников, протекающих без эндокринных нарушений, встречаются миелолипомы. Это доброкачественные образования, состоящие из зрелой жировой соединительной ткани и гемопозитических элементов. Они нередко сочетаются с гормонально-активными и «немыми» опухолями надпочечников. Достигая больших размеров, эти новообразования могут вызывать атрофические изменения в надпочечнике и приводить к развитию гипокортицизма. Нередко они локализуются и вне надпочечника: в периренальной и периадренальной клетчатке, не всегда инкапсулированы.

Гормонально-активные опухоли коры надпочечников

Клиническая картина гормонально-активных опухолей коры надпочечников в зависимости от структуры опухоли обусловлена гиперпродукцией тех или иных стероидных гормонов. Нередко наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм. Рак коры надпочечников в 30–50% случаев не сопровождается выработкой гормонов [5, 12–15].

Среди гормонально-активных опухолей коры надпочечников выделяют следующие.

Альдостерома — опухоль, продуцирующая альдостерон, вызывает первичный альдостеронизм. Первичный альдостеронизм (синдром Конна) характеризуется определенным симптомокомплексом: гипертонией, мышечной слабостью и алкалозом с гипокалиемией. Морфологическим субстратом первичного альдостеронизма является опухоль, реже — гиперплазия коркового слоя надпочечников. По данным J. Conn (1964), одиночные аденомы (альдостеромы) встречаются у 70–90% больных, множественные — у 10–15%, гиперплазия коры надпочечников — у 9%. В целом, опухолевые поражения надпочечников как причина первичного альдостеронизма наблюдаются в 84% случаев, причем у 2–6% больных они носят злокачественный характер.

Клинически синдром Конна отличается гипертонией (систолической и диастолической), умеренной полиурией и более или менее выраженным ослаблением отдельных мышечных групп. Почти у всех больных могут быть положительными симптомы Труссо и Хвостека. Слабость отдельных мышечных групп может трансформироваться в

скоропроходящие парезы, вызванные гипокалиемией. Эти симптомы сопровождаются усиленным аппетитом, чувством сухости во рту, головными болями.

При лабораторных исследованиях может отмечаться повышенное выделение альдостерона с мочой. Для диагностики гиперальдостеронизма применяется спиронолактоновый тест. При пробе с Дихлотиазидом при отсутствии альдостеронизма и у больных со вторичным альдостеронизмом уровень калия в крови существенно не меняется, у больных же с первичным альдостеронизмом — резко снижается.

Низкий уровень калия сопровождается электрокардиографическими изменениями.

Алкалоз является характерным признаком синдрома [1, 3, 5, 7, 10].

Кортикостерома (глюкостерома) — выделяет глюкокортикоиды и клинически проявляется синдромом Иценко–Кушинга. Различают три разновидности эндогенного синдрома Иценко–Кушинга:

1) гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга) обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) в аденогипофизе. Избыток АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов в коре надпочечников, что приводит к гиперкортизолемии;

2) надпочечниковый синдром Иценко–Кушинга обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией кортизола опухолью коры надпочечника или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузелковая гиперплазия). При надпочечниковом синдроме Иценко–Кушинга уровень АКТГ в плазме понижен;

3) эктопический синдром Иценко–Кушинга обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией АКТГ негипофизарными злокачественными новообразованиями и характеризуется сильным повышением АКТГ в плазме крови.

Синдром Иценко–Кушинга имеет целый ряд характерных симптомов: ожирение с распространением излишка жира (прежде всего на теле); круглая форма лица («лунообразное»); истончение кожи и атрофия эластических волокон, в результате чего на животе, бедрах и ягодицах возникают красноватые дермозктазии, мышцы ослабевают, появляется остеопороз, склеротические изменения в сосудах, сопровождающиеся гипертензией; стероидный диабет, протекающий с чрезмерным аппетитом и полиурией; алкалоз с низким уровнем калия и хлора в крови.

Вместе с чрезмерной секрецией кортизола увеличивается образование 17-кетостероидов с андрогенным влиянием. В результате появляются такие симптомы, как чрезмерное оволосение, глухой голос, акне, задержка менструаций, гипертрофия клитора.

Гипертензия, низкий уровень калия, увеличенный уровень натрия являются результатами усиленной продукции альдостерона.

У всех больных, у которых имеют место ожирение совместно с гипертензией, расстройства углеводного обмена, кожные дермозктазии и остеопороз, следует предполагать наличие синдрома Иценко–Кушинга.

При обычных исследованиях удается выявить нейтрофилию вместе с лимфоцитопенией и эозинофилией, повышенный уровень сахара, гипокалиемию, гипохлоремию.

При определении гормональной активности коры надпочечников целесообразно проведение короткой пробы с дексаметазоном: повышение концентрации кортизола в сыворотке крови свидетельствует о гиперкортизолемии. Высокий уровень экскреции кортикостероидов с мочой также подтверждает диагноз синдрома Иценко–Кушинга.

С целью дифференциальной диагностики гипофизарного и надпочечникового синдрома Иценко–Кушинга целесообразно проведение длинной пробы с дексаметазоном, при которой кортизол снижается более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем при гипофизарном синдроме. При гипофизарном синдроме стимуляционная проба с кортиколиберином повышает почти на 90% уровни АКТГ и кортизола. У больных с эктопическим и надпочечниковым синдромом секреторной реакции на кортиколиберин нет [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Андростерома — опухоль, секретирующая преимущественно андрогены. Андростерома — гормонально-активная, вирилизующая опухоль, продуцирующая мужские половые гормоны. Обычно локализуется в эктопически расположенной надпочечниковой ткани (яичниках, широкой связке матки). Андростеромы относятся к редкой патологии (1–3% всех опухолей). Почти в 60% случаев андростерома бывает злокачественной, метастазирует в печень, легкие, забрюшинные лимфатические узлы. Андростерома чаще развивается у женщин, в основном в возрасте до 35–40 лет. Отмечается особенно высокий процент злокачественных опухолей в детском возрасте, причем у девочек опухоль встречается в 5 раз чаще, чем у мальчиков.

Клинические проявления опухоли обусловлены вирилизующими и анаболическими свойствами андрогенов. Степень вирилизации зависит от гормональной активности опухоли, длительности заболевания. У девочек раннего возраста заболевание характеризуется явлениями интерсексуализма и преждевременным физическим развитием: наблюдается гипертрихоз, увеличение клитора, низкий грубый голос, угри на лице и туловище. Под влиянием анаболического эффекта андрогенов усиливается развитие мышц, ускоряются процессы роста одновременно с ранним закрытием эпифизарных зон роста. Характерны низкорослость с непропорциональным укорочением конечностей и хорошо развитыми мышцами, развитие вторичных половых признаков по гетеросексуальному типу.

Преждевременное половое развитие нельзя считать истинным, поскольку оно, как правило, выражается появлением вторичных половых признаков, в то же время половые железы соответствуют возрасту ребенка. По мере увеличения сроков заболевания становится более выраженным мужское телосложение, женские черты сглаживаются, уменьшается подкожно-жировой слой, выделяется мускулатура и увеличивается ее масса. Грудные железы подвергаются более или менее выраженной атрофии. Менструации либо вообще не появляются, либо нарушаются (по типу олигоменореи), и вскоре наступает аменорея. У женщин начинают расти борода и усы, голова лысеет. Самочувствие больных на ранних стадиях остается удовлетворительным. Под воздействием андрогенов могут даже возрасти физическая активность и работоспособность.

У мальчиков развитие андростеромы сопровождается преждевременным половым развитием. Половой член значительно увеличивается, но семенники остаются недоразвитыми. Хорошо выражены вторичные половые признаки, рано появляется половое влечение. В плане дифференциальной диагностики следует помнить о том, что двусторонняя гиперплазия коры надпочечников тоже вызывает вирильный синдром.

У больных андростеромой не выявляется значительных обменных нарушений. Количество андрогенов, определяемых в крови и моче, возрастает в десятки раз [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Кортикоэстерама — опухоль, выделяющая эстрогены. Встречается крайне редко. Эстрогено-генитальный синдром наблюдается главным образом у молодых мужчин. Больные жалуются на общую слабость, увеличение грудных желез, ожирение, выпадение волос на лице, половую слабость. Не всегда перечисленные симптомы встречаются одновременно. Наиболее частым признаком кортикоэстеромы является гинекомастия [1, 3, 7, 10, 11].

Смешанные опухоли

«Чистые» опухоли типа альдостером, кортикоэстером, андростером, кортикоэстером и им подобным встречаются редко. Чаще обнаруживаются смешанные опухоли с преобладанием признаков того или иного синдрома в зависимости от повышенного образования тех или иных стероидов. Такие опухоли чаще всего имеют смешанное гистологическое строение.

Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников

Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников протекают обычно без клинических и биохимических признаков нарушения функции соответствующих слоев коры надпочечника; обнаруживаются в любом возрасте у лиц обоего пола в 0,5–10% случаев; нередко выявляются при

обследовании по поводу другого заболевания. Для обозначения подобных опухолей наиболее часто используется термин «инциденталома» (от англ. incidental — случайный).

Опухоли, относящиеся к гормонально-неактивным опухолям надпочечников, являются, как правило, объектом исследования, наблюдения и лечения онкологов. До использования таких современных высокоточных инструментальных методов исследования, как УЗИ, КТ, МРТ и др., опухоли надпочечников, особенно их злокачественные варианты, диагностировали в основном только при развитии у пациентов клинических проявлений болезни.

В настоящее время благодаря внедрению в повседневную клиническую практику вышеречисленных неинвазивных, но весьма информативных методов обследования резко возросло число больных с новообразованиями в забрюшинном пространстве. Часть таких новообразований локализуется в надпочечнике, и в большинстве случаев — это опухоли, исходящие либо из коркового, либо из мозгового слоя надпочечника [16, 17].

Развиваются подобные новообразования обычно без клинических и биохимических признаков нарушения функций надпочечников; обнаруживаются в любом возрасте у лиц обоего пола в 0,5–10% случаев; выявляются при аутопсии у лиц, умерших от неэндокринных заболеваний, с частотой 1,5–8,7%. Среди гормонально-неактивных опухолей коры надпочечника основную массу составляют аденомы — светлоклеточные (преобладающий вариант), смешанноклеточные (из светлых и темных клеток) и темноклеточные (наиболее редкий вариант). Как и онкоцитомы, аденомы составляют до 30% и более от числа всех гормонально-неактивных опухолей. Основная масса этих опухолей представляет собой четко сформированные и хорошо инкапсулированные узлы солидного строения: в зависимости от типа формирующих их клеток на разрезе они от светло-желтого до темно-коричневого цвета. Их диаметр — от < 1,0 до 4,0–5,0 см [1, 3, 7, 10, 11, 13].

По данным ряда исследователей, до 94% обнаруживаемых в забрюшинном пространстве опухолей локализуются непосредственно в надпочечнике либо спаяны с ним: из них 57% опухолей — первично-корковые, 14% — хромаффиномы, исходящие из мозгового слоя надпочечника. Основная масса таких опухолевых образований имеет собственную соединительнотканную капсулу разной толщины, шаровидной или овоидной формы, наибольшим диаметром от < 1,0 до 15,0 см и более, особенно среди злокачественных опухолей коркового и мозгового слоя, а также у больных, наблюдавшихся до 80–90-х гг. прошлого столетия.

Значительно реже аденом (примерно в 4 раза) встречаются адренокортикальные раки, составляя, по данным разных авторов, десятые или даже сотые доли процента от числа всех опухолей надпочечников. Выявляются они, как правило, позд-

но, когда достигают больших размеров — 10–30 см и более, хотя могут быть и меньшего диаметра — 6–10 см. Как и аденомы, хорошо инкапсулированы, но с выраженными некротическими изменениями, кровоизлияниями. Выявляются случайно либо при появлении симптомов «раковой интоксикации», сдавлении соседних органов, обнаружении метастазов. В основной своей массе — это первичные раки.

Микроскопически и аденомы, и рак коры надпочечника, относящиеся к категории «немых», неотличимы от гормонально-неактивных опухолей. Более того, и те, и другие обуславливают развитие атрофических изменений в коре надпочечника. Но в отличие от гормонально-активных «немые» опухоли не влияют на состояние противоположного надпочечника. Вместе с тем они обладают сходными с ними агрессивным характером роста и путями метастазирования.

По данным литературы, «немые» корковые опухоли встречаются примерно в 4 раза реже, чем «немые» хромаффиномы, исходящие из мозгового слоя, несмотря на то, что у 95% больных, обследуемых на предмет новообразования в забрюшинном пространстве, особенно в последнее десятилетие, выявляется артериальная гипертония. Соотношение доброкачественных и злокачественных вариантов среди них 2:1 (а не 1:1), как и среди катехоламинпродуцирующих опухолей. По структуре, размерам и характеру роста гормонально-неактивные хромаффиномы надпочечникового генеза практически не отличаются от гормонально-активных надпочечниковых хромаффином [1, 3, 7, 10, 11, 13].

Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли коркового слоя надпочечников обладают выраженной тенденцией к преимущественному гематогенному метастазированию, что объясняется особой подвижностью клеток мезенхимального генеза вообще, обилием тонкостенных сосудов в строме опухоли, а также иммунодепрессантным эффектом глюкокортикоидов, освобождающихся при некрозах и кровоизлияниях в опухоли. Вообще гематогенные метастазы отмечаются в легких, костной системе, головном мозге, желудочно-кишечном тракте, почках, печени, матке, железах внутренней секреции.

Злокачественные опухоли хромаффинной ткани надпочечников также характеризуются быстрым распространением метастазов в легкие, кости, головной мозг, лимфатические узлы. Лимфатический отток от надпочечников происходит в разных направлениях. От верхних полюсов надпочечников отводящие лимфатические сосуды сопровождают верхнюю надпочечниковую и нижнюю диафрагмальную артерии. Они проникают через диафрагму и впадают в задние средостенные лимфатические узлы, располагающиеся на уровне Th IX–X. Регионарными лимфатическими

узлами обоих надпочечников являются лимфатические узлы, локализующиеся позади аорты на уровне Th XI–XII.

Регионарные лимфатические узлы левого надпочечника располагаются на уровне отхождения от аорты почечных, надпочечниковых артерий и артерий яичка (яичника). Левые латероаортальные и преаортальные лимфатические узлы обычно располагаются в промежутке между отхождением верхней и нижней брыжеечных артерий от аорты. Регионарные лимфатические узлы правого надпочечника располагаются впереди аорты, между аортой и нижней поллой веной, позади нижней поллой вены и справа от аорты, чаще всего на уровне отхождения от аорты почечных и надпочечниковых артерий (но могут также находиться у корня нижней и верхней брыжеечных артерий) [1, 3, 7, 10, 11, 13, 18–21].

Метастазы

Метастазы в надпочечники. Надпочечники занимают четвертое место после легких, печени и костей по частоте встречаемости метастазов. Последние обнаруживаются в них в 9–27% случаев злокачественных новообразований других органов; нередко метастазы двусторонние (41%). Чаще всего в надпочечники метастазируют рак легких и молочных желез, реже — рак почек, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, семинома, меланома. Метастазы могут быть солитарными и множественными.

При разрушении метастазами более 90% адренальной ткани у больных развивается надпочечниковая недостаточность. В отличие от первичных опухолей надпочечников метастазы относятся к неинкапсулированным образованиям. Большие метастазы могут сопровождаться некротическими изменениями [1, 2, 13].

ДИАГНОСТИКА

Гормонально-активные опухоли надпочечников при наличии соответствующих клинических симптомов требуют топической диагностики, выявления степени распространенности процесса, подтверждения диагноза исследованием гормонального статуса и проведением соответствующих проб.

Значительно сложнее *диагностика гормонально-неактивных опухолей*, когда отсутствуют специфические клинические проявления поражения надпочечников, а гормональный статус неизменен.

Основной задачей начального этапа обследования больного, основанного на жалобах, данных физикального и гормонального исследований, является не столько постановка правильного диагноза, сколько заподозрить у больного наличие опухоли надпочечника.

Отсутствие при пальпации опухоли в правом или левом подреберьях не исключает необходимости дальнейшего осмотра всех органов. Обнаружив

опухоль, необходимо определить ее подвижность, размеры, консистенцию.

Следующим этапом в обследовании больного с подозрением на опухоль надпочечника является установление наличия и локализации опухоли. Основными задачами, стоящими перед специальными методами топической диагностики, являются, с одной стороны, установление диагноза в максимально сжатые сроки, а с другой — оценка распространенности опухолевого процесса для определения возможности и объема предполагаемого оперативного вмешательства.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важное место среди инструментальных методов исследования опухолей надпочечников в настоящее время занимает УЗИ. Это, в первую очередь, обусловлено простотой его выполнения, высокой достоверностью полученных результатов, а также быстротой и доступностью его выполнения. По мнению большинства авторов, УЗИ позволяет обнаружить опухоли надпочечников при минимальном диаметре (от 1,0 до 2,0 см).

Значительно улучшает диагностику опухолей надпочечников использование рентгеновской КТ. Минимальная величина опухоли, определяемая этим методом, составляет от 0,5 до 1,0 см. Метод позволяет определить топографию надпочечников, форму, величину, структуру.

По данным различных авторов, точность ангиографической диагностики опухолей надпочечников составляет 78–95%. При правосторонней локализации опухоли, особенно больших размеров, для выявления взаимосвязи с нижней полой веной необходимо выполнение нижней каваграфии, желательнее в двух проекциях.

С начала 80-х гг. XX в. в клинической практике появился принципиально новый метод диагностики — МРТ.

К основным достоинствам МРТ относятся неинвазивность, безвредность, трехмерный характер получения изображений. Однако этот метод является одним из самых дорогостоящих, и по поводу применения МРТ при опухолях надпочечников существуют разноречивые мнения. По мнению Y. Накао и соавт. (1993), МРТ перспективна для выявления опухолей малых размеров, а Н. Лавин (1999) считает, что МРТ в некоторых случаях дополняет результаты КТ, но при малых размерах опухоли надпочечника чувствительность этого метода не превышает таковую КТ. Однако, несмотря на использование различных инструментальных методов, точный диагноз, особенно при гормонально-неактивных опухолях, позволяет установить лишь морфологическое исследование материала, полученного при аспирационной тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ или КТ. Точность метода — 80–90%. Однако при гормонально-активных опухолях выполнение биопсии чревато развитием криза [1, 2, 6, 11, 12, 22–25].

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения опухолей надпочечников в настоящее время является хирургический [1, 11, 12].

Хирургическое лечение

Наличие опухоли надпочечников уже служит показанием к хирургическому лечению. Сопутствующие заболевания, большие размеры опухоли не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению [11, 26].

Противопоказанием к операции могут быть тяжелые сопутствующие заболевания, при которых недопустимо любое хирургическое вмешательство; а также опухоли с множественными отдаленными метастазами.

Хирургические вмешательства при опухолях надпочечников относятся к категории сложных. Это обусловлено глубиной расположения этого органа, сложными анатомическими взаимоотношениями с окружающими органами, опасностью повреждения крупных сосудов и близлежащих органов. Именно поэтому выбор оптимального операционного доступа к надпочечникам должен удовлетворять следующим требованиям: быть малотравматичным; создавать наибольший простор в ране, обеспечивая хорошую видимость; давать возможность для широкой ревизии органов брюшной полости и путей метастазирования. Выбор хирургического доступа зависит от размеров опухоли, ее гормональной активности, локализации.

В настоящее время описано большое количество различных хирургических доступов к надпочечникам. Принципиально их можно разделить на 4 группы: чрезбрюшинные, трансторакальные, экстраперитонеальные и комбинированные.

Каждый из доступов имеет свои преимущества и недостатки, поэтому строго определенных показаний к выбору того или иного доступа до настоящего времени нет.

Основной момент в обеспечении радикальности операции — удаление паранефральной клетчатки, окружающей надпочечник с опухолью, а также клетчатки аорто-кавального промежутка, где локализуются регионарные для надпочечников лимфатические узлы.

Следующим требованием при операциях по поводу опухоли надпочечника является сохранение целостности ее капсулы. Опухоли надпочечников чаще всего представляют собой мягко-эластические образования с тонкой капсулой. Грубые, поспешные манипуляции при мобилизации опухоли могут привести к нарушению целостности капсулы и попаданию опухолевых масс в рану.

До сих пор не существует оптимального доступа к надпочечникам, который бы в полной мере отвечал всем онкологическим принципам в хирургии. В последнее время все чаще при больших опухолях надпочечников (свыше 6 см) при-

меняют торакофренотомию в 10-м межреберье: вмешательство практически удовлетворяет требованиям, описанным выше, но для него характерны осложнения, связанные с пневмотораксом и инфицированием плевры.

Разнообразие предложенных абдоминальных хирургических доступов мало влияет на оперативные приемы при мобилизации и удалении надпочечников. Они сводятся к мобилизации двенадцатиперстной кишки при правосторонней адреналэктомии и мобилизации селезеночного угла ободочной кишки — при левосторонней.

Из анализа литературы о достоинствах и недостатках поясничных, трансабдоминальных и трансторакальных подходов к надпочечникам следует, что большинство поясничных доступов связано с рассечением большого мышечного массива и резекцией нижних ребер и не обеспечивает адекватной лимфодиссекции. Все чрезбрюшинные доступы (независимо от направления разреза) также травматичны и не обеспечивают должного удобства при визуализации надпочечника. Среди осложнений, развивающихся во время операции, преобладают кровотечения из центральной вены надпочечника, диафрагмальных и селезеночных сосудов, а также повреждение селезенки и поджелудочной железы. К ранним послеоперационным осложнениям, связанным с видом доступа, относятся гнойно-инфекционные — нагноение операционной раны, паранефрит, перитонит, плеврит.

Совершенствование хирургического метода, единственно радикального при данной патологии, остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Во многом это связано с местным распространением опухоли и трудными условиями оперирования.

Лапароскопическая адреналэктомия

В конце 80-х – начале 90-х гг. XX в. в литературе появились публикации о применении нового метода удаления надпочечников — лапароскопической адреналэктомии. Описано несколько видов эндовидеохирургических доступов к надпочечникам: трансабдоминальный, ретроперитонеальный, трансторакальный. Наибольшее распространение получила лапароскопическая адреналэктомия.

Преимуществом лапароскопической адреналэктомии являются небольшое количество интраоперационных осложнений, незначительный болевой синдром, малая травматичность, сокращение пребывания пациента в стационаре, быстрое восстановление работоспособности. Однако до настоящего времени нет единого мнения о показаниях к лапароскопической адреналэктомии. При этом большинство хирургов считают, что при злокачественных опухолях и при размерах опухоли более 8,0 см лапароскопические вмешательства применять не следует [11, 26].

Успех хирургического лечения опухолей надпочечников во многом зависит от предопераци-

онной подготовки, адекватности обезболивания, а также ведения послеоперационного периода. Предоперационная подготовка должна проводиться с учетом степени гормональной активности опухоли, проявлений заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии.

Нередко предоперационная подготовка может продолжаться несколько недель и требует совместных усилий терапевта и эндокринолога, хирурга и анестезиолога-реаниматолога. В целом, она заключается в коррекции метаболических нарушений, лечении сопутствующих заболеваний, санации очагов инфекции.

На любом этапе операции могут возникнуть опасные для жизни осложнения. Чрезвычайно опасными для осложнений являются непосредственные манипуляции с опухолью, поэтому требуется четкая организация наблюдения за основными жизненными органами и системами. Обязательными условиями являются кардиомониторинг на всех этапах операции, динамический контроль артериального и центрального венозного давления.

В ранний послеоперационный период больные нуждаются в интенсивном наблюдении и рациональной терапии стероидными гормонами, коррекции электролитного обмена, щелочных резервов крови. Наряду с профилактикой и лечением надпочечниковой недостаточности необходимо учитывать тяжелое соматическое состояние больных.

Расстройства минерального обмена, проявляющиеся чаще всего гипокалиемией, следует компенсировать введением препаратов калия в сочетании с антагонистами альдостерона (спиронолактон). Необходимы постоянный контроль уровня гликемии; достаточное введение жидкости, щелочных растворов, средств, улучшающих метаболизм и сократительную способность миокарда [1, 2, 6, 7, 11, 12, 27].

Химиолучевое лечение

В литературе за последние годы появились отдельные сообщения о химиолучевом лечении больных злокачественными опухолями надпочечников. Как правило, его применяют при первично распространенных опухолях либо при появлении метастазов после удаления первичной опухоли. Из препаратов чаще используются следующие:

- схема ВЕП — при опухолях коры надпочечников: блеомицин по 30 мг в/в 1 раз в нед в течение 9 нед; этопозид по 100 мг/м² в 1–5-й дни; цисплатин по 20 мг/м² в 1–5-й дни. Цисплатин и этопозид повторяют каждые 3 нед. Всего 4 курса;
- схема ДОС — при наличии неоперабельной злокачественной опухоли мозгового слоя надпочечника, рецидива опухоли и метастазов: дакарбазин по 250 мг/м² в/в в 1–5-й дни; винкристин 1,5 мг/м² в 5-й день; циклофосфамид

750 мг/м² в/в в 1-й день. Циклы повторяют каждые 3 нед. Длительность лечения в зависимости от эффекта.

В литературе имеются немногочисленные сообщения о применении лучевого лечения. Однако они касаются лишь использования лучевой терапии при наличии метастазов с целью уменьшения болевого синдрома. Лучевая терапия редко применяется у больных раком коры надпочечников в связи с малой чувствительностью этой формы рака к облучению. Она может быть назначена при III стадии после неполного удаления опухоли с целью попытки уничтожения оставшихся клеток. Облучение костей при их поражении может способствовать уменьшению или прекращению боли. Химиотерапия обладает малой эффективностью при раке коры надпочечников. Она применяется лишь у больных с большой распространенностью опухолевого процесса.

С целью уменьшения выработки гормонов коры надпочечников, приводящих к появлению признаков и симптомов заболевания, может быть назначен препарат митотан внутрь в дозе 8–10 г в сут в 3–4 приема.

Курс лечения продолжается в среднем 2 мес. При этом возможны тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружения, головная боль, чувство

опьянения, редко — нарушения зрения, сыпь и кровь в моче.

НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Исход заболевания зависит в основном от стадии опухоли.

Так, у больных с I и II стадией рака пятилетняя выживаемость составляет, соответственно, 50 и 80%, а у пациентов с III–IV стадией — 20 и 10%.

Вне зависимости от стадии рака коры надпочечников больные должны находиться под постоянным наблюдением врачей и проходить периодическое обследование (исследование крови и мочи на гормоны, КТ, МРТ и пр.).

Связано это в первую очередь с возможностью рецидива (возврата) болезни.

Кроме того, если больные получали ранее препарат митотан, то он может вызвать угнетение выработки гормонов в оставшемся здоровом надпочечнике. В этом случае может быть назначена заместительная гормональная терапия [1, 2, 6, 7, 11, 28, 29].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баронин А.А. Первичные и метастатические опухоли надпочечников (клиника, диагностика, лечение, морфологические и биологические факторы прогноза). Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Росс. АМН, РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М. 2003.
2. Бирюкова М.С. Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм. М.: Знание. 2000. 165 с.
3. Григорян С.В., Кучинский Т.А., Молчанов Г.В. Особенности клинического течения и диагностики гигантских опухолей коры надпочечников. *Тер. архив.* 1989; 1: 124–128.
4. Петров Ю.Л., Стебакова Л.Н. СИФ-клетки и их отношение к APUD-системе (некоторые вопросы функциональной морфологии в норме и при экспериментальных гипертензиях). APUD-система: онкорadiологические и общепатологические аспекты. *Обнинск.* 1988. С. 18–19.
5. Medeiros L.J., Weiss L.M. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms. A review. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 73–83.
6. Авдеева Т.Ф., Казеев К.Н., Демидов В.Н., Артемова А.М. Возможности неинвазивных методов исследования в топической диагностике гормонально-активных опухолей надпочечников. Хирургия надпочечников. Материалы I Всесоюзного симпозиума. С.-Петербург. 1992. С. 54–56.
7. Керцман В.П. Клиника и лечение гормонпродуцирующих опухолей коры надпочечника. *Ереван-Айастан.* 1977. 319 с.
8. Chinnaiyan A.M., O'Rourke K., Yu G.L., Lyons R.H., Garg M., Duan D.R., Xing L., Gentz R., Ni J., Dixit V.M. Signal transduction by DR-3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD95. *Science.* 1996; 274: 990–992.
9. Gajewski T.F., Thompson C.D. Apoptosis meets signal transduction: elimination of BAD influence. *Cell.* 1996; 87: 589–592.
10. Казанцева И.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Клиническая морфология кортикальных опухолей гиперплазии надпочечников. Пособие для врачей. М. 1998. С. 3–18.
11. Пилькевич О.Я. Методические аспекты эндохирургических вмешательств при новообразованиях надпочечников. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. С.-Петербург. 2000. с. 23.
12. Зографски С. Эндокринная хирургия. *София: Медицина и физкультура.* 1977. 526 с.
13. Фромен Л.А., Фелиг Ф., Бродус А.Е., Бакстер Дж.Д. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм. М.: Медицина. 1985; 1: 11–34.
14. Nagata S. Apoptosis by Death Factor. *Cell.* 1997; 88: 355–365.
15. Zhang J., Cado D., Chen A., Kabra N., Winoto A. Fas-mediated apoptosis and activation-induced T-cell proliferation are defective in mice lacking FADD/Mort1. *Nature.* 1998; 392: 296–299.

16. Heller R.A., Song K., Onasch M.A., Fischer W.H., Chang D., Ringold G.M. Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of a shed form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 87: 6151–6155.
17. Knudson C.M., Tung K.S., Tourtellotte W.G., Brown G.A., Korsmeyer S.J. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science.* 1995; 270: 96–99.
18. Бондарь Ю.С., Котова Л.Н., Кулагин С.В. и соавт. Феохромоцитома злокачественного течения с множественными тромбоэмболическими проявлениями. *Проблемы эндокринологии.* 1988; 34 (5): 43–45.
19. Калинин А.П., Давыдова И.В. Феохромоцитома и сердечно-сосудистая система. *Тер. архив.* 1982; 54 (5): 143–148.
20. Полякова Г.А., Безуглова Т.В., Богатырев О.П. и соавт. К морфологической характеристике феохромоцитом. Мат-лы 4-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Хирургия эндокринных желез». Уфа. 1995. С. 107–111.
21. Patel T., Gores G.J. Apoptosis and hepatobiliary diseases. *Hepatology.* 1995; 21: 1725–1741.
22. Masson C., Andre C., Arnoult J., Geratid G., Herman dez Verdun D. Nucleolar antigen specific for the dense fibrillar component of nucleoli. *J Cell Sci.* 1990; 95: 371–381.
23. Ochs R.Z., Lischwe M.A., Spohn W.H., Busch H. Fibrillarin: a new protein of the nucleolus indentified by autoimmune sera. *Biol Cell.* 1985; 54: 123–134.
24. Sirri R., Pession A., Trere D. et al. Proportionally constant quantitative transmission of nucleolin and protein B 23 in cycling cancer cells. *J Clin Pathol.* 1995; 48: 264–368.
25. Tokano Y., Miyake S., Kayagaki N., Nozawa K., Morimoto S., Azuma M., Yagita H., Takasaki Y., Okumura K., Hashimoto H. Soluble Fas Molecule in the Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Immunol.* 1996; 16: 261–265.
26. Kakeji Y., Machara Y., Orita H. et al. Argyrophilic nucleolar organizer region in endoscopically obtained biopsy tissue: A useful predictor of nodal metastasis and prognosis in carcinoma of the stomach. *J Am College of Surgeons.* 1996; 182 (6): 482–487.
27. Блинова Л.И. Лимфатическая и кровеносная система надпочечников человека в возрастном аспекте. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Иваново. 1971. 24 с.
28. Darmon A.J., Nicholson D.W., Bleackley R.C. Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell derived granzyme B. *Nature.* 1995; 377: 446–448.
29. Enari M., Talianian R.V., Wong W.W., Nagata S. Sequential activation of ICE-like and CPP32-like proteases during Fas-mediated apoptosis. *Nature.* 1996; 380: 723–726.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** timuronco@mail.ru

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** det.onco.ivanova@rambler.ru

Бондаренко Сергей Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии НПЦ медпомощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** bond_serg@mail.ru

Д.А. Притыко, А.В. Сухарев, В.В. Сафонов, Е.А. Букреева, Л.И. Гусев

Научно-практический центр медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы,
Российская Федерация

Экономические перспективы применения лазерной терапии в детской онкологии и паллиативной медицине

В статье приводятся данные о снижении эффективности многих лекарственных препаратов, быстро развивающейся резистентности к ним и лекарственной болезни, связанной с ксенобиотической нагрузкой на организм. Вместе с тем отечественные исследователи отмечают, что включение лазерной терапии в комплексное лечение существенно улучшает его качество, а также ведет к сокращению расходов. Обоснована целесообразность включения лазерной терапии в детскую паллиативную помощь и детскую онкологию. Эффективность, безопасность, экономичность метода — все это позволяет рекомендовать лазерную терапию для широкого применения в педиатрических лечебно-профилактических учреждениях.

Ключевые слова: лазерная терапия, детская онкология, детская паллиативная помощь.

(Для цитирования: Притыко Д.А., Сухарев А.В., Сафонов В.В., Букреева Е.А., Гусев Л.И. Экономические перспективы применения лазерной терапии в детской онкологии и паллиативной медицине. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 26 – 29).

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятков лет медики остро ощущают проблему резистентности противомикробных препаратов, в связи с чем поднимаются цены на фармпрепараты, что в свою очередь существенно увеличивает стоимость медицинского обслуживания. Так, Американское общество микробиологов в 1995 г. оценивало расходы на здравоохранение, связанные с лечением резистентных форм инфекций, в сумму более 4 млрд долларов. Причем в означенной сумме, включающей только прямые затраты здравоохранения, не учтена реальная стоимость лечения, которая складывается из целого ряда других расходов, таких, например, как потеря жизни, потерянные рабочие дни. Кроме того, расходы, как ожидается, значительно увеличатся вследствие растущих показателей резистентности к противомикробным препаратам [1].

Вся медицина стран Запада ориентирована исключительно на фармпрепараты. Анализ, проведенный профессором Дональдом Лайт (организатор здравоохранения в Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси, США), показал, что 85% новых лекарственных препаратов обладают минимумом полезного действия. Между тем стоимость выпуска на рынок нового препарата обходится в сумму от 4 до 11 млрд долларов. Растет и стоимость лечения. К примеру, общая стоимость лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Соединенных Штатах в 2008 г. составила 448,5 млрд долларов [2]. Цены на лекарства поднимаются с каждым годом, растут и осложнения от применения лекарств. Только в США ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн больных и погибает 100–200 тыс. пациентов вследствие развития неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением лекарств [3].

D.A. Prityko, A.V. Sukharev, V.V. Safonov, E.A. Bukreeva, L.I. Gusev

Scientific and Practical Center of Medical Care for Children ERA in Moscow,
Russian Federation

Economic Prospects of Laser Therapy in Pediatric Oncology and Palliative Medicine

The article presents data on the decrease in the effectiveness of many drugs, the growing number of diseases medicinal disease. However, domestic researchers note that the inclusion of laser therapy in complex treatment significantly improves the quality of care, as well as lead to cost reductions. Expediency includes laser therapy in children's palliative care and pediatric oncology. Efficacy, safety, economy, all this allows us to recommend laser treatment for wide application in various children's health-care facilities.

Key words: laser therapy, pediatric oncology, palliative care for children.

(For citation: Prityko D.A., Sukharev A.V., Safonov V.V., Bukreeva E.A., Gusev L.I. Economic Prospects of Laser Therapy in Pediatric Oncology and Palliative Medicine. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 26 – 29).

Насколько эффективно столь дорогое «удовольствие»? Почему, несмотря на появление новых методов диагностики, колоссальный арсенал различных лекарственных средств, хирургических и эндоваскулярных методов, эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний не только не увеличивается, но, судя по росту больничной летальности, даже снижается [4]?

Что получается? Высокая стоимость фармпрепаратов, быстро развивающаяся резистентность и лекарственная болезнь, связанная с ксенобиотической нагрузкой на организм, и — низкая эффективность.

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ

Особенно чувствительны к ксенобиотической нагрузке в виде фармпрепаратов дети, что проявляется у них хронизацией патологического процесса и снижением иммунитета. Между тем давно отмечено потенцирующее действие лекарственных препаратов при включении лазерной терапии в комплексное лечение: чем раньше медикаментозное лечение дополняется лазерной терапией, тем быстрее достигается желаемый результат [5].

В отличие от медикаментозного лечения лазерная терапия направлена не на лечение симптомов заболевания или подавление возбудителя его вызвавшего, а на повышение защитных сил организма и его физиологических функций и систем — нервной, сосудистой, эндокринной и иммунной. В этом аспекте лазерная терапия служит пусковым механизмом, запускающим все физиологические системы организма для восстановления нормального гомеостаза.

Низкоинтенсивная лазерная терапия способна существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Эти фармакомодулирующие факторы воздействуют не только на всасывание, транспорт и распределение лекарственных средств, но и на биодоступность и биотрансформацию используемых для фармаколазерной терапии препаратов за счет индуцирования таких эффектов, как повышение микроциркуляторной гемодинамики в зоне лазерного облучения, изменение конформационной конфигурации лекарственных средств за счет воздействия на активные центры молекул. Последний эффект имеет наибольшую вероятность при выполнении лазерной терапии с помощью импульсных инфракрасных источников лазерного света, так как базовая длина волны, соответствующая диапазону 0,87–0,89 мкм, избирательно активизирует метильные группы (CH₃), присутствующие во всех органических соединениях, в том числе в большинстве фармакологических препаратов [6].

Более чем сорокалетний опыт применения в России лазерной терапии при лечении различных заболеваний помог накопить внушительный клинический материал, свидетельствующий о

высокой эффективности и безопасности метода. Помимо этого, клиницисты отмечают и значительный экономический эффект при использовании лазерной терапии в комбинации с фармпрепаратами. Так, в 1995 г. заведующий курсом лазерной терапии РМАПО проф. В.И. Корепанов проанализировал результаты клинических исследований на предмет длительности различных заболеваний при лечении фармакологическими препаратами в сочетании с лазерной терапией [7]. Отмечены сокращение сроков лечения в 2–3 и более раз при подключении к традиционному лечению лазерной терапии и, соответственно, большой экономический эффект.

Несколько позже, в 1997 г., аналогичный анализ провели ученые под руководством члена-корреспондента РАМН, проф. О.К. Скобелкина [8]. Количество заболеваний, при которых применялись оба вида терапии, увеличилось, но существенных различий с результатами, приведенными проф. В.И. Корепановым, в сроках лечения не обнаружено. Следует отметить, что дозы многих препаратов (антибиотики, десенсибилизирующие средства и др.) при подключении лазерной терапии снижались на 30–50%. Таким образом, затраты на лечение снижались за счет экономии лекарств и сокращения сроков лечения.

В качестве примера приведем следующее исследование отечественных специалистов. Подключение лазерной терапии к медикаментозному лечению туберкулезного процесса у детей раннего возраста позволило существенно сократить сроки пребывания в стационаре. В группе детей, получавших лазерную терапию (n = 50), средний срок пребывания в стационаре составил 288 дней, в контрольной группе (n = 50) — 335 [9].

На Западе из-за высокой стоимости лечения ряда заболеваний нередки случаи в отказе от полноценного комплекса терапии. Так, Американская ассоциация педиатров отмечает, что дети, нуждающиеся в паллиативной помощи, получают терапию, улучшающую качество их жизни, но затраты на лечение неадекватно возмещаются системой Медикейд. Применение новых, более дорогих антибиотиков для лечения детей с муковисцидозом; использование долгосрочной искусственной вентиляции легких, способной смягчить симптоматику заболевания у детей с нервно-мышечными расстройствами, а также необходимость в других видах дорогостоящей помощи — вот те причины, которые могут привести к отказу в госпитализации маленьких пациентов [10].

С целью снижения затрат при оказании паллиативной помощи западные специалисты предлагают внедрять нефармакологические подходы при лечении болевого и других симптомов различных заболеваний. Так, специалисты отмечают, что применение фармакологической терапии совместно с психологическим вмешательством более эффективно по сравнению с мономедикаментозной тера-

пией [11]. Рекомендуются нефармакологические мероприятия, включающие массаж, иглорефлексо-терапию, использование тепла и холода, игровую и музыкальную терапии [12, 13]. Однако основная ориентация западных специалистов при оказании паллиативной помощи детям — это медикаментозная терапия.

По неизвестной причине лазерная терапия в странах Запада практически не применяется. Единственным исключением является детская онкология, где лазерное излучение с успехом используется при лечении орального мукозита. В России, помимо орального мукозита, в детской онкологии лазер применяется для лечения сопутствующих заболеваний, стимуляции иммунитета после химиотерапии, ускорения заживления послеоперационных ран, что позволяет сократить сроки пребывания детей в стационаре. Учитывая высокую эффективность и безопасность применения лазерной терапии в педиатрии, она была рекомендована и для паллиативной помощи детям. Как уже упоминалось, Американская ассоциация педиатров отмечает, что больным с рядом заболеваний, в частности муковисцидозом, могут отказать в госпитализации. Отечественные исследования показали, что магнитно-инфракрасная лазерная (квантовая) терапия (МИЛТ) эффективна при данном заболевании.

У 30 больных в возрасте 4–11 лет со смешанной и легочной формами муковисцидоза в период обострения, установленной вторичной иммунной недостаточностью комбинированного персистирующего характера МИЛТ проводилась на фоне базисной терапии. Все дети находились в периоде обострения, протекавшем в виде сочетания обструктивного бронхита с пневмонией (66,6%) или синуситом (13,4%), пневмонии с синуситом или гнойным конъюнктивитом (20%). В клиническом течении заболевания доминировали синдромы бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности и интоксикации. Лазерную терапию проводили с помощью аппарата с длиной волны излучения 0,89 мкм. На высоте обострения муковисцидоза, в дебюте лечения выявлены количественная депрессия Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) и нарушение субпопуляционных соотношений с превалированием супрессорной направленности ($p < 0,001$). Рефрактерность В-лимфоцитов в условиях воспалительной реакции проявлялась дисгипоиммуноглобулинемией А и G ($p < 0,05$). Реакция нейтрофильных гранулоцитов в фагоцитозе и нагрузочных тестах *in vitro* продемонстрировала адекватную активацию с истощением резервных возможностей в стимулированном NBT-тесте (тест восстановления нитросинего тетразолия; $p < 0,05$). Повторное исследование иммунологического статуса после курса МИЛТ установило нивелирование лейкоцитоза, увеличение содержания Т- и Th-лимфоцитов ($p < 0,001$), повышение иммуноглобулинов А и G ($p < 0,001$); увеличение количества активных нейтрофильных гранулоцитов с вос-

становлением реактивности в стимулированном NBT-тесте. Клинический эффект МИЛТ проявлялся увеличением количества выделяемой мокроты; уменьшением кашля, хрипов; улучшением самочувствия, глубины и длительности сна; повышением игровой активности, аппетита. Ученые рекомендуют включение лазерной терапии в реабилитационную программу больных муковисцидозом [14].

Необходимо отметить, что резистентность наблюдается и к противоопухолевым препаратам, чаще всего при проведении адъювантных курсов химиотерапии: после 2–4 курсов нередко обнаруживается резистентность к применяемым химиопрепаратам, что вынуждает врача к переводу пациента на другую схему лечения. В этом плане представляет интерес проведение химиотерапии на фоне лазерного облучения крови. Такие работы еще не проводились, но исследования белорусских коллег дают к этому основание.

В Минском республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова было проведено исследование противоопухолевого и противометастатического действия лазерного облучения крови при раке тела матки. Исследование включало 189 больных раком тела матки I стадии. Больные были разделены на 3 группы. В первой группе ($n = 101$) пациентки получали следующее комбинированное лечение: предоперационную контактную лучевую терапию в дозе 13 Гр; затем операцию в объеме экстирпации матки с придатками с последующим курсом дистанционной лучевой терапии на область малого таза с 2 противоположных полей — надлобкового и крестцового — в суммарной дозе 40 Гр. Во второй группе ($n = 47$) женщинам до предоперационной контактной лучевой терапии и после операции было проведено по 5 сеансов лазерного облучения крови. В 3-й группе ($n = 41$) в отличие от 2-й облучение органов малого таза не проводилось.

В результате использования лазерной гемотерапии число послеоперационных осложнений снизилось в среднем на 20,6%. Послеоперационная рана у большинства женщин заживала первичным натяжением и в более короткие сроки. Лучевые реакции снизились на 29,2%, что позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре. В течение пятилетнего наблюдения за этими больными метастазы (13,9%) и рецидивы (2%) были выявлены у больных 1-й группы. Во 2-й группе метастазы в культю влагалища обнаружены только у 1 (2,1%) женщины на первом году наблюдения. В 3-й группе за этот срок наблюдения метастазов и рецидивов не было [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеприведенные данные убедительно свидетельствуют о том, что включение лазерной терапии в комплексное лечение способствует сокращению пребывания больных в стационаре, снижению дозировок лекарственных препаратов, что существенно удешевляет стоимость лечения. Внедрение лазер-

ной терапии в паллиативную медицину и онкологическую практику повышает качество лечения и снижает смертность больных с онкологическими заболеваниями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Coast J., Smith R.D., Millar M.R. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med.* 1998; 46: 29–38.
2. American Heart Association. URL: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4475>
3. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *J. Arch. Intern. Med.*, 1995, Oct. 9; 155 (18): 1949–1956.
4. Чазов Е.И. Из выступления на Национальном конгрессе кардиологов. *Медицинская газета.* 2003; 81.
5. Сорокин Г.Н., Вахтин В.И., Генюк В.Я. и др. Выбор метода и сроков назначения низкоинтенсивного лазерного света в педиатрической практике. Материалы Науч.-практ. конф. «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». М. 2006. С. 127–128.
6. Картелишев А.В., Румянцев А.Г., Евстигнеев А.Р. и др. Лазерная терапия и профилактика. М.: *Практическая медицина.* 2012. С. 400.
7. Корепанов В.И. Руководство по лазерной терапии. М. 1995. 222 с.
8. Скобелкин О.К. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. М. 1997. 336 с.
9. Зубкова Л.В., Лугинова Е.Ф. Применение лазера в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у детей раннего возраста. Материалы Науч.-практ. конф. «Низкоинтенсивная лазерная терапия». *Лазерная медицина.* 2002; 6 (вып. 4): 42–43.
10. American Academy of Pediatrics. Palliative Care for Children. *Pediatrics.* 2000; 106 (2): 351–357.
11. Kazak A.E., Penati B., Brophy P., Himelstein B. Pharmacologic and psychologic interventions for procedural pain. *Pediatrics.* 1998; 102 (1 Pt. 1): 59–66.
12. Himelstein B.P. Palliative care for infants, children, adolescents, and their families. *J Palliative Med.* 2006; 9: 163–81.
13. Anghelescu D.L., Oakes L., Hinds P.S. Palliative care and pediatrics. *Anesthesiol Clin.* 2006; 24: 145–61.
14. Шадрин Э.М., Ереджибокова М.Ю., Васильева С.Р. Иммунокоррекция у больных муковисцидозом с помощью магнитно-инфракрасной лазерной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2012; 5 (134): 76–78.
15. Литвинова Т.М., Косенко И.А., Залуцкий И.В. и др. Противоопухолевое и противометастатическое действие внутривенного лазерного облучения крови: экспериментальное доказательство и использование при раке тела матки. *Лазерная медицина.* 2012; 16 (3): 13–18.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Притыко Денис Андреевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинским вопросам Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Сухарев Алексей Владиславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Сафонов Виктор Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Букреева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением физиотерапии Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Гусев Леонид Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **e-mail:** lig46@mail.ru

**В.М. Козлова¹, Т.П. Казубская¹, И.Н. Соколова¹, Е.А. Алексеева², О.В. Бабенко²,
Е.А. Блинец², Т.Л. Ушакова¹, С.Н. Михайлова¹, Л.Н. Любченко¹, В.Г. Поляков^{1,3}**

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

² Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

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

Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование

В представленной работе обсуждаются результаты использования клинико-генетических и молекулярных методов в собственных многолетних исследованиях больных ретинобластомой и данные литературы. Показано, что включение современных методов молекулярно-генетического анализа в комплексное обследование пациентов расширяет возможности ранней диагностики, своевременного лечения и профилактики ретинобластомы. Идентификация мутаций гена *RB1* крайне важна для эффективного генетического консультирования. Успехи в лечении ретинобластомы позволяют сохранить жизнь более 90% пациентов, однако качество их жизни строго зависит от ранней диагностики опухоли.

Ключевые слова: ретинобластома, ген *RB1*, молекулярная диагностика, генетическое консультирование.

(Для цитирования: Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Блинец Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 30 – 38).

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки глаза, развивается из недифференцированных эмбриональных тканей нейроэктодермы. Частота РБ 1:15 000–30 000 новорожденных. Манифестирует в большинстве случаев до 4 лет жизни [1]. Клиническими признаками РБ являются косоглазие, лейкокория («кошачий глаз»), изменение цвета радужки. Диагноз обычно устанавливается при осмотре глазного дна с максимально расширенным зрачком. Опухоль довольно быстро прорастает в ткани глаза, распространяется по

его орбите, зрительному нерву, метастазирует в центральную нервную систему и отдаленные органы. Ранняя диагностика и своевременное лечение ретинобластомы у детей обуславливают характер ее развития и течения.

Наследственные формы РБ встречаются у 40% больных, среди них большую часть составляют мутации *de novo*; частота семейных случаев при этой опухоли, по данным литературы, довольно высока — 10–12% [2–4]. Тип наследования носит аутосомно-доминантный характер. Пенетрантность РБ (вероятность возникновения опухоли у носителей

**V.M. Kozlova¹, T.P. Kazubskaya¹, I.N. Sokolova¹, E.A. Alekseeva², O.V. Babenko²,
E.A. Bliznetz², T.L. Ushakova¹, S.N. Mikhaylova¹, L.N. Lubchenko¹, V.G. Polyakov^{1,3}**

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

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

Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling

*In the present paper we discuss the results of the use of clinical, genetic and molecular techniques in their extensive studies of patients with retinoblastoma and literature data. It is shown, that the inclusion of a comprehensive survey of patients modern methods of molecular analysis enhances early diagnosis, early treatment and prevention of retinoblastoma. Identification of mutations *RB1* is very important for the effectiveness of genetic counseling.*

Key words: Retinoblastoma, gene *RB1*, molecular diagnostics, genetic counseling.

(For citation: Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. *Onkopediatria*. 2015; 2 (1): 30 – 38).

наследственной мутации) составляет 90%. Однако в некоторых семьях пенетрантность может быть неполной и достигать 50% [5].

Этиология

Этиология наследственных и большинства ненаследственных форм РБ обусловлена мутацией онкосупрессорного гена *RB1*, локализованного на длинном плече хромосомы 13 (13q14.2). Ген *RB1*, который был клонирован в 1986 г., — первый из класса онкосупрессорных генов, состоит из 27 экзонов и занимает 200 kb геномной ДНК, кодирует ядерный фосфопротеин (pRb) и играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Белок pRb в активном гипофосфорилированном состоянии способен связывать фактор инициации транскрипции E2F — регулятор транскрипции большого числа ответственных за пролиферацию клеточных генов [6–8].

Ретинобластома — первая опухоль, ставшая «прототипом» теперь уже классической «двухступенчатой модели» канцерогенеза наследственного рака (разработана А. Knudson в 1971 г.). Согласно этой модели, для развития ретинобластомы необходимо повреждение (мутация) обоих аллелей гена *RB1*, предрасполагающего к РБ (1 локус — 2 удара) [3].

При наследственной РБ мутация одного аллеля гена *RB1* происходит еще в половой клетке одного из родителей. Она может быть унаследованной или возникнуть *de novo*, тогда каждая клетка будущего ребенка будет нести мутацию гена *RB1* в гетерозиготном состоянии (герминальная мутация). Мутация второго аллеля гена происходит в одной или нескольких клетках сетчатки глаза. Таким образом, повреждение обоих аллелей гена приводит к потере функции онкосупрессорного гена *RB1*, что ведет к утрате контроля перехода клетки из G1 в S-фазу и к активации протоонкогенов. Следствием этого суммарного эффекта является неконтролируемое размножение клеток, накопление мутаций, злокачественная трансформация и опухолевая прогрессия [6, 9]. Таким образом, манифестация РБ в наследственных случаях возникает в более раннем возрасте и носит билатеральный и мультифокальный характер.

При ненаследственной РБ мутации обоих аллелей гена происходят в клетках сетчатки глаза и обнаруживаются только в клетках опухолевой ткани (соматическая мутация). Клинически опухоль носит односторонний, монофокусный характер поражения. Такая опухоль не наследуется и составляет 60% всех случаев ретинобластомы [3]. Согласно данным литературы, дисфункция гена *RB1* выявляется не только в клетках ретинобластомы, но и в опухолевых клетках при остеосаркоме, мягкотканых саркомах, раке легкого и ассоциируется с прогрессией многих других опухолей, где мутации в гене *RB1* обнаруживаются только в соматических клетках [10].

Виды мутаций

К инактивации гена *RB1* приводят следующие виды мутаций:

- хромосомные, затрагивающие район локализации гена *RB1* на длинном плече хромосомы 13q14.2 (интерстициальные, терминальные делеции);
- генные, изменяющие структуру ДНК гена *RB1*;
- эпигенетические, приводящие к нарушению функции гена при сохранной структуре (вследствие нарушения метилирования, изменения экспрессии микроРНК).

Вышеуказанные мутации в редких случаях могут носить мозаичный характер, происходят на ранних этапах постзиготических рекомбинаций в развитии эмбриона, которые требуют дополнительных высокоразрешающих методик для их диагностики. Согласно литературным данным, мозаичные мутации гена *RB1* встречаются с частотой 5,5 и 3,8% при билатеральной и монологической РБ, соответственно [2, 11].

Исследования последних лет показали связь ненаследственных монологических ретинобластом с мутациями в других генах, в частности с амплификацией гена *MYCN* при нормальной функции гена *RB1* [12, 13].

Цель исследования: раскрыть современные возможности распознавания наследственной ретинобластомы, а также ее дифференциальной диагностики на практическом примере медико-генетического консультирования детей, наблюдаемых в НИИ детской онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1994 по 2013 г.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированы результаты обследования 393 пациентов с ретинобластомой из 351 семьи.

В случае энуклеации глаза опухоль была изучена и гистологически верифицирована на операционном материале в патологоанатомическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина, классифицирована по международной системе стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis; TNM) согласно требованиям Международного противоракового союза (UICC, версии 1998, 2002, 2010 гг.).

В работе использованы клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы изучения.

Цитогенетическое исследование проведено 158 пациентам с РБ. Для анализа кариотипа применялся высокоразрешающий бэндинг хромосом: дифференциальный метод G-окраски метафазных хромосом фитогемагглютининстимулированных лимфоцитов периферической крови.

Молекулярно-генетическое исследование проведено 75 больным и 137 их родственникам. Для исследования структуры ДНК гена *RB1* до 2002 г. применялись методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализ гетеродуплексов, анализ одно-

цепочечного конформационного полиморфизма (Single-strand conformation polymorphism, SSCP), с 2003 г. — прямое секвенирование всей кодирующей последовательности гена *RB1* (1–27-й экзон), микросателлитный анализ с использованием внутригенных маркеров [RB2int (D13S153), RB4int, RB20int] и маркеров, фланкирующих ген (D13S168, D13S164, D13S165, D13S1307). Материалом для исследования стала ДНК, выделенная из клеток парафинированной ткани опухоли (в случае энуклеации глаза) и из лейкоцитов периферической крови ребенка и его родителей. Если опухоль была доступна для исследования, то на первом этапе анализировалась ДНК именно ее клеток, затем найденные мутации подтверждались в лейкоцитах периферической крови.

Для диагностики синдрома Блоха–Сульцбергера использовались методы количественной мультиплексной лигазной пробазависимой амплификации (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) с целью изучения частой мутации гена *NEMO* и анализ аллельного метилирования области CAG повтора первого экзона гена *AR* с целью определения неслучайной инактивации (лайонизации) хромосомы X. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови ребенка и матери.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика

Выявление наследственно детерминированных форм опухоли основывается на комплексном анализе клинико-генеалогических, синдромологических, цитогенетических, молекулярно-генетических данных. Клинико-генеалогическое обследование 393 пациентов с ретинобластомой позволило установить, что заболевание родственников в таких семьях встречается в 8,6% случаев (30 семей — 72 больных). Среди всех анализируемых больных у 134 (38%) наблюдалось билатеральное поражение глаз, из них в 13% случаев (17 семей) были указания на семейную отягощенность ретинобластомой, тогда как у больных с односторонней РБ аналогичные указания наблюдались в 6% (13 семей). Клиническая манифестация двусторонней РБ до 1 года выявлена в 73% случаев, односторонней РБ — в 42%.

Фенотипы больных с ретинобластомой

При изучении фенотипа больных детей с РБ выявлены **изолированные врожденные пороки развития** (ВНР) в 17 случаях: врожденный порок сердца (у 6), пороки почек (у 3), врожденный двусторонний вывих тазобедренных суставов (у 3), открытая *spina bifida* (у 1), гипоспадия (у 2), врожденная расщелина губы и твердого неба (у 1), врожденная косолапость (у 1). В структуре ВНР преобладал врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки. Частота ВНР составила 4,8%, что несколько превышает общепопуля-

ционную (3%). Частота ВНР среди больных с монолатеральной РБ — 4,6%, с билатеральной РБ — 3,2%. Более высокую частоту ВНР при монолатеральной РБ можно объяснить тем, что в ее развитии играет роль сочетание тератогенных и мутагенных факторов, а в этиологии билатеральных РБ — мутационное событие [14].

Кроме того, у детей с ретинобластомой помимо изолированных ВНР наблюдались **другие наследственные заболевания**. Так, у 8/393 больных детей ретинобластома проявилась на фоне наследственных заболеваний, таких как ихтиоз, синдром Элерса–Данло — унаследованных от отцов; алопеция, нистагм с дистопией зрачка — унаследованных от матерей. По одному случаю также были диагностированы трихоринофалангеальный синдром 1-го типа, синдром Рассела–Сильвера, синдром Мебиуса (врожденное недоразвитие ядер двигательных черепных нервов), синдром микроцефалии со спастической диплегией и отсутствием брюшных и крематерных рефлексов. Большинство заболеваний были унаследованы от одного из родителей, и ретинобластома явилась случайным событием.

Во всех случаях ретинобластома носила монолатеральный характер, у одного пациента с синдромом Рассела–Сильвера в возрасте 1 года диагностирована билатеральная ретинобластома. Синдром Рассела–Сильвера относится к генетическим синдромам с повышенным риском развития разных эмбриональных (гепатобластома, нефробластома) опухолей. Этиология синдрома генетически гетерогенна, связана с эпигенетическими мутациями — гипометилированием ДНК-центра импринтинга хромосомы 11p15 с вовлечением генов *IGF2*, *H19* или материнской дисомией хромосомы 7, и их взаимосвязь с ретинобластомой неясна [15]. К сожалению, анализ ДНК гена *RB1* пациенту с синдромом Рассела–Сильвера не проводился.

Интересным является и тот факт, что у детей при некоторых наследственных синдромах выявляемые изменения в сетчатке глаза клинически могут имитировать ретинобластома.

Клинико-генеалогический анализ у пациентов, направленных в НИИ ДОГ с подозрением на ретинобластома, выявил **наследственные синдромы, ассоциированные с псевдоопухолью сетчатки глаза, имитирующими ретинобластома**. Все случаи подтверждены молекулярно-генетическими методами исследования.

Синдром Норри — врожденная псевдоглиома сетчатки. Также выявляются гиперплазия пигментного эпителия радужки, облитерация передней камеры глаза. Нередко наблюдаются задержка психомоторного развития, судорожный синдром. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. У одного из пациентов обнаружена мутация с.C640G, p.S75C в экзоне 3 гена *NDP*, подтверждающая данный синдром.

При синдроме Бурневилля–Прингла (туберозный склероз; тип наследования — аутосомно-

доминантный) на глазном дне обнаруживаются множественные гамартомы (туберы). У одного из пациентов гамартома располагалась на диске зрительного нерва в виде «тутовой ягоды». У ребенка отмечались судороги с 3 мес, депигментированные пятна и единичные пятна цвета кофе с молоком. При анализе ДНК выявлена мутация с.2688_2897 del в гене *TSC2*, ассоциированная с данным синдромом.

В фенотипе синдрома Блоха–Сульцбергера (синдром недержания пигмента) чаще встречается поражение глаз в виде ретролентальной фибродисплазии или псевдоглиомы.

Клинический случай 1

Девочка, возраст 1 год 7 мес, направлена в НИИ ДОГ с подозрением на ретинобластому.

Из анамнеза: родилась от первой беременности, сопровождавшейся гестозом второй половины. Роды на 41-й нед беременности. Масса 2900 г, рост 53 см. Закричала сразу. Задержка темпов психомоторного развития. С рождения эритематозно-везикулезные изменения на коже туловища и конечностях, в последующем остались участки атрофии кожи с серо-коричневой пигментацией в виде брызг и полос. Судорог не было. Олигодонтия, зубы конической формы. Неравномерный рост волос, волосы тонкие. С 4 мес появился нистагм, косоглазие; в 1 год 3 мес выявлено опухолевое образование в левом глазу (OS). На основании характерного фенотипа у ребенка заподозрен синдром Блоха–Сульцбергера. У матери: кожа чистая, волосы и зубы в пределах нормы; с ее слов, в возрасте до 3 мес жизни отмечались эритематозно-везикулезные высыпания на коже голеней, кистей, которые исчезли, на их месте остались едва заметные линейные участки без волосяных фолликул, цвет кожи не изменен.

При обследовании онкоофтальмологом у девочки обнаружена ретролентальная фибродисплазия.

Проведены молекулярно-генетическое исследование ребенку и матери с определением наиболее частой мутации в экзоне 4-10 del гена *NEMO*, ответственного за развитие 70% случаев синдрома Блоха–Сульцбергера, и анализ аллельного метилирования области повтора (CAG)_n в экзоне 1 гена *AR*.

У пациентки и ее матери выявлена мутация в экзоне 4-10 del гена *NEMO* в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с синдромом Блоха–Сульцбергера 2-го типа (OMIM 308300). У матери ребенка обнаружена экстремально неравная инактивация хромосомы X, содержащая мутацию в экзоне 4-10 del гена *NEMO* в 100% клеток крови, что и обусловило минимизацию клинических проявлений синдрома Блоха–Сульцбергера. У дочери, вероятно, инактивирована нормальная (отцовская) X-хромосома, поэтому и отмечаются выраженные клинические признаки указанного синдрома.

Тип наследования синдрома — X-сцепленный доминантный, с летальностью для плодов мужского пола. Риск повторного рождения девочки с синдромом Блоха–Сульцбергера 2-го типа и интранатальной гибели плодов мужского пола с данной мутацией составляет 50% (высокий генетический риск). Однако степень проявления клинических признаков у будущего ребенка женского пола с носительством мутации гена *NEMO* предсказать сложно, поскольку это будет зависеть от сбалансированности инактивации X-хромосом в постнатальном периоде.

Симулировать ретинобластому может также ангиоматоз сетчатки глаза как компонент синдрома Гиппеля–Линдау, ассоциированного с мутацией гена *VHL*. Таким образом, избежать ошибки в диагностике поможет совместное обследование пациента у онкоофтальмолога и генетика.

Вторые опухоли у больных с ретинобластомой выявлены в 13 случаях (9 детей и 4 родственников с РБ); чаще были представлены опухолями головы/шеи — у 8 из 13 (табл. 1). Все пациенты получали лучевую терапию по поводу ретинобластомы. Согласно литературным данным, вторые опухоли у больных с ретинобластомой в 26% случаев могут развиваться после лечения в течение 1 года до 40 и более лет жизни. Для пациентов, получивших лучевое лечение, 30-летняя кумулятивная частота вторых опухолей составляет 35%, для пациентов, которые не подвергались лучевой терапии, — 6%. Для минимизации возникновения вторых опухолей у больных с РБ по возможности стоит избегать лучевую терапию, заменяя ее лазерокоагуляцией, криодеструкцией [16, 17].

Цитогенетическое исследование проведено 158 больным с РБ: 60 с билатеральной и 98 с молатеральной формой. Патология кариотипа обнаружена в 16 случаях (10,1%). У 6 больных (у 4 — билатеральная и у 2 — молатеральная РБ) выявлены интерстициальные делеции длинного плеча хромосомы 13, затрагивающие район локализации гена *RB1*, характерные для синдрома Орбели. В фенотипе помимо РБ выявлялись также такие врожденные аномалии, как микроцефалия, лицевые дизморфии, врожденные пороки сердца, задержка психомоторного развития. У 2 больных с умеренно выраженными лицевыми дизморфиями обнаружены микроделеции 13q14; у 4 больных с нормальным фенотипом микроделеции 13q14 носили мозаичный характер. Цитогенетически определяемые делеции в регионе хромосомы 13q14 могут включать не только ген *RB1*, но и другие, находящиеся в этом регионе, в частности ген *PCDH8*. Потеря этих генов и их функций может приводить к задержке психомоторного развития и разной степени выраженности лицевого дисморфизма, врожденным порокам развития [18]. Кроме того, было показано, что крупные делеции в 13q14 имеют уменьшенную экспрессивность

Таблица 1. Возраст развития и локализация вторых опухолей у больных с билатеральной и монолатеральной и монолатеральной и монолатеральной ретинобластомой

Монолатеральная ретинобластома			Билатеральная ретинобластома		
Спорадическая	Манифестация	Семейная	Манифестация	Спорадическая	Манифестация
Нефробластома правой почки	16 лет	Глиома мозга	1 год 10 мес	Гистиоцитоз-Х	3 года
Папиллярный рак щитовидной железы	11 лет	Менингиома левой височной области (мать пробанда)	22 года	Рабдомиосаркома левой височной области	3 года 7 мес
Остеосаркома верхней челюсти	17 лет	МЗО: Аденома щитовидной железы Рак матки Ангиофибросаркома мягких тканей ягодицы (мать пробанда)	37 лет 40 лет 47 лет	“ _ ”	“ _ ”
Пилоидная астроцитома правой гемисферы мозжечка, синхронная с РБ	2,5 года	“ _ ”	“ _ ”	“ _ ”	“ _ ”
Врожденная фиброма правой ягодицы	Врожденная?	“ _ ”	“ _ ”	“ _ ”	“ _ ”
				Остеосаркома теменной кости (тетя пробанда)	25 лет
				Остеосаркома скуловой кости (тетя пробанда)	29 лет
				Фиброзная дисплазия большеберцовой кости	4 года

Примечание. МЗО — множественные злокачественные опухоли.

Таблица 2. Спектр мутаций гена RB1 в ДНК выделенной из лейкоцитов, у больных с билатеральной и монолатеральной ретинобластомой

Билатеральная ретинобластома		Монолатеральная ретинобластома	
Вид мутации	п, абс.	Вид мутации	п, абс.
Нонсенс-мутации	14 (5 семейные)	“ _ ”	“ _ ”
Инсерции	3	“ _ ”	“ _ ”
Внутригенные делеции (несколько экзонов)	5 (1 семейная)	Внутригенные делеции (2–4 нуклеотида)	2
Сайт сплайсинга	5	Сайт сплайсинга	1 (семья с н/п)
Миссенс-мутации	1 (семья, н/п)	Миссенс-мутации	2 (1 семья с н/п)
Всего герминальные мутации выявлены у 28 больных из 40 (70%)		Всего герминальные мутации выявлены у 5 больных из 35 (14,3%)	

Примечание. н/п — неполная пенетрантность.

региона, и у отдельных носителей крупных делеций ретинобластома не развивается вообще или развивается только в одном глазу [19]. В 3 случаях (1 ребенок с билатеральной и 2 — с монолатеральной РБ) выявлена сопутствующая хромосомная патология — 47,XX,+21 (синдром Дауна, трисомная форма), и один ребенок унаследовал от отца сбалансированную робертсоновскую транслокацию: 45,XY, rob(21/22). Известно, что у пациентов с хромосомной анеуплоидией, в частности при синдроме Дауна, повышен риск онкологических заболеваний, чаще развиваются лейкозы, однако и риск солидных эмбриональных опухолей значительно выше общепопуляционного [20]. В целом, цитогенетические изменения кариотипа в критическом регионе хромосомы 13q14 у обследованных больных выявлены в 7,6%. По данным литературы, делеции и перестройки, включающие регион хромосомы 13q14.1-q14.2, выявляются у 5% больных с монолатеральной и 7,5% — с билатеральной РБ [19].

Молекулярно-генетические исследования структуры ДНК гена *RB1* проведены 75 пациентам с ретинобластомой и 137 их родственникам.

С билатеральной РБ обследовано 40 пациентов и 73 родственника (9 семейных форм). Мутации гена *RB1* в ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, ассоциированные с наследственной РБ, выявлены в 70% случаев (28 из 40; 7 семей). В 4 случаях у больных с несемейной билатеральной РБ мутации обоих аллелей гена были выявлены только в ДНК, выделенной из ткани опухоли, и не обнаружены в ДНК лейкоцитов. Учитывая билатеральный характер опухоли, в данном случае нельзя исключить наличие мозаичной мутации гена *RB1* в лейкоцитах, недоступной для выявления вышеуказанными методами, поэтому генетический прогноз для будущих детей больного с билатеральной ретинобластомой остается в пределах высокого риска. Для обнаружения мозаичной мутации гена *RB1* требуются более чувствительные методы диагностики, в частности аллельспецифическая ПЦР (AS-PCR) [11]. Из 40 больных с двусторонней ретинобластомой у 16 были использованы методы ПЦР, SSCP, анализ гетеродуплексов: мутации обнаружены в 50% (у 8 из 16). Применяя современные методы секвенирования, микросателлитного анализа, герминальные мутации выявлены в 83,3% случаев (у 20 из 24). Проведенный молекулярный анализ выявил разные типы мутаций. Среди больных с билатеральной РБ наиболее частой оказалась нонсенс-мутация (у 14), 1/3 из которых принадлежала семейным случаям ретинобластомы (табл. 2). Интересным является то, что у ребенка с билатеральной РБ, диагностированной в 4 года 9 мес, и наследственной миссенс-мутацией в 17-м экзоне гена *RB1* была сестра с монолатеральной РБ, диагностированной в 6 мес, а их здоровый отец оказался носителем аналогичной мутации. Этот случай заболевания в

семье свидетельствует о неполной пенетрантности и экспрессивности гена *RB1*. В трех случаях с крупной внутригенной делецией (*int2-int20 del* гена *RB1*) у детей были выявлены умеренно выраженные лицевые дизморфии и задержка темпов психоречевого развития.

С односторонней РБ обследовано 35 пациентов и 64 родственника. У 5/35 (14,3%; 2 семьи) пациентов в ДНК, выделенной из лейкоцитов, были выявлены мутации в гене *RB1* в гетерозиготном состоянии, ассоциированные с наследственной формой РБ. В двух случаях отмечена неполная пенетрантность гена (см. табл. 2). В спектре мутаций не были обнаружены нонсенс-мутации и инсерции, а внутригенные делеции были ограничены несколькими нуклеотидами; при билатеральной РБ внутригенные делеции в большинстве случаев занимали несколько экзонов.

Генотип-фенотип корреляция в результате анализа ДНК гена *RB1*

При анализе спектра мутаций ДНК гена *RB1* и клинических данных пациента обнаружена следующая генотип-фенотип корреляция: при нонсенс-мутациях, инсерциях, крупных внутригенных делециях выявляется более тяжелая клиническая картина — билатеральное, полифокусное поражение сетчатки, ранняя клиническая манифестация, появление новых фокусов РБ на фоне стандартной химиолучевой терапии; при миссенс-мутациях, мутации сайта сплайсинга выявлена неполная пенетрантность и экспрессивность признаков. При мутации сайта сплайсинга (у 2) и делеции четырех нуклеотидов (у 1) выявлено метахронное развитие опухоли. Во всех трех семьях с неполной пенетрантностью здоровыми носителями наследуемой мутации были отцы (в двух случаях — миссенс-мутации экзонов 14 и 17, в одном — мутация сайта сплайсинга в экзоне 9 гена *RB1*).

Клинический случай 2

Девочка, возраст 1 мес, пробанд из семьи В.

Диагноз: Монолатеральная полифокусная ретинобластома правого глаза (диагностирована в возрасте 1 мес).

Анамнез семьи: ретинобластома OS в возрасте 2 лет у полусибса отца.

Проведено определение мутаций в онкосупрессорном гене *RB1* у пробанда, отца, матери, полусибса отца и деда по отцовской линии.

Результат: при анализе ДНК гена *RB1* по лейкоцитам периферической крови пациентки, ее отца, сводного брата отца и деда выявлена герминальная мутация сайта сплайсинга в экзоне 9 гена *RB1* — g.61807 G>A — в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с наследственной формой ретинобластомы. Повышен риск малигнизации сетчатки OS и вторых опухолей у пробанда. Риск носительства мутации g.61807 G>A в экзоне

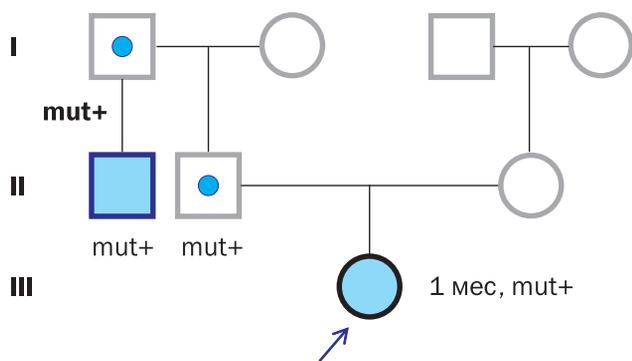


Рис. Семейная монолатеральная ретинобластома (родословная семьи В.)

Примечание. — монолатеральная ретинобластома; мутация сайта сплайсинга g.61807C>A в экзоне 9 гена RB1; — здоровый носитель герминальной мутации сайта сплайсинга g.61807C>A в экзоне 9 гена RB1

9 гена *RB1* в потомстве для отца, его полусибса и пробанда составляет 50%, пенетрантность опухоли — 50% (рис.).

Существование фенотип-генотип корреляции при РБ обсуждается и в литературных источниках [2, 12, 18, 19, 21, 22]. Поскольку существует связь между типами мутаций в гене *RB1* и тяжестью клинического проявления ретинобластомы, молекулярно-генетические исследования этого гена могут внести существенный вклад в прогноз течения заболевания и планирование лечения таких больных.

Медико-генетическое консультирование

Открытие генов, ассоциированных с развитием ретинобластомы, значительно повысило эффективность медико-генетического консультирования, затрагивая практически все составные части этого процесса: уточнение этиологии; конкретизацию прогноза потомства, здоровья; доклиническую, в том числе дородовую, диагностику и профилактику ретинобластомы. Все семьи, имеющие детей с ретинобластомой, должны быть направлены на консультацию к врачу-генетику независимо от семейной истории.

Основные клинико-генеалогические критерии наследственных форм ретинобластомы:

- ранний возраст развития заболевания;
- билатеральное поражение;
- характер роста опухоли, как правило, мультицентрический (67%);
- наличие аналогичной опухоли у других членов семьи;
- трилатеральная РБ — сочетание у больного билатеральной РБ (редко монолатеральной) с опухолью эпифиза — пинеобластомой, которая имеет общее с РБ происхождение из нейроэктодермы [23].

Изучение клинико-генеалогических особенностей ретинобластомы необходимо для дальнейшего молекулярно-генетического обследования, выявления генотип-фенотип корреляций с целью

уточнения прогноза течения опухолевого процесса и прогноза потомства.

При прогнозе потомства для детей больного РБ и его братьев и сестер врач-генетик учитывает наличие нескольких факторов: семейной истории, тяжести клинического поражения, информативности методов молекулярно-генетического анализа, частоту возможного мозаицизма мутаций гена *RB1*, а также частоту возможного гонадального мозаицизма у родителя. При спорадической билатеральной форме ретинобластомы, ассоциированной с наследуемой мутацией, и отсутствии мутации у родителей прогноз для потомства больного составляет 50%, а для братьев и сестер — благоприятный (0,6%).

Планирование деторождения

При планировании деторождения лицам, перенесшим в детстве ретинобластому, ассоциированную с наследуемой мутацией гена *RB1*, возможно проведение дородовой диагностики с целью выявления носительства мутации гена у плода. Сроки беременности при проведении дородовой диагностики обычно зависят от решения супругов:

- если супруги примут решение прервать беременность в случае унаследования мутации плодом, то рекомендуется анализ ДНК из клеток хориона, выделенной при биопсии на сроке 10–12 нед беременности;
- если супруги решают провести дородовую диагностику с целью раннего обнаружения предрасположенности к ретинобластоме у плода и последующего своевременного лечения, то рекомендуется проводить анализ ДНК по клеткам околоплодных вод, полученных при амниоцентезе на сроке 15–20 нед гестации, когда меньше осложнений в течение беременности от процедуры.

При выявлении носительства герминальной мутации у плода рекомендуется его ультразвуковая диагностика с прицельным исследованием глаз каждые 4 нед внутриутробного развития. В случае выявления внутриутробно опухоли глаза возможно преждевременное родоразрешение после 36-й недели беременности с целью ранней, более щадящей терапии ретинобластомы [24, 25].

Среди изученных больных с ретинобластомой дородовая диагностика проведена в пяти семьях, в результате на свет появились трое здоровых детей. В двух случаях была выявлена герминальная мутация гена *RB1* в ДНК, выделенной из клеток хориона, что свидетельствовало о высоком риске (90%) развития РБ у будущего ребенка. В обоих случаях супруги приняли решение прервать беременность в сроках медицинского аборта.

С помощью методик экстракорпорального оплодотворения стало возможным предотвратить рождение потенциально больного ребенка, применяя преимплантационную генетическую диагно-

стику известной мутации гена *RB1* по blastомеру 6–8-клеточного эмбриона.

Новорожденный-носитель мутации гена *RB1* нуждается в динамическом обследовании окулиста в группе риска с целью обнаружения начальных признаков РБ. Офтальмологическое исследование у детей грудничкового возраста проводится только под наркозом с расширенным зрачком. Большинство авторов рекомендуют клиническое обследование групп риска в первый месяц жизни, далее каждые 2 мес до 7 мес жизни, каждые 3 мес — до 18 мес жизни, каждые 6 мес — до 4 лет, затем 1 раз в год [4, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди обследованных больных РБ (393 человека) в результате анализа клинико-генеалогических, цитогенетических, молекулярно-генетических данных опухоли с наследственной предрасположенностью составили 44%, среди односторонних форм

РБ — 13,9%. Ретинобластома — тяжелое заболевание, излечение которой приводит к инвалидности — слепоте. Успехи в лечении позволяют сохранить жизнь более 90% пациентов, однако качество жизни строго зависит от ранней диагностики опухоли. Офтальмоскопия глазного дна с периода новорожденности и далее в динамике в условиях поликлинической офтальмологической службы является залогом своевременной диагностики РБ. Ранняя диагностика начальных признаков РБ, в том числе подтверждающая ДНК-диагностика наследственных форм, позволит провести более щадящее лечение, что, несомненно, улучшит качество жизни ребенка и позволит семье ответственно подойти к вопросам планирования деторождения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.Н. Детская онкология. Москва. 2012. С. 441–450.
2. Babenko O., Nemtsova M., Kozlova V., Brovkina A. Molecular analysis of *RB1* gene mutations, loss of heterozygosity and methylation pattern on retinoblastoma patients. Abstr of ESHG. Amsterdam, Netherlands. 2000. P. 159.
3. Knudson A.G., Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci. USA*. 1971; 68: 820–823.
4. Lohmann D.R., Brandt B., Hopping W., Passarge E., Horsthemke B. The spectrum of *RB1* germ-line mutations in hereditary retinoblastoma. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 940–949.
5. Harbour J.W. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1699–1704.
6. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия*. 2000; 65: 5–33.
7. Dryja T.P., Friend S., Weinberg R.A. Isolation of a cDNA fragment derived from human retina mRNA which detects a locus within 13q14 often deleted in retinoblastomas. (Abstract). *Am J Hum Genet*. 1986; 39: A29.
8. Pan H., Yin C., Dyson N.J., Harlow E., Yamasaki L., van Dyke T. Key roles for *E2F1* in signaling p53-dependent apoptosis and in cell division within developing tumors. *Molec Cell*. 1998; 2: 283–292.
9. Bowles E., Corson T.W., Bavani J. et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of *RB1*. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46: 118–129.
10. Friend S.H., Bernards R., Rogelj S., Weinberg R.A., Rapaport J.M., Albert D.M., Dryja T.P. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986; 323: 643–646.
11. Rushlow D., Piovesan B. et al. Detection of mosaic *RB1* mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat*. 2009 May; 30 (5): 842–851.
12. Brigitte L. Theriault, Helen Dimaras, Brenda L. Gallie, Timothy W. Corson. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014; 42: 33–52.
13. Rushlow D.E., Mol B.M., Kennett J.Y. et al. Characterisation of retinoblastomas without *RB1* mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*. 2013 Apr; 14 (4): 327–334.
14. Mulvihill J.J. Childhood cancer, the environment and heredity. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Second Edition. 1993. P. 11–27.
15. Bartholdi D., Krajewska-Walasek M. et al. Epigenetic mutations of the imprinted *IGF2-H19* domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet*. 2009; 46 (3): 192–197.
16. Abramson D.H. et al. Second tumors in nonirradiated bilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1979; 87: 624–627.
17. Moll A.C. et al. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet*. 1997; 18: 27–34.
18. Castéra L., Dehainault C., Michaux D., Lumbroso-Le Rouic L., Aerts I., Doz F., Pelet A., Couturier J., Stoppa-Lyonnet D., Gauthier-Villars M., Houdayer C. Fine mapping of whole *RB1* gene deletions in retinoblastoma patients confirms *PCDH8* as a candidate gene for psychomotor delay. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21 (4): 460–464.

19. Mitter D., Ullmann R., Muradyan A., Klein-Hitpass L. et al. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *Eur J Hum Genet.* 2011 Sep; 19 (9): 947–958.
20. Satge D. et al. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 207–216.
21. Бровкина А.Ф., Залетаев Д.В., Немцова М.В., Бабенко О.И и др. Поиск мутаций в гене RB1 при различных формах ретинобластомы. Восьмая итог. конф. «Геном человека». Черногловка. 1998. С. 69–70.
22. Lohmann D.R., Gerick M., Brandt B., Oelschlager U., Lorenz B., Passarge E., Horsthemke B. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 282–294.
23. D'Elia G., Grotta S., Del Bufalo F. et al. Two novel cases of trilateral retinoblastoma: genetics and review of the literature. *Cancer Genet.* 2013 Nov; 206 (11): 398–401.
24. Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet.* 2004 Aug 15; 129 (1): 23–28.
25. Sahgal A., Millar B.A., Michaels H., Jaywant S., Chan H.S., Heon E., Gallie B., Laperriere N. Focal stereotactic external beam radiotherapy as a vision-sparing method for the treatment of peripapillary and perimacular retinoblastoma: preliminary results. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18: 628–634.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Козлова Валентина Михайловна, врач–генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** 8 (499)324-70-69,

e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** 8(499)324-26-85.

Соколова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-60-98

Алексеева Екатерина Александровна, научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Бабенко Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Близнец Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр»

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, **тел.:** 8 (499) 324-81-10

Ушакова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 1-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** ushtat07@mail.ru

Михайлова Светлана Николаевна, заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

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

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

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

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

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

От редакции: Уважаемые читатели, мы не в первый раз поднимаем на страницах нашего журнала тему паллиативной помощи детям. Важность затронутой темы подтверждается рекомендациями Минздрава России, которые публикуются сразу после статьи. Мы предлагаем вам ознакомиться не только со статьей об использовании обезболивания в практике онкологов, но и с клиническими рекомендациями на эту тему, которые можно также найти на сайте www.femb.ru

Н.Н. Савва 1, 2, 3

¹ Московский центр паллиативной помощи детям Научно-практического центра медицинской помощи детям, Российская Федерация

² Благотворительный фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Использование морфина в паллиативной практике детского обезболивания

Болевой синдром представляет собой самую распространенную проблему у паллиативных пациентов в терминальной стадии болезни. При этом он может быть успешно купирован более чем у 90% детей при условии наличия квалифицированного медицинского персонала, современного арсенала лекарственных средств и оборудования. Цель статьи — повышение эффективности обезболивающей терапии, проводимой в стационарных и амбулаторных условиях. Был проведен анализ литературы и представлены данные по современным принципам назначения морфина при болевом синдроме у паллиативных пациентов детского возраста. Данная информация будет особенно полезна в клинической практике детских онкологов, педиатров, врачей паллиативной медицинской помощи.

Ключевые слова: обезболивание, дети, паллиативная помощь.

(Для цитирования: Савва Н.Н. Использование морфина в паллиативной практике детского обезболивания. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 39 – 46).

ВВЕДЕНИЕ

Болевой синдром представляет собой самую распространенную проблему у паллиативных пациентов в терминальной стадии болезни [1–3], принося страдания более чем в 60–80% случаев [4–6] и ухудшая качество жизни как больного, так и членов его семьи [7–9].

При этом более чем у 90% детей болевой синдром может быть успешно купирован при условии наличия квалифицированного медицинского персонала, современного арсенала лекарственных

средств и оборудования. Знания в области патофизиологии и клинических проявлений различных видов боли определяют правильное назначение лечения и его эффективность [10–12].

В России, как и во многих странах постсоветского пространства, имеет место недостаток квалифицированных медицинских кадров, подготовленных для проведения эффективного обезболивания у детей и оказания им паллиативной помощи. Часто медицинские работники не знают, какие формы и дозы наркотических анальгетиков следует назна-

N.N. Savva 1, 2, 3

¹ Moscow Center for Pediatric Palliative Care, Russian Federation

² Russian Children's Palliative Care Foundation, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Morphine in children's palliative care

Pain is the most common symptom in terminal children that can be successfully managed in more than 90% of cases. Review of the literature was performed to describe the contemporary principles of pain control in 'palliative' children. The main aim of the paper is the improvement of the pain treatment in clinics and at home. The information can be especially helpful for clinical practice of pediatric oncologists, pediatricians and palliative medicine doctors.

Key words: pain management, children, palliative care.

(For citation: Savva N.N. Morphine in children's palliative care. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 39 – 46).

чать в той или иной ситуации, особенно на дому. Отсутствуют клинические рекомендации и стандарты ведения детей с персистирующим болевым синдромом. В результате в обществе боль рассматривают как неотъемлемую часть болезни и страданий при наличии неизлечимого заболевания, а важность и возможность эффективного обезболивания недооценивают или игнорируют [10–12].

В настоящей статье освещены вопросы по клиническому назначению морфина при болевом синдроме у паллиативных пациентов детского возраста.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала трехступенчатый алгоритм обезболивания у детей, предполагающий переход от ненаркотических анальгетиков сначала к слабым опиатам, а затем и к сильным в зависимости от интенсивности болевого синдрома [13].

В 2012 г. ВОЗ разработала новые рекомендации по ведению детей с персистирующей болью, согласно которым сильные наркотические анальгетики необходимо назначать незамедлительно при неэффективности препаратов первой степени (ненаркотических анальгетиков) [14].

В 2013 г. Ассоциация детской паллиативной медицины (Association of Pediatric Palliative Care, APPM) [15] и Международная сеть паллиативной помощи детям (International Children's Palliative Care Network, ICPCN) [16] одобрили новый алгоритм обезболивания ВОЗ у детей и рекомендовали его для использования в практической деятельности.

В детской практике, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, морфин короткого действия — основной препарат для быстрого подбора оптимальной дозы обезболивания при болях умеренной и сильной интенсивности, а также для купирования прорывных болей [13, 14].

С 2012 г. ВОЗ не рекомендует широкое использование кодеина и трамадола у детей до 12 лет в связи с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов в детском организме [14]. Использование детских форм морфина короткого действия для приема внутрь позволяет быстро подобрать эффективную суточную дозу и улучшить качество жизни ребенка, избегая инъекций морфина, которые необходимо выполнять каждые 4–6 ч для поддержания обезболивающей концентрации препарата в крови. Впоследствии ребенок может быть переведен на неинвазивные препараты пролонгированного действия (пластыри или таблетки). На фоне приема пролонгированных препаратов морфин короткого действия

используют для быстрого купирования прорывных болей.

Из всех сильных наркотических анальгетиков, по данным ВОЗ, Ассоциации детской паллиативной медицины и других авторитетных профессиональных сообществ, морфин для приема внутрь (суспензия, таблетки, капли) — наиболее эффективное и безопасное средство у детей разных возрастных категорий, в том числе и при использовании на дому [13–15].

Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., в случае неэффективности у детей препаратов 1-й степени (ненаркотические анальгетики) необходимо незамедлительное назначение сильных наркотических анальгетиков [14]. К препаратам 1-й линии относят морфин (короткого и пролонгированного действия) [17], к препаратам 2-й линии — гидроморфон, оксикодон и фентанил (короткого и пролонгированного действия). Слабые наркотические анальгетики — кодеина фосфат и трамадол — не рекомендованы для использования у детей в качестве обезболивающих, однако могут применяться по усмотрению врача в определенных ситуациях [14].

ОСНОВЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МОРФИНА

Существуют три основных класса опиатных рецепторов, ответственных за возникновение различных эффектов, оказываемых наркотическими анальгетиками (табл. 1) [11, 18, 19].

В детской паллиативной медицине для обезболивания применяют в основном опиаты-полные агонисты (морфин и препараты с подобным действием: гидроморфон, оксикодон, фентанил). Они не имеют «потолочных» доз и не уменьшают (или не отменяют) эффекты других полных агонистов, принятых одновременно.

Опиаты смешанные агонисты-антагонисты (пентазоцин, буторфанол, дезоцин, налбуфин) блокируют или нейтрализуют один тип опиатных рецепторов, одновременно активируя другой. Они противопоказаны для одновременного использования у больных, получающих опиаты-агонисты, так как могут провоцировать синдром отмены и усиливать боль, а наличие «потолочной» дозы лимитирует их эффект обезболивания [11–14]. Существуют наркотические анальгетики, которые

Таблица 1. Основные эффекты, возникающие при активации опиатных рецепторов

Рецептор	Ответ на активацию
Mu	Анальгезия, респираторная депрессия, миоз, эйфория, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта
Kappa	Анальгезия, дисфория, психотомиметические эффекты, миоз, респираторная депрессия
Delta	Анальгезия

и вовсе не назначают в паллиативной медицине для ведения персистирующего болевого синдрома, например трипеперидин (Промедол) [18, 19].

Наркотические анальгетики необходимо титровать на индивидуальной основе, начиная с рекомендуемой стартовой дозы. Во всех практических рекомендациях указаны максимальные стартовые дозы (суточная или разовая), то есть с которых начинают обезболивание. Далее дозу подбирают пошагово, пока не будет достигнуто обезболивание. Максимальные суточные дозы существуют у кодеина и трамадола. Максимальной дозы у сильных наркотических анальгетиков, в том числе у морфина, нет. Дозу повышают до тех пор, пока не будет достигнут хороший обезболивающий эффект. Оптимальную дозу согласовывают с пациентом, чтобы достичь максимально возможного обезболивания с минимальными побочными эффектами [18, 19].

Морфин быстрого (короткого) и пролонгированного действия

При выборе наркотических анальгетиков большую роль играет скорость наступления и степень обезболивающего эффекта, а также его продолжительность. Препарат быстрого действия назначают при подборе обезболивающей дозы, а препарат пролонгированного действия — после того, как суточная обезболивающая доза установлена. При этом препарат быстрого действия можно назначать одновременно с пролонгированным для быстрого купирования внезапно возникающих болей.

«Золотой стандарт» — это морфин быстрого действия, позволяющий контролировать боль в течение 4–6 ч. Данную форму препарата используют для быстрого обезболивания и при подборе адекватной дозы обезболивания в качестве основной и резервной. Морфин пролонгированного действия (например, МСТ Континус) назначают после того, как необходимая суточная доза подобрана быстродействующим препаратом, что позволяет уменьшить кратность его приема до 2 раз в день.

При переводе с морфина на другие наркотические анальгетики необходимо знать отношение их эффективности, или так называемое эквивалентное соотношение (табл. 2) [14, 18, 19].

Рекомендации по использованию морфина в детском паллиативе [13, 14, 18]

- Оптимальный путь введения морфина — пероральный. Для этого необходимы две формы данного препарата: быстрого действия (для подбора дозы) и пролонгированного действия (для поддержания достигнутого эффекта обезболивания).
- Наиболее простой метод подбора необходимой суточной дозы обезболивания — назначение морфина быстрого действия перорально (капли, таблетки) каждые 4 ч, то есть 6 раз в сут (например, в 6.00, 10.00, 14.00, 18.00, 22.00, 02.00). Регулярно принимаемая доза называется основной.
- При невозможности перорального использования морфина назначают морфин быстрого действия путем подкожного или внутривенного титрования (продолжительной суточной инфузии) с использованием портативных шприцевых насосов. Основную дозу препарата рассчитывают в мг/сут и разводят до нужного объема 0,9% раствором NaCl, скорость введения измеряется в мл/ч (следует быть внимательным, поскольку существуют портативные шприцевые насосы с расчетом дозы в мг/ч).
- Для купирования болей, внезапно возникающих на фоне приема основных доз, должна быть введена резервная обезболивающая доза. Если боль возникает ранее установленного времени приема морфина, резервную дозу больной может принимать столько раз, сколько это необходимо (например, каждый час). Интервал между приемами пероральных резервных доз — не менее 1 ч. Время приема основных доз не сдвигается, даже если резервная была введена за 30 мин до приема основной.
- Основную дозу морфина врач должен корректировать ежедневно с учетом принятых резервных доз за прошедшие сут. Если больному были введены 1–2 резервные дозы, то следует подождать 2–3 дня, не увеличивая основную суточную дозу. Если использовано 3 и более резервных доз, то необходимо пересчитать основную суточную дозу на новую. Оптимальна ситуация, когда у пациента прорывной боли нет, или она возникает не чаще 1 раза в сутки.

Таблица 2. Эффективность наркотических анальгетиков по отношению к морфину и продолжительность их действия

Препарат короткого действия	Активность по отношению к морфину	Продолжительность действия препарата (часы)
Кодеин	Слабее в 10 раз	3–5
Трамадол	Слабее в 5 раз	5–6
Оксикодон	Сильнее в 1,5–2 раза	5–6
Гидроморфон	Сильнее в 5–7 раз	3–5
Фентанил	Сильнее в 150 раз	2–3

- При расчете новой суточной основной дозы необходимо к прежней добавить сумму всех резервных доз, принятых за те же сутки. Затем следует рассчитать новую разовую основную дозу, разделив новую общую суточную на 6 приемов, то есть необходимо увеличивать именно разовую дозу препарата, а не кратность приема морфина. В целом, быстродействующий морфин нужно назначать не чаще, чем каждые 4 ч.
- Данный алгоритм необходимо повторять до тех пор, пока больной не будет обезболен.
- После подбора эффективной обезболивающей дозы морфином быстрого действия пациента можно перевести на пролонгированный препарат (морфин пролонгированного действия, гидроморфон пролонгированного действия, фентаниловый пластырь). Для этого используют эквивалентные дозы ротации с одного наркотического анальгетика на другой.
- Если больной не способен принимать морфин перорально, альтернативными путями введения могут стать ректальный и подкожный.
- Биодоступность и продолжительность обезболивания при применении морфина быстрого действия через рот и ректально одинаковы. Соотношение доз 1:1.
- Морфин пролонгированного действия нельзя разжевывать, делить на части, использовать ректально.
- Подкожно или внутривенно морфин вводят каждые 4 ч или в виде продолжительной инфузии. Эквивалентная доза морфина, принятого перорально, в 2 раза больше, чем доза морфина, введенного подкожно или внутривенно.
- Подкожное введение морфина не используют у больных с отеками; развивающих покраснение и стерильные абсцессы в месте подкожных инъекций; с нарушениями свертывающей системы крови (коагулопатия, тромбоцитопения); с выраженными нарушениями микроциркуляции.
- При необходимости парентерального использования морфина выбирают внутривенный путь введения.
- Дозы морфина сульфата и морфина гидрохлорида — эквивалентные (1:1).

Дозирование морфина у детей [14, 15, 18]

I. Начало обезболивания и стартовые дозы морфина короткого (быстрого) действия (морфина сульфат / морфина гидрохлорид).

В начале титрования (подбора) эффективного обезболивания используют следующую стартовую дозу:

- внутрь или ректально детям в возрасте 1–3 мес — по 50 мкг/кг каждые 4 ч, детям в возрасте 3–6 мес — по 100 мкг/кг каждые 4 ч, детям в возрасте 6 мес–12 лет — по 200 мкг/кг каждые 4 ч, детям в возрасте 12–18 лет — по 5–10 мг каждые 4 ч;
- подкожно болюсно или внутривенно струйно (в течение минимум 5 мин) детям в возрасте до 1 мес — по 25 мкг/кг каждые 6 ч, детям в возрасте 1–6 мес — по 100 мкг/кг каждые 6 ч, детям в возрасте 6 мес–12 лет — по 100 мкг/кг каждые 4 ч (максимальная разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте 12–18 лет — по 2,5–5 мг каждые 4 ч (болюсный путь используют только в стационаре, т.к. это требует мониторинга состояния);
- продолжительная подкожная или внутривенная инфузия детям в возрасте до 1 мес — по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1–6 мес — по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте 6 мес–18 лет — по 15–20 мкг/кг в час.

II. Увеличение разовой и суточной дозы морфина.

Вариант 1. Увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30–50% от предыдущей дозы. Например, ребенку, который принимает морфин по 5 мг каждые 4 ч, может быть назначена доза морфина по 6,5 мг (+30%) каждые 4 ч или по 7,5 мг (+50%) каждые 4 ч.

Вариант 2. Суммировать все дозы морфина для купирования прорывной боли, принятые за последние 24 ч. Разделить полученную сумму на 6 и увеличить на это число каждую разовую (основную) дозу, принимаемую каждые 4 ч. Также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, поскольку были увеличены регулярные дозы. Например, если ребенок принимает морфин по 5 мг каждые 4 ч и на протяжении последних 24 ч получил дополнительно 4 дозы по 2,5 мг для купирования прорывной боли, то общий объем морфина для купирования прорывной боли за 24 ч составит:

$$4 \times 2,5 \text{ мг} = 10 \text{ мг};$$

$$10 \text{ мг} \div 6 = 1,67 \text{ мг};$$

5 мг + 1,67 мг = 6,67 мг, что должно быть округлено до 7 мг.

Таким образом, регулярный прием составляет по 7 мг каждые 4 ч. Для купирования прорывной боли нужно использовать 3,5–7 мг.

Использование морфина пролонгированного (длительного) действия [14, 15, 18]

Суточная доза морфина пролонгированного действия (медленно высвобождающегося морфина; морфина сульфат) равна суточной пероральной дозе морфина короткого (быстрого) действия. Разовая доза морфина пролонгированного действия соответствует половине его суточной дозы. Для купирования прорывной боли используют морфин быстрого действия.

Расчет морфина короткого действия (морфина сульфат / морфина гидрохлорид) для купирования прорывной боли [13, 14, 18]

Если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по

часам», необходимо назначить дозу морфина для купирования прорывной боли. Доза для купирования прорывной боли составляет 50–100% от той разовой, которую применяют каждые 4 ч, или рассчитывают как $1/6$ от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент. Подкожно или внутривенно дозу для купирования прорывной боли необходимо использовать не ранее чем через 15–30 мин от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина

Отмену морфина (морфина сульфат / морфина гидрохлорид) проводят путем постепенного снижения дозы, но не быстрее чем на $1/3$ каждые 3 дня.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ РАСЧЕТА ЭКВИВАЛЕНТНЫХ ДОЗ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Расчеты доз при ротации с одного наркотического анальгетика на другой должны быть произведены через пересчет на пероральный морфин. В данном разделе представлены расчеты при использовании основных наркотических анальгетиков в детской практике.

Переход с перорального морфина короткого действия на пероральный морфин пролонгированного действия [18]

Подбор эффективной обезболивающей дозы производят только морфином короткого действия. Резервные дозы принимают только в виде морфина короткого действия. После подбора оптимального обезболивания пациент может быть переведен на прием морфина пролонгированного действия. При этом морфин короткого действия следует использовать в качестве резервных доз для купирования прорывных (внезапно возникающих) болей на фоне регулярного приема морфина пролонгированного действия.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

День 1-й. Ребенок весом 30 кг получает быстродействующий морфин короткого действия в стартовой дозе 1 мг/кг в сут, т.е. 30 мг морфина в сут, или по 5 мг каждые 4 ч. Также ему рассчитана резервная доза как $1/6$ от принимаемой суточной дозы, что составляет 5 мг.

День 2-й. Ребенок нуждался в четырех резервных дозах по 5 мг.

День 3-й. Ребенок нуждался в двух резервных дозах по 5 мг.

Оценку эффективности обезболивания провели через 48 ч, т.к. были выходные дни: рассчитали среднее количество резервных доз, которое потребовалось за эти двое суток, чтобы адекватно увеличить основную суточную дозу морфина:

- среднее количество резервных доз = 4 дозы + 2 дозы = 6 доз ÷ 2 сут = 3 дозы;

- расчет дозы морфина, полученной путем введения дополнительных резервных доз: $5 \text{ мг} \times 3 \text{ дозы} = 15 \text{ мг}$;
- расчет новой основной суточной дозы морфина короткого действия: $30 \text{ мг} + 15 \text{ мг} = 45 \text{ мг/сут}$;
- расчет новой резервной дозы морфина короткого действия: $45 \text{ мг} \div 6 = 7,5 \text{ мг}$.

День 4-й. Ребенок принял две резервные дозы морфина короткого действия по 7,5 мг.

День 5-й. Ребенку понадобилась одна резервная доза морфина короткого действия по 7,5 мг.

Повторную оценку обезболивания провели через 48 ч (день 4-й и 5-й):

- среднее количество резервных доз за 4-й и 5-й дни составило 2 дозы + 1 доза = 3 дозы / 2 сут = 1,5 дозы;
- было решено увеличить основную суточную дозу морфина короткого действия: 1,5 резервных дозы \times 7,5 мг = 10 мг;
- новая основная суточная доза: $45 \text{ мг} + 10 \text{ мг} = 55 \text{ мг/сут}$ морфина короткого действия;
- новая резервная доза: $55 \text{ мг} \div 6 = 9 \text{ мг}$.

Дни 6–9-й. За весь этот период резервные дозы использованы только дважды, поэтому было решено считать обезболивание подобранным и перевести ребенка на морфин пролонгированного действия:

- основная суточная доза морфина короткого действия составляет 55 мг перорально;
- 55 мг морфина короткого действия (перорально) эквивалентны 55 мг морфина пролонгированного действия (перорально);
- поскольку в наличии были только таблетки пролонгированного морфина по 10 мг, которые не подлежат разделению, суточную дозу округлили до 60 мг;
- разовая основная доза морфина пролонгированного действия составила 30 мг, режим приема — 2 раза в день (каждые 12 ч);
- расчет резервной дозы: $60 \text{ мг} \div 6 = 10 \text{ мг}$ морфина короткого действия;
- оценку эффективности обезболивания нужно проводить регулярно каждые 1–2 дня.

Переход с морфина короткого действия, вводимого подкожно или внутривенно, на пероральный морфин пролонгированного действия [18]

Подбор эффективной обезболивающей дозы производят только морфином короткого действия. Резервные дозы принимают только в виде морфина короткого действия. После подбора оптимального обезболивания пациент может быть переведен на прием морфина пролонгированного действия. При этом морфин короткого действия может быть использован в качестве резервных доз для купирования прорывных болей на фоне регулярного приема морфина пролонгированного действия.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

- У ребенка основная суточная доза морфина короткого действия составляет 55 мг подкожно (внутривенно), что эквивалентно минимум 110 мг морфина короткого действия для перорального приема (т.к. доза через рот в 2 раза больше, чем доза, вводимая подкожно, и в 2–3 раза больше, чем внутривенная доза);
- 110 мг морфина короткого действия (перорально) эквивалентны 110 мг морфина пролонгированного действия (перорально). Режим приема — по 55 мг 2 раза в день (каждые 12 ч);
- расчет разовой резервной дозы морфина на случай прорывных болей: $110 \text{ мг} \div 6 = 18 \text{ мг}$ морфина короткого действия перорально (или 9 мг подкожно);
- оценку эффективности обезболивания следует проводить регулярно, каждые 1–2 дня.

Переход с морфина короткого действия на фентаниловый пластырь

Фентаниловый пластырь — форма препарата пролонгированного действия, поэтому его наклеивают только после того, как доза препарата была подобрана с помощью морфина короткого действия. Существует фентаниловый пластырь в размере 12,5; 25; 50; 75; 100 мкг/час фентанила.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Ребенку в возрасте 16 лет со злокачественной опухолью брюшинного пространства, сильным болевым синдромом, тошнотой и рвотой, имеющему вес 50 кг, начато обезболивание с помощью внутривенной инфузии морфина в суточной дозе 0,015 мг/кг в час.

- Стартовая суточная основная доза морфина для введения внутривенно: $0,015 \text{ мг} \times 50 \text{ кг} \times 24 \text{ ч} = 18 \text{ мг/сут}$.
- В стационаре препарат можно вводить внутривенно струйно каждые 4 ч (по 3 мг морфина 6 раз в сут), однако это связано с риском развития высоких пиковых доз на фоне быстрого введения препарата, поэтому данный путь введения можно использовать только при необходимости быстрого купирования очень сильного болевого синдрома. В других случаях предпочтительными являются варианты введения подкожно болюсно, а также внутривенно или подкожно путем длительной инфузии.
- Рассчитанная основная доза может быть запровадена в шприцевой насос для непрерывной суточной инфузии в течение 24 ч. Для внутривенной инфузии следует развести морфин до 48 мл в 0,9% растворе NaCl; скорость инфузии: $48 \text{ мл} \div 24 \text{ ч} = 2 \text{ мл}$ в час. Для подкожной инфузии необходимо развести морфин до 10 мл в 0,9% растворе NaCl, скорость введения — 0,4 мл/ч.
- Резервная доза для внутривенного или подкожного введения (1/6 суточной основной дозы для внутривенного введения): $18 \text{ мг} \div 6 = 3 \text{ мг}$. Внутривенно струйно можно вводить только

в стационаре и только при необходимости быстрого купирования очень сильного болевого синдрома. Эта же доза может быть дана перорально ($3 \text{ мг} \times 2 = 6 \text{ мг}$, однако наш пациент не может ее принимать перорально) или введена подкожно болюсно медленно за 1–2 мин (доза для подкожного введения равна внутривенной, т.е. составляет 3 мг, т.к. пероральная доза в 2 раза больше, чем подкожная, и в 2–3 раза больше, чем внутривенная).

- Оценку эффективности обезболивания и необходимой дозы морфина при сильном болевом синдроме следует проводить ежедневно. Увеличение дозы морфина нужно производить, если больному понадобилось более 1–2 резервных доз морфина в сут.

День 1-й. Пациенту понадобились 6 резервных доз, которые вводились внутривенно струйно медленно. Ему была увеличена суточная доза морфина:

- расчет суммы резервных доз, введенных за 1-е сут: $3 \text{ мг} \times 6 \text{ доз} = 18 \text{ мг}$;
- расчет новой основной суточной дозы морфина для внутривенной инфузии: $18 \text{ мг} + 18 \text{ мг} = 36 \text{ мг/сут}$;
- расчет новой резервной дозы для введения внутривенно струйно медленно: $36 \text{ мг} \div 6 = 6 \text{ мг}$.

День 2-й. Пациент получал 36 мг морфина в сут путем продолжительной инфузии. Ему понадобилось еще 4 резервные дозы:

- расчет суммы резервных доз, введенных за 2-е сут: $6 \text{ мг} \times 4 \text{ дозы} = 24 \text{ мг}$;
- расчет новой основной дозы морфина: $36 \text{ мг} + 24 \text{ мг} = 60 \text{ мг}$;
- расчет новой резервной дозы морфина: $60 \text{ мг} \div 6 = 10 \text{ мг}$.

День 3-й. Пациент получал 60 мг морфина в сут путем продолжительной инфузии. Ему понадобилась еще одна доза морфина, которая была введена подкожно болюсно:

- расчет новой основной дозы морфина: $60 \text{ мг} + 10 \text{ мг} = 70 \text{ мг}$;
- расчет новой резервной дозы морфина: $70 \text{ мг} \div 6 = 11,6 \text{ мг}$.

Дни 4–7-й. За этот период пациент не нуждался в дополнительных введениях морфина. Было принято решение перевести его на фентаниловый пластырь:

- расчет размера фентанилового пластыря: 1/3 от суточной дозы морфина, принятого перорально;
- пересчет морфина, введенного внутривенно, на пероральный морфин: $70 \text{ мг} \times 2 = 140 \text{ мг}$;
- расчет дозы фентанилового пластыря: $140 \text{ мг} \div 3 = 46,7$;
- соответственно, пациент нуждается в следующем размере фентанилового пластыря: 50 мкг/ч фентанила.

При наклеивании пластыря фиксируют дату и время. Пластырь переклеивают через 72 ч — ров-

но в то время, когда он был наклеен. Пластырь начинает действовать через 18–24 ч после наклеивания и действует 24 ч после отклеивания.

После наклеивания первого пластыря необходимо продолжить обезболивание морфином в прежней дозе в течение первых 12–24 ч. Далее морфин отменяют или используют только при прорывных болях.

День 8-й. Пациенту был наклеен фентаниловый пластырь в 10.00, морфин в дозе 70 мг вводили путем внутривенной непрерывной суточной инфузии до 6.00 следующего дня.

Переход с морфина на фентанил короткого действия [18]

Все пересчеты необходимо проводить через суточную дозу перорального морфина.

Например, ребенок с очень выраженными болями получает морфин в течение 3 нед. На фоне быстрого прогрессирования заболевания и роста злокачественной опухоли дозу морфина постоянно увеличивали. В настоящее время пациент получает высокую дозу морфина (500 мг/сут) в виде подкожной инфузии. На этой дозе появились побочные эффекты морфина со стороны нервной системы, слабость, миоклонус. Было решено перевести ребенка на альтернативный парентеральный наркотический анальгетик, который входит в группу синтетических опиоидов

и по структуре значительно отличается от морфина — фентанил:

- расчет пероральной суточной дозы морфина: 500 мг морфина подкожно $\times 2 = 1000$ мг/сут морфина перорально;
- расчет эквивалентной парентеральной суточной дозы фентанила: 1000 мг морфина перорально $\div 150 = 6,67$ мг/сут;
- в 1-е сут следует дать дозу фентанила меньше на 25%: $0,25 \times 6,67 = 1,67$ мг. Следовательно, доза парентерального фентанила в 1-е сут: $6,67$ мг $- 1,67 = 5$ мг/сут путем непрерывной парентеральной инфузии;
- при необходимости довести суточную дозу парентерального фентанила до 100% (т.е. до 6,67 мг/сут).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наркотические анальгетики безопасны, эффективны и не приводят к наркомании, если они применяются строго по назначению для снятия болевого синдрома в соответствии с принципами паллиативной медицины и современными рекомендациями ВОЗ по их использованию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collins J., Frager G. Pain and Pain Relief in Pediatric End-of-Life Care. Bringing Pain Relief to Children: Treatment Approaches. Edited by: G.A. Finley, P.J. McGrath, and C.T. Chambers. *Humana Press Inc., Totowa, NJ*. 2006. P. 59–82.
2. Taylor E., Kristina B., Campbell F. Pain in hospitalized children: A prospective cross-sectional survey of pain prevalence, intensity, assessment and management in a Canadian pediatric teaching hospital. *Pain Res Manage*. 2008; 13 (1): 25–32.
3. Kopf A. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. *IASP*. 2010. 359 p.
4. Devis M., Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2004; 21 (2): 137–142.
5. King S., Chambers C., Huguet A., MacNevin R., McGrath P., Parker L., MacDonald A. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. *PAIN*. 2011; 152: 2729–2738.
6. Breivik H., Cherny N., Collett B., Conno F., Filbet M., Foubert A., Cohen R., Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology*. 2009; 20: 1420–1433.
7. Walker S.M. Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *British Journal of Anesthesia*. 2008; 101 (1): 101–110.
8. Kim J. Reid. Review. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research & Opinion*. 2011; 27 (2): 449–462.
9. Stevens B. Pain assessment and intensity in hospitalized children in Canada. *J Pain*. 2012; 13 (9): 857–865.
10. Савва Н.Н., Горчакова А.Г., Сытый В.П. Стратегия решения проблемы обезболивания и оказания паллиативной помощи при хроническом болевом синдроме у больных с онкологической патологией. *Медицина*. 2003; 43 (4): 13–14.
11. Савва Н.Н. Использование наркотических анальгетиков в паллиативной медицине. Учебно-методическое пособие. *Минск: БелМАПО*. 2004. 18 с.
12. Савва Н.Н., Горчакова А.Г., Спивак Л.В. Использование ненаркотических и наркотических анальгетиков при хроническом болевом синдроме у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкологический журнал*. 2008; 2 (3): 92–104.

13. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. *World Health Organization*. 1998. 86 p.
14. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *World Health Organization*. 2012. ISBN 978 92 4 1548120.
15. APPM Mater Formulary 2012. Association of Pediatric Palliative Medicine, the United Kingdom. 2012. 78 p.
16. URL: http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/07/ICPCN_Position_paper_on_Pain_in_children.pdf
17. 4th WHO model list of essential medicines in children. 2013. 35 p. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf
18. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Ed. A. Goldman, R. Hain, S. Liben. *Oxford*. 2006. 661 p.
19. Oxford textbook of palliative medicine. Ed. G. Hanks, N. Cherny, N. Christakis, M. Fallon, S. Kaasa, R. Portenoy. *Oxford*. 2011. 1666 p.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савва Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением паллиативной помощи на дому Московского центра паллиативной помощи детям Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель директора Благотворительного фонда развития паллиативной помощи детям «Детский паллиатив»

Адрес: 117534, Москва, ул. Чертановская, д. 56А, **тел.:** +7 (495) 387-13-95, **e-mail:** nsavva@mail.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Информационное письмо по детскому обезболиванию (№25-4/10/2-8738 от 20 ноября 2014 г.)

Министерство здравоохранения Российской Федерации в рамках исполнения протокола видеоселекторного совещания по вопросу совершенствования доступности оказания обезболивающей терапии, проведенного 7 октября 2014 г, с субъектами Российской Федерации, сообщает следующее.

Болевой синдром представляет собой самую распространенную проблему у «паллиативных» пациентов (в том числе детей) в терминальной стадии, принося страдания более чем в 60% случаев и ухудшая качество жизни как больного, так и членов его семьи.

При этом более 90% детей могут быть успешно обезболены при условии наличия квалифицированного медицинского персонала и современных лекарственных препаратов. Знания в области патофизиологии и клинических проявлений различных видов боли определяют правильное назначение лечения пациента и эффективность такого лечения.

В настоящее время у ряда медицинских работников существует недопонимание особенностей болевого синдрома у детей, его оценки и купирования. Зачастую медицинские работники не ориентируются в номенклатуре обезболивающих лекарственных препаратов и не знают, какие лекарственные формы и дозировки наркотических анальгетиков следует назначать в той или иной ситуации, особенно пациентам детского и подросткового возраста.

Для правильного подбора обезболивающей терапии в рамках оказания пациентам медицинской помощи необходимо иметь профессиональные кадры, владеющие необходимыми знаниями в области науки о боли, о принципах и средствах ее лечения, правилах подбора наркотических лекарственных препаратов при различных видах боли, возможности их использования самими пациентами или родственниками, особенностях оказания обезболивания инкурабельным онкобольным.

Поэтому руководители медицинских организаций должны предоставить условия для получения их работниками, осуществляющими назначение, выписывание и использование наркотических анальгетиков, вышеуказанных знаний в рамках повышения квалификации и профессиональной переподготовки медицинских специалистов.

Для этого Минздравом России разработан и направлен в образовательные организации в качестве рекомендации для включения в программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки медицинских специалистов учебный модуль по теме «Терапия острой и хронической боли».

Данный учебный модуль содержит отдельный раздел, посвященный особенностям физиологии боли у детей, оценки болевого синдрома, методам лечения боли, в том числе с использованием лекарственных препаратов, смены наркотических анальгетиков.

Благотворительным фондом развития паллиативной помощи «Детский паллиатив» при участии Минздрава России подготовлены Методические рекомендации «Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативно-правовое регулирование в паллиативной помощи» (далее — методические рекомендации).

Методические рекомендации разработаны с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (далее — ВОЗ), Ассоциации детской паллиативной медицины и предназначены для врачей разных специальностей (педиатров, общей практики, онкологов, гематологов, терапевтов, неврологов, паллиативной медицинской помощи и др.), осуществляющих лечение персистирующего болевого синдрома у детей и подростков, а также для помощи преподавателям образовательных организаций.

Российской медицинской академией последипломного образования утверждено и рекомендовано к изданию учебное пособие «Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативно-правовое регулирование при оказании паллиативной помощи», также разработанное Благотворительным фондом развития паллиативной помощи «Детский паллиатив».

Следует отметить некоторые основные требования и особенности обезболивания пациентов детского и подросткового возраста при болях умеренной и сильной интенсивности, отмеченные в методических рекомендациях и учебном пособии.

При ноцицептивной (поверхностной соматической, глубокой соматической, висцеральной) боли используют ненаркотические и наркотические анальгетики, при нейропатической боли к анальгетикам добавляют адъюванты.

Не назначаются в паллиативной медицине для ведения персистирующего болевого синдрома препараты промедола, буторфанола.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., «детская» лестница обезболивания состоит из 2 ступеней:

ступень 1 (слабая боль): ненаркотические анальгетики ± адъювант;

ступень 2 (умеренная и сильная боль): сильные наркотические анальгетики + ненаркотические анальгетики ± адъювант.

Главные принципы использования анальгетиков в детской паллиативной помощи — «по часам», «оптимальный способ введения» и «по восходящей»:

1) принцип «по часам» предполагает, что анальгетики принимаются регулярно с учетом времени действия препарата до возникновения боли, а не по необходимости;

2) принцип «оптимальный способ введения» предполагает, что сильные наркотические анальгетики вводятся наиболее эффективным и наименее болезненным способом: через рот или в виде трансдермальных терапевтических систем; из парентеральных путей — подкожный или внутривенный. Внутримышечный способ не используется;

3) принцип «по восходящей» предполагает, что лечение начинается с ненаркотических анальгетиков 1-й ступени, и если они не эффективны, то переходят либо добавляют сильные наркотические анальгетики 2-й ступени.

Наркотические анальгетики должны «титроваться» на индивидуальной основе, начиная с рекомендуемой стартовой дозы. Доза подбирается пошагово, пока не будет достигнуто обезболивание. Максимальные суточные дозы существуют у кодеина и трамадола. Максимальной дозы сильных наркотических анальгетиков нет. Оптимальная доза согласовывается с пациентом, чтобы достичь максимально возможного обезболивания с минимальными побочными эффектами.

Наркотические анальгетики безопасны, эффективны, и не приводят к наркомании, если они применяются строго по назначению для снятия болевого синдрома в соответствии с принципами паллиативной медицины и современными рекомендациями ВОЗ по их использованию у детей.

Ознакомиться с полным текстом методических рекомендаций можно на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки www.femb.ru и на сайте Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив»: www.rcpcf.ru, раздел «Ресурсы», телефон +7 (499) 799-80-73, электронная почта info@rcpcf.ru, контактное лицо Савва Наталья Николаевна (телефон +8-965-374-24-43, электронная почта nsavva@mail.ru).

Министерство здравоохранения Российской Федерации предлагает довести данную информацию до сведения всех руководителей территориальных органов управления здравоохранением и медицинских организаций, осуществляющих оказание обезболивающей терапии детям и подросткам.

И.Н. Каграманян

В.В. Шестакова^{1, 2}, И.А. Турабов¹, А.Л. Карманов²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

² Республиканская детская больница, Сыктывкар, Российская Федерация

Заболееваемость острыми лейкозами детей в Республике Коми

Обоснование. Острые лейкозы (ОЛ) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в детском возрасте. Изучение эпидемиологических аспектов этих опухолей является весьма актуальной темой, поскольку полученные результаты позволяют в дальнейшем разрабатывать адекватную программу помощи детям с онкологическими заболеваниями на каждой конкретной территории.

Цель. Изучить заболеваемость ОЛ в 1994–2013 гг. у детей Республики Коми (РК) и определить тренды этого показателя. **Материалы и методы.** В исследование включали детей в возрасте 0–15 лет, проживающих на территории РК и заболевших ОЛ в период с 01.01.1994 по 31.12.2013. При изучении заболеваемости учитывались нозологические формы ОЛ (МКБ-10): острая лимфобластная лейкемия (С91.0; С91.9), острая нелимфобластная лейкемия (С92; С95). Для получения сведений о случаях заболеваний анализировали медицинскую документацию (истории болезни, извещения о больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного заболевания). **Результаты.** Применено ретроспективное исследование, выявлено 136 случаев ОЛ у детей: ОЛЛ — 113, ОНЛЛ — 23. Среднегодовая заболеваемость ОЛ, ОЛЛ, ОНЛЛ — соответственно, $3,42 \pm 0,29$; $2,85 \pm 0,26$ и $0,57 \pm 0,1$ на 100 000 детского населения. Возраст детей, заболевших ОЛ, — от 0,1 до 14,8 года, средний возраст — $5,6 \pm 0,32$ года. Мальчиков — 83 (61,0%), девочек — 53 (39,0%). Среднегодовая заболеваемость ОЛ по Сыктывкару — $3,14 \pm 0,53$. **Заключение.** Полученные за 20-летний период наблюдения данные показали, что заболеваемость ОЛ детей, проживающих на территории РК, является средней и сопоставимой с показателями большинства регионов Российской Федерации. В сравнении с предыдущим периодом отмечен рост заболеваемости, несмотря на снижение этого показателя за исследованный период. Выявлена тенденция к росту его среди детей городской популяции.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, заболеваемость, распространенность, Республика Коми.

(Для цитирования: Шестакова В.В., Турабов И.А., Карманов А.Л. Заболеваемость острыми лейкозами детей в Республике Коми. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 48 – 53).

V.V. Shestakova^{1, 2}, I.A. Turabov¹, A.L. Karmanov²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

² Republican Children's Hospital, Syktyvkar, Russian Federation

The Incidence of Acute Leukemia in Children in the Komi Republic

Substantiation. Acute leukemia (AL) occupy leading positions in the structure of malignant tumors in children. The study of the epidemiological aspects of these tumors is greatly topical theme, because the obtained results allow develop an adequate program of help to children with cancer in a definite territory in the future. **Objective.** Is to examine the incidence of AL within 1994–2013 in children of the Komi Republic (KR) and determine trends of this indicator. **Materials and methods.** The study included children who were ill AL aged 0–15 years, living in Komi Republic during 01.01.1994 to 31.12.13. In the study of morbidity were considered nosological forms AL: ALL (C91.0; C91.9), ANLL (C92; C95). For information about the cases, analyzed medical records (medical history, as well as the «announcements of patients with for the first time in the life of a diagnosis of cancer or other malignant disease»). **Results.** Applied a retrospective study, which allowed viewit cases development of ALL children aged 0 to 15 years, ALL 113 cases, ANLL 23 (83.0 and 17.0%) from 1994 to 2013. The average annual incidence OL 3.42 ± 0.29 , ALL — 2.85 ± 0.26 , and ANLL — 0.57 ± 0.1 per 100,000 child population. The age of affected children OL ranged from 0.1 to 14.8 years, with an average age of 5.6 ± 0.32 years. Boys 83 ill people, and girls — 53 (61.0 and 39.0%). The average annual incidence OL on, Syktyvkar 3.14 ± 0.53 . **Conclusion.** The obtained data showed that the incidence of ALL children residing on the territory of the Komi Republic, for the 20-year period is average and comparable with the data of the majority of Russian regions. In comparison with the previous period increased morbidity, despite the decline over the studied period. There is a tendency to increase among children of urban populations.

Key words: children, acute leukemia, incidence, prevalence, Komi Republic.

(For citation: Shestakova V.V., Turabov I.A., Karmanov A.L. The Incidence of Acute Leukemia in Children in the Komi Republic. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 48 – 53).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема онкологической заболеваемости у детей в России, несмотря на относительную редкость, вызывает серьезные опасения у педиатров. Успехи детской онкологии в последние годы очевидны, тем не менее среди различных причин смерти на долю злокачественных патологий, в структуре которых преобладают гемобласты, приходится почти 4% [1]. Острые лейкозы — группа онкологических заболеваний — составляют более 35% среди всех неоплазий у детей [1, 2], именно поэтому изучение эпидемиологии острых лейкозов (ОЛ) в педиатрической популяции является весьма актуальным. Повышенный интерес к вопросу обусловлен еще и тем, что современное протокольное лечение онкогематологических заболеваний у детей относится к дорогостоящим видам оказания специализированной помощи, и знание эпидемиологической ситуации позволит прогнозировать предстоящие финансовые затраты [3].

Заболеваемость ОЛ у детей до 15 лет составляет $4,1 \pm 0,4$ случая на 100 000 детского населения с преобладанием в структуре заболеваемости лиц мужского пола [4].

ОЛЛ — самое распространенное злокачественное заболевание у детей, доля которого в структуре онкопедиатрической патологии составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик — увеличение заболеваемости ОЛЛ в возрасте от 2 до 5 лет с постепенным уменьшением числа заболевших в возрасте 7 лет и старше. Менее заметный рост числа заболевших приходится на возраст 10–13 лет [1, 5, 6].

На долю острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) приходится 15–20% всех детских гемобластозов. У детей пик заболеваемости ОМЛ приходится на первый год жизни [7, 8]. В 1980–1990 гг. среднегодовая заболеваемость детей ОЛ в Республике Коми составляла 2,88 на 100 000 детского населения: из них острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ) — 2,02, острой нелимфобластной лейкемией (ОНЛЛ) — 0,85 [9].

Цель настоящего исследования: изучить заболеваемость ОЛ детей Республики Коми в 1994–2013 гг. и определить тренды этого показателя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости ОЛ у детей в возрасте от 0 до 15 лет, проживающих на территории Республики Коми, за 20-летний период (с 01.01.1994 по 31.12.2013).

Территория Республики Коми составляет 416,8 тыс. км² (2,4% всей площади Российской Федерации). Среднегодовая численность детского населения в возрасте 0–15 лет за изучаемый период составила $198\,233 \pm 10\,176$ человек (информация о численности населения предостав-

лена Федеральной службой государственной статистики по Республике Коми).

При изучении заболеваемости учитывали следующие нозологические формы ОЛ, соответствующие кодам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10): острый лимфобластный лейкоз (С91.0; С91.9), острые нелимфобластные лейкозы (С92; С95). Для получения сведений о случаях заболеваний анализировали медицинскую документацию: истории болезни, взятые из архива ГУ РДБ, а также извещения о больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного заболевания (табл. 1).

Расчет показателя заболеваемости проводили на 100 000 детского населения соответствующего возраста. Все показатели представлены как средние величины \pm ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Для оценки динамики заболеваемости исследовали линейные тренды.

За исследуемый период в диагностике острых лейкозов у детей Республики Коми произошли значительные изменения. Так, если в 90-х гг.

Таблица 1. Количество детей, заболевших ОЛ, и численность детского населения в Республике Коми в 1994–2013 гг.

Год	Число выявленных случаев			Численность детского населения
	ОЛ	ОЛЛ	ОНЛЛ	
1994	9	8	1	297 865
1995	4	4	0	284 311
1996	9	6	3	271 748
1997	11	10	1	260 567
1998	8	7	1	246 192
1999	3	3	0	232 330
2000	5	4	1	217 322
2001	12	10	2	204 687
2002	5	5	0	192 440
2003	9	8	1	181 571
2004	5	5	0	170 861
2005	6	4	2	165 229
2006	4	4	0	160 319
2007	10	8	2	156 574
2008	5	2	3	154 851
2009	6	4	2	155 034
2010	4	3	1	155 754
2011	10	8	2	150 584
2012	6	6	0	151 989
2013	5	4	1	154 439
Итого	136	113	23	3 964 667

Примечание. ОЛ — острый лейкоз, ОЛЛ — острая лимфобластная лейкемия, ОНЛЛ — острая нелимфобластная лейкемия.

Таблица 2. Первичная заболеваемость острым лейкозом детей Республики Коми в 1994–2013 гг. (на 100 000 детского населения)

Год	Первичная заболеваемость		
	ОЛ	ОЛЛ	ОНЛЛ
1994	4,5	4,03	0,5
1995	2,07	2,07	0
1996	4,5	3,02	1,5
1997	5,54	5,04	0,5
1998	4,03	3,53	0,5
1999	1,5	1,5	0
2000	2,5	2,07	0,5
2001	6,05	5,04	1
2002	2,5	2,5	0
2003	4,5	4,03	0,5
2004	2,5	2,5	0
2005	3,02	2,07	1
2006	2,07	2,07	0
2007	5,04	4,03	1
2008	2,5	1	1,5
2009	3,02	2,07	1
2010	2,07	1,5	0,5
2011	5,04	4,03	1
2012	3,02	3,02	0
2013	2,5	2,07	0,5
Средне-годовой показатель	3,42 ± 0,29	2,85 ± 0,26	0,57 ± 0,1

Примечание. ОЛ — острый лейкоз, ОЛЛ — острая лимфобластная лейкемия, ОНЛЛ — острая нелимфобластная лейкемия.

верификация диагноза основывалась только на результатах цитохимического исследования, то начиная с 2005 г. стали использоваться иммунологические и цитогенетические методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования выявлено 136 случаев острого лейкоза у детей: у 83 мальчиков (61%) и 53 девочек (39%); из них у 113 (83%) — острый лимфобластный лейкоз, у 23 (17%) — острый нелимфобластный лейкоз. Возраст заболевших ОЛ детей колебался от 0,1 до 14,8 года (медиана возраста 4,7 года; средний возраст $5,6 \pm 0,32$).

Среднегодовая заболеваемость ОЛ соответствовала $3,42 \pm 0,29$; заболеваемость ОЛЛ — $2,85 \pm 0,26$, ОНЛЛ — $0,57 \pm 0,1$ (табл. 2).

Самый высокий показатель заболеваемости ОЛ (6,05) зарегистрирован в 2001 г., низкий (1,5) — в 1999.

Среднегодовой показатель заболеваемости ОЛЛ у детей составил $2,85 \pm 0,26$; максимальная заболеваемость была зарегистрирована в 2001 г. (5,04), а наименьшая — в 2008 (1,0). Среднегодовой показатель заболеваемости ОНЛЛ детей составил $0,57 \pm 0,1$. Максимальная заболеваемость была зарегистрирована в 2008 г. — 1,5, при этом в 1995, 1999, 2002, 2004, 2006, 2012 гг. случаев ОНЛЛ у детей, проживающих в Республике Коми, зафиксировано не было (рис. 1).

В результате выявлено, что линейные тренды заболеваемости ОЛ и ОЛЛ имеют тенденцию к снижению, а ОНЛЛ — к незначительному росту.

При анализе данных установлено, что заболеваемость ОЛ у детей, проживающих в городах Республики Коми, несколько ниже, чем в сельских районах (рис. 2).

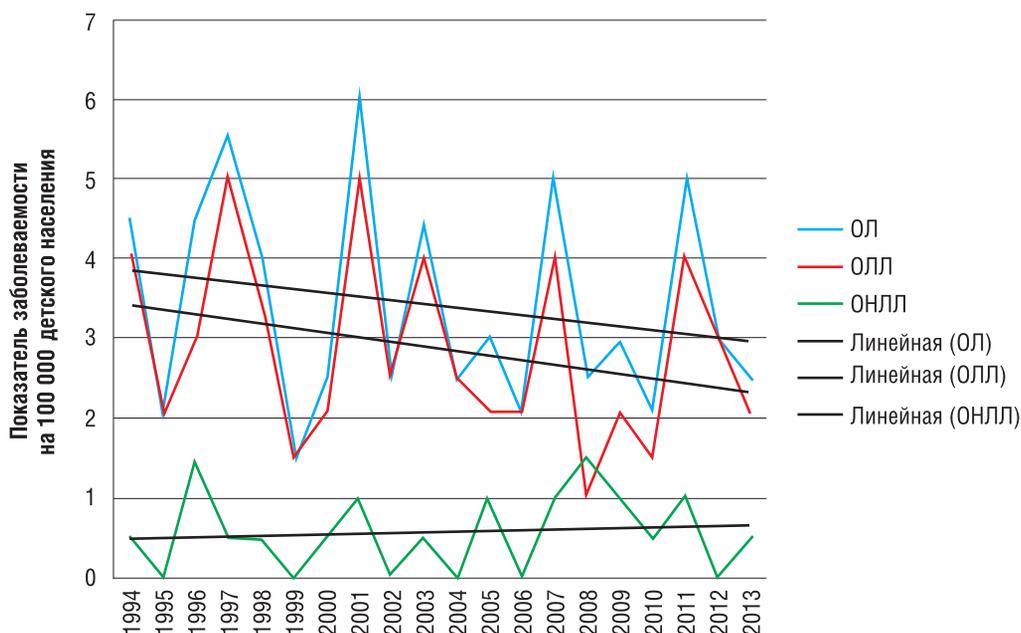


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости детей ОЛ, ОЛЛ, ОНЛЛ (1994–2013 гг.)

Примечание. ОЛ — острый лейкоз, ОЛЛ — острая лимфобластная лейкемия, ОНЛЛ — острая нелимфобластная лейкемия.

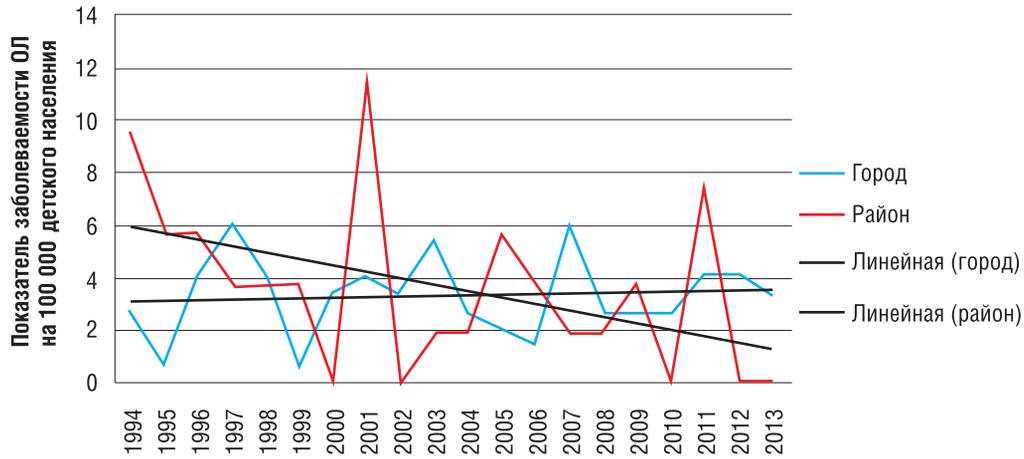


Рис. 2. Динамика показателя заболеваемости детей ОЛ в зависимости от территории проживания (1994–2013 гг.)

Максимальный показатель заболеваемости детей, проживающих в городах, регистрировался в 1997 и 2007 гг. и составлял 6,1 на 100 000 детского населения, а минимальный — 0,68 — в 1995 и 1999 гг. У детей, проживающих в сельской местности, максимальная заболеваемость зафиксирована в 2001 г. на уровне 11,5. В 2000, 2002, 2010, 2012, 2013 гг. не зафиксировано случаев заболевания детей ОЛ. Линейные тренды заболеваемости детей ОЛЛ в городах имеют тенденцию к незначительному росту, а в сельской местности — к резкому снижению.

Анализ заболеваемости детей острыми лейкозами в Сыктывкаре показал, что средние показатели заболеваемости сопоставимы со всей остальной территорией наблюдения. Среднегодовая заболеваемость ОЛ по Сыктывкару составила $3,14 \pm 0,53$, при этом максимальный показатель заболеваемости (6,7) зарегистрирован в 1996, 1997, 2007 и 2012 гг. Между тем в 1995, 1999, 2000, 2005 и 2008 гг. случаев заболеваний ОЛ не зафиксировано.

Линейный тренд заболеваемости ОЛ в Сыктывкаре имеет тенденцию к росту, так же как и во всех городах Республики Коми (рис. 3).

За 20-летний период зарегистрировано 8 детей с лейкозом неуточненного клеточного типа, что составило 6% от общего числа заболевших. Все случаи были зафиксированы в 1994–2004 гг. (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что среднегодовая первичная заболеваемость детей ОЛ за исследуемый период составила $3,42 \pm 0,29$ на 100 000 детского населения, что существенно меньше среднероссийского показателя (более 4,0). Это обусловлено, в первую очередь, уровнем заболеваемости ОЛЛ, который на 25% ниже этого показателя по РФ [1]. Значительные размахи этого показателя в различные годы (от 1,5 до 6,05) могут быть объяснены тем, что в 1998–2010 гг. дети с данной патологией наблюдались и лечились в общесоматическом отделении кардиоцентра Республики Коми, что могло послужить причиной сбоя в своевременной регистрации случаев острых лейкозов. Этому могло способствовать и отсутствие системы амбуланса и, как следствие, длительная госпитализация без оформления учетной документации.

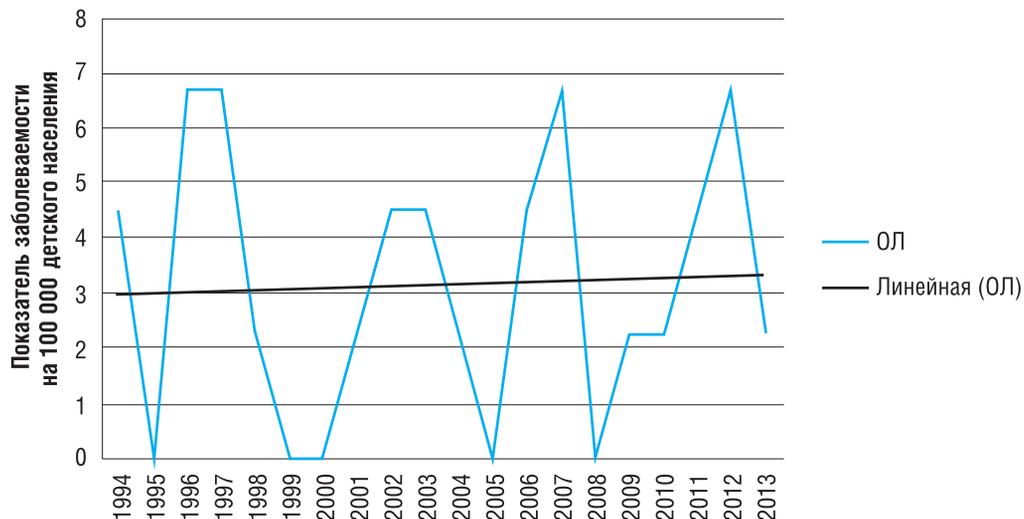


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости острым лейкозом (ОЛ) у детей, проживающих в Сыктывкаре (1994–2013 гг.)



Рис. 4. Лейкоз неуточненного клеточного типа

Структура ОЛ соответствовала имеющимся литературным данным: на долю ОЛЛ приходилось 75–80%, на долю ОНЛЛ — 25–20% [6].

Линейные тренды заболеваемости ОЛ и ОЛЛ имели тенденцию к снижению, а ОНЛЛ — к незначительному росту. Следует отметить, что при сравнении с более ранним исследованием заболеваемости детей ОЛ в Республике Коми нами выявлено, что этот показатель за исследуемый период был значительно выше [9].

При анализе данных установлено, что заболеваемость ОЛ у детей, проживающих в городах Республики Коми, несколько ниже, чем в сельских районах. Линейные тренды заболеваемости детей ОЛЛ в городах имели тенденцию к незначительному росту, а в сельской местности — к резкому снижению. На наш взгляд, это связано со снижением детского населения, проживающего в сельских районах (если в 1994 г. в сельских районах проживало 77 300 детей, то в 2013 — 36 776).

Средние показатели заболеваемости ОЛ в Сыктывкаре сопоставимы со всей остальной территорией наблюдения. Линейный тренд заболеваемости ОЛ в Сыктывкаре имеет тенденцию к росту, так же как и во всех городах республики. Возможно, это связано с более высоким социально-экономическим статусом городских жителей [10, 11].

Современная диагностика лейкозов у детей основана на комплексной оценке, включающей помимо клинических, морфологических, цитохимических данных иммунологические, цитогенетические и молекулярно-генетические параметры бластных клеток [5]. С 2005 г. в Республике Коми для диагностики острых лейкозов у детей стали использоваться иммунологические и цитогенетические методы исследования. В результате с 2005 г. случаев лейкоза неуточненного клеточного типа выявлено не было, что свидетельствует об улучшении верификации ОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ОЛ детей в 1994–2013 гг., проживающих на территории Республики Коми, ниже аналогичного среднероссийского показателя. В сравнении с предыдущим периодом отмечен рост заболеваемости, несмотря на тенденцию к снижению этого показателя за исследованный период. Выявлена тенденция к росту его и среди детей городской популяции, что диктует необходимость продолжения исследования. Можно также говорить об улучшении верификации ОЛ: об этом свидетельствует отсутствие с 2005 г. случаев острого лейкоза неуточненного клеточного типа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2012 г. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Москва. 2014. 226 с.
2. Исаева Е.А., Жаринов В.С., Наседкина Т.В., Митяева О.Н., Рогачева Е.Р., Лаврухин Д.Б., Карачунский А.И., Заседателев А.С., Румянцев А.Г. Хромосомные aberrации при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Детская онкология*. 2004; 3: 12–18.
3. Жуковская Е.В., Спичак И.И., Сабирова А.В. Оценка клинико-экономической эффективности результатов лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу BFMALL-90 (M) в детском онкогематологическом центре Челябинской
4. Ткаченко И.В., Тесленко Б.В., Румянцев А.Г. Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии длительной ремиссии. *Онкогематология*. 2009; 2: 42–48.
5. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 2006; 1: 50–63.
6. Борисевич Н.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве. *Гематология и трансфузиология*. 2004; 6: 10–13.
7. Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В.,

- Хачатрян Л.А., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Юцкевич Р.И. и соавт. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология*. 2011; 1: 11–19.
8. Попов А.М., Цаур Г.А., Вержбицкая Т.Ю. с соавт. Иммунофенотипическая характеристика острого миелоидного лейкоза у детей первого года жизни. *Онкогематология*. 2013; 1: 33–39.
9. Турабов И.А., Кудрявцев В.А., Кустышев И.Г., Денщиков Б.В. Онкологическая заболеваемость детей европейского Севера России (распространенность, структура). *Экология человека*. 1999; 2: 61–64.
10. Shu X.O. Epidemiology of child hood leukemia. *Curr Opin Hematol*. 1997; 4 (4): 227–32.
11. Spector L.G., Ross J.A., Robinson L.L. Epidemiology and Etiologi. In: Childhood leukemias, C.-H. Pui (ed.), 2 nd. *Cambridge University Press*. 2006.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шестакова Виолетта Витальевна, клинический ординатор по специальности «детская онкология» кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 167000, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6, **e-mail:** vitaminka_85@list.ru

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Северного государственного медицинского университета, главный детский онколог Архангельской области

Адрес: 163001, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **e-mail:** turaivan@yandex.ru.

Карманов Андрей Леонидович, врач детский онколог высшей категории, заместитель главного врача по хирургии ГУ Республиканская детская больница г. Сыктывкара

Адрес: 167981, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Ленина, д. 73, **e-mail:** karmanoval@yandex.ru

В.П. Белова¹, И.В. Глеков^{1,2}, В.А. Григоренко¹, М.В. Левченко³, Н.А. Сусулева^{1,2}, А.В. Яркина¹

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

² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Конформная лучевая терапия в детской онкологии

Лучевая терапия играет важную роль в лечении многих опухолей у детей, таких как опухоли головного мозга, костные и мягкотканые саркомы и др. Объединив достижения в визуализации опухоли с технологией планирования и подведения лучевой терапии, опухоли у детей можно лечить с помощью конформной лучевой терапии. Доза облучения этого современного метода ориентирована на опухоль, что и позволяет минимизировать ее в нормальных структурах. Ограничение дозы облучения в нормальных тканях при помощи конформной лучевой терапии дает возможность уменьшения поздних побочных эффектов облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, конформное облучение, педиатрическая онкология.

(Для цитирования: Белова В.П., Глеков И.В., Григоренко В.А., Левченко М.В., Сусулева Н.А., Яркина А.В. Конформная лучевая терапия в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 54 – 60).

ВВЕДЕНИЕ

Конформная (лат. *conformis* — подобный, сообразный) лучевая терапия (КЛТ) — техника дистанционной лучевой терапии высокой точности, основанная на определении трехмерного объема опухоли и анатомии критических органов. Под конформным (3D-конформное облучение, или 3D-CRT) понимают такое облучение, когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме (конфигурации) опухоли. С одной стороны, облучение выполняется прецизионно (точно), когда в облучаемый объем попадают все части опухоли, которая может иметь неправильную форму, а с другой — селективно, когда ограничено (минимизировано) облучение окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов. Благодаря сочетанию прецизионности и селективности при КЛТ развивается меньшее число лучевых повре-

ждений со стороны окружающих здоровых тканей за счет уменьшения на них лучевой нагрузки, чем при сравнимых дозах, но неконформного (конвенционального) 2D-облучения.

К конформной лучевой терапии относятся 3D-CRT; лучевая терапия, модулируемая по интенсивности (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT); лучевая терапия, корректируемая по изображениям (Image Guided Radiation Therapy, IGRT); стереотаксическое облучение, включая лечение на установке CyberKnife; томотерапия; облучение протонами.

Для правильного проведения КЛТ необходимо наличие соответствующего лечебного оборудования, корректного изображения первичной опухоли и окружающих ее структур, полученного с помощью рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии, жесткая

V.P. Belova¹, I.V. Glekov^{1,2}, V.A. Grigorenko¹, M.V. Levchenko³, N.A. Susuleva^{1,2}, A.V. Yarkina¹

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Moscow's regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

Conformal Radiation Therapy in Children Oncology

Radiation therapy plays an important role in the management of many childhood tumors, such as brain tumors, bone and soft tissue sarcoma and other. By combining advances in tumor imaging with technology to plan and deliver radiation therapy, pediatric tumors can be treated with conformal radiation therapy. The radiation dose of conformal radiation therapy is targeted to the tumor, which can minimize the dose to normal structures. By limiting the radiation dose to normal tissues, conformal radiation therapy offers the possibility of limiting the late side effects of irradiation.

Key words: radiation therapy, conformal irradiation, pediatric oncology.

(For citation: Belova V.P., Glekov I.V., Grigorenko V.A., Levchenko M.V., Susuleva N.A., Yarkina A.V. Conformal Radiation Therapy in Children Oncology. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 54 – 60).

иммобилизация больного на симуляционном и лечебном столе и учет возможного физиологического движения опухоли и других окружающих ее органов.

**Развитие технологии:
от конвенциональной лучевой терапии
до конформного облучения**

Оборудование для проведения конформной лучевой терапии включает в себя:

- рентгеновский компьютерный симулятор и рентгеновский компьютерный и/или магнитно-резонансный томограф (РКТ, МРТ) [для визуализации мишени, определения ее параметров и соотношения с другими органами и тканями, изготовления трехмерного (объемного) изображения, выбора плана лучевого лечения, проверки правильности укладки больного];
- самостоятельный ускоритель электронов, генерирующий пучок тормозного (фотонного) излучения с энергией от 6 до 20 МэВ, либо ускоритель, комбинированный с РКТ (при томотерапии), либо ускоритель протонов (при протонном облучении);
- многолепестковый и/или микролепестковый коллиматор (для формирования необходимой конфигурации полей облучения).

Для контроля и коррекции воспроизводимости выбранного плана лечения применяются компьютерный томограф с коническим пучком, интегрированный в линейный ускоритель (Con Beam CT, США); устройство для получения портальных изображений (portal image); лазерная и световая центрация; аппаратура для активного контроля за дыханием (real-time position management, или RPM respiratory gating); система задержки дыхания (active breathing coordinator) и др., а также фиксирующие приспособления: термопластические маски, приспособления для фиксации больного в положении на животе и компрессии брюшной полости, вакуумные матрацы и пр.

При конвенциональной лучевой терапии используются простые методики облучения больных (прямоугольные поля облучения с применением стандартных блоков, болюсов, клиньев и пр.). При топометрической подготовке выбор границ лечебного поля и центра осуществляется на основе проекции на кожу больного, а само планирование облучения чаще выполняется на основе одного (центрального — на уровне середины мишени) или реже — нескольких поперечных срезов, изготовленных на основе поперечных компьютерных томограмм. Выбранный план облучения проверяется на симуляторе и реализуется на дистанционных лечебных установках — линейном ускорителе электронов, что предпочтительнее у детей, или гамма-терапевтическом аппарате. На них же выполняется формирование радиационного поля, а лечебное поле формируется при помощи

стандартных специальных (реже индивидуальных) свинцовых блоков, которыми защищают (экранируют) нормальные органы и ткани.

Развитие и совершенствование диагностического и лечебного оборудования, самих технологических подходов к лечению различных локализаций опухолей позволило улучшить качество подготовки к облучению и проведения процедур.

В отличие от конвенционального (2D-XRT) облучения конформная лучевая терапия требует обязательного трехмерного планирования выбранного объема лечения, выполненного на основе пакета компьютерных или магнитно-резонансных томограмм, сделанных с шагом 2–5 мм. Улучшенные планы 3D можно охарактеризовать лучшими показателями равномерности облучения опухоли и/или снижением лучевых нагрузок на жизненно важные органы и ткани.

Многолепестковый коллиматор, в свою очередь, позволяет не только перемещать формирующие радиационное поле лепестки с помощью компьютера и создавать поля сложной конфигурации, соответствующие форме опухоли, но и изменять эти поля при смене направлений облучения, а также модулировать интенсивность пучка (IMRT).

Изменились и требования, предъявляемые к определению необходимых доз и объемов облучения. Так, в 1993 г. в отчете Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units & Measurements, Report 50; ICRU 50) обновлены рекомендации для определения значений доза/объем и предложено определение объема мишени [1].

Объем мишени разделили на три различных объема:

- видимый, или общий объем опухоли (gross tumor volume, GTV);
- клинический объем мишени (clinical target volume, CTV): объем GTV + микроскопическое распространение опухоли;
- планируемый объем мишени (planning target volume, PTV): CTV + дополнительный объем для учета геометрических погрешностей при расчетах, укладке и других факторов.

GTV и CTV — клиничко-анатомические понятия, которые определяются перед выбором метода и техники лечения. PTV — статическое значение, которое используется для планирования лечения (задание специфических полей, которые добавляются вокруг CTV для контроля смещения или движения органов, опухоли и пациента, неточности в настройках пучка излучения и/или фиксации пациента и любых других факторов неопределенности) и спецификаций дозы. Размер и конфигурация PTV напрямую зависят от объема GTV/CTV и эффектов, обусловленных движениями органов и опухоли, технических нюансов лечения (например, фиксации больного).

ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

После принятия решения о необходимости использования у больного лучевой терапии анализируются РКТ и/или МРТ, на которых отражена максимальная распространенность опухолевого процесса — основополагающие данные для планируемого процесса лечения. С помощью РКТ и/или МРТ уточняется и состояние (динамика в процессе предшествующего лечения, если оно выполнялось) опухоли на момент проведения облучения. Возможность трехмерного моделирования позволяет достаточно точно определить объемы и взаиморасположение опухоли и окружающих нормальных органов и тканей, включая органы риска.

Во время предлучевой подготовки положение и размеры опухоли и окружающих органов и тканей определяют на рентгеновских симуляторах и РКТ, реже на МРТ. Лучшая фиксация и воспроизведение положения тела при последующем лечении у некоторой части пациентов, с учетом их возраста или в связи с беспокойным поведением, достигается медикаментозным сном. С помощью световой и лазерной центрации на теле больного отмечаются опорные метки, по которым впоследствии выполняется укладка для проведения сеансов облучения. Важна воспроизводимость одинакового положения больного во время всех процедур подготовки и лечения, чему способствуют различные фиксирующие приспособления. Изображения, полученные при сканировании области облучения, пересылаются в систему планирования, где на основании заданий облучения (объемы, цели, разовые и суммарные дозы, режимы фракционирования, органы риска и пр.) определяются его параметры (вид и энергия излучения, размеры, направления, количество пучков и др.) и рассчитываются дозное распределение, целесообразность использования защитных блоков, коллиматоров и компенсаторов (для экранирования нормальных тканей).

После изготовления программы лечения производится проверка (симуляция) выбранного плана облучения на лечебном аппарате: воспроизводятся условия облучения больного под визуальным контролем облучаемой области с помощью рентгеновских или КТ-симуляторов. Имитация процесса облучения позволяет сравнить выбранный компьютерный план облучения с реальным процессом лечения и при необходимости скорректировать его. После утверждения плана лечения начинается курс лучевой терапии. Учитывая, что облучение проводится чаще всего в течение 2–6 нед, проверку параметров лечения и при необходимости коррекцию проводят неоднократно.

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПРОГРАММУ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

Современные протоколы лечения при большинстве опухолей у детей требуют подведения высо-

ких суммарных очаговых доз (СОД) — порядка 45–55 Гр и более (первичные опухоли головного мозга, костные и мягкотканые саркомы, недифференцированный рак носоглоточного типа, ретинобластома и др.). В то же время известны поздние осложнения лучевого лечения — функциональные и косметические нарушения со стороны нормальных растущих органов и тканей, попадающих в зону воздействия таких высоких СОД. Во избежание острых и поздних реакций и осложнений стандартом является ежедневное (5 дней в нед) облучение разовыми очаговыми дозами 1,5–1,8 Гр (реже 2,0 Гр), и не существует протоколов лечения опухолей у детей с использованием средних (3,0–4,0 Гр) и особенно крупных (5,0 Гр и более) фракций облучения. Успехи лекарственной терапии при отдельных онкологических заболеваниях (нефробластома, нейробластома, лимфома Ходжкина и др.) позволили уменьшить СОД облучения с 40 до 10–26 Гр и тем самым снизить частоту постлучевых осложнений. Однако уменьшение СОД при большинстве опухолей приводит к увеличению местных рецидивов и ухудшению результатов комплексного лечения. Именно при таких опухолях (медуллобластома, эпендимома, глиобластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга и др.) и показано проведение конформной лучевой терапии.

Первичные опухоли головного мозга.

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении многих опухолей головного мозга у детей, так как лишь в 10–15% случаев возможно проведение радикального хирургического вмешательства. Зачастую опухоли центральной нервной системы (ЦНС) не могут быть удалены из-за их расположения в глубинных структурах и/или из-за инфильтративного распространения. Лекарственные препараты эффективны лишь при некоторых опухолях ЦНС (например, при медуллобластоме), поэтому ЛТ у 85–90% детей используется самостоятельно или в сочетании с оперативным вмешательством и/или химиотерапией (ХТ) [2–6].

Отдаленные последствия со стороны ЦНС после традиционного 2D-облучения у детей широко известны: потеря слуха, снижение интеллектуального развития, нарушение роста за счет дефицита гормона роста, вторые злокачественные опухоли и др. Именно поэтому акцент делается на различные подходы конформной лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, томотерапия, протонная терапия) в надежде, что данные методы помогут снизить частоту и степень выраженности побочных эффектов лечения [2, 7, 8], хотя поздние последствия облучения головного мозга зависят и от других факторов — возраста ребенка в момент облучения, разовой и суммарной очаговой дозы, режима фракционирования, сочетания ЛТ с операцией и/или ХТ [3, 4].

У детей в возрасте до трех лет на момент кра-ниального облучения могут впоследствии наблюдаться серьезные когнитивные нарушения, отчасти из-за неполной миелинизации белого



Рис. 2. Дозное распределение при проведении IMRT с 9 полей у больного рабдомиосаркомой

частоте острых реакций и местного излечения, ни по показателям безрецидивной и общей выживаемости. В результате сокращения объемов во время курса облучения в зависимости от ответа на ХТ возможно еще большее уменьшение объема нормальных тканей, попадающих в область высоких доз ЛТ, что может снизить выраженность острой и поздней токсичности лечения [10, 15–18].

Нами проведено конформное облучение 56 детей, больных рабдомиосаркомой различной локализации (чаще всего в области головы и шеи). Во всех случаях наблюдались реакции со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, но не выше I–II степени выраженности и не приводящие к остановке или прекращению лечения.

На рис. 2 представлено дозное распределение при конформном IMRT в СОД 50,4 Гр ребенка с параменингеальной РМС. Фиксация выполнена с помощью индивидуальной термопластической маски.

Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) включают в себя саркому Юинга, ПНЭО, внескелетную и атипичную саркомы Юинга, нейроэпителиому и опухоль Аскина. Все эти опухоли обладают высокой чувствительностью к ХТ и облучению.

При локализованных формах опухоли применяется неоадьювантная ХТ с последующим локальным лечением — хирургическим удалением опухоли и/или лучевой терапией и поддерживающей ХТ. При метастатической (распространенной) форме основную роль в лечении играет ХТ.

Известно, что применение ЛТ в высоких дозах в отдаленные сроки наблюдения может привести к тугоподвижности суставов, укорочению конечностей, рецидиву, вторым опухолям и другим осложнениям, а операции — к серьезным функциональным дефектам. Именно поэтому внимание

в исследованиях направлено на потенциальное преимущество IMRT и 3D-CRT перед конвенциональными методиками, в частности при опухолях костей таза [10, 19, 20].

Конформная лучевая терапия выполнена нами у 38 детей с ОССЮ. Пример дозного распределения с использованием конформного облучения в СОД 50,4 Гр в режиме мультифракционирования (1,2 Гр дважды в день с интервалом 6 ч) у больного с саркомой Юинга левой лонной и седалищной кости представлен на рис. 3. В данном случае предпринималась попытка максимально возможного снижения лучевой нагрузки на тазобедренный сустав, мочевой пузырь и кишечник.

Помимо указанных трех групп, конформное облучение проведено нами у 78 детей при прочих опухолях (ретинобластома, нейро- и нефробластома, лимфома Ходжкина, недифференцированный рак носоглоточного типа и др.). Подобные исследования проводятся и другими авторами [10]. Однако использование согласно протоколам лечения СОД 10,8–30,0 Гр у отдельных больных не позволяет с уверенностью высказаться о возможном выявлении снижения частоты лучевых реакций и осложнений даже при длительных сроках наблюдения, но актуально в отношении частоты местных рецидивов и вторых опухолей.

Современные стереотаксические технологии позволяют максимально сфокусировать дозу облучения в объеме опухоли, существенно снизив нагрузку на окружающие нормальные ткани и органы риска. Нами проведено стереотаксическое облучение троих детей (рецидив первичной опухоли головного мозга — 1, метастазы гепатобластомы в печень — 1, метастаз в селезенку — 1) в СОД 38,0–56,0 Гр без каких-либо осложнений. Вторую группу составили 11 детей с различными первичными и метастатическими опухолями (саркома Юинга — 3, остеосаркома — 2, рабдомиосаркома — 2, другие опухоли — по 1 случаю), получившие облучение на роботизированной радиохирургической системе Кибернож для оценки его эффективности. Планирование лечения и последующий контроль осуществлялся при помощи МРТ. Лечение проводилось в режиме гипофракционирования дозы (фракциями от 3 до 8 Гр, количество

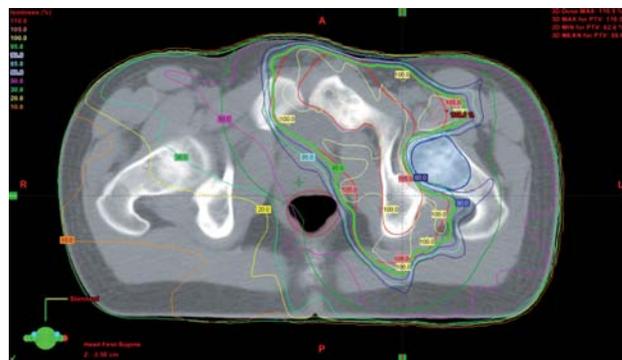


Рис. 3. Дозное распределение при проведении IMRT с 9 полей у больного саркомой Юинга

фракций от 3 до 14). Суммарная очаговая доза при лечении первичных опухолей варьировала от 30 до 42 Гр (49–62 иГр), метастазов — от 24 до 40 Гр (40–65 иГр). Переносимость облучения оказалась удовлетворительной. Общий положительный ответ (полный + частичный эффект) со стороны облучаемых опухолей отмечен у всех 9 оцененных пациентов. Один ребенок умер через 1,5 мес от прогрессирования заболевания вне области облучения, другой выбыл из-под наблюдения через 2,5 мес после облучения без оценки эффекта.

Использование стереотаксического облучения у этих детей показало его высокую местную эффективность. Дальнейшие исследования будут направлены на определение групп детей, для которых данная технология является методом выбора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конформная лучевая терапия — современный тренд детской радиологии. Методики КЛТ хотя и сложны в подготовке и проведении по сравнению

с конвенциональным облучением, они достаточно широко используются при лечении многих злокачественных опухолей, чаще расположенных в области головы и шеи и органов таза.

Изучение повышения показателей выживаемости пациентов с различными опухолями при 3D-CRT в сравнении с 2D-облучением продолжается, при этом уменьшение токсичности лечения при использовании КЛТ уже является общепризнанным.

Некоторую озабоченность вызывают сообщения об увеличении радиационного повреждения нормальной ткани при КЛТ с последующим возрастанием частоты вторых опухолей (с 1 до 2%), однако эти данные требуют качественного анализа, более крупных исследований и длительного срока наблюдений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bratengeier K., Oechsner M., Gainey M., Flentje M. Remarks on reporting and recording consistent with the ICRU Reference Dose. *Rad Oncol.* 2009; 4: 44–56.
2. Глеков И.В., Белова В.П., Григоренко В.А., Яркина А.В., Левченко М.В. Конформная лучевая терапия в детской онкологии. *Онкопедиатрия.* 2014; 3: 43–44.
3. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: *Практическая медицина.* 2012. 684 с.
4. Halperin E.C., Constine L.S., Tarbell N.J., Kun L.E. Pediatric Radiation Oncology. 3rd Ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 1999. 586 p.
5. Kirsch D.G., Tarbell N.J. Conformal radiation therapy for childhood CNS tumors. *Oncologist.* 2004; 9 (4): 442–50.
6. Merchant T.E. Pediatric Brain Tumors: Conformal Radiation Therapy Perspective. In: Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. Eds.: Chin L.S., Regine W.F. *Springer.* 2008. P. 341–9.
7. Loeffler J.S., Kooy H.M., Tarbell N.J. The emergence of conformal radiotherapy: special implications for pediatric neuro-oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44 (2): 237–8.
8. Mesbah L., Matute R., Usyckin S., Marrone I., Puebla F., Mínguez C., García R., García G., Beltrán C., Marsiglia H. Helical tomotherapy in the treatment of pediatric malignancies: a preliminary report of feasibility and acute toxicity. *Rad Oncol.* 2011; 6 (1): 102–9.
9. Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., Friedman H.S., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Mulhern R.K., James H.E., Freeman C.R., Seidel F.G., Kun L.E. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328 (24): 1725–31.
10. Merchant T.E. Clinical controversies: Pediatric tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2013; 23 (2): 97–108.
11. Wolden S.L., Dunkel I.J., Souweidane M.M., Happersett L., Khakoo Y., Schupak K., Lyden D., Leibel S.A. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (16): 3079–83.
12. Haas-Kogan D.A., Missett B.T., Wara W.M., Donaldson S.S., Lamborn K.R., Prados M.D., Fisher P.G., Huhn S.L., Fisch B.M., Berger M.S., Le Q.T. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56 (2): 511–8.
13. Balmaceda C., Heller G., Rosenblum M., Diez B., Villablanca J.G., Kellie S., Maher P., Vlamis V., Walker R.W., Leibel S., Finlay J.L. Chemotherapy without irradiation — a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. *J Clin Oncol.* 1996; 14 (11): 2908–15.
14. Hirth A., Pedersen P.H., Baardsen R., Larsen J.L., Krossnes B.K., Helgestad J. Gamma-knife radiosurgery in pediatric cerebral and skull base tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 40 (2): 99–103.
15. Merks J.H.M., De Salvo G.L., Bergeron C., Bisogno G., De Paoli A., Ferrari A., Rey A., Oberlin O., Stevens M.C., Kelsey A., Michalski J., Hawkins D.S., Anderson J.R. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol.* 2014; 25 (3): 231–6.
16. Ladra M.M., Szymonifka J.D., Mahajan A., Friedmann A.M., Yeap B.Y., Goebel C.P., MacDonald S.M., Grosshans D.R.,

- Rodriguez-Galindo C., Marcus K.J., Tarbell N.J., Yock T.I. Preliminary Results of a Phase II Trial of Proton Radiotherapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (33): 3762–70.
17. Lin C., Donaldson S.S., Meza, J.L., Anderson J.R., Lyden E.R., Brown C.K., Morano K., Laurie F., Arndt C.A., Enke C.A., Breneman J.C. The effect of radiation therapy techniques (IMRT vs 3DCRT) on outcome in patients with intermediate risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803 — A report from Children’s Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82 (5): 1764–70.
18. Rombi B., Vennarini S., Vinante L., Ravanelli D., Amichetti M. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results. *Ital J Pediatr.* 2014; 40 (1): 74–83.
19. Mounessi F.S., Lehrich P., Haverkamp U., Willich N., Bölling T., Eich H.T. Pelvic Ewing sarcomas. Three-dimensional conformal vs intensity-modulated radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2013; 189 (4): 308–14.
20. Patel S., DeLaney T.F. Advanced-Technology Radiation Therapy for Bone Sarcomas. *Cancer Control.* 2008; 15 (1): 21–37.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белова Валентина Петровна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радиологического НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Глеков Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиологическим НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (903) 199-07-58, **e-mail:** igor_glekov@mail.ru

Григоренко Василий Андреевич, врач-радиолог отделения радиологического НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Левченко Мария Владимировна, физик-эксперт радиологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Яркина Анна Васильевна, врач-радиолог отделения радиологического НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24

Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, А.З. Дзампаев,
М.Ю. Рыков, Е.В. Михайлова, Д.Д. Севрюков, В.М. Козлова

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

Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет. Описание клинического случая

В последние годы отмечается рост заболеваемости первично-множественными опухолями. Частота их возникновения варьирует от 1,5 до 35%. Среди основных причин авторы выделяют рост заболеваемости злокачественными опухолями в целом, совершенствование методов диагностики и учета пациентов, улучшение результатов лечения за последние 30 лет. Риск развития больше чем одной опухоли связан с факторами окружающей среды, питания, иммунодефицитными состояниями, а в ряде случаев обусловлен генетически. На основании данных крупных исследований обнаружено, что по сравнению с популяцией риск развития второй опухоли, индуцированной химиолучевой терапией, в 10–20 раз выше у лиц, получивших в детстве лечение по поводу злокачественной опухоли. Проведение лучевой терапии на область шеи при неходжкинских лимфомах, лимфомах Ходжкина и саркомах мягких тканей повышает риск развития второй злокачественной опухоли — рака щитовидной железы. Пациенты, получавшие лечение химиотерапевтическими препаратами из групп антрациклинов, эпидофиллотоксинов, алкилирующих агентов и дактиномицином, имеют повышенный риск развития эпителиальных опухолей кожи, молочных и щитовидной желез. В нашем наблюдении мы столкнулись с пятью метасинхронно-синхронными опухолями у ребенка, излеченного от первой опухоли в дошкольном возрасте. Данное наблюдение подтверждает канцерогенное влияние химиопрепаратов и лучевой терапии на возникновение последующих опухолей, а именно неходжкинской лимфомы через 5 лет, остеосаркомы ключицы через 7 лет, рhabдомиосаркомы на шее и остеосаркомы крестца и лопаток через 13 лет после завершения лечения по поводу первой опухоли. Наше наблюдение отражает мировую тенденцию и остро ставит проблему оптимизации терапии злокачественных опухолей у детей.

Ключевые слова: дети, множественные злокачественные опухоли, вторая опухоль, химиотерапия, лучевая терапия.

(Для цитирования: Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Горовцова О.В., Дзампаев А.З., Рыков М.Ю., Михайлова Е.В., Севрюков Д.Д., Козлова В.М. Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет. Описание клинического случая. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 61 – 68).

T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, T.L. Ushakova, O.V. Gorovtsova, A.Z. Dzampaev,
M.Yu. Rikov, E.V. Mikhailova, D.D. Sevrukov, V.M. Kozlova

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

Multiple Tumors in 16 Years Old Boy. Case Report

In recent years there has been an increased incidence of multiple primary tumors. The frequencies of occurrence of initially-plural tumors vary widely from 1.5 to 35%. Among the main reasons the authors identify: an increased incidence of malignant tumors in general, improved methods of diagnosis, patient records, improve treatment results over the last 30 years. Risk of more than one tumor is associated with environmental factors, nutrition, immunology factors and genetically determined. Risk of a second tumor induced chemotherapy and radiotherapy 10–20 times higher in individuals receiving treatment as a child for a malignant tumor, than in the rest of the population. Patients treated with chemotherapeutic drugs from the group of anthracyclines, alkylating agents, etoposide and dactinomycin have an increased risk of developing epithelial skin tumors, breast cancer, thyroid cancer. In our observation, we are faced with five metachronous-synchronous tumors in the child cured of the first tumor in the 4 years old. The first tumor was rhabdomyosarcoma orbit with metastases in lymphatic nodes in the neck. He was treatment with complete resection of tumor, chemotherapy and radiation therapy. The second tumor is NHL in 9 year old, then osteosarcoma collarbone in 11 years old. Now he was 16 years old. He has rhabdomyosarcoma on the neck and osteosarcoma sacrum and vanes. This observation confirms the carcinogenic impact of chemotherapy and radiation therapy on the occurrence of subsequent tumors and reflects a global trend and raises the problem of optimizing the treatment of malignant tumors in children.

Key words: children, multiple primary tumors, second tumor, chemotherapy, radiation therapy.

(For citation: Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Gorovtsova O.V., Dzampaev A.Z., Rikov M.Yu., Mikhailova E.V., Sevrukov D.D., Kozlova V.M. Multiple Tumors in 16 Years Old Boy. Case Report. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 61 – 68).

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост заболеваемости первично-множественными опухолями. Первично-множественными злокачественными опухолями, или полинеоплазиями, называют развитие двух и более независимых друг от друга новообразований. Основоположником изучения этой патологии считается Т. Бильрот, который в 1869 г. ввел критерии определения заболевания. По мнению Т. Бильрота, опухоли должны располагаться в разных органах, иметь различную гистологическую структуру, и каждая опухоль должна иметь собственные метастазы. В течение 100 лет критерии первично-множественного характера злокачественных опухолей неоднократно менялись. Большинство авторов для описания новообразований использовали классификацию С.М. Слинчака (табл. 1).

Критерием метакронности считается интервал от 6 мес до 1 года. Недостатком классификации было отсутствие групп синхронно-метакронных и метакронно-синхронных опухолей.

В 1974 г. В.Г. Бебякин предложил более совершенную классификацию (табл. 2).

СТАТИСТИКА

За период с 1920 по 1970 г. в мировой литературе описано около 20 тыс. случаев полинеоплазий. Интересно, что проблема первично-множественных опухолей привлекает внимание ученых циклически — каждые 10–15 лет, что, вероятно, обусловлено формированием новых сведений о развитии и лечении злокачественных опухолей [1].

Представляется интересным исследование В.Ю. Сельчука, который обратил внимание на преобладание женщин среди заболевших ($p = 0,01$), снижение среднего возраста обнаружения пятой и более опухолей, при этом у лиц моложе 30 лет преобладали мезенхимальные опухоли, после 50 — эпителиальные злокачественные опухоли. По локализации первые позиции занимали опухоли малого таза, груди и живота. Анализ отдаленных результатов лечения больных первично-множественными злокачественными опухолями показал, что наибольшая продолжительность жизни отмечена у пациентов с метакронным типом новообразований, худшие результаты — при мультицентрических опухолях. Мужчины имеют более высокие показатели выживаемости [2].

Сведения о частоте возникновения первично-множественных злокачественных опухолей варьируются в широких пределах: от 1,5 до 35% — по клиническим данным и от 7 до 20% — при исследовании патологоанатомического материала. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8% наблюдений. Наличие 4, 5, 6 и более опухолей является редкой патологией и представляется казуистикой [3].

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА

Причины роста заболеваемости первично-множественными опухолями широко обсуждаются в литературе. Среди основных причин авторы

Таблица 1. Классификация первично-множественных опухолей С.М. Слинчака (1968)

Синхронные	Метакронные
Мультицентрические	Мультицентрические
Системные опухоли и опухоли парных органов	Системные опухоли и опухоли парных органов
Внесистемные	Внесистемные

Таблица 2. Классификация первично-множественных опухолей В.Г. Бебякина (1974)

Признак классификации	Вид опухоли
I. По сочетаниям (характеру проявления)	Доброкачественные Злокачественные и доброкачественные Злокачественные
II. По последовательности выявления	Синхронные Метакронные Синхронно-метакронные Метакронно-синхронные
III. По функциональным взаимосвязям	Функциональнозависимые Гормональнозависимые Несистематизированные
IV. По тканевой принадлежности	Одной тканевой принадлежности Различной тканевой принадлежности
V. По гистологической структуре	Одной гистологической структуры Различной гистологической структуры
VI. По локализации	Одного и парных органов Различных органов одной системы Органов различных систем

выделяют следующие: рост заболеваемости злокачественными опухолями в целом, совершенствование методов диагностики и учета пациентов, улучшение результатов лечения за последние 30 лет. Риск развития больше чем одной опухоли, по мнению А.М. Ханова, связан с факторами окружающей среды, питания, в ряде случаев обусловлен генетически. Сравнение генетических корреляций, полученных в семьях пробандов с первично-множественными злокачественными опухолями, свидетельствует о генетической отягощенности этой категории пациентов [2]. Среди других причин — иммунодефицитные состояния, на фоне которых развивается вторая злокачественная опухоль. А.М. Ханов предложил разделить всех пациентов с первично-множественными опухолями на три группы:

- 1) злокачественная опухоль возникает как результат спонтанного мутагенеза, т.е. как результат случайного события — 20% всех заболевших;
- 2) злокачественная опухоль возникает как результат индуцированного мутагенеза (химический, радиационный, вирусный) — 70%. В этой группе выделяют подгруппы с нормальной и повышенной чувствительностью к мутагену;
- 3) лица с врожденными нарушениями генотипа, имеющие очень высокий риск малигнизации с ранним началом заболевания — 10% всех больных злокачественными опухолями.

С точки зрения воздействия на клетку мутагена и ее устойчивости к этому воздействию, первично-множественные опухоли можно разделить на следующие группы:

- дефект клеточной репарации у лиц, подвергающихся экологическому прессингу — наиболее обширная группа первично-множественных опухолей, на которую приходится до 85–90% случаев;
- симптомокомплекс наследственных синдромов, проявляющихся в гетеро- и гомозиготном состоянии;
- результат действия делеции супрессорного гена (например, ретинобластома и остеосаркома) [3].

По мнению А. Meadows и соавт., особую группу составляют случаи возникновения второй опухоли у лиц, перенесших в детстве злокачественную опухоль и получивших химиолучевую терапию. Современные исследования анализируют отдаленные последствия лечения детей со злокачественными опухолями за период 1970–1986 гг., т.е. за последние 35 лет. Средний возраст в исследуемых группах составляет 34 года [4]. Некоторые осложнения терапии онкологических заболеваний детского возраста развиваются лишь спустя годы после завершения специального лечения. Риск развития второй опухоли, индуцированной химиолучевой терапией, в 10–20 раз выше по сравнению с популяцией у лиц, получивших в детстве лечение по поводу злокачественной опухоли, а

«инкубационный период» составляет от 1–2 до 10 лет и более. Пик выявления второй опухоли приходится на период 5–20 лет от окончания первичного лечения. Вторые злокачественные опухоли обнаруживаются в 3–12% [5]. Проблема вторых опухолей, индуцированных химио- и лучевой терапией, особенно актуально стоит в детской онкологии, что связано с улучшением результатов лечения злокачественных опухолей у детей, сохранением качества жизни, а также с ожидаемой средней продолжительностью жизни. По мнению Е.В. Самочатовой и соавт., факторы, влияющие на развитие второй опухоли у лиц молодого возраста, следующие:

- а) возраст: дети подросткового возраста имеют более короткий интервал до развития 2-й опухоли;
- б) тип проведенного лечения: схемы лечения с включением этопозида, алкилирующих агентов и лучевой терапии;
- в) интенсивность терапии: чем она выше, тем короче возможный инкубационный период [6].

Обширное исследование проблемы возникновения вторых опухолей у лиц, излеченных в детстве от злокачественной опухоли, проведено Американским обществом клинических онкологов в 2009 г. В исследование вошли 14 358 пациентов, среди них случаи развития второй опухоли зафиксированы у 802 (9,3%). Результаты исследования таковы. С высоким риском заболеть второй опухолью ассоциирован ранний детский возраст. Среди органов и систем наиболее часто поражались органы головы и шеи, в основном слюнные железы, желудочно-кишечный тракт и почки. Женский пол также является фактором риска для развития второй опухоли. При сопоставлении риска развития второй опухоли у лиц, излеченных в детстве от злокачественной опухоли, и контрольной группы был выявлен высокий риск развития рака молочной железы, саркомы костей, рака щитовидной железы. Из 4151 пациента, излеченного от острого лимфобластного лейкоза, в течение 25 лет вторые опухоли развились у 5,2%. Среди 272 пациентов, излеченных от острого миелоидного лейкоза, в течение 20 лет вторая опухоль выявлена у 1,7%. У лиц, излеченных от неходжкинских лимфом (НХЛ), вторые опухоли развились у 4% пациентов. Рак молочной железы выявлялся чаще в этой группе пациентов у женщин 40 лет, получавших лучевую терапию на область грудной клетки в дозе более 29 Гр (12,9%). В целом, риск развития рака молочной железы был выше у пациентов, которым проводилась лучевая терапия на органы грудной клетки не только по поводу НХЛ, но и лимфом Ходжкина (ЛХ), саркомы мягких тканей, нейробластомы или опухоли Вильмса. Риск развития второй саркомы выше у излеченных от первичной саркомы (2,2%) и ЛХ (1,9%). Вторая саркома развивалась, как правило, в течение 5 лет после окончания лучевой терапии. Пациенты, получавшие лечение по поводу саркомы с исключением лучевой терапии

из схемы, имели низкий риск развития сарком. В целом, риск развития вторых сарком повышался в период от 5 до 10 лет, с максимальным количеством случаев к 20-летнему периоду наблюдения. В этой когорте пациентов также отмечен рост злокачественных немеланомных опухолей кожи за последние 10 лет (с 3,2 до 6,9% всех вторых опухолей) [7].

В когорте пациентов со вторыми злокачественными опухолями пятилетняя общая выживаемость составила 13%. Анализ летальности показал, что основной причиной смерти был рецидив первой опухоли — 67%. Летальность в результате развития второй опухоли составила 18,6% [4, 8].

На основании данных М.А. Applebaum и соавт., исследовавших выживаемость 2801 пациента, излеченного от нейробластомы за период с 1973 по 2006 г., вторые опухоли выявлены у 1,2%. Риск развития второй опухоли за 30-летний период наблюдения был достоверно выше у детей, получивших лечение по протоколу высокого риска, по сравнению с теми, кто получал лечение по стандартным протоколам (10,44 против 3,57%; $p = 0,001$). Авторы отметили тесную взаимосвязь между генетическими факторами, природой злокачественной опухоли и проведенным лечением, влияющим на развитие второй опухоли [9].

А. Scaradavou и соавт. из Нью-Йорка сообщают о катанезе 210 пациентов, излеченных от рабдомиосаркомы в период с 1970 по 1989 г.; средний возраст 9,7 лет. Вторые опухоли развились у 7 пациентов: острый нелимфобластный лейкоз — у 3, солидные опухоли — у 4. Нелимфобластный лейкоз развился в среднем через 4,5 года после окончания лечения. Из солидных опухолей 3 эпизода развились через 10 лет после постановки диагноза первичной опухоли и связаны с лучевой терапией в дозе более 40 Гр, и в одном случае — через 9,3 года у пациента, которому не проводилась радиотерапия. Все пациенты получали лечение с включением в схемы дактиномицина в дозе более 9,6 мг/м². Среди пациентов с нелимфобластным лейкозом все получали циклофосфамид в дозе выше 16,8 г/м². На основании проведенного исследования автор делает вывод о повышении риска развития второй опухоли у пациентов, которым проводилась химиолучевая терапия по поводу рабдомиосаркомы с высокими дозами цитостатиков [10].

Результаты исследования, проведенного в Чикагском университете за период с 1970 по 1986 г., которое включало 14 372 пациента, подтверждают выводы других ученых. Риск развития второй опухоли у излеченных пациентов выше, чем в популяции. Особенно высок риск у перенесших первую опухоль — саркому — в раннем возрасте и у больных сотягощенным семейным анамнезом. На основании проведенного мультивариативного анализа риск развития второй опухоли ассоциирован с лучевой терапией, первичной саркомой,

семейным анамнезом и использованием в лечебных протоколах антрациклинов или алкилирующих агентов [11, 12].

По данным R. Goldsby и соавт., проводившего анализ результатов лечения 2842 пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга / примитивными нейроэктодермальными опухолями и остеосаркомой за период с 1976 по 2005 г., обнаружено, что у 17 пациентов в среднем через 7 лет развилась вторая солидная опухоль. К окончанию 10-го года наблюдения вторые опухоли выявлены у 1,4% излеченных ранее пациентов [13].

J.S. Lee и соавт. провели анализ выживаемости 3379 пациентов (средний возраст 6 лет), получавших терапию по поводу остеосаркомы за период с 1973 по 2010 г., и показали, что риск развития второй опухоли выше популяционного у тех, кто получил лечение до 1985 г., что обусловлено включением в протокол лечения дактиномицина и циклофосфамида. Напротив, у тех, кто получал лечение по современным протоколам, риск развития второй опухоли не превышал популяционный [14].

ВЫВОДЫ

По данным проведенного нами анализа медицинской литературы можно сделать выводы о факторах, влияющих на риск развития второй опухоли.

Влияние возраста ребенка на момент постановки диагноза первой злокачественной опухоли противоречиво. Складывается впечатление, что у пациентов, излеченных от нейробластомы, опухоли Вильмса, саркомы, которые развиваются в раннем детском возрасте, в последующем имеется повышенный риск развития второй опухоли. Период до развития второй опухоли составляет годы, иногда десятилетия. Напротив, по данным Е.В. Самочатовой, при развитии первой опухоли в подростковом возрасте вторая опухоль возникает в более ранние сроки по сравнению с детьми младшего возраста.

Однозначные выводы получены в отношении влияния семейного анамнеза на риск развития первично-множественных опухолей (например, делеция гена супрессора ретинобластомы).

Не вызывает сомнения, что проведение лучевой терапии на область шеи по поводу НХЛ, ЛХ и сарком мягких тканей повышает риск развития второй злокачественной опухоли, в частности рака щитовидной железы.

На основании данных крупных исследований выявлен повышенный риск развития эпителиальных опухолей кожи, молочной железы, щитовидной железы как второй опухоли у пациентов, получавших лечение химиотерапевтическими препаратами из групп антрациклинов, эпидофиллотоксинов, алкилирующих агентов и дактиномицином. При этом риск возрастает при введении высоких доз этих препаратов и/или в сочетании с лучевой терапией.

Высокий риск развития второй опухоли у пациентов, лечение которых в детском возрасте

пришлось на период 1973–1986 гг., вероятно, обусловлен, с одной стороны, успехами лечения детских опухолей, с другой — проведением более «жестких» схем лечения у пациентов из группы низкого риска.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клиническое наблюдение синдрома первично-множественных злокачественных опухолей у ребенка. В родословной пробанда по материнской линии — у деда рак желудка в 72 года, у прадеда рак желудка после 60 лет; по отцовской линии — у прабабушки лейкоз после 60 лет. Мальчик от 1-й беременности, протекавшей физиологически, первых срочных родов. Рос и развивался нормально. Родители мальчика впервые обратились в НИИ ДОГ в 2003 г., когда в возрасте 4 лет появились жалобы на появление припухлости и боль в левой орбите. За время обследования по месту жительства в течение месяца отмечен рост опухоли. При комплексном обследовании в области левой орбиты выявлен опухолевый узел 4×3,3×3,5 см, активно накапливающий радиофармпрепарат. По данным иммуногистологического исследования обнаружена эмбриональная рабдомиосаркома. На основании результатов комплексного обследования ребенку выставлен диагноз: «Эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты. Метастазы в лимфоузлах шеи слева. Стадия T3N1M0, III клиническая группа» (рис. 1). Ребенку проведено 5 курсов химиотерапии препаратами винкристин по 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни; циклофосфамид по 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни; карбоплатин по 360 мг/м² в 1-й день; доксорубин по 20 мг/м² во 2-й и 4-й дни. По данным проведенного обследования, достигнут частичный положительный эффект в виде сокращения размеров опухоли орбиты на 90%, отсутствие признаков метастатического поражения лимфоузлов шеи. Учитывая наличие остаточной опухоли, проведено оперативное лечение в объеме поднадкостничной экзентерации левой орбиты. По данным гистологического



Рис. 1. Рабдомиосаркома левой орбиты

исследования подтверждена эмбриональная рабдомиосаркома с признаками лечебного патоморфоза 1-й степени. Проведена лучевая терапия на левую орбиту (РОД 2,4 Гр, СОД 45,6 Гр) и лимфатические узлы шеи слева (СОД 45,6 Гр) и справа (СОД 38,4 Гр). Учитывая высокую степень лечебного патоморфоза, проведены смена схемы химиотерапии и еще 3 курса полихимиотерапии препаратами винкристин по 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни, циклофосфан по 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни, дактиномицин по 1,2 мг/м² в 1-й день. На основании результатов обследования после завершения комплексного лечения констатирована полная регрессия первичной опухоли и метастазов. Лечение завершено в январе 2004 г.

Ребенок продолжил наблюдение в поликлинике НИИ ДОГ в течение первого года после окончания лечения: проходил плановое обследование 4 раза в год, в дальнейшем 2 раза в год. В феврале 2008 г. ребенок поступил в медсанчасть г. Воскресенска в экстренном порядке с подозрением на острый аппендицит. Во время операции выявлена опухоль 4×5 см в области илеоцекального угла, которая была полностью удалена. По данным гистологического исследования: диффузная В-клеточная лимфома кишечника. Ребенку проведено обследование в Московском областном онкологическом диспансере г. Балашихи. Результаты гистологического исследования пересмотрены в отделении патоморфологии ФГБУ НИИ ДОГ им. Н.Н. Блохина. По результатам обследования у ребенка подтвердился диагноз диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы кишечника в IINR стадии. По рекомендациям специалистов НИИ ДОГ проводилось лечение по протоколу В-NHL-M-2004. Лечение включало следующие химиопрепараты: винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день в каждом блоке; Вепезид 100 мг/м² в 4–5-й дни в 1-м и 3-м блоках; Цитозар 150 мг/м² в 4–5-й дни в 1-м и 3-м блоках; ифосфамид 800 мг/м² в 1–5-й дни в 1-м и 3-м блоках; метотрексат 1000 мг/м² в 1-й день 2-го и 4-го блоков; циклофосфан 200 мг/м² во 2–5-й дни 2-го и 4-го блоков; Адриамицин 25 мг/м² в 4–5-й дни 2-го и 4-го блоков. В каждом блоке проводилось эндолумбальное введение Цитозара по 15 мг, метотрексата по 6 мг, преднизолона по 5 мг. Перорально ребенок в каждом блоке получал преднизолон по 10 мг/м² в течение 5 дней. Проведено 4 введения Мабтеры по 375 мг/м². На основании проведенного обследования после завершения комбинированного лечения достигнута полная ремиссия, лечение завершено в июне 2008 г.

Ребенок продолжал наблюдаться в поликлинике НИИ ДОГ. При контрольном обследовании в октябре 2010 г. выявлен перелом левой ключицы. По данным рентгенологического исследования левой ключицы заподозрена опухоль. Проведена трепанобиопсия, гистологически верифицирован хондробластный вариант остеосаркомы. В



Рис. 2. Рабдомиосаркома шеи справа

условиях НИИ ДОГ проведено химиотерапевтическое лечение в объеме 2 курсов метотрексата по 12 г/м², 4 курсов цисплатина по 50 мг/м² в 1-й, 2-й дни, доксорубицина по 45 мг/м² в 3-й и 4-й дни. В июле 2011 г. проведена экстирпация левой ключицы. По данным гистологического исследования: остеосаркома грудинного конца ключицы с лечебным патоморфозом IIB степени. Ближе к акромиальному концу имеется заживший перелом с формированием ложного сустава. В послеоперационном периоде проведено дополнительно 2 курса химиотерапии по схеме: ифосфамид 3000 мг/м² в 3, 4, 5-й дни; этопозид 150 мг/м² в 1–3-й дни. Достигнута полная регрессия опухоли, специальное лечение завершено в феврале 2012 г. Проведено генетическое обследование: анализ ДНК TP53 по лимфоцитам периферической крови: патологических мутаций не обнаружено. В настоящее время проводятся дополнительные генетические исследования, направленные на изучение как отдельных соматических мутаций, так и полногеномный анализ.

При плановом обследовании в октябре 2014 г., в возрасте 16 лет, выявлена опухоль на шее в области правой трапециевидной мышцы (рис. 2), активно накапливающая ⁶⁷галий-цитрат. Накопление ⁶⁷галия-цитрата отмечено также и в правой лопатке. Проведена комплексная диагностика. По данным магнитно-резонансной томографии всего тела выявлено накопление контрастного препарата в области трапециевидной мышцы, размерами 46×24 мм, а также в правых боковых массах крестцового отдела позвоночника — S1–S3 — с поражением правых корешков. При этом не отмечено поражения скелета при проведении радионуклидной диагностики с Тс-технефором ^{99m} 370 МБк. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и крестцового отдела позвоночника выявлены деструктивные изменения в обеих лопатках и крестце на уровне S1–S3 с наличием мягкотканного компонента в области правой лопатки размерами 5,4×2,8 см и в полости таза, прилежащего и инфильтрирующего грушевидную мышцу (рис. 3, 4).

При поступлении ребенок предъявлял жалобы на боли в области крестцового отдела позвоночника, иррадиирующие в правое бедро. Характер болей тянущий, усиливающийся в ночные часы. Отмечалось изменение походки, прихрамывание. По поводу болевого синдрома пациент получал нестероидные противовоспалительные препараты до 3 раз в сут. Проведено оперативное лечение в объеме удаления опухоли мягких тканей шеи слева (рис. 5). Операция носила макро- и микроскопически радикальный характер. Выполнены трепанобиопсия крестца и правой лопатки. По данным иммуногистохимического исследования препарата опухоли на шее верифицирована эмбриональная рабдомиосаркома. Гистологическое заключение по препаратам, полученным из крестцовой области и правой лопатки: хондробластный вариант остеосаркомы. Ребенку проводятся курсы химиотерапии препаратами этопозид по 100 мг/м² в 1–5-й дни; ифосфамид по 1800 мг/м² в 1–5-й



Рис. 3. МРТ лопаток с внутривенным контрастированием. Деструкция правой лопатки с наличием внекостного компонента



Рис. 4. МРТ крестца с внутривенным контрастированием. Деструкция S1–S4 правых боковых масс крестца с наличием внекостного компонента



Рис. 5. Макропрепарат удаленной рабдомиосаркомы шеи

дни; цисплатин по 100 мг/м² в 5-й день. Каждый курс химиотерапии вводится золедроновая кислота по 4 мг. Проведено 4 курса полихимиотерапии, болевой синдром купирован после первого курса химиотерапии, пациент перестал принимать обезболивающие препараты. Лечение переносит с явлениями цитопенического синдрома 3–4 ст., тромбоцитопении. На основании проведенного обследования: достигнута стабилизация опухолевого процесса в крестце и лопатках, отсутствие признаков опухоли на шее.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении мы столкнулись с пятью метакронно-синхронными опухолями у ребенка, излеченного от первой опухоли в дошкольном возрасте. Данное наблюдение подтверждает кан-

церогенное влияние химиопрепаратов и лучевой терапии на возникновение последующих опухолей, а именно НХЛ через 5 лет, остеосаркомы ключицы через 7 лет, рабдомиосаркомы на шее и остеосаркомы крестца и лопаток через 13 лет после завершения лечения по поводу первой опухоли. Интересным представляется повторное развитие сарком после излечения от первой саркомы мягких тканей за период от 5 до 20 лет. Особенность случая также в синхронном возникновении рабдомиосаркомы на шее и остеосаркомы с поражением нескольких плоских костей. Представляется интересным наблюдение развития остеосаркомы с одновременным выявлением нескольких очагов — в обеих лопатках и крестце. Сложно однозначно высказаться о мультицентрическом росте этой опухоли или метастатическом поражении нескольких костей. Течение опухолевых процессов у данного пациента представляет интересную модель для изучения множественных опухолей у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи в лечении злокачественных опухолей у детей привели к возникновению вторых опухолей у излеченных в детстве пациентов. Наше наблюдение отражает мировую тенденцию и остро ставит проблему оптимизации лечения детей со злокачественными опухолями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск. 2000. С. 115.
2. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М. 1994.
3. Ханов А.М. Первично-множественные опухоли. *Общая онкология*. URL: <http://notemed.com/item-list/category/5323-obshchaya-onkologiya.html>
4. Meadows A., Friedman D., Neglia J., Mertens A., Donaldson S., Stoval M. et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (14): 2356–2362.
5. Кудряшова Л.Н., Гайсин А.К., Хуснутдинов Ш.М., Хабибулина З.А., Кудряшов А.А. Креативная онкология и хирургия. *Электронный научно-практический журнал*. 2012.
6. Самочатова Е.В., Тюкалова Н.Р., Карачунский А.И., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Фечина Л.Г., Островская А.В. Вторичные опухоли: частота развития, особенности биологии, прогноз. *Современная онкология*. 2002; 2: 48–50.
7. Bassal M., Mertens A., Taylor L., Neglia J., Greffe B., Hammond S., Ronckers C. et al. Risk of selected carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014; 24: 476–483.
8. Friedman D., Whitton J., Leisenring W., Mertens A. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1083–1095.
9. Applebaum M.A., Henderson T.O., Lee S.M., Pinto N., Volchenboum S.L., Cohn S.L. Second malignancies in patients with neuroblastoma: the effects of risk-based therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 23. Doi: 1002/pbc.25249.
10. Scaradavou A., Heller G., Sklar C.A., Ghavimi F. Second malignant neoplasms in long-term survivors of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1995; 15; 67 (10): 1860–1867.

11. Henderson T., Whitton J., Stovall M., Mertens A., Mitby P. et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *O Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 300–308.
12. Neglia J., Friedman D., Yasui Y., Mertens A., Hammond S. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (8): 618–629.
13. Goldsby R., Burke C., mNagarajan R., Zhou T., Chen Z. et al. Second solid malignancies among children, adolescents and young adults diagnosed with malignant bone tumors after 1976: follow-up of a Children's Oncology Group cohort. *Cancer.* 2008; 113 (9): 2597–2604.
14. Lee J.S., DuBois S.G., Boscardin W.J., Wustack R.L., Goldsby R.E. *Cancer.* 2014, Aug 12; 120: 3987–3993. Doi 1002/ pbc. 28936.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** wasicsol@mail.ru

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

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

Ушакова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** ushtat07@mail.ru

Горовцова Ольга Валерьевна, врач-офтальмолог отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24., **e-mail:** o25091977@mail.ru

Дзампаев Аслан Зелимханович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением (отделение опухолей опорно-двигательного аппарата) № 3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-43-09, **e-mail:** dzampaev@list.ru

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

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (916) 187-52-61, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

Михайлова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24., **e-mail:** elena_1357@mail.ru

Севрюков Дмитрий Дмитриевич, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

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

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499)324-70-69,

e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru

Н.В. Матинян, А.И. Салтанов, Л.А. Мартынов, А.П. Казанцев

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

Анестезия при нефрэктомии у 20-месячной пациентки с гигантской нефробластомой: описание клинического случая

Описывается случай анестезии при нефрэктомии у 20-месячной пациентки с гигантской нефробластомой. Сложность периоперационного периода определялась размерами новообразования, повышенным внутрибрюшным давлением, дыхательной недостаточностью, гиперкоагуляцией, исходной интоксикацией в предоперационный период. Однако проведенная интраоперационная эпидуральная анальгезия трехкомпонентной смесью местного анестетика, опиоидного анальгетика и адреналина позволила обеспечить надежную антиноцицептивную защиту от операционного стресса, стабильную гемодинамику, быстрое восстановление и пробуждение в послеоперационный период. Искусственная вентиляция легких в пневмопротективном варианте позволила избежать гипоксических нарушений органов и тканей в периоперационный период на фоне воспалительных изменений и гиповентиляции нижних отделов легких и гигантских размеров опухоли. Искусно выстроенный мониторинг в объеме «гарвардского стандарта», уровня седации наркотического сна, газов капиллярной крови и показателей коагулограммы, а также эзофагеальная доплерография обеспечили адекватную инфузионно-трансфузионную терапию и быстрое восстановление в послеоперационный период.

Ключевые слова: нефробластома, эпидуральная анальгезия, транспищеводная доплерография.

(Для цитирования: Матинян Н.В., Салтанов А.И., Мартынов Л.А., Казанцев А.П. Анестезия при нефрэктомии у 20-месячной пациентки с гигантской нефробластомой: описание клинического случая. Онкопедиатрия. 2015; 2 (1): 69 – 72).

ВВЕДЕНИЕ

Нефробластома выявляется у 1 из 10 000 детей. Клиническая картина может быть представлена увеличенным животом за счет пальпируемого образования, лихорадкой, тошнотой и рвотой, артериальной гипертензией, тахикардией и тахипноэ. Диагностика включает ультразвуковое сканирование, компьютерную томографию, клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и коагулограмму. Лечение обычно

состоит из нескольких курсов предоперационной полихимиотерапии с последующей операцией.

Анестезия у таких пациентов часто бывает осложнена дыхательной и почечной недостаточностью, нарушениями гемостаза и анемией [1].

Представляем описание клинического случая успешной анестезии у 20-месячной пациентки с гигантской нефробластомой при проведении нефрэктомии. Сложность периоперационного периода определялась объемом опухоли, повы-

N.V. Matinyan, A.I. Saltanov, L.A. Martynov, A.P. Kazantsev

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

Anesthesia Management of a 20-month-old Patient with Giant Unilateral Wilms Tumor: Case Report

A case of anesthesia management for nephrectomy in 20-month-old patient with a giant Wilms tumor is reported. The complexity of anesthesia was determined by the size of tumor, increased intra-abdominal pressure, respiratory deficiency, hypercoagulation and tumor intoxication. However, intraoperative epidural analgesia: continuous infusion of mixture of local anesthetic, opioid analgesic and epinephrine, provided reliable protection against surgical stress response, granted hemodynamic stability and fast recovery in the earliest postoperative period. Pneumoprotective ventilation strategy excluded hypoxic disorders of organs and tissues in the intra- and postoperative period, with an eye to inflammatory changes and hypoventilation in lungs, and keeping in mind the huge size of the tumor. «Harvard standard» monitoring, bispectral index monitoring, capillary blood gas and coagulation intraoperative tests, as well as transesophageal doppler provided adequate infusion-transfusion therapy and rapid recovery in the postoperative period.

Key words: nephroblastoma, epidural analgesia, transesophageal doppler.

(For citation: Matinyan N.V., Saltanov A.I., Martynov L.A., Kazantsev A.P. Anesthesia Management of a 20-month-old Patient with Giant Unilateral Wilms Tumor: Case Report. Onkopediatria. 2015; 2 (1): 69 – 72)

шенным внутрибрюшным давлением, дыхательной недостаточностью, гиперкоагуляцией. Искусственная вентиляция легких в пневмопротективном режиме, назначение минимальных доз опиоидов (благодаря применению нейроаксиальной блокады), адекватная миорелаксация способствовали успешному проведению нефрэктомии, после чего пациентка восстановила сознание, дыхание и была экстубирована на операционном столе. Послеоперационная анальгезия обеспечивалась постоянной инфузией местного анестетика через эпидуральный катетер. Через 3 дня лечения в палате интенсивной терапии пациентка была переведена в отделение онкологии для проведения послеоперационной адъювантной полихимиотерапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка, возраст 20 мес, поступила в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на унilaterальное пальпируемое образование живота, абдоминальную боль, лихорадку, тахикардию, тахипноз. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости выявила новообразование размерами 100×120×140 мм, полностью замещающее правую почку (рис. 1). КТ легких выявила наличие билатеральной субтотальной пневмонии, множественных ателектазов и гиповентиляцию нижних отделов легких. Диагноз «Нефробластома» был подтвержден пункционной биопсией. После антибактериальной терапии и 3 курсов предоперационной полихимиотерапии в течение 3 нед без динамики со стороны опухоли была запланирована операция по поводу ее удаления.

При осмотре (за 1 день до операции): тахикардия (164 уд./мин), тахипноз (60 дыханий в 1 мин), артериальное давление 135/65 мм рт.ст.

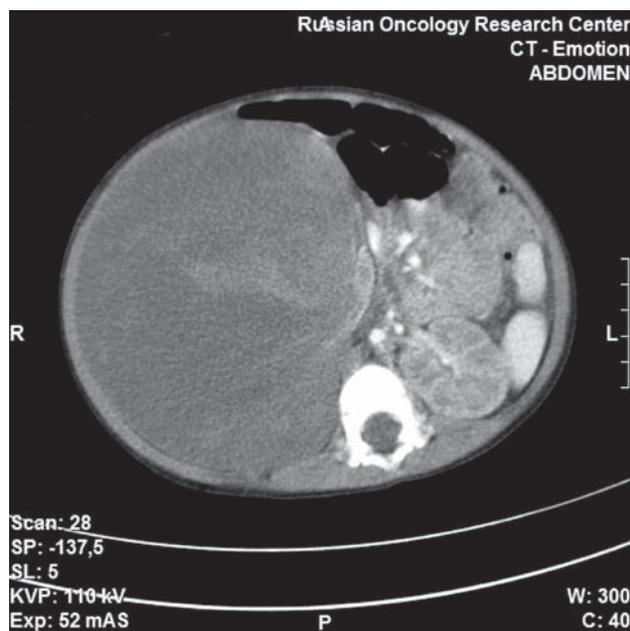


Рис. 1. КТ брюшной полости: новообразование размером 100×120×140 мм полностью замещает правую почку

По данным лабораторных исследований: гемоглобин 85 г/л, тромбоциты 864 000/мкл, лейкоциты $15,9 \times 10^9$ /л, гипопропротеинемия 48 г/л, гипоальбуминемия 21,0 г/л.

Пациентка поступила в операционную в вынужденном положении (полусидя) с тахикардией (160 уд./мин), тахипноз (63 в 1 мин), насыщением крови кислородом (SpO_2) 89% при дыхании атмосферным воздухом.

Объем периоперационного мониторинга: ЭКГ в стандартных отведениях, капнометрия, капнография, BIS-мониторинг (для определения уровня наркотического сна), неинвазивное артериальное давление (АД). Были предприняты две попытки катетеризации лучевой артерии (без успеха) для проведения инвазивного мониторинга. С целью поддержания периоперационной нормотермии использовалась система активного согревания и подогрев инфузионных сред.

Индукция анестезии была начата в положении Фовлера (антитренделенбург): ингаляция севофлурана до 8 об%, установлен назогастральный зонд, на интубацию трахеи введены фентанил в дозе 50 мкг (4,5 мкг/кг) и рокурония бромид в дозе 7 мг (0,63 мг/кг); спустя 150 с выполнены прямая ларингоскопия с интубацией трахеи эндотрахеальной трубкой № 4,0, установлен датчик трансэзофагеальной доплерографии. После интубации трахеи в положении Фовлера вентиляция была затруднительна: насыщение гемоглобина кислородом ($SatO_2$) 89–92% при концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 100%.

Учитывая большой объем опухоли и возможность интраоперационной кровопотери, произведена катетеризация центральных вен в бассейнах нижней и верхней полых вен под ультразвуковым контролем (*vena subclavia sinistra et vena femoralis dextra*). Была начата постоянная инфузия рокурония бромида со скоростью 1,6 мг/ч для обеспечения интраоперационной нейромышечной блокады.

Эпидуральное пространство на уровне Т9–Т10 было идентифицировано с использованием техники «потери сопротивления»: установлен эпидуральный катетер 19G. Тест-доза 2% лидокаина 0,5 мл была введена в катетер для исключения его интратекальной локализации. До разреза с целью поддержания интраоперационной анальгезии была начата постоянная инфузия трехкомпонентной смеси в составе ропивакаина (2 мг/мл), фентанила (2 мкг/мл) и адреналина (2 мкг/мл) со скоростью 1,6 мл/ч [2]. Фентанил в дозировке 50 мкг (4,5 мкг/кг) вводился внутривенно однократно непосредственно перед разрезом; дополнительного назначения опиоидов в ходе операции не потребовалось. Поддержание анестезии проводилось севофлураном 1,8–2,3 об%.

Искусственная вентиляция легких проводилась в режиме контроля давления (pressure control). Гемодинамические показатели были ста-

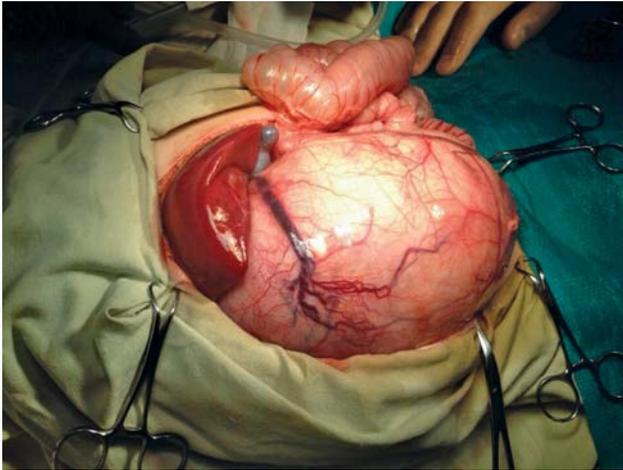


Рис. 2. Частичная мобилизация опухоли

бильными: АД 75/30, частота сердечных сокращений 110 уд./мин.

Непосредственно до разреза был сделан клинический анализ крови и анализ газов капиллярной крови: гемоглобин 76 г/л, тромбоциты 607 000/мкл, лейкоциты $13,3 \cdot 10^9$ /л, pH 7,474, pCO_2 30,2 мм рт.ст., pO_2 76 мм рт.ст.

Выполнена срединная лапаротомия. Как и ожидалось, практически вся правая часть брюшной полости была занята опухолью плотно-эластической консистенции. Медиальный край опухоли припаян к большой кривизне желудка, нижний полюс опухоли спаян с правыми придатками матки. Острым путем желудок и придатки отделены от опухоли. После разреза и в ходе мобилизации опухоли параметры вентиляции, значения сатурации и сердечного выброса (который, по данным транспищеводной доплерографии, увеличился с 1,0 до 1,4 л/мин) значительно улучшались, что отражало, по-видимому, разрешение внутриабдоминальной гипертензии (рис. 2). Нижняя полая вена отделена от опухоли, выделены и перевязаны правые почечные вена и артерия. Верхний край опухоли припаян к правому куполу диафрагмы, врастает в S6 сегмент печени и правый надпочечник. Острым путем опухоль отделена от окружающих тканей с резек-



Рис. 3. Удаленная опухоль

цией правого купола диафрагмы и пластикой его местными тканями, краевой резекцией S6 печени и правого надпочечника. Выполнены нефрэктомия справа, биопсия 2 лимфатических узлов в аортокавальном промежутке, тщательный гемостаз, установка дренажей, ушивание операционной раны. Пробуждение и экстубация — на операционном столе. Длительность операции составила 340 мин. Вес удаленной опухоли — 2200 г (рис. 3). Гистологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз нефробластомы.

Расход опиоида фентанила, введенного внутривенно за всю операцию, составил 1,5 мкг/кг в час. Интраоперационная кровопотеря — 150 мл, диурез — 100 мл. Потребовалось переливание эритроцитарной массы в объеме 200 мл, сбалансированного изотонического раствора — 300 мл, 4% раствора желатина — 80 мл. Анализ газов капиллярной крови по окончании операции: pH 7,3, pCO_2 42,2 мм рт.ст., pO_2 214 мм рт.ст.

Послеоперационный период протекал без осложнений; после 3 дней в палате интенсивной терапии пациентка была переведена в отделение онкологии для проведения послеоперационной адьювантной полихимиотерапии.

При осмотре спустя 6 мес после операции: состояние пациентки удовлетворительное.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анестезия у детей с большими опухолями брюшной полости представляет значительные сложности. Ввиду позднего установления диагноза и необходимости проведения предоперационных курсов полихимиотерапии хирургическое лечение часто проводится на поздних стадиях болезни. В связи с быстрым ростом новообразования не хватает времени для выработки адаптивных механизмов, и дети подходят к операции с тахипноэ (или диспноэ), гипертензией, тахикардией, гипопротемией, гиперкоагуляцией. Дыхательная недостаточность в описываемом случае была вызвана полисегментарной пневмонией из-за выраженной гиповентиляции, вызванной повышенным внутрибрюшным давлением.

В представленном случае план анестезии включал быструю индукцию севофлураном, аккуратную, но быструю эндотрахеальную интубацию, катетеризацию эпидурального пространства для проведения периоперационной эпидуральной анальгезии (с последующей продленной послеоперационной эпидуральной анальгезией), проведение искусственной вентиляции легких в пневмопротективном режиме, пробуждение и экстубацию больного на операционном столе [3]. Использовались минимально возможные дозы опиоидов с целью не компрометировать дыхательную функцию в ранний послеоперационный период [4].

Эпидуральная анальгезия в трехкомпонентном варианте у больной с ASA V (физический статус пациента по шкале Американской ассоци-

ации анестезиологов: в стадии декомпенсации заболевания без оперативного вмешательства больной может погибнуть в течение 24 ч) обеспечила адекватный интраоперационный период без выраженной симпатической блокады, добавление липофильного адьюванта (наркотического анальгетика фентанила) — быстрый и достаточный анальгетический эффект на сегментарном уровне, низкая концентрация ропивакаина — достаточную анальгезию без выраженной моторной и симпатической блокады (снижение АД). Адреналин усиливал анальгезию за счет действия на альфа2-адренорецепторы и задерживал абсорбцию смеси. Именно применение эпидуральной анальгезии во время экстренной операции у пациентки с ASA V обеспечило не только адекватное обезбоживание, но и быстрое восстановление витальных функций в ближайшем послеоперационном периоде (экстубация пациентки на операционном столе) [2, 3, 5].

Чреспищеводная доплерография предоставила возможность контролировать показатели преднагрузки и сердечного выброса по ходу операции. Адекватная инфузионная терапия при мобилизации опухоли позволила избежать резкого падения АД, что может происходить при

выделении громадных опухолей. BIS-мониторинг, а также нормовентиляция, отсутствие гемодинамических сдвигов, поддержание нормотермии, применение низких доз внутривенного опиоида (фентанил 1,5 мкг/кг в час) способствовали выбору оптимальных доз ингаляционного анестетика для поддержания анестезии в свете быстрого восстановления и экстубации ребенка на операционном столе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, алгоритм действий анестезиолога при операциях в детской онкохирургии по поводу огромных опухолей почки обеспечивает проведение адекватной периоперационной анестезии и анальгезии, создает оптимальные условия для работы хирургической бригады, гладкое обезбоживание в послеоперационный период, стимуляцию работы кишечника, а также раннюю активацию пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davidoff A.M. Wilms tumor. *Advances in Pediatrics*. 1998; 59 (1): 247–267.
2. Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. 2005; 19 (2): 229–245.
3. Goeller J.K., Bhalla T., Tobias J.D. Combined use of neuraxial and general anesthesia during major abdominal procedures in neonates and infants. *Pediatric Anesthesia*. 2014; 24 (6): 553–560.
4. Jablonka D.H., Davis P.J. Opioids in pediatric anesthesia. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005; 23: 621–634.
5. Moriarty A. Pediatric epidural analgesia (PEA). *Pediatric Anesthesia*. 2012; 22 (1): 51–55.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Матинян Нуне Вануниевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7(499) 324-32-12, **e-mail:** n9031990633@yandex.ru

Салтанов Александр Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7(499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru

Мартынов Леонид Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7(499) 324-12-00, **e-mail:** leonid.martynov@gmail.com

Казанцев Анатолий Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торако-абдоминальной локализации анестезиологии-реаниматологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: Каширское шоссе, д. 24, **тел:** +7(499) 324-45-22, **e-mail:** oncoanat@mail.ru

Рабочая встреча детских онкологов и специалистов по паллиативной медицинской помощи в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

В продолжение рабочего совещания, прошедшего 17 июля 2014 г. в Первом Московском хосписе, с участием специалистов по паллиативной медицинской помощи и главного детского онколога МЗ РФ академика Владимира Полякова

23 января 2015 г. в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина состоялась давно ожидаемая встреча врачей детских онкологов с представителями Первого Московского хосписа им. В.В. Миллионщиковой и Благотворительного фонда помощи хосписам «Вера». Присутствовали главный внештатный специалист Минздрава РФ по паллиативной помощи в России, главный врач Первого Московского хосписа Диана Невзорова, президент благотворительного фонда помощи хосписам «Вера» Нюта Федермессер, заведующая отделом педиатрии и реабилитации ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Елена Полевиченко, руководитель проекта «Помощь детям в регионах» благотворительного фонда помощи хосписам «Вера» Алла Кинчикова.

Маршрутизация нуждающихся в паллиативной помощи детей из больницы в хоспис — давно назревшая в нашей стране проблема. Диана Невзорова представила вниманию директора и команды врачей Института детской онкологии и гематологии доклад по паллиативной помощи детям. Директор НИИ детской онкологии и гематологии академик М.Д. Алиев отметил, что врачам порой важно вовремя остановиться с мучительным для ребенка лечением.

Как правильно, корректно, своевременно организовать передачу неизлечимых детей из лечебного учреждения под опеку команды учреждения паллиативной медицинской помощи — этот вопрос стал основным на прошедшей встрече. Пациент признается «паллиативным» на консилиуме специалистов учреждения, где он проходит лечение. На совещании ученых обязательно должен присутствовать представитель паллиативной медицинской помощи. Важно, если врач пригласит такого специалиста до установления ребенку вердикта «неизлечимый», до окончательного разговора с родителями: ведь нет ничего сложнее, чем сказать матери об ожидаемой трагедии, и очень правильно, если помогать врачам в этом будет специа-

лист паллиативной медицинской помощи, который потом заберет ребенка под свою опеку.

«...В хосписе нет борьбы и страха: победы и ошибки позади; в хосписе только любовь и покой, и в хосписе можно себе позволить не быть рациональным, а ориентироваться только на пациента. При грамотном сотрудничестве с онкологами пациенты, которым предстоит выписаться в стабильном состоянии на продолжение лечения по месту проживания, и через какое-то время, вероятно, попасть в хоспис, уже не услышат этой страшной фразы: «Мы больше ничего не можем для вас сделать». Пациенты и их родственники услышат другое: «Да, вас нельзя вылечить, но мы вас не бросаем, вам можно помочь, вот врач, который теперь будет с вами рядом, что бы ни было впереди» — сказала Нюта Федермессер.

Встреча прошла на хорошем организационном уровне, стала полезной для всех присутствующих. Врачи с интересом слушали представителей паллиативной помощи, задавали вопросы, обменивались контактами. Как отметили гости, еще несколько лет назад такую встречу представить было невозможно. Теперь, когда все, наконец, свершилось, мы готовы к тесному сотрудничеству и взаимопомощи!

О.В. Илюшина

Презентацию доклада Дианы Невзоровой с общей информацией о детском паллиативе и контактами паллиативной службы г. Москвы можно прочитать на официальном сайте Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина: <http://www.ronc.ru/> в разделе НИИ детской онкологии и гематологии, новости. Полная ссылка: <http://www.ronc.ru/main/struktura/niiidog/novosti-nii-dog/rabochaya-vstrecha-detskikh-onkologov-i-spetsialistov-po-palliativnoj-meditsinskoj-pomoshchi-v-nii-detskoj-onkologii-i-gematologii-ronts-im-n-n-blokhina.html>

XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

III Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология»

С 13 по 15 февраля 2015 г. в Москве прошел XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», в рамках которого были проведены IV Евразийский форум по редким болезням, V форум детских медицинских сестер, VIII Международный форум детских хирургов, организованы мастер-классы

Программа Конгресса включала вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные темы. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров прошли Школы специалистов (курсы повышения квалификации с выдачей сертификатов). В Конгрессе приняли участие более 6000 делегатов, более 8000 человек смотрели прямые интернет-трансляции из пяти залов центра на сайте Союза педиатров России.

На симпозиуме «**Детская эндокринная хирургия. Хирургия щитовидной железы**» заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии им. Н.Н. Блохина академик РАН Владимир

Георгиевич Поляков представил доклад «Рак щитовидной железы у детей. Современная стратегия». В структуре злокачественных опухолей у детей рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1–3% общего количества злокачественных новообразований, 8–22% злокачественных солидных опухолей головы и шеи; на долю фолликулярного рака приходится 1,3–5%, на долю медуллярного — 2–6% всех случаев РЩЖ. Были приведены основные характеристики различных морфологических видов РЩЖ у детей — папиллярного, медуллярного, фолликулярного, представлены отличительные морфологические признаки фолликулярных опухолей щитовидной железы — фолликулярной аденомы и минимального инвазивного фолликулярного рака. В основу доклада, представленного автором, была заложена современная стратегия полноценной диагностики и лечения детей и подростков, больных всеми видами злокачественных опухолей щитовидной железы: комплексное предоперационное обследование, выбор объема хирургического вмешательства (рекомендуемые объемы вмешательства на щитовидной железе и лимфатическом коллекторе шеи при раке), тактика послеоперационного лечения и последующего наблюдения. Применяемый в настоящее время в НИИ ДОГ РОНЦ подход в лечении РЩЖ у детей основан на том, что при планировании операции в первую очередь нужно исходить из морфологического строения опухоли, а во вторую — из распространенности опухолевого процесса.

На симпозиуме «**Современные возможности лечения ЛОР-патологии**» с докладом «Клинические проявления и дифференциальная диагностика злокачественных опухолей ЛОР-органов» выступила научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи канд. мед. наук Татьяна Викторовна Горбунова. Несмотря на достижения последних лет, когда при солидных опухолях удается добиться 70% 5-летней общей выживаемости,



Академик РАН Владимир Георгиевич Поляков читает доклад «Рак щитовидной железы у детей. Современная стратегия»



В президиуме симпозиума «Детская эндокринная хирургия. Хирургия щитовидной железы» слева направо: Д.А. Морозов, В.А. Петеркова, А.В. Гостимский

остается сложным и потому актуальным процесс своевременного распознавания злокачественных опухолей. Наиболее часто (до 40%) опухоли локализируются в полости носа и околоносовых пазухах. Носоглотка поражается в 20% случаев, ротоглотка — в 25%, среднее ухо — в 15%. Для детского возраста не характерны, в отличие от взрослых, злокачественные опухоли гортани и гортаноглотки. Морфологически большинство опухолей ЛОР-органов представлено саркомами — 54%, на долю эпителиальных опухолей приходится до 26%, на долю нейрогенных — до 12% случаев. Диагностика злокачественных опухолей ЛОР-органов включает как рутинные методы обследования пациента (сбор анамнеза, клинический и инструментальный осмотры, оценка общего статуса пациента), так и специальные. Необходимо использовать весь арсенал современных методов, включающих эндоскопический, визуализирующие (УЗИ, КТ, МРТ, рентген, ПЭТ), радиоизотопные. В ряде случаев необходимо проводить исследования специальных опухолевых маркеров. Морфологический диагноз формируется по данным цитологического метода исследования первичной опухоли, метастатического лимфатического узла, мазка костного мозга, иммуногистохимического метода исследования кусочка опухолевой ткани. Для оценки ploидности, хромосомных транслокаций в опухолевой ткани используют молекулярно-генетические методы диагностики, в частности флуоресцентную *in situ* гибридизацию. При развитии сопутствующей патологической симптоматики необходимо привлечение врачей смежных специальностей — невролога, офтальмолога. Совокупность проведенных методов диагностики позволяет поставить точный диагноз с учетом морфологии опухоли, выявить ее первичное распространение и возможные зоны метастазирования. Необходимо помнить, что большинство опухолевых процессов протекают «под маской» подострого или хронического воспаления. В связи с трудностями клинического распознава-

ния злокачественной опухоли до 70% пациентов поступают в специализированные отделения с распространенными стадиями заболевания (регионарными или с отдаленными метастазами), что и было подтверждено рядом клинических примеров из практики. При проведении диагностических мероприятий у пациента с подозрением на злокачественную опухоль врача должны насторожить следующие клинические проявления: атипичное течение заболевания, отсутствие или недостаточный эффект от проводимого лечения или прогрессирование симптомов, несмотря на адекватную терапию. Все эти признаки указывают на возможность развития злокачественной опухоли и требуют углубленного обследования пациента и консультации у детского онколога. Злокачественные опухоли у детей перестали быть неизлечимым заболеванием. На современном этапе лечение детей направлено не только на спасение жизни, но и на сохранение ее качества у выздоровевших пациентов.

На симпозиуме «**Ошибки диагностики и лечения болезней опорно-двигательного аппарата у детей**» доклад представил заведующий отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ РОНЦ канд. мед. наук Аслан Зелимханович Дзампаев. Его выступление на тему «Клинические проявления и дифференциальная диагностика злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата» с опорой на визуальные клинические примеры из практики продемонстрировало целостную картину злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата у детей и их основные характеристики. В структуре злокачественных опухолей у детей костные опухоли занимают примерно 10%. Чаще встречаются остеосаркома (62%), саркомы семейства Юинга (27%), реже — хондросаркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, ангиосаркома, гемангиоперицитома (в среднем по 11%). Была представлена классификация злокачест-



Во время совещания главных педиатров и профильных комиссий Минздрава России по педиатрии и школьной медицине, гигиене детей и подростков

венных опухолей мягких тканей. Показаны слайды, иллюстрирующие методы дифференциальной диагностики — КТ, МРТ, а также рентгенограммы отдельных случаев, представляющих наибольший интерес. Основными методами точной диагностики видов опухолей опорно-двигательного аппарата на сегодняшний день являются УЗВТ, рентгенография скелета и органов грудной клетки, РИД скелета, мягких тканей, КТ, МРТ, ПЭТ, биопсия опухоли (трепанобиопсия, открытая биопсия) с иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими исследованиями.

На симпозиуме «**Редкие синдромы в практике детского ревматолога**» заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии им. Н.Н. Блохина академик РАН Владимир Георгиевич Поляков представил информативный доклад «Клинические проявления и дифференциальная диагностика злокачественных опухолей глаза и орбиты». По данным литературы, опухоли орбиты у детей занимают 2-е место среди новообразований органа зрения и составляют до 25–36%, из них злокачественные — до 1–3%. Были представлены общие сведения относительно типов доброкачественных и злокачественных опухолей орбит

у детей, их клинические симптомы, методы инструментальной и инвазивной диагностики, возможности лечения, клинические примеры из практики. По данным НИИ детской онкологии и гематологии, обратившиеся в институт больные с патологиями орбиты распределились следующим образом: с воспалительными процессами — 6%, доброкачественными новообразованиями — 6%, злокачественными новообразованиями — 88%, при этом гистологическая характеристика опухолей орбиты была таковой: рабдомиосаркома — 70,1%, примитивная нейроэктодермальная опухоль — 6,9%, эстеziонейробластома — 4,7%, нейробластома — 2,3%, лангергансоклеточный гистиоцитоз — 4,7%, злокачественная лимфома — 5,7%, хондросаркома — 1,1%, низкодифференцированный рак — 1,1%, аденокистозный рак — 1,1%, миелолейкоз — 2,3%. Сообщалось о возможностях органосохраняющих операций на примере самой распространенной опухоли орбиты — рабдомиосаркомы, показана эффективность этих операций. Отдельное внимание было уделено внутриглазным опухолям, в частности одно- и двусторонней ретинобластоме, различным генетическим синдромам и заболеваниям глаза, требующим проведения дифференциальной диагностики. Отмечена высокая запущенность заболеваний ввиду отсутствия онкологической настороженности среди детских офтальмологов и педиатров. Подчеркнута необходимость направления детей на диагностику и лечение в специализированные центры детской онкологии.

В рамках Конгресса прошла **III Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология»**. В конференции приняли участие ведущие специалисты в области неотложной хирургии, нейрохирургии, травматологии и реабилитации. Был затронут широкий круг вопросов: от организации помощи детям в критических состояниях, инновационных диагностических технологий, современных методов оперативного лечения,



Во время заседаний



На встрече с Л.М. Рощалем

анестезии и интенсивной терапии до реабилитации детей с последствиями травм. Традиционно на симпозиумах обсуждались проблемы неотложной абдоминальной хирургии и урологии, гнойной хирургии, в том числе инфекций мягких тканей и костей, травматологии, в том числе тяжелых повреждений, сочетанной, черепно-мозговой и позвоночно-спинномозговой травмы.

В рамках симпозиума **«Раны и инфекции мягких тканей и костей»** старшим научным сотрудником отделения опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии им. Н.Н. Блохина канд. мед. наук Дмитрием Васильевичем Нисиченко был представлен доклад на тему «Инфекционные осложнения у детей после эндопротезирования крупных суставов». В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости детей в возрасте до 14 лет костные саркомы занимают третье место (10%). Наиболее частая злокачественная костная опухоль — остеосаркома (64%), реже — опухоли семейства Юинга (27%) и другие злокачественные опухоли костей

и суставных хрящей (менее 10%). Локализуются опухоли костей в основном в дистальном отделе бедренной кости (35%), проксимальном отделе большеберцовой кости (20%), проксимальном отделе плечевой кости (10%). На сегодняшний день в НИИ детской онкологии и гематологии проводятся органосохраняющие операции с эндопротезированием конечности после удаления основного опухолевого очага. В послеоперационном периоде у детей на фоне сниженного после предоперационной химиотерапии иммунитета существует вероятность развития такого послеоперационного осложнения, как инфицирование ложа эндопротеза. При бактериологическом посеве (исследование аспирата из ложа эндопротеза) выявляется возбудитель инфекции, и больному проводят комплексную антибактериальную терапию соответственно чувствительности бактериального агента. Докладчиком приведены классификация инфекционных осложнений (ранние, отсроченные и поздние) и наглядные клинические примеры из практики; продемонстрированы варианты лечения в зависимости от типа инфекции. Кроме курса АВ-терапии проводятся вскрытие и санация ложа, установка промывной системы и локальная антисептическая терапия. Лечение отсроченной и поздней локальной инфекции в ложе эндопротеза включает пункционное промывание последнего и антибиотикотерапию. При неэффективности или выявлении метициллинрезистентной флоры проводится двухэтапное реэндопротезирование.

В рамках пре-конгресса обсуждались вопросы интервенционной радиологии, нутритивной поддержки и реабилитации детей с последствиями травм. Состоялась встреча студентов с проф. Л.М. Рощалем, выступившим с лекцией «Как я стал хирургом».

О.В. Илюшина

Видеоконференции со Съезда доступны по ссылке:
<http://www.pediatr-russia.ru/live2015.html>

Доклад о тотальном облучении тела у детей на ежегодной конференции «Клиническая онкорadiология»

С 18 по 20 марта 2015 г. в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина прошла 10-я юбилейная Международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология». Основным организатором выступила Ассоциация медицинских физиков России (АМФР). Находясь на



Лектор Д.А. Кобызева

стыке физики и онкорadiологии, конференция проводится при активном участии радиационных онкологов, медицинских физиков, онкологов других специальностей и лучевых диагностов из ведущих онкорadiологических центров, онкодиспансеров страны и медицинских, научно-технических и образовательных учреждений России и постсоветского пространства. Традиционно здесь представляют свои доклады известные ученые из ведущих медицинских центров Европы и США, обсуждаются организационно-экономические проблемы модернизации и развития радиационной онкологии и ядерной медицины, вопросы организации и координации международного сотрудничества.

Программа конференции оказалась весьма разнообразной и включала вопросы радионуклидной терапии, использования радиоизотопов в лечебных целях, стереотаксических методов лучевой терапии. Обсуждались актуальные проблемы комплексной терапии злокачественных опухолей с включением современных режимов лучевого лечения.

Детская онкорadiология была представлена в докладе «Первый российский опыт применения томотерапии для проведения тотального облучения тела у детей».

Попытки тотального облучения тела (Total Body Irradiation, TBI) в лечебных целях проводились еще до развития программ химиотерапии и в настоящее время являются важной частью многокомпонентных режимов кондиционирования. Недостаток TBI — в высокой вероятности развития осложнений, к коим относятся интерстициальный пневмо-

нит (22–25%), почечная недостаточность (2–25%), катаракта (4–85%). Цель доклада — продемонстрировать используемую методику TBI для лечения детей на аппарате TomoTherapy с редукцией доз на органы-мишени при сохранении противоопухолевого лечения. TBI была включена в режим предтрансплантационного кондиционирования перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Всего TBI было проведено 11 детям в возрастной группе от 3,4 до 15,2 лет (медиана 7,3 года) с диагнозами острого лимфобластного лейкоза (у 9 детей), острого миелобластного лейкоза (у 1), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (у 1) и группой высокого риска по основному заболеванию. Облучение не выходило за рамки рекомендованных доз: на РТВ (голова + тело + конечности) — 12 Гр; на органы-мишени — 6–8 Гр на легкие, 8–10 Гр на почки. В результате из осложнений от проведенной TBI были заявлены острая токсичность в виде тошноты и рвоты II степени по шкале RTOG и жалобы на болезненные ощущения в области больших слюнных желез (у 5; 45%).

По результатам представленного 7-месячного наблюдения у 10 (90,9%) детей зарегистрировано успешное приживление трансплантата, 1 пациент с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом умер на 12-й день после ТГСК от инфекционных осложнений и веноокклюзионной болезни. Развитие поздней токсичности со стороны легких и почек не наблюдалось ни у одного пациента. Таким образом, разработанная методика TBI на аппарате TomoTherapy обеспечивает равномерное облучение органов и тканей тела паци-



Участники конференции

ента в заданных дозах, позволяет обеспечить подведение заданных доз на РТВ и органы-мишени с высокой точностью, демонстрирует низкую вероятность развития острых лучевых осложнений, по крайней мере за период времени равный 7 месяцам.

О.В. Илюшина,
Т.Т. Валиев

Информация о VI Съезде детских онкологов России

Приглашаем принять участие в **VI Съезде детских онкологов России с международным участием «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ»**, который будет проходить **с 1 по 3 октября 2015 г.** в Москве.

Место проведения: г. Москва, Театральный пр-д, д. 2, гостиница «Метрополь»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное агентство научных организаций
- Российская академия наук
- Ассоциация онкологов России
- Российское общество детских онкологов
- ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
- НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ РАБОТЫ:

- Организация онкологической помощи детям
- Эпидемиология и статистика опухолевых заболеваний у детей
- Инновационные методы диагностики и лечения детей со злокачественными образованиями
- Осложнения и отдаленные последствия противоопухолевого лечения
- Анестезия и интенсивная терапия в детской онкологии
- Паллиативное и симптоматическое лечение больных
- Психологическая поддержка детей и их семей в процессе и после лечения
- Комплексная реабилитация излеченных детей
- Повышение квалификации детских онкологов и врачей общей педиатрической сети

В рамках Съезда также будут проводиться:

- Круглый стол по разбору сложных клинических случаев
- Школа медицинских сестер
- Совещание Российского общества детских онкологов: текущие проблемы, вопросы, возможные пути решения

Тезисы, статьи, доклады принимаются **до 01 мая 2015 г.** по адресу tezis@oncokids.ru и будут опубликованы в научно-практическом журнале Российского общества детских онкологов «Онкопедиатрия». Правила оформления публикаций смотрите на официальном сайте Съезда: www.oncokids.ru.

По всем организационным вопросам обращаться к сотрудникам компании «**Медицина сегодня**»
Тел./факс: +7 (495) 419-02-99 • E-mail: info@oncokids.ru, info@abvexpo.ru • www.oncokids.ru или к помощнику Президента Российского общества детских онкологов Ольге Владимировне Илюшиной
Тел.: +7 (926) 792-62-71 • E-mail: radonc_journal@mail.ru

Следите за новостями на ОФИЦИАЛЬНОМ САЙТЕ СЪЕЗДА: www.oncokids.ru

С уважением, Оргкомитет Съезда

СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2014 ГОДУ

№1, 2014

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Приветствие директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, академика РАН, профессора М.Д. Алиева	5
Главный редактор журнала «Онкопедиатрия», Президент РОДО, академик РАН, профессор В.Г. Поляков	6

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России	7
---	---

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 Хирургический метод при опухолях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники	13
Т.В. Горбунова, И.В. Березовская, Т.В. Постникова Сравнительная характеристика токсичности противоопухолевых антибиотиков группы актиномицинов при лечении солидных опухолей у детей	20
М.Ю. Рыков, Е.В. Гюкова, А.З. Дзампаев, Н.А. Сусулёва, В.Г. Поляков Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии	25
Е.И. Кузнецова Влияние программной химиотерапии на функциональное состояние головного мозга у детей с лимфоидными опухолями	32
В.Г. Демихов, М.А. Луныкова, А.Г. Безнощенко, Е.Ф. Морщакова Показатели выживаемости у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин на фоне полихимиотерапии по протоколу ALL-BFM-90m	36
И.С. Долгополов, Р.И. Пименов, В.К. Бояршинов, Н.Н. Субботина, Л.Ю. Гривцова, Д.М. Мхеидзе, Г.Л. Менткевич Результаты и методика сбора стволовых клеток периферической крови у детей и подростков	40

ОБМЕН ОПЫТОМ

А.И. Салтанов, Э.С. Ордуханян Перспективы использования полуэлементных питательных смесей в клинике детской онкологии	46
А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, М.Д. Алиев Эндопротезирование как приоритетное направление в комбинированном лечении костных сарком у детей	50

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.В. Иванова, Т.В. Горбунова, М.А. Кропотов, В.Г. Поляков Плоскоклеточный рак дна полости рта у мальчика 11 лет: случай из практики	54
---	----

НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ

Евгения Ивановна Моисеенко: к 70-летию со дня рождения	59
--	----

№ 2, 2014

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков Эволюция венозного доступа: все еще в круге первом?	5
--	---

ЛЕКЦИЯ

С.А. Кулева, М.Б. Белогурова, Б.А. Колыгин

Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 1	11
Поздняя нейротоксичность противоопухолевого лечения у детей: часть 2	17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, А.И. Салтанов

Роль проводниковой анальгезии в детской онкохирургии при торакальных оперативных вмешательствах	22
<i>Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова, В.В. Тимошенко, Т.В. Шведова</i>	
Клиническое значение анализа субпопуляций лимфоцитов костного мозга при рабдомиосаркоме и опухолях семейства саркомы Юинга у детей	27
<i>С.В. Иванова, О.М. Дмитриева, С.А. Кулева</i>	
Медико-социальная реабилитация детей, излеченных от онкологических заболеваний	37
<i>А.С. Крылов, В.Г. Поляков, С.В. Ширяев</i>	
Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ⁶⁷Ga-цитратом	42
<i>Ю.А. Пунанов, Т.В. Андреева, Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, С.А. Сафонова, В.В. Набоков, В.И. Новик</i>	
Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой	49

ОБМЕН ОПЫТОМ

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

Принципы фармакологического питания в детской онкологии	54
--	----

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

Дети — детям!	59
Праздник Дня защиты детей в НИИ детской онкологии и гематологии	60

№ 3, 2014**ЛЕКЦИЯ**

М.Ю. Рыков, Е.В. Гьокова, В.Г. Поляков

Этюды катетеризации центральных вен. Избранные моменты техники	5
---	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Н.Н. Савва, О.В. Красько, К. Кнапп, Дж. Доунинг, С. Фоулер-Керри, Дж. Марстон, Э.В. Кумирова, А.Г. Притыко

Приоритетные направления деятельности государственных и общественных организаций по улучшению ситуации с обезболиванием у детей	14
--	----

ОБМЕН ОПЫТОМ

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

Нутритивная поддержка пептидными смесями как мера профилактики острой кишечной недостаточности в ранний послеоперационный период	19
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.С. Салиева, Б.М. Жумадуллаев, К.Э. Хаиров, С.Ш. Саргелов, М.А. Енселбаев, А.Б. Ибраимова

Клинический случай гепатобластомы у пациентки с синдромом Беквита–Видемана	26
<i>Т.А. Шароев, Н.М. Иванова, С.Б. Бондаренко, О.В. Климчук, В.Ю. Роцин</i>	
Карциноид вилочковой железы у пациентки в возрасте 16 лет: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение	30

МАТЕРИАЛЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ VIII СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ

37

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

Рабочее совещание детских онкологов и специалистов по паллиативной медицинской помощи

87

Дарите радость детям!	89
------------------------------------	----

НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ

Владимир Георгиевич Поляков 91

№ 4, 2014

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Новогоднее поздравление от главного редактора 5

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков
Об истории научных журналов 6

ЛЕКЦИЯ

П.И. Шабалкин
Новые возможности в терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома 17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.С. Фёдорова, С.О. Шарапова, Т.М. Михалевская, С.Н. Алешкевич,
 М.В. Стеганцева, О.В. Алейникова*
**Неходжкинские лимфомы у детей с первичными иммунодефицитами:
 клиника, диагностика и лечение** 23

Т.В. Горбунова, И.В. Березовская, В.Г. Поляков
Применение дактиномицина при солидных опухолях у детей 34

ОБМЕН ОПЫТОМ

М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская
**Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции
 в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков** 40

И.Н. Нурмеев, Д.В. Осипов, Р.З. Шаммасов, И.В. Осипова, А.Ю. Осипов, Н.А. Умаров
**Особенности и современные возможности нехирургического лечения
 осложненных гемангиом у детей** 49

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.И. Петрикова, А.М. Ефременков, Е.М. Игнатъев, Н.А. Сниткин
**Плевропульмональная бластома:
 обзор литературы и собственное клиническое наблюдение** 52

**МАТЕРИАЛЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ VIII СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ
 И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ** 56

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 70

Современные проблемы и достижения детской онкологии 75

Паллиативная помощь детям 79

НОВОСТИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ 81

ДАРИТЕ РАДОСТЬ ДЕТЯМ! 83

НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ

Нечушкина Инесса Викторовна 85

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Пачес Александр Ильич 86

Мамед Джавадович Алиев



8 апреля 2015 г. отмечает свой 60-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зарубежный член (академик) Национальной академии наук Грузии, лауреат Государственной премии России, лауреат премии Правительства Москвы, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», директор НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ Мамед Джавадович Алиев.

Мамед Джавадович — видный российский ученый, врач-онколог и общественный деятель. Его основные труды посвящены вопросам комплексного лечения больных остеосаркомой и другими опухолями костей, разработке высокотехнологичных оперативных вмешательств по поводу опухолей опорно-двигательного аппарата и кожи.

После окончания лечебно-профилактического факультета Азербайджанского государственного медицинского института им. Н. Нариманова (1979) М.Д. Алиев работал анестезиологом-реаниматологом в реанимационном отделении Республиканской клинической больницы Баку, с 1982 г. — травматологом-ортопедом в клинике Аз-ГИУВ. В аспирантуре ЦИТО им. Н.Н. Приорова под руководством профессора Валерии Дмитриевны Дедовой защитил кандидатскую диссертацию по вопросам лечения врожденных осложненных вывихов бедра у детей (1983). После возвращения в Баку в течение двух лет работал заведующим отделением ортопедии в клинике травматологии и ортопедии.

Для работы над докторской диссертацией по медико-социальной реабилитации больных, перенесших радикальное лечение по поводу опухолей опорно-двигательного аппарата, и последующей ее защиты М.Д. Алиев был направлен в Москву в клинику академика Николая Николаевича Трапезникова

— генерального директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В последующем Мамед Джавадович так и остался работать в РОНЦ, где начал комбинировать различные методы — хирургию, ортопедию, метод Илизарова.

М.Д. Алиев основал ряд новейших направлений в отечественной онкоортопедии, которые включают в себя комплексное ортопедическое лечение онкологических больных — эндопротезирование при опухолях скелета, хирургическое лечение опухолей позвоночника, таза, грудной стенки, а также микро- и реконструктивно-сосудистую хирургию. В 1998 г. Мамед Джавадович получил звание профессора по специальности «онкология», а годом позже стал лауреатом Государственной премии РФ в области науки и техники за «Разработку и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения больных с остеогенной саркомой».

В 2001 г., после смерти учителя — академика Н.Н. Трапезникова, М.Д. Алиев возглавил научную школу этого выдающегося ученого, развивая методы комбинированного лечения злокачественных новообразований костей, мягких тканей и кожи, что заслужило высокую оценку и государственную поддержку в виде гранта Президента РФ.

За эти годы под редакцией М.Д. Алиева вышло в свет 6 научных монографий, 2 методических пособия, 5 книг, было опубликовано около 500 научных работ и статей — как в России, так и в других странах мира. Особое внимание в своих трудах М.Д. Алиев уделяет разработке органосохраняющих операций: эндопротезированию крупных суставов, тотальному замещению длинных трубчатых костей металлическими имплантатами, многокомпонентным реконструктивным вмешательствам при опухолях конечностей, костей таза и позвоночника.

В конце 2003 г. М.Д. Алиев был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «онкоортопедия», в 2005 — назначен директором НИИ дет-



В операционной



Во время работы на международной конференции EESG

ской онкологии и гематологии РОНЦ, основанного академиком Львом Абрамовичем Дурновым. Под руководством ученого разработаны и утверждены новые протоколы комплексного лечения высококачественных опухолей костей, что позволило увеличить общую пятилетнюю выживаемость до 75% и выполнять органосохраняющие операции у 80% пациентов. По инициативе директора НИИ ДОГ создан внутригоспитальный регистр для НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ.

В 2006 г. Мамед Джавадович стал лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники за работу «Конструирование бактериальных продуцентов, организация биотехнологического производства субстанций и препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека и внедрение в практику разработанного медицинского препарата Беталейкин». В работах М.Д. Алиева и его учеников отражены актуальные вопросы одной из сложнейших проблем онкоортопедии — хирургического лечения опухолей костей таза и крестца, разработки сложнейших оперативных вмешательств на позвоночнике, профилактики и остановки массивных кровотечений, лечения послеоперацион-

ных осложнений, что позволило значительно повысить показания и расширить объем оперативных вмешательств у больных, ранее считавшихся неоперабельными.

В 2009 г. по инициативе М.Д. Алиева создана Восточно-Европейская группа по изучению сарком (East-European Sarcoma Group), объединившая специалистов России и других стран мира. Достижения мировой онкологии регулярно освещаются на страницах журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи», председателем редакционного совета которого является Мамед Джавадович.

М.Д. Алиев — председатель Ученого совета по защите докторских диссертаций ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», председатель Ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ, член редколлегии 5 медицинских журналов, член Европейской организации онкологов по проведению международных протоколов (EORTC), Международного общества ортопедов-травматологов (SICOT), Европейского общества опухолей опорно-двигательного аппарата (EMSOS). Кроме вышеперечисленных российских государственных наград, Мамед Джавадович имеет также Орден Славы Азербайджанской Республики (2006), Орден Дружбы Азербайджанской Республики (2012).

Дорогой Мамед Джавадович!

Коллективы ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», НИИ детской онкологии и гематологии, кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, редакция журнала «Онкопедиатрия», сердечно поздравляют Вас с юбилеем! Желаем Вам доброго здоровья, благополучия, новых достижений и творческого созидания на благо российской онкологии, талантливых, верных, преданных учеников и последователей, вдохновленных Вашими идеями!

Друзья, коллеги, ученики