

ISSN 1726-9768

Детская онкология

Теоретический и научно-практический
журнал доказательной медицины

Выходит 4 раза в год

Зарегистрирован в Министерстве по делам
печати, телерадиовещания и средств массовой
коммуникации

Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-14042 от 29 ноября 2002 г.

Учредитель: ГУ Российский онкологический
научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН

Главный редактор Л.А. Дурнов
Зам. главного редактора В.Г. Поляков
Ответственный секретарь Е.И. Бойченко

Редакционная коллегия:

И.В. Бондарь
А.Ф. Бровкина
Л.В. Валентей
С.К. Горелов
Н.М. Иванова
Н.А. Кошечкина
Г.Л. Менткевич
Е.И. Моисеенко
И.В. Нечушкина
А.И. Салтанов
Ю.Н. Соловьев
Н.А. Сусулева
Д.А. Торубарова
В.М. Чернов
О.И. Щербенко

Редакционный совет:

А.А. Баранов
М.Р. Богомильский
Н.П. Бочков
Н.Н. Ваганов
А.И. Воробьев
М.И. Давыдов
И.И. Дедов
В.И. Кулаков
Э.А. Степанов
М.Я. Студеникин
В.А. Тутельян
А.Д. Царьгородцев
А.Ф. Цыб

Адрес редакции:

115478 Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (095) 324-44-88
Факс: (095) 323-58-55

Подписано в печать 10.11.2005. Формат
60×90/8. Бумага офсетная. Гарнитура
«SchoolBook». Печать офсетная.
Уч-изд. листов 8. Тираж 1000 экз.

Издательская группа РОНЦ
324-2470
publisher1@cancercenter.ru
115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24.

При перепечатке ссылка
на «Детскую онкологию» обязательна



Детская онкология Pediatric oncology

теоретический и научно-практический
журнал доказательной медицины

№ 2/2005

СОДЕРЖАНИЕ

Ю. В. ПАШКОВУ — 60 ЛЕТ!	3
КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ <i>Жуковская Е. В., Спичак И. И., Башарова Е. В.</i>	4
ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ ВФМ ALL-90(М) В ДЕТСКОМ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОДКБ ЗА 1995–1999 ГГ. <i>Жуковская Е. В., Спичак И. И., Сабирова А. В.</i>	10
РЕЗУЛЬТАТЫ РИСК-АДАПТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ <i>Колыгин Б. А., Кулева С. А., Кочурова Н. В.</i>	16
ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КОСТНЫХ КИСТ <i>Сорокина Е. А., Николаева Л. А., Иванова Н. М., Кошечкина Н. А., Петухов А. Н., Барановский Ю. Г., Шварова А. В., Игошин А. В.</i>	20
ОПУХОЛЕВАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ У РЕБЕНКА 4 ЛЕТ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ <i>Сухарев А. В., Пашков Ю. В., Кошечкина Н. А., Соколова И. Н.</i>	24
КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Федорова А. С., Алейникова О. В.</i>	28
ЭКСТРЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ ГУ РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН) <i>Шароев Т. А., Лебедев В. И., Казанцев А. П., Цыганова О. А.</i>	42
ПРЕОДОЛЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФОРМАМИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ <i>Шварова А. В., Иванова Н. М., Менткевич Г. Л., Равшанова Р. С.</i>	45
СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ВРОЖДЕННОЙ ОПУХОЛИ (ПАНКРЕАТОБЛАСТОМЫ) У РЕБЕНКА, РОЖДЕННОГО ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ И ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ <i>Яковлева И. Н., Балева Л. С., Осипова Э. К., Коновалов А. К., Поляков В. Г., Павловская А. И., Шишков Р. В., Сусков И. И.</i>	53
РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ «ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР». <i>Ю. А. Пунанов</i>	62
ЛЕВ АБРАМОВИЧ ДУРНОВ	63



Ю. В. ПАШКОВУ — 60 ЛЕТ!

Дорогой Юрий Викторович!

В день Вашего славного юбилея коллектив Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и кафедра детской онкологии РМАПО, все ветераны и молодежь

сердечно поздравляют Вас со знаменательной датой!

Долгие плодотворные годы своей жизни Вы отдали развитию и становлению нашей молодой науки — детской онкологии. Ваш природный дар хирурга, Ваши знания и умения дали жизнь тысячам маленьких пациентов. Во всех уголках России они и их родители вспоминают Вас с чувством глубокой благодарности. Не менее благодарны Вам и те ученики, которых Вы воспитали и которым дали путевку в профессиональную деятельность. Вы являетесь пионером многих научных исследований в педиатрической онкологии, которые успешно продолжают развиваться Вашими соратниками.

Мы, Ваши коллеги и друзья, любим и ценим Вас, Заслуженного врача Российской Федерации, блестящего детского хирурга-онколога, доктора медицинских наук, профессора, и желаем Вам крепкого здоровья, творческих сил, дальнейших успехов в Вашей активной повседневной профессиональной деятельности, счастья и долгих-долгих лет совместной работы.

Коллектив научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и кафедра детской онкологии РМАПО.

Е. В. Жуковская, И. И. Спичак, Е. В. Башарова

КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Областной детский онкогематологический центр, Челябинск

Резюме

На основе организационную модель типа «колеса» Шихарта—Деминга нами предложен следующий алгоритм разработки региональных программ по контролю социально-значимой патологии в педиатрии: 1. Эпидемиологический мониторинг изучаемой патологии с обязательным формированием информационной базы с целью определения комплекса значимых факторов медико-социального характера формирования групп риска по изучаемой патологии; расчет ожидаемой численности контингента больных и реконвалесцентов. 2. Клинико-экономический анализ с использованием методов стоимость – болезни, метода затраты – эффективность, минимизации затрат, затраты – выгода для экономического обоснования наиболее эффективных терапевтических протоколов; ранжирование источников финансирования программ в зависимости от объемов и способов предполагаемого финансирования. 3. моделирование региональной программы с проведением клинического аудита, внедрением инновационных методов диагностики и лечения данной патологии. 4. разработка популяционных мероприятий по первичной и вторичной профилактике изучаемых заболеваний.

Ключевые слова: качество оказания медицинской помощи, организационная модель региональная программа.

E. V. Zhukovskaja, I. I. Spichak, E. V. Basharova

THE QUALITY OF MEDICAL AID FOR CHILDREN WITH ONCOHEMATOLOGY DISEASES WITHIN THE CONDITIONS OF REGIONAL PROGRAMS

Abstract

On a basis organizational model such as «wheel» Shichart—Deming we offer the following algorithm of development of regional programs under the control of a social - significant pathology over pediatrics: 1. Epidemiological monitoring an investigated pathology with obligatory formation of information base with the purpose define the significant factors of medico-social characteristics of risk factors on an investigated pathology; calculation of expected number of a contingent of patients and reconvalescents .2. The clinico-economic analysis about using the methods «cost – illnesses», «cost – efficiency», «minimization of expenses», «cost – benefit» for an economic substantiation of the most effective therapeutic protocols; Ranging of sources of financing of programs depending on volumes and ways of financing. 3. Design model of the regional program will carry out of clinical audit, introduction of innovative methods of diagnostics and treatment given pathology. 4. Establishment of actions on primary and secondary preventive maintenance of investigated diseases.

Key words: quality of rendering of medical aid, organizational model, regional program.

В период реформирования здравоохранения одним из вопросов, привлекающим к себе особое внимание, стало качество медицинской помощи (КМП). Возможно выделить три основных подхода к контролю КМП: структурный, процессуальный, по конечному результату. Для объективизации контроля КМП разработаны стандарты ресурсов здравоохранения, медицинских учреждений

и служб, технологические, программы МП, медико-экономические, комплексные [1, 2]. В практику введена международная система стандартов ИСО, в которой стандарт ИСО-904 непосредственно относится к стандартам качества. В глоссарии «Качество медицинской помощи» (1999), составленном специалистами из России и США, приводятся следующие характеристики КМП: адекват-

ность, доступность, преемственность, непрерывность, безопасность, своевременность, способность удовлетворять ожидания и потребности, стабильность процесса и результата, постоянное совершенствование и улучшение. А стандарт качества определен как «реально достижимый и нормативно утвержденный на определенный период времени уровень медицинской помощи». Единая трактовка КМП необходима для его оценки, определения фактического уровня качества обслуживания [3].

При обсуждении отечественного и зарубежного опыта управления КМП специалисты обращают внимание на различия в механизмах мотивации качественной работы. Общеизвестно, что наилучшие результаты достигаются при вовлечении в процесс управления КМП всех медицинских работников и поощрения их за улучшение качества, решение проблем и устранение причин дефектов медицинского обслуживания. К сожалению, в системе контроля КМП, которая формировалась в соответствии с Приказом № 363/77 «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации» преобладала «отрицательная мотивация», основанная на выявлении дефектов путем проведения ведомственной и вневедомственной экспертизы и наказания «виновных» путем применения штрафных санкций. Такой подход не способствует созданию условий для непрерывного повышения качества клинической работы, в котором ведущая роль принадлежит медицинскому персоналу, непосредственно работающему с пациентами [4, 5].

Для нивелирования означенных выше недостатков контроля КМП может быть использован единый подход на основе цикла Шихарта—Деминга «plan-do-check-act» (PDCA). N. Schehart предложил в 1931 г. для улучшения качества научный метод. Он полагал, что при улучшении качества мы должны строить наши подходы через планирование изменений, их выполнение, оценку эффекта и широкое внедрение в практику. В дальнейшем были предложены различные видоизменения, например известный цикл Focus-PDCA Американской корпорации больниц.

W. Deming в 1986 г. обозначил необходимость постоянного взаимодействия между исследовательской деятельностью, дизайном, производством товара и его реализацией. Он считал, что усилия по улучшению качества должны быть постоянными. Вращение «колеса» — главный критерий современной японской промышленности. Поэтому благодарные японцы забыли про N. Schehart и называют этот цикл именем W. Deming (рис. 1).



Рис. 1. Колесо Шихарта

Своеобразная модификация цикла использована группой С. Volster в 1993–1995 гг. для оптимизации лечения в американских клиниках больных с инсультом. Стадии планирования соответствуют этапам оценки проблемы и изучения состояния всей системы оказания помощи, стадии действия — разработке схем улучшения и внедрения инноваций. Была предложена не только модификация цикла Шихарта—Деминга (рис. 2), расчленяющая процесс улучшения на ряд последовательных стадий, но и подробно охарактеризованы отдельные стадии с участием многопрофильной команды специалистов [6].

Реформирование системы здравоохранения, которое даже в развитых странах (Канаде, Германии, Австралии) растягивается на десятилетия, России предстоит осуществить за более короткое время, а использование принципа «колеса» способствует минимизации финансовых потерь в этот период за счет унификации методических подходов к преобразованиям [7, 8].

Цикл Шихарта—Деминга может стать основой для моделирования технологии ле-



Рис. 2. Адаптированная модель Деминга

чения социально-значимой патологии в условиях специализированных отделений и центров на разных территориях. На первом этапе важной задачей является создание команды. Это главный фактор успешной работы. Именно команда единомышленников разрабатывает документацию для сравнительного анализа, определяет порядок работы, анализирует весь цикл. На втором этапе команда выясняет, какие имеются возможности для улучшения качества. Применение в практике пилотных исследований позволяет обосновать выбор и схему внедрения инновационных процессов [9]. Оценка результатов требует применения соответствующих индикаторов, отражающих наиболее важные стороны лечебно-диагностического процесса и составляющих клинико-экономического анализа. В детской онкогематологии обозначенные выше принципы реализованы в большей или меньшей степени в ходе проведения кооперативных мультицентровых исследований.

Нашей целью было адаптировать схему «колеса» Шихарта—Деминга для разработки и реализации региональных программ в области детской онкогематологии.

Предлагаем следующий алгоритм разработки региональных программ по контролю социально-значимой патологии в педиатрии:

I. Эпидемиологический мониторинг изучаемой патологии.

1. Создание информационной базы с целью определения комплекса значимых факторов медико-социального характера формирования групп риска по изучаемой патологии.

2. Проведение ретроспективного/проспективного эпидемиологического исследования с расчетом минимального набора частотных характеристик: заболеваемость, смертность, распространенность данной патологии в популяции. Использование таких показателей, как относительный и атрибутивный риски, целесообразно сочетать с картографическим моделированием.

3. Расчет ожидаемой численности контингента больных и реконвалесценто́в.

II. Клинико-экономический анализ.

1. Использование анализа стоимости/болезнь для расчета затрат на терапевтический и реабилитационный этапы лечения.

2. Использование метода затраты/эффективность, минимизации затрат, затраты/выгода для экономического обоснования наиболее эффективных терапевтических протоколов.

3. Ранжирование источников финансирования программ в зависимости от объемов и способов предполагаемого финансирования.

III. Моделирование региональной программы.

1. Клинический аудит.

2. Внедрение инновационных методов диагностики и лечения данной патологии.

IV. Разработка популяционных мероприятий по первичной и вторичной профилактике.

Учитывая разноплановость онкогематологической патологии, для реализации поставленной цели мы рассматриваем только проблемы лечения пациентов с острыми лейкозами (код по МКБ-10 С91—С92). Сформированный список предварительных проблем облегчает структурирование основных направлений деятельности по оценке качества оказания медицинской помощи (табл. 1).

Достижение реального улучшения качества лечения больных должно начинаться с организации структуры управления на уровне отделения, клиники, включая вновь создаваемые комитет по контролю за болью, этический комитет, совет бригады и т. п. При этом руководящая структура должна включать представителей администрации, заведующих отделений, клинического фармаколога. И хотя они не улучшают процесс лечения непосредственно, их участие обозначит направления усилий, поможет преодолеть барьеры для внедрения нововведений. От них зависят масштаб намеченных перемен, уменьшение сопротивления консервативных членов коллектива, своеобразная реклама и доступ к необходимым ресурсам. Группа лидеров формирует команду по улучшению качества, члены этой команды должны непосредственно участвовать в лечении детей с острыми лейкозами. Группа из 10–12 человек должна включать психолога, социального работника, трансфузиолога, нескольких врачей и медицинских сестер отделения [10].

Роль социального работника особенно возрастает в условиях интеграции социальной службы и учреждений здравоохранения на этапах реформирования ведомства. Разработанные в нашей клинике на основе канадской модели функциональные обязанности социального работника в детском отделении онкогематологии и первые результаты его работы позволяют надеяться на высокую эффективность и существенное влияние соцработника на улучшение качества лечения пациентов с острыми лейкозами.

По мнению С. Bolster, сплотить команду помогут «мозговые штурмы» при определении тематики работы. Члены команды пишут свои соображения отдельно, затем группируют их в колонки, относящиеся к предложениям сестер и врачей, после обсуждения намечают ответственных за разделы работы. Такой способ очень важен, когда команда многопрофильная, как это и бывает при лечении детей с острыми лейкозами [11].

Таблица 1. Лист предварительных проблем при лечении детей с острыми лейкозами

Фактор	Описание
Статус больного	Источник поступления Длительность заболевания Психосоциальная оценка больного и его семьи Выраженность симптомов основного заболевания Наличие сопутствующих заболеваний
Диагностические тесты	Необходимые анализы Уже проведенные анализы Возможность выполнения стандартов необходимого объема обследования в условиях данной клиники Внедрение новых технологий
Комбинированная терапия	Стратификация по группам риска Выбор протокола Возможность выполнения стандартов необходимого объема ПХТ и сопроводительной терапии в условиях данной клиники Снижение лучевой нагрузки
Врачи	Различия в квалификации специалистов Преодоление информационного дефицита
Сестры и младший медицинский персонал	Укомплектованность штата медсестер Наличие необходимой квалификации у сестер Навыки выполнения необходимых манипуляций Организация сестринского ухода за больными Нерешенность социальных проблем этой профессиональной группы
Обучение больного и его семьи	Вовлечение семьи в процесс лечения Формирование команды врач — больной — семья Интеграция ребенка-инвалида в микро- и макросоциумы
Реабилитация	Коррекция последствий заболевания и осложнений
Документация	Наличие регистра Наличие формализованной истории болезни Наличие информированного согласия родственников Участие в кооперативных исследованиях Преемственность с взрослой службой

Таблица 2. Источники данных, необходимых для разработки региональной программы по онкогематологии

Данные	Документальные источники
Внешние	Официальная статистика по демографии, справочные материалы МЗ и социальной защиты РФ, научные публикации, электронные базы данных
Внутренние	История болезни, другая документация отделения, амбулаторные карты, годовые отчеты, финансовая документация больницы, коммерческая информация фирм производителей и продавцов фармпрепаратов и медтехники

Таблица 3. Этапы лечения пациентов с острыми лейкозами

Этап	Цель	Мероприятия
Индукция ремиссии	Снизить содержание бластов < 5 %	ПХТ по протоколу, интратекальное введение цитостатиков, профилактика и лечение осложнений
Консолидация ремиссии	Закрепить результат	ПХТ по протоколу, интратекальное введение цитостатиков, профилактика и лечение осложнений, детекция минимальной резидуальной болезни (МРБ)
Поддерживающая терапия	Сохранение ремиссии	Поддерживающая ПХТ, мониторинг МРБ, санаторно-курортное лечение
Диспансерное наблюдение	Сохранение ремиссии	Физическая и психологическая реабилитация, мониторинг МРБ, санаторно-курортное лечение, профориентация для подростков, оценка качества жизни реконвалесцентов и необходимая коррекция

Члены команды, отвечающие за сбор внешних и внутренних факторов, пользуются официальной информацией, данными госпитальной информационной системы (табл. 2). Наиболее важным отличием процесса улучшения качества от обычной научной методологии является решающая роль команды. Полезно упорядочить деятельность команды, она должна неукоснительно собираться с учетом оговоренной периодичности. В ее работе должно поощряться существование различных мнений, к согласию следует прийти в открытом диспуте [12].

Улучшение качества исходов базируется на анализе выполнения стандартов лечения на всех этапах лечения (табл. 3).

Таким образом, для разработки системы ключевых вмешательств по улучшению качества лечения детей с острыми лейкозами могут быть даны следующие рекомендации:

— команда должна помнить о постоянном оказании больному помощи, предупреждении осложнений, сотрудничестве и взаимодействии членов команды между собой, раннем начале многопрофильного сотрудничества специалистов;

— организовать лечебный процесс, основываясь на конечных результатах, устранении помех в их достижении;

— обеспечить соблюдение отраслевых стандартов лечения, сотрудничество с областным формулярным комитетом осуществлять с учетом медицинских и социальных приоритетов детей-инвалидов;

— знать действующие правила лечения, определять, какие из них можно оставить, какими пренебречь, избавляться от бесполезных процедур и медикаментов с недоказанной эффективностью;

— не усложнять существующие проблемы, определять роль каждого работника на всех этапах лечения в удовлетворении потребности больного и контролировать выполнение им своих обязанностей, рассчитывать на компетентность других;

— где возможно, обозначать окончание этапа для оценки его эффективности, поощрять самостоятельность работника при принятии решений;

— улучшать качество информации о достигнутом, оценивать качество медицинской документации, развивать достаточно простую систему информации;

— обеспечивать совершенствование знаний и навыков, интегрируя усилия в лечении и обучении, включать все мероприятия по обучению в протокол лечения острых лейкозов;

— записывать ваши идеи и соображения, даже если они не относятся напрямую к лечению острых лейкозов;

— разработать пошаговый алгоритм действий и отразить его в соответствующих памятках, доступных для всего медицинского персонала;

— стадии внедрения инноваций требуют углубленной проработки и детального планирования: что должно быть сделано, кто будет это делать, сколько это будет стоить — решает команда, что требует обязательной переподготовки врачей, сестер, других работников вспомогательных служб, коллектив команды должен быть готов к преодолению препятствий и трудностей.

— должна быть налажена работа по мониторингу влияния инноваций на ключевые индикаторы результатов терапевтического протокола.

Заключение

Не вызывает сомнения, что для медицинских учреждений чрезвычайно актуальны вопросы не только улучшения эффективности, но и качества лечения пациентов при использовании дорогостоящих технологий, к которым относится и терапия острого лейкоза у детей. Представленные методические рекомендации являются результатом обобщения собственных итогов освоения сотрудниками областного детского онкогематологического центра г. Челябинска интенсивной ПХТ детей с острыми лейкозами по протоколам ВФМ и МВ, опыта участия в кооперативных исследованиях по различным проблемам и данным литературы.

Использование в качестве методического приема по улучшению качества медицинской помощи детям с острыми лейкозами модели «колеса» Шихарта—Деминга позволяет экстраполировать полученные результаты на другую (не только онкогематологическую) патологию, имеющую социальную значимость.

Реализация разработанных методических рекомендаций позволит предложить конкретные мероприятия по улучшению качества медицинской помощи, а представителям вспомогательных служб — повысить эффективность своей деятельности.

Литература

1. Rich B. M. Medical custom and medical ethics: rethinking the standard of care. *Camb Health Ethics* 2005 Winter; 14(1): 27–39.
2. Савельева Е. Н. Управление качеством медицинской помощи // *Рос. мед. журнал.* — 2003. — № 3. — С. 8–11.
3. Качество медицинской помощи. Глоссарий. Россия-США, 1999. — М., 1999. С. 16.
4. Индейкин Е. Н. От оценки качества медицинской помощи к его обеспечению и управлению // *Качество медицинской помощи.* — 2004. — № 2. — С. 61–69.
5. Prophet S. Roundtable takes on compliance challenges. *J AHIMA* 1999. Jul — Aug.; 70(7): 20–6.

6. *La Puma J.* Understand guiding principles when mixing business, medicine. *Manag Care* 1998 Jul.; 7(7): 63–4.

7. *Spencer J. J.* The recommends fundamental health sector reform. *S Afr Med J* 1998 Winter; 88(12): 1538.

8. Medicare program. Medicare prescription drug benefit. Final rule. *Fed Regist* 2005 Jan 28; 70(18): 4193–585.

9. *Jefferson T.* Concurrent economic evaluations are rare but should be standard practice. *BMJ* 1999; 7163: 915–6.

10. *Jenkins V.* Discussing randomised clinical trials of cancer therapy: evaluation of Cancer Research UK training programme. *BMJ* 2005 Feb.; 330(7488): 400.

11. *Индеекин Е. Н.* Качество медицинской помощи при инсульте: опыт английских медиков // Качество медицинской помощи. — 2004. — № 3. — С. 30–39.

12. *Meadow W., Lantos J.* A proactive data-based determination of the standard of medical care in pediatrics. *Pediatrics* 1998 April; 101(4): E 6.

Е. В. Жуковская¹, И. И. Спичак², А. В. Сабирова¹

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ BFM ALL-90 (M) В ДЕТСКОМ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОДКБ ЗА 1995–1999 гг.

¹ Челябинская государственная медицинская академия

² Детский онкогематологический центр ОДКБ, Челябинск

Резюме

В условиях дефицита экономических ресурсов особенно актуальным становится клинико-экономический анализ медицинских технологий с точки зрения медицинской, экономической и социальной эффективности. Современное протокольное лечение онко/гематологических заболеваний у детей относится к дорогостоящим видам оказания специализированной помощи.

Клинико-экономический анализ лечения острого лимфобластного лейкоза по Протоколу BFM ALL-90 (M), проведенный в региональном детском онкогематологическом центре Челябинска показал медицинскую (выживаемость 75%), экономическую (затраты на сохраненный год качественной жизни превышают ежегодный ВВП в 4 раза) и социальную (сохраненные выжившие пациенты окупят обществу затраты более чем в 6 раз) эффективность данной медицинской технологии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, программное лечение, выживаемость, качество жизни, сохраненные годы, клинико-экономический анализ, затраты, медицинская технология, эффективность.

E. V. Zhukovskaja¹, I. I. Spichak², A. V. Sabirova¹

ESTIMATION OF CLINICO-ECONOMIC EFFICIENCY OF TREATMENT RESULTS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BY PROTOCOL BFM ALL (90) M IN CHILDREN'S ONCOHEMATOLOGY CENTER CHELYABINSK 1995-1999

¹Chelyabinsk the state medical academy;

²Children's oncohematology center, Chelyabinsk.

Abstract

In conditions of deficiency of economic resources clinico-economic analysis are especially actual in medical technologies from the point of view of medical, economic and social efficiency. Modern legal treatment of oncohematology diseases in children concerns to expensive sort of the specialized medical help.

The clinico-economic analysis of treatment acute lymphoblastic leukemia in children by protocol BFM ALL the center of Chelyabinsk has shown medical (survival rate of 75%), economic (expenses for the save years of a qualitative life exceed annual gross national product in 4 times) and social (the survived patients will returned back to the society all expense more than in 6 times) efficiency of the given medical technology.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, protocol's treatment, survival rate, quality of life, saved years, clinico-economic analysis, expenses, medical technology, efficiency.

Последние десятилетия отмечены в медицине большим количеством открытий, созданы принципиально новые технологии на со-

временном междисциплинарном уровне [7]. Онкология и гематология, особенно детские, стали разделом медицинской науки и прак-

тики, наиболее ярко демонстрирующим прогресс в здравоохранении. Протокольное лечение, интенсивные режимы сопроводительной и высокодозной полихимиотерапии, современная диагностика заболеваний крови и злокачественных новообразований — это сегодняшний день детской онкогематологии [10]. Все эти виды оказания высокоспециализированной помощи закономерно относятся к дорогостоящим [7].

В нашей стране как среди населения, так и в медицинских кругах бытует мнение о том, что затраты на лечение такой социально значимой группы заболеваний, как детская онкология и гематология, социально и экономически не эффективны [6].

В связи с этим на современном этапе стала целесообразной и жизненно необходимой разработка совместных подходов для оценки медицинских технологий с учетом клинической и экономической составляющих. Данная методология получила название *клинико-экономический анализ (КЭА)* [2].

Появлению комплексного экономического анализа результатов применения медицинских технологий способствовало развитие клинической эпидемиологии. Еще в XVII в. W. Petty предпринимались попытки оценить в денежном выражении стоимость человеческой жизни. В XIX в. W. Farr рассчитал экономические выгоды от медицинской помощи, оказываемой рабочим во время эпидемий, на основе анализа потерь, связанных с недопроизводством продукции и отсутствием заработной платы в период болезни. Систематически оценка экономических преимуществ различных видов медицинской помощи стала использоваться только в середине XX в.: американские экономисты K. Arrow и M. Fridmann показали, что экономические знания можно использовать для принятия решений по распределению ресурсов [2].

Методы анализа экономической эффективности программ и отдельных медицинских технологий в здравоохранении активно разрабатывались и внедрялись отечественными учеными еще в 1980-х годах. При этом эффективность в методической разработке ЦОЛИУВ и I ММИ «Оценка экономической эффективности новых способов профилактики, диагностики, лечения и медико-социальной реабилитации» в 1987 г. применительно к здравоохранению рассматривалась с трех позиций:

- 1) медицинская эффективность;
- 2) социальная эффективность;
- 3) экономическая эффективность [1].

Показатели эффективности медицинских технологий принято выражать в числе пациентов, у которых достигнут определенный результат, в идеале рекомендуется использовать конечные результаты. Большинство ав-

торов рекомендуют в качестве интегрального индекса использовать QULY-анализ, объединяющий показатели продолжительности и качества жизни [8].

Экономическая эффективность оценивается как соотношение совокупного эффекта от внедрения технологии к полным затратам на его разработку и внедрение. В конечном счете экономически эффективными считались те методы, которые приводили к сокращению сроков лечения, времени пребывания в стационаре или снижению затрат по отдельным статьям расходов [5]. Коэффициент эффективности затрат устанавливался, исходя «из народнохозяйственных возможностей» на определенный срок, например: в 1987 г. он был равен 0,15, т. е. все нововведения, дающие более 15 копеек прибыли на 1 рубль затрат, считались экономически эффективными [4].

Методики оценки социальной эффективности — увеличение продолжительности жизни, увеличение числа сохраненных жизней и т. д. — по количественным критериям и в настоящее время остаются недостаточно универсальными. Комплексный анализ клинической и экономической эффективности может и должен способствовать повышению качества медицинской помощи, эти исследования должны максимально полно учитывать все расходы и предотвращение потерь, а значит — отвечать интересам общества [14].

Наиболее простым методом применения результатов КЭА является ранжирование различных медицинских технологий в порядке увеличения соотношения затраты/эффективность (затраты на год сохраненной жизни или на год жизни с поправкой на качество) [11, 15–16]. Если известно, сколько затрат требует каждая медицинская технология и сколько лет жизни она сохраняет, то к массовому применению в первую очередь рекомендуется та, что с меньшими затратами достигает большего эффекта. Целесообразным считается использование технологии, которая не превышает пороговой величины. В мире используется несколько подходов к определению пороговой величины затрат на год сохраненной жизни, но «золотой стандарт» приближается к величине ВВП на душу населения. При этом приемлемый для общества порог может быть переменным для разного рода патологии, поэтому могут считаться обоснованными более дорогие или, наоборот, более дешевые технологии [13]. Оценка эффективности медицинских технологий проводится всегда на основании оценки непосредственных результатов. Качество медицинской помощи рассматривается сквозь призму улучшения состояния больного. Лишь в онкологии, гематологии, фтизиатрии

и еще некоторых областях медицины оценивается ряд, не имеющих непосредственного отношения к самочувствию больного, показателей: полное цитологическое или микробиологическое выздоровление, продолжительность жизни и т. п. [6].

Выбор технологий и прием решений — вопрос очень сложный. В условиях ограниченных финансовых ресурсов он нуждается в строго научном подходе. Участники этого процесса, с одной стороны, — вся система здравоохранения и «государственная машина», определяющая параметры финансирования, а с другой — здоровье и качество жизни пациента, качество жизни его семьи и микросоциума. Обе стороны принимают участие в принятии решений, но мера ответственности у каждой своя [5, 13].

Цель исследования — оценить медицинскую, социальную и экономическую эффективность лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) по Протоколу BFM ALL-90(M) в Детском онкогематологическом центре (ДОГЦ) Челябинской областной клинической больницы (ЧОДКБ).

Материал и методы

В исследование было включено 77 детей с острым лимфобластным лейкозом, пролеченных по BFM ALL-90(M) за 5-летний период, с катамнезом не менее 5 лет после окончания Протокола.

Всего за период с 1.01.1995 по 31.12.1999 г. (5 лет) в ДОГЦ ЧОДКБ с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом было госпитализировано 84 пациента. Из этой группы родители 3 детей отказались от лечения по религиозным и другим причинам, а 4 пациента после лечения выбыли из группы наблюдения в связи с переменой места жительства, т. е. потеряны для наблюдения. Таким образом, 7 пациентов были исключены из исследования.

В группу для расчета сохраненных лет качественной жизни вошло только 77 детей. В составе группы оказалось 43 мальчика и 34 девочки, соотношение мужского и женского пола 1,27:1. Средний возраст на день госпитализации 7 лет (от 1 до 16 лет). Период наблюдения за пациентами группы на 1.01.2005 г. составляет промежуток времени не менее 5 лет.

Для расчета сохраненных в результате лечения по Протоколу BFM ALL-90(M) лет качественной жизни использовались показатели качества жизни (QULY), полученные в ходе диссертационного исследования качества жизни у пациентов с использованием опросника «PedsQL» (автор — Дж. Варни, США) [9, 17]. Русская версия международного опросника «PedsQL» является общим инструментом исследования, содержит детские и родительские формы опросника, включая физиче-

ское, эмоциональное, социальное и «ролевое» функционирование детей [12]. Средние показатели QULY у пациентов на этапах лечения и наблюдения были разными (табл. 1).

В ходе исследования применялись следующие методы КЭА: QULY-анализ, «сохраненные годы качественной жизни», «стоимость болезни», «затраты/эффективность».

Результаты и обсуждение

А. Оценка медицинской эффективности лечения ОЛЛ по Протоколу BFM ALL-90(M)

В исследуемую группу вошло 77 пациентов с разным исходом заболевания, как умершие на 1-м году лечения, развернувшие рецидивы и выжившие или погибшие при дальнейшем лечении, так и находящиеся в сверхдлительной ремиссии. Каждая из этих подгрупп выделена для подробных подсчетов сохраненных лет с соответствующим ей качеством жизни (табл. 2).

Оценить медицинскую эффективность лечения детей можно с помощью кривой Каплана—Мейера, демонстрирующей выживаемость пациентов в ДОГЦ ЧОДКБ с ОЛЛ, пролеченных по Протоколу BFM ALL-90(M) [7] (рис. 1).

Оценивая медицинскую эффективность лечения ОЛЛ с применением технологии BFM ALL-90(M) по конечному результату, можно констатировать длительную безрецидивную выживаемость более чем у 75 % пациентов.

Б. Анализ «сохраненных лет жизни с поправкой на качество» для пациентов с ОЛЛ, получивших лечение по Протоколу BFM ALL-90(M)

Таблица 1. Средние показатели QULY у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах лечения по Протоколу BFM ALL-90(M) и последующего наблюдения в ДОГЦ ЧОДКБ (Сабирова А. В., 2004)

Группа пациентов на различных этапах лечения и диспансерного наблюдения		Средний показатель QULY (0–1)
1-я	Контрольная группа — практически здоровые дети	0,95
2-я	Пациенты с ОЛЛ на 1-м году лечения по Протоколу BFM ALL-90(M) — на I-, M-, II-протоколе, ДГТ и в первые месяцы поддерживающей терапии	0,5
3-я	Пациенты с ОЛЛ на 2-м и 3-м годах лечения по Протоколу BFM ALL-90(M) — на поддерживающей терапии и в первые месяцы после нее	0,6
4-я	Пациенты на 4-м и 5-м годах от начала лечения — период активного диспансерного наблюдения	0,7
5-я	Пациенты с ремиссией 5 лет и более	0,8

Таблица 2. Состав группы пациентов с ОЛЛ за 1995–1999 гг. в ДОГЦ ЧОДКБ в зависимости от исхода заболевания (на 1.01.2005 г.)

Группа	Исход заболевания		Количество пациентов (n = 77)
1-я	Умерли на Протоколе		4
2-я	Развернувшие рецидивы	Погибли на раннем рецидиве	7
		Погибли на позднем или повторных рецидивах	5
		Рецидивируют, но живы	3
		Продолжительная 2-я ремиссия после противорецидивного протокола	2
3-я	Находящиеся в 1-й ремиссии 5 лет и более (сверхдлительная ремиссия)		56

Для расчета количества сохраненных лет жизни в качестве конечного возраста учитывалась средняя продолжительность жизни: для лиц женского пола — 63 года, для лиц мужского пола — 56 лет (цифры по Челябинской области за 1995-й год, данные Областного статистического бюро) [13].

Пример расчета сохраненных лет качественной жизни для конкретного пациента

Девочка А. В., заболела ОЛЛ в возрасте полных 3 лет, после лечения у нее получена сверхдлительная ремиссия. На 1-м году лечения качество ее жизни оценивалось как 0,5, на 2-м и 3-м годах лечения — 0,6, на 4-м и 5-м годах лечения — 0,7, далее до ориентировочных 63 лет (55 лет) ожидаемое качество жизни у нее будет равно 0,8. Подсчет количества сохраненных лет жизни для этой девочки качественных лет жизни выглядит так: $(1 \text{ г.} \times 0,5) + (2 \text{ г.} \times 0,6) + (2 \text{ г.} \times 0,7) + (55 \text{ лет} \times 0,8) = 47,1 \text{ лет}$.

Для пациентки А. В., заболевшей ОЛЛ в возрасте 3 лет, проведенное лечение по Протоколу VFM ALL-90(M) сохранило 47,1 лет качественной жизни.

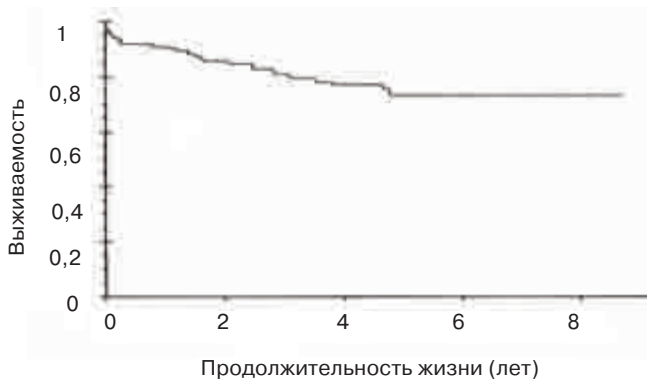


Рис. 1. Выживаемость пациентов с ОЛЛ в результате терапии по Протоколу VFM ALL-90(M) в ДОГЦ ЧОДКБ за 1995-1999 гг.

Таким образом проведен расчет предполагаемого количества сохраненных качественных лет жизни для каждого из пациентов с учетом известного исхода заболевания. Суммарно для всех 77 пациентов проведенное по Протоколу VFM ALL-90(M) лечение сохранило 2497,7 лет качественной жизни, соответственно средний показатель на 1 пациента — 32,44 года.

Данный показатель демонстративен сам по себе. Он может быть далее использован при анализе эффективности затрат на лечение в качестве доказательства целесообразности проведения дорогостоящего лечения для общества с точки зрения затрат.

В. Анализ экономической эффективности лечения детей с ОЛЛ по Протоколу VFM ALL-90(M)

В 1998 г. в ДОГЦ ЧОДКБ было проведено клинико-экономическое исследование «стоимость болезни», в ходе которого были подсчитаны затраты на лечение больного острым лимфобластным лейкозом ребенка по Протоколу VFM ALL-90(M). «Стоимость болезни» 1 пациента на конец 1996-го года составила 100 тыс. рублей (20 тыс. долларов США) [7]. Аналогичное исследование проводилось в Республиканском ДОГЦ 1-й клинической больницы г. Минска, где «стоимость болезни» составила на 1999-й год также 23 526 дол. США за 3 года лечения по VFM ALL-90(M) [3]. С учетом дисконтирования и уровня инфляции, по разным источникам, к 2004-му году сумму затрат на такое лечение можно считать равной от 600 до 900 тыс. рублей.

С точки зрения затратной эффективности затраты на разные программы лечения детей с острым лимфобластным лейкозом можно оценить следующим образом [6, 10] (табл. 3).

Учитывая, что ВВП за 2004 г. в РФ составил 4000 дол. США на душу населения, можно утверждать, что с точки зрения анализа «затраты/эффективность» экономически целесообразной для общества из трех анализируемых программ лечения детей с острым лимфобласт-

Таблица 3. Результаты анализа «затраты/эффективность» 3 программ лечения детей с острым лимфобластным лейкозом в ДОГЦ ЧОДКБ

Программа	Необходимые затраты	Количество сохраненных лет качественной жизни	Соотношение «затраты/эффективность», (дол. США/год сохраненной качественной жизни)
BFM ALL-90(М)	20 000	33	606
BFM ALL-90(М)-Rez	40 000	5	8000
Непротокольная	10 000	1	10 000

ным лейкозом может считаться только лечение по Протоколу BFM ALL-90(М), т. к. затраты на год сохраненной качественной жизни значительно меньше показателя ВВП. Лечение же рецидивных больных по Программе BFM ALL-90(М)-Rez или непротокольное с позиции общества может рассматриваться как нецелесообразное, поскольку затраты на год сохраненной качественной жизни значительно превышают показатель ВВП. Однако этот случай является наглядным примером, когда экономические интересы общества могут вступать в противоречие с интересами пациента.

С. Анализ социальной эффективности технологии лечения по BFM ALL-90(М)

Метод анализа эффективности затрат общества на данную медицинскую технологию с расчетом сохраненных лет трудоспособности и произведенного за это время ВВП также нагляден и демонстрирует ее социальную эффективность. Теоретически до трудоспособного и пенсионного возраста должны дожить 58 пациентов из этой группы (по 29 обоего пола). За трудоспособные 42 года (60 – 18) 29 мальчиков проработают 1218 лет (42 × 29). А 29 девочек, прежде чем достигнут пенсионного возраста (55 – 18 = 37), будут работать 1073 года (37 × 29). Все вместе они произведут за 2436 лет ВВП (на 1 гражданина РФ в 2004-м году эта сумма составила 4000 дол. США) на 9744 тыс. долларов США.

Лечение 77 пациентов государству стоило около 1540 тыс. долларов США. Из них пенсионного возраста достигнут только 58 человек, но они произведут в трудоспособном возрасте ВВП на 9744 тыс. долларов США, что в 6,3 раза превысит затраты.

С точки зрения общества можно рассматривать и другие стороны социальной эффективности, например произведенное потомство и т. д., которые трудно поддаются количественным критериям.

Заключение

На группе пациентов с ОЛЛ, пролечившихся в ДОГЦ ЧОДКБ по Протоколу BFM ALL-90(М) за 1995–1999 гг., проведен комплексный КЭА с учетом следующих клинических и экономических параметров:

- конечная выживаемость пролеченных пациентов;
- «стоимость болезни»;
- «сохраненные годы жизни с поправкой на качество»;
- сохраненные годы трудоспособности и предполагаемый объем ВВП.

Результатом проведенного КЭА можно считать доказанной медицинскую, экономическую и социальную эффективность лечения детей с ОЛЛ по Протоколу BFM ALL-90(М). Проведение КЭА в условиях ограниченных материальных ресурсов имеет особо важное значение. Вопросы эффективности медицинских технологий являются не только инструментом управления качеством оказания медицинской помощи, но и базисом для дальнейшего прогресса отрасли.

Литература

1. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии. — М., 2000. — 29 с.
2. Авксентьева М. В., Воробьев П. А. Становление и развитие клинико-экономического анализа. В кн.: Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюамед, 2004. С. 57–93.
3. Алейникова О. Г. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 53 с.
4. Аркадьева Т. В., Поддубная И. В. Фармакоэкономический анализ «стоимость — полезность» как критерий экономического обоснования бюджетных средств в онкологии / V Российская онкологическая конференция. — М.: Российский онкологический сервер, 2001. С. 1–5.
5. Барретт Д. Можно ли улучшить результаты лечения онкологических больных без увеличения затрат? / VI Российская онкологическая конференция. — М.: Российский онкологический сервер, 2002. С. 1–7.
6. Воробьев П. А., Сура М. В., Юрьев А. С., Авксентьева М. В. Клинико-экономический анализ реализации программы управления качеством медицинской помощи. В кн.: Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюамед, 2004. — С. 255–310.
7. Жуковская Е. В., Русанова Н. Н., Летягин Е. И. и др. Социально-экономические аспекты современной химиотерапии — составляющая часть комплексного анализа состояния здоровья детского населения Челябинской области / Материалы VI Между-

народного симпозиума «Урал атомный, Уралпромышленный». — Екатеринбург: Изд-во Инст-та пром. экологии УрОРАН, 1998. С. 116–117.

8. Менихас Г. М. Роль фармакоэкономики в практической онкологии / V Российская онкологическая конференция. — М.: Российский онкологический сервер, 2001. С. 1–2.

9. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: ЭЛБИ. С. 86–96.

10. Омеляновский В. В. Проблемы фармакоэкономики в современной практической медицине // Детская больница. — 2001. — № 4 (6). — С. 28–37.

11. Омеляновский В. В., Белоусов Ю. Б., Попова Ю. Н. Что такое фармакоэкономика и существующие методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение // Инфекция и антимикробная терапия. — 1999. — № 3. — С. 21–24.

12. Сабирова А. В. Оценка показателей здоровья и качества жизни детей с острым лимфобластным лейкозом в длительной клинико-гематологической ремиссии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Челябинск, 2004. — 22 С.

13. Уральшин А. Г. Особенности медико-демографических показателей, характеризующих состояние населения отдельных городов Челябинской области // Проблемы экологии Южного Урала. — 1995. — №2. — С. 39–43.

14. Anell A., Svarvat P. Pharmacoeconomics and clinical practice guidelines. A survey of Attitudes in Swedish Formulary Committes. Pharm Econ 2000; 17(2): 175–85.

15. Kobelt G. Фармакоэкономика. Методы фармакоэкономического анализа: минимизация затрат // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 8 (2). — С. 51–52.

16. Kobelt G. Фармакоэкономика. Методы фармакоэкономического анализа: преимущества затрат // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 8 (4). — С. 93–94.

17. Rubio-Terres C., Tisaire J. L., Kobina S. et al. Cost minimization analysis of three regimens of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2002; 35(1): 81–9.

18. Turini M., Redaelli A., Gramegna P. et al. Quality of life and economic considerations in the management of prostate cancer. Pharmacoeconomics 2003; 21(8): 537–41.

Б. А. Кольгин, С. А. Кулева, Н. В. Кочурова

РЕЗУЛЬТАТЫ РИСК-АДАПТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Обсуждаются два варианта риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков: протокол DAL-HD (версии 87 и 90) и программа с использованием для индукции ремиссии схемы VBVP, не содержащей антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих цитостатиков. Кроме того, во 2-й программе применен новый принцип стратификации на группы риска, что привело к уменьшению на 14,7 % числа больных в группе высокого риска и, соответственно, снижению цитостатических нагрузок у этих пациентов. К 3-летнему сроку наблюдения показатели выживаемости (общей и бессобытийной) оказались несколько выше при использовании 2-й программы.

B. A. Kolygin, S. A. Kuleva, N. V. Kochurova

RESULTS OF RISK-ADAPTED THERAPY OF CHILDREN AND TEENAGERS WITH HODGKINS LYMPHOMA

Research institute of oncology, Sankt Petersburg

Abstract

Two courses of risk-adapted therapy of children and teenagers with Hodgkin's lymphoma were discussed: DAL-HD-study (HD-87 and HD-90) and combined modality treatment including induction chemotherapy with VBVP schedule avoiding anthracycline and alkylating agents. Moreover, new principle of stratification on risk groups used in the second course decreased the number of patients in high risk group for 14,7 % and therefore reduced cytostatic loads in these patients. OS and EFS at 3 years were some better for patients treated with the second course.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курабельных злокачественных процессов в онкопедиатрии, но до настоящего времени 100% выживаемости достичь не удается в связи с наличием так называемых резистентных форм заболевания [2].

Внедрение в практику многокомпонентных схем (MOPP, ABVD) полихимиотерапии (ПХТ) существенно улучшило результаты лечения ЛХ у детей и взрослых [1, 5], но при длительном наблюдении за излеченными пациентами были выявлены и довольно тяжелые отдаленные последствия терапии. К ним относятся связанные с применением антрациклиновых антибиотиков кардиомиопатии (особенно частые у больных, подвергавшихся облучению средостения), блеомицин-обусловленные фиброзные изменения в легких, снижение фертильности вследствие использования алкилирующих цитостатиков и, наконец, вторые опухоли, число которых со временем увеличивается и к 20-летнему сроку наблюдения достигает 10,6 % [7, 10–12].

В связи с этим предпринимаются попытки к исключению из схем ПХТ наиболее «опасных» цитостатиков (к примеру, схема VBVP не содержит антрациклинов и алкилирующих препаратов) и уменьшению числа циклов ПХТ (и, соответственно, суммарных доз цитостатиков) в зависимости от группы риска (так называемая риск-адаптированная терапия).

Цель работы — обобщение 15-летнего опыта отделения по проблеме риск-адаптированной терапии ЛХ у детей и подростков.

Материал и методы

Пациенты и методы обследования

В период с 1987 по 2005 г. в отделении детской онкологии и гематологии подвергнуто лечению 122 первичных больных с гистологически доказанной ЛХ. Средний возраст пациентов составил 10 лет (от 2 до 16 лет).

Стадирование процесса осуществлялось согласно классификации Ann Arbor (1971). Диагностический комплекс помимо обычных лабораторных тестов включал инструменталь-

ные методы обследования (рентгенографию грудной клетки, КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной клетки, миело-, лиено-, гепато- и лимфосцинтиграфию, а также, по показаниям, остеосцинтиграфию). Учитывалось наличие общей симптоматики и биологической активности процесса.

Из инвазивных процедур применялись инцизионная биопсия увеличенных лимфатических узлов и трепанобиопсия костного мозга у больных с IIВ–IV стадией. В редких случаях при отсутствии периферической лимфаденопатии материал для патоморфологического исследования получали путем оперативного вмешательства (видеоторакоскопия/торакотомия, лапароскопия/лапаротомия).

Лечебные программы

С 1987 по 1999 г. использовался протокол DAL-HD, версии 87 и 92 [8, 9]. В 2000–2003 гг. для индукции ремиссии применяли схему VBVP, возможности которой были изучены французскими онкопедиатрами при лечении ранних стадий ЛХ [6] и в нашей клинике при лечении всех стадий [4]; стратификацию на группы риска проводили на основании разработанного нами прогностического индекса [3]. В отличие от протоколов DAL, в которых при определении группы риска (и, соответственно, числа циклов ПХТ) учитываются только стадия заболевания и наличие общих симптомов, наш прогностический индекс включает 6 неблагоприятных признаков: возраст старше 10 лет, IV стадия заболевания, размер конгломерата более 5 см и/или МТИ более 0,33, число пораженных зон более 4, симптомы интоксикации и биологическая активность процесса. Пациентов, леченных по DAL-HD-протоколу, было 83 (1-я группа), с использованием схемы VBVP — 23 (2-я группа), и наконец, 16 больных, наблюдавшихся в 2004–2005 гг., индуктивную ПХТ получали с проведением схем VBVP и ABVD в альтернирующем режиме. В связи с короткими сроками наблюдения эти пациенты в данный анализ не включены.

Схема VBVP выглядит следующим образом (табл. 1).

Особенностью применения данной схемы в том, что интервал между циклами ПХТ при восстановлении показателей периферической крови составляет не 28, а 21 день.

По окончании лекарственной терапии проводилось консолидирующее облучение ранее вовлеченных (а в протоколе DAL-HD иногда и смежных) лимфатических зон, СОД при этом зависела от полноты достигаемой ремиссии (более или менее 70 % регресса) и составляла 25–40 Гр (СОД на легкие, печень и почки — 12–15 Гр).

Таблица 1. Схема VBVP*

Препарат	Доза, мг/м ²	Путь введения	День введения
Винбластин	6	В/в	1-й и 8-й
Блеомицин	10	В/в	1-й
Вепезид	100	В/в	1–5-й
Преднизолон	40	Per os	1–8-й

* Схемы ОРРА/ОЕРА, СОРР и АВВД не приводятся в связи с их широкой известностью.

Оценка полноты ремиссии

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979).

Статистические методы

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ Statistica, версия 6.0. Показатели выживаемости (OS — общая выживаемость и EFS — бессобытийная выживаемость) рассчитывались с использованием метода Каплана—Мейера.

В обоих протоколах выделялись группы низкого, промежуточного и высокого риска (табл. 2), что и определяло число циклов ПХТ.

В протоколе DAL-HD в 1-й группе риска было 27 (32,5 %) больных с IA, IB и IIA стадиями; проводилось 2 цикла ПХТ: ОРРА/ОЕРА (в зависимости от пола). Во 2-ю группу риска включено 33 (39,8 %) ребенка со IIВ и IIIА стадиями; им проводилось 4 цикла полихимиотерапии (2 ОРРА/ОЕРА и 2 СОРР). В 3-й группе риска было 23 (27,7 %) пациента с IIIВ и IV стадиями, получивших 6 циклов (2 ОРРА/ОЕРА и 4 СОРР) полихимиотерапии.

В протоколе 2000–2003 гг. в 1-й группе риска (8 пациентов, или 34,8 %) проводилось 2 цикла ПХТ, во 2-й (12, или 52,2 %) — 4 цикла и в 3-й (3 ребенка, или 13,0 %) — 6 циклов.

Как видно из данных табл. 2, при использовании предлагаемых нами принципов стратификации на группы изменения по сравнению с DAL-HD касаются 2-й и 3-й групп рис-

Таблица 2. Принципы стратификации больных на группы риска

Группа риска	DAL-HD		VBVP (2000–2003)			
	Принцип стратификации	Количество больных		Принцип стратификации	Количество больных	
		n	%		n	%
1-я	IA–IIA стадии	27	32,5	0–2 признака	8	34,8
2-я	IIВ–IIIА стадии	33	39,8	3–4 признака	12	52,2
3-я	IIIВ–IV стадии	23	27,7	5 признаков и более	3	13,0

ка: более половины (52,2 %) детей попадают во 2-ю группу, а в 3-й группе остается всего 13 % пациентов (эта цифра соответствует числу так называемых резистентных форм).

Результаты

Общая характеристика материала

В табл. 3 представлены сведения о больных изучаемых групп, леченных в 1987–1999 гг. и 2000–2003 гг.

Как следует из данных табл. 3, существенных различий по факторам, имеющим прогностическое значение, между группами не было. Следует отметить, что во 2-й группе преобладали дети старше 10 лет, но было меньше больных с общей симптоматикой и биологической активностью процесса; частота стадии IV была одинаковой. По другим прогностически значимым параметрам различия были несущественны.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов

Признак	DAL-HD (83 больных)		VBVP (23 больных)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст:				
младше 10 лет	51	61,4	2	8,7
старше 11 лет	32	38,6	21	91,3
Пол:				
мальчики	53	63,9	8	34,8
девочки	30	36,1	15	65,2
Стадия:				
I	4	4,8	2	8,7
II	28	33,7	13	56,5
III	43	51,8	6	26,1
IV	8	9,6	2	8,7
«b»-симптомы:				
есть	24	28,9	4	17,4
нет	59	71,1	19	82,6
«b»-симптомы:				
есть	39	47,0	9	39,1
нет	44	53,0	14	60,9
Морфологический вариант:				
LP	11	13,3	2	8,7
NS	44	53,0	18	78,3
MC	25	30,1	3	13,0
не определен	3	3,6	—	—
Количество пораженных лимфатических зон:				
менее 4	25	30,1	9	39,1
4 и более	58	69,9	14	60,9
Размер наибольшего конгломерата:				
менее 5 см	39	47,0	10	43,5
5 см и более	44	53,0	13	56,5

Непосредственные результаты

В результате лекарственной терапии по протоколу DAL-HD полную ремиссию удалось достичь у 68 (81,9 %) больных, частичную — у 5 (6,0 %) детей; прогрессирование заболевания отмечено у 10 (12,0 %) пациентов. По завершении лечебной программы (ПХТ + лучевая терапия) полная ремиссия зафиксирована у 73 (88,0 %) больных. При использовании на этапе индукции схемы VBVP полная ремиссия отмечена у 10 (43,5 %) больных, частичная — у 12 (52,2 %) детей; у 1 (4,3 %) больной после ПХТ отмечена лишь стабилизация процесса. Однако после завершения лечебной программы (лекарственная и лучевая терапия) полная ремиссия диагностирована у 22 (95,7 %) пациентов. В 1 наблюдении была достигнута стойкая частичная ремиссия.

Показатели выживаемости и отдаленные последствия лечения

В сроки наблюдения за больными от 5 до 193 мес. (в среднем — 62 мес.) показатели 3-летней OS для пациентов, получивших лечение по протоколу DAL-HD, составили 95,9 %, для больных, леченных с использованием схемы VBVP, — 100 %.

Показатели EFS достигли соответственно 82,1 и 79,0 % (различия статистически недостоверны).

Показатели выживаемости по группам риска отражены в табл. 4.

Общая выживаемость в 1-й группе больных, леченных с использованием протокола DAL-HD, составила 100 %, во 2-й — 96,7 %, в 3-й — 87,0 % при бессобытийном течении 84,4, 81,4 и 71,4 % соответственно. Общая выживаемость во всех группах риска при использовании схемы VBVP достигла 100 %. EFS была ниже в 3-й группе риска (33,3 %) при 100% бессобытийной выживаемости в двух других (следует отметить, что в 3-й группе риска было всего 3 пациента).

Из 73 больных, закончивших лечебную программу DAL-HD, у 10 (13,7 %) в сроки от 13,6 до 130,1 мес. (в среднем — через 65,3 мес.) возникли рецидивы заболевания: в лимфатических узлах — у 7 детей, при-

Таблица 4. Показатели выживаемости в зависимости от группы риска

3-летняя выживаемость	DAL-HD			VBVP (2000–2003)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
OS, %	100	96,7	87,0	100	100	100
EFS, %	84,4	81,4	71,4	100	100	33,3

чем у 2 из них в облученных зонах (СОД составляла 40 Гр); у 3 пациентов выявлены гематогенные рецидивы (в легкие, кости и костный мозг). 4 больных с рецидивами принадлежали к 1-й группе риска, 3 пациента входили во 2-ю группу и столько же детей — в 3-ю группу. У 2 (2,4 %) пациентов через 1 и 4 года после лечения диагностирован острый миелобластный лейкоз. У 1 больной, по-видимому, вторичный гемобластоз был обусловлен проведением «salvage»-терапии по поводу рецидива заболевания; вторая пациентка принадлежала к 3-й группе риска и получила 6 циклов ПХТ и ЛТ. Еще 1 пациент выбыл из-под наблюдения после завершения лечебной программы. При обращении в поликлинику через 4 года у него обнаружено поражение всех групп лимфатических узлов, мягких тканей грудной клетки с распадом опухолевой массы. При морфологической верификации (включая иммуногистохимическое исследование) обнаружена крупноклеточная анапластическая лимфома.

Все неудачи лечения по программе с использованием схемы VBVP отмечены у пациентов 3-й группы риска. У 1 больной через 6 мес. возник рецидив заболевания в легком, другой ребенок находился в стойкой частичной ремиссии в течение 27 мес., однако в дальнейшем отмечено прогрессирование процесса.

Заключение

С использованием риск-адаптированных программ удается достичь высоких результатов лечения лимфомы Ходжкина, особенно в группе благоприятного прогноза. В протоколе 2000–2003 гг. лишь в группе высокого риска отмечена низкая бессобытийная выживаемость (правда, в этой группе было всего 3 пациента).

В качестве индуктивной ПХТ нами была использована схема, не содержащая антрациклинов и алкилирующих агентов. Однако в данную схему входит другой цитостатик, обладающий туморогенным потенциалом — производное эпиподофиллотоксина VP-16 (вепезид).

В настоящее время в группах среднего и высокого риска проводится соответственно 4 и 6 циклов лекарственной терапии в альтернирующем режиме. Схема VBVP, которая оправдала себя в группах низкого и среднего риска, чередуется со схемой ABVD, являющейся «золотым стандартом» в лечении ЛХ. По данному протоколу (СПБЛХ-05) с хорошими непосредственными результатами проведено лечение 16 пациентов.

Дальнейшим нашим шагом, вероятно, будут редукция разовой дозы блеомицина в схеме ABVD до 5 мг/м² (суммарно 10 мг/м² за курс) и, возможно, уменьшение числа циклов ПХТ во

2-й группе риска (сроки наблюдения за больными, лечеными в 2000–2003 гг., еще недостаточны, чтобы быть уверенным в стабильности наблюдающейся у них полной ремиссии).

Литература

1. *Колыгин Б. А.* Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 269–273.

2. *Колыгин Б. А., Кобиков С. Х.* Клинические характеристики резистентных к лечению форм лимфогранулематоза у детей. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 36, № 7. — С. 841–845.

3. *Kolygin B., Lebedev S.* A prognostic score for Hodgkin's lymphoma in children / 12th International Congress on Anti-cancer Treatment 2002. P. 231.

4. *Кулева С. А., Кочурова Н. В., Колыгин Б. А.* Эффективность схемы VBVP в терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей / VII Российский онкологический конгресс: Тез. докл. — М., 2003. С. 189.

5. *De Vita V., Serpick A., Carbone P. P.* Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881–95.

6. *Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al.* Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with Etoposide, Bleomycin, Vinblastine, and Prednisone before low-dose radiation therapy — results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18(7): 1500–7.

7. *Meadows A. T., Obringer A. C., Marrero O. et al.* Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 477–84.

8. *Schellong G.* The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 67–72.

9. *Schellong G., Putter R., Brömswig J. H. et al.* High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 3736–44.

10. *Swerdlow A. J., Barber J. A., Horwich A. et al.* Second malignancy in patients with Hodgkin's disease treated at the Royal Marsden Hospital. *Br J Cancer* 1997; 75 (Suppl. 1): 116–23.

11. *Van Leeuwen F. E., Klokman W. J., van't Veer M. B. et al.* Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18 (Suppl. 3): 487–97.

12. *Wolden S. L., Lamborn K. R., Cleary S. F. et al.* Second cancer following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16 (Suppl. 2): 536–44.

Е. А. Сорокина¹, Л. А. Николаева¹, Н. М. Иванова², Н. А. Кошечкина², А. Н. Петухов¹, Ю. Г. Барановский¹, А. В. Шварова², А. В. Игошин²

ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КОСТНЫХ КИСТ

¹ДГБ № 19 им Т. С. Зацепина, Москва

²НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

Дистрофические костные кисты составляют 15–20 % опухолей и опухолеподобных заболеваний костей и относятся к наиболее частым пограничным состояниям костного скелета у детей. Дифференциальная диагностика активно-кистозной формы остеобластокластомы (ОБК) и костных кист достаточно трудна даже в настоящее время. Остеобластокластома — агрессивная, часто рецидивирующая и озлокачествляющаяся опухоль. Аневризмальная и солитарная кисты — это проявления процесса, имеющего общую природу, но аневризмальная киста характеризуется особенностями роста и своеобразным гемодинамическим нарушением. В настоящее время наиболее патогенетически обоснованной является методика пункционного лечения с введением лекарственных веществ, направленных на подавление активности процесса. Среди костнопластических вмешательств наибольшее распространение получили краевые резекции с замещением дефекта различными видами аллотрансплантатов.

Ключевые слова: костные кисты у детей, пограничные состояния, детская онкология, детская ортопедия.

Е. А. Sorokina¹, L. A. Nikolaeva¹, N. M. Ivanova², N. A. Koshechkina², A. N. Petuchov¹, Y. G. Baranovsky¹, A. V. Shvarova², A. V. Igoshin²

BONE CYSTS AS AN EXAMPLE OF BORDER-LINE STATE OF CHILDREN'S BONE SYSTEM

¹Children's T. S. Zatsepin City Hospital № 19, Moscow

²Institute of Pediatric Oncology and Hematology N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Abstract

The dystrophic bone cysts make 15–20 % of the tumors and tumor-like bone diseases and mostly often relate to border-line state of children's bone skeleton. Differential diagnostics of active cystic forms of giant cell tumor of bone and of bone cyst is complex enough even at the present time. Giant cell tumor of bone is an aggressive, frequently relapse and malignant tumor. Aneurismal bone cyst and solitary bone cyst are the processes that have mutual nature, but aneurismal bone cyst is characterized by the specialties of growth and by the special hemodynamic dysfunction. Giant cell tumor of bone is an aggressive, frequently relapsed and malignant tumor. Currently the most pathogenetically founded methodic is the methodic of paracentetic treatment that uses medicines directed on the suppression of the process activity. Among the osteoplastics interferences the most wildly spread are marginal resections with defect substitution of different types of bone allografts.

Key words: children's bone cysts, border-line state of children's, pediatric oncology, pediatric orthopedics.

Несмотря на огромное количество литературы, посвященной пограничным состояниям костей скелета, до настоящего времени возникают затруднения при диагностике нозологических форм, в связи с чем дети поступают на

лечение в поздних стадиях заболевания. Связано это с отсутствием патогномоничных клинических проявлений на ранних стадиях развития опухоли, разнообразием клинических, рентгенологических и морфологических про-

явлений в развернутой фазе, существованием атипичных форм. Классические проявления заболевания — боль, припухлость, нарушение функции органа — свойственны не только опухолевому процессу, но и многим заболеваниям опорно-двигательного аппарата неопухоловой этиологии.

Дистрофические костные кисты относятся к наиболее частым пограничным состояниям костного скелета у детей.

Термин «киста кости» впервые ввел Dupuytren в 1833 г., а Nelaton в 1860 г. описал костную кисту. С этого времени она является объектом внимания ортопедов и онкологов.

В структуре заболеваний дистрофические костные кисты составляют 15–20 % опухолей и опухолеподобных заболеваний костей и 50–57 % доброкачественных опухолей костей у детей (Волков М. В., 1985; Бережный А. П., 1985; Kaelin A. J., 1989). Рецидивы встречаются в 9–50 % случаев (Волков М. В. и др., 1977; Scaglietti O., 1979).

Этиология костных кист весьма разнообразна, существует множество теорий. Например, Recklinghausen (1991) относил кисты к группе остеобластокластом.

В настоящее время возникают трудности при дифференциальной диагностике активно-кистозной формы остеобластокластомы и костных кист. Остеобластокластома, или гигантоклеточная опухоль, — агрессивная, склонная к рецидивированию и озлокачанию опухоль (Волков М. В., Бережный А. П., 1985). В зависимости от характера течения выделяют две формы ОБК — литическую и активно-кистозную. Морфологически в аневризмальных кистах, в отличие от остеобластокластом, гигантские клетки не находятся в интимной связи со стромой, окружающей кровоизлияния. В солитарных кистах имеется лишь остеолитическая резорбция компактной костной ткани, замещаемой фибриноретиккулярной тканью. В ОБК преобладает солидная ткань (Волков М. В., Лаврищева Г. И., 1985). Не нашла сторонников теория о кистах как исходе фиброзной дисплазии и других опухолеподобных заболеваний (Виноградова Т. П., Русаков А. В., 1973).

В 1942 г. N. E. Jaffe и L. Lichtenstein описали группу кист с высоким давлением, по клиническому и морфологическому строению отличающихся от солитарных кист. Группой исследователей была разработана система дифференциальной диагностики аневризмальных и солитарных кист на основе клинико-рентгенологических и морфологических методов (Крисюк А. П. 1982; Гудушаури М. О., 1990; Садофьева В. И., 1991).

В настоящее время основной причиной возникновения костных кист считается травма или микротравма, приводящая к нарушению

кровообращения в условиях, гемодинамически неблагоприятных для ликвидации повышенного давления, вследствие чего происходит нарушение венозного оттока. Ряд авторов считают, что на ранних стадиях происходит нарушение дифференциации зародышевой ткани метафиза и росткового хряща (Dick W., Durig M., 1977; Садофьева В. И., 1992). Таким образом, киста — это проявление дистрофического процесса на фоне диспластической костной ткани. В дальнейшем происходит нарушение гомеостаза с повышением фибринолитической активности (Крисюк А. П. и др., 1983) на фоне повышения гидростатического давления, вызывающего дистрофию костной ткани, клинически проявляющуюся болевым синдромом. В солитарных кистах внутрикостное давление составляет: в активных кистах — 235 мм вод. ст. (норма — 86 мм вод. ст.), теряющих активность — 135 мм вод. ст., в пассивных — 65 мм вод. ст.; в аневризмальных — 465, 240 и 85 мм вод. ст. соответственно (Бережной А. П., 1986).

Способствующим возникновению костных кист является и тот факт, что описанные выше процессы протекают в активно растущем организме, в эпиметафизах — зонах риска в условиях постоянной нагрузки. Активные механизмы остеолитического процесса приводят к уменьшению костной массы, истончению стенок; именно в этот период происходит патологический перелом, который в настоящее время рассматривается как естественное проявление процесса. В этот же период происходит спонтанное закрытие кист — менее 8 % (Ahn J. I., Park J. S., 1994).

Аневризмальная и солитарная кисты — это проявления процесса, имеющего общую природу, но аневризмальная киста характеризуется особенностями роста и своеобразным гемодинамическим нарушением, что находит свое отражение в особенностях патологоанатомических и рентгенологических проявлений. Аневризмальная костная киста локализуется в метафизе, метадиафизе, диафизе длинных и плоских костей, в позвоночнике (рис. 1).

Поскольку в кисте преобладают гигантские клетки со множеством лизосом, процесс протекает активно, с яркой клинической картиной. При солитарной кисте наблюдаются остеобласты с большим количеством рибосом и митохондрий, процесс вялотекущий, со стертой клинической картиной. Пациенты жалуются на боль, припухлость, ограничение функции конечности. Клиническая картина во многом зависит от локализации процесса. При поражении позвоночника появляются жалобы на скованность в спине, боль, припухлость в паравerteбральной области. На рентгенограмме определяется вздутый участок деструкции ко-



Рис. 1. Аневризмальная костная киста метадиафиза правой большеберцовой кости

сти с множественными перемычками, расположенный эксцентрично и субпериостально. Выделяют три фазы течения кисты: I — фаза роста с нечетким отграничением и нежной ячеистой структурой, II — фаза зрелости с четким отграничением и выраженными ячейками, III — фаза уплотнения с заполнением ячеек костными балками. Внутрикостное давление 400–700 мм вод. ст., содержимое кисты — алая кровь. Солитарные костные кисты наблюдаются преимущественно в детском и юношеском возрасте, у лиц мужского пола в 2 раза чаще, чем у женского. Локализуются в метафизу длинных костей у зоны роста, постепенно отодвигаясь в сторону диафиза.



Рис. 2. Патологический перелом плечевой кости и большеберцовой кости на фоне солитарной костной кисты

Поводом обращения к врачу чаще всего является патологический перелом (Бережный А. П., Пастерникова Т. Т.), иногда в активной фазе наблюдается умеренная боль (рис. 2).

Макроскопически видны одна или несколько полостей, разделенных костными и фиброзными перегородками. Полость содержит янтарно-желтую серозную, реже кровянистую жидкость. Рентгенологически солитарная киста образует очаг просветления ячеистого вида. Развиваясь, киста перемещается в диафиз, возникает равномерное веретенообразное вздутие с истончением коркового слоя.

Дифференциальная диагностика проводится с наиболее часто встречаемыми в дет-

Таблица 1. Дифференциальная клинико-рентгенологическая диагностика костных кист с некоторыми опухолями и опухолеподобными процессами

Заболевание	Солитарная киста	Аневризмальная киста	Первично-хронический гематогенный остеомиелит	Фиброзная дисплазия	Остеосаркома (остеолитическая)	Саркома Юинга (фаза прогрессирования)
Локализация	Метафиз, метадиафиз	Метафиз, метадиафиз	Метафиз с распространением на диафиз и через ростковую зону на эпифиз	Метафиз, метадиафиз, диафиз	Метафиз длинных костей, с распространением на эпифиз	Диафиз с распространением на метафизы,
Локализация очага	Центральная	Субпериостальная или субкортикальная	Метафиз, диафиз, эпифиз	Интракортикальная, субкортикальная, реже центральная	Эксцентричная	Метафиз, диафиз, эпифиз
Характер вздутия	Равномерный, веретенообразный	Эксцентрический	Нет	Неравномерный, эксцентричный	Отсутствует	Нет
Структура пораженного участка	Равномерно-ячеистая с тонкими перегородками	Ячеистая	Неоднородная, обширные очаги некроза с формированием секвестров, всегда линейные, многослойные периоститы	Неравномерно ячеистая с грубой трабекулярностью	Деструкция с выраженной прозрачностью	Очаг деструкции без некроза и секвестрации, с линейными, козырьковыми периостозами, возможно наличие спикул
Клиническая картина	Течение длительное, болевой синдром умеренно выражен	Бурное течение с выраженным болевым синдромом	Подострое с болевым синдромом, нарушением функции	Зависит от локализации очага: боль в месте поражения, нарушение функции;	острое начало, с выраженным болевым синдромом;	Тупые тянущие, ноющие боли, интоксикация, течение длительное.

ском возрасте опухолями и опухолеподобными заболеваниями (табл. 1).

Этиопатогенетические механизмы легли в основу научно обоснованной схемы пункционного лечения костных кист. В настоящее время наиболее патогенетически обоснованной является методика пункционного лечения с введением лекарственных веществ, направленных на подавление активности процесса. Впервые костную кисту пунктировал и ввел в полость гормональные препараты итальянский ортопед Oscar Scaglietti в 1962 г. Он приводит результаты лечения 82 больных: в 60 % случаев получен хороший результат, в 36 % — удовлетворительный, в 4 % — без динамики. В 1982 г. Саранна публикует результаты лечения больных пункционным методом с введением преднизолона: в 46 % случаев достигнуто полное выздоровление, в 26 % — выздоровление с остаточными явлениями. Наиболее полное исследование было проведено на базе ЦИТО им. Н. Н. Приорова, где рядом авторов (М. В. Волков, А. П. Бережной, Л. М. Буркова) разработана схема пункционного лечения.

Основные моменты пункционной методики: пункционная декомпрессия полости кисты; введение ингибитора протеаз (контрикал, трасилол);

антифибринолитическая терапия с применением ингибиторов протеолиза;

антиколлагенозное воздействие с помощью стероидных препаратов.

При солитарных кистах пункции с введением препаратов проводятся в среднем 3–5 раз с интервалом 3–4 нед. При аневризмальных кистах пункции проводятся чаще — до 7–9 с интервалом от 2 до 12 нед., промежуток увеличивается по мере стихания процесса.

Среди костнопластических вмешательств наибольшее распространение получили краевые резекции с замещением дефекта различными видами аллотрансплантатов. Данный тип операций условно подразделяется на два этапа: на 1-м этапе широко отделяют надкостницу и трепанируют кость на $\frac{1}{3}$ окружности — удаляют содержимое кисты; 2-й этап заключается в аллопластике дефекта. Применяется пластика типа «вязанки хвороста» (Волков М. В., 1985; Бережной А. П., 1986) кортикальными аллотрансплантатами. Также используются деминерализованные костные аллотрансплантаты, обладающие выраженным остеиндуктивным эффектом (рис. 3).

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о сложности диагностики костных кист как опухолеподобных заболеваний. Разнообразие клинической картины диктует онкологическую настороженность по отношению к костным кистам.



Рис. 3. Аллопластика деминерализованным костным аллотрансплантантом по поводу костной кисты

Литература

1. *Бережной А. П.* Кисты костей у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации. — 1985. — 20 с.
2. *Бережной А. П.* Кисты костей у детей и подростков: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 28 с.
3. *Буркова Л. М.* Амбулаторное лечение кист у детей: Дис... канд. мед. наук. — М., 1993. — 183 с.
4. *Волков М. В.* Болезни костей у детей. — М., 1985. — С. 457–464.
5. *Волков М. В., Лаврищева Г. И., Бережной А. П., Климова М. К.* Аневризмальная киста кости у детей. // Ортоп. и травм. и протезир. — М., 1978. — № 11. — С. 1–6.
6. *Волков М. В., Лаврищева Г. И., Бережной А. П.* Остеобластокластома у детей и подростков // Ортопед. травматол. и протезир. — М., 1985. № 10. — С. 9–13.
7. *Виноградова Т. П.* Опухоли костей. — М., 1973. — С. 100–109.
8. *Волков М. В., Бережной А. П.* Аневризмальные кисты позвоночника у детей. // Ортоп. и травм. и протезир. — М., 1982. — № 8 — С. 54–57.
9. *Крисюк А. П., Куценко Т. А., Сивак Н. Ф., Мамрай Е. А.* Характеристика коагуляционной активности крови у больных с аневризмальной кистой. // Ортоп. и травм. — 1983. — № 7 — С. 51–53.
10. *Ahn J., Park J.* Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. Int. orthop (SICOT) 1994; 18(1): 20–2.

А. В. Сухарев¹, Ю. В. Пашков², Н. А. Кошечкина², И. Н. Соколова³

ОПУХОЛЕВАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ У РЕБЕНКА 4 ЛЕТ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ Кафедра детской онкологии РМАПО, Москва

² НИИ ДОГ ГУ РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ НИИ КО ГУ РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

Нефробластома — часто встречающееся злокачественное новообразование у детей. Инвазия почечных вен опухолевым тромбом встречается у 12 % пациентов, в 5–10 % случаев опухоль Вильмса проникает в просвет нижней полой вены. Опухолевая тромбоэмболия легочной артерии при нефробластоме крайне редка. Авторы сообщают об одном случае тромбоэмболии легочной артерии у пациента 4 лет с нефробластомой, диагностированной посмертно в Научно-исследовательском институте детской онкологии за период 1976–2004 гг.

Ключевые слова: дети, нефробластома, опухолевый тромб, нижняя полая вена, тромбоэмболия легочной артерии.

A. V. Suharev, Y. V. Pashkov, N. A. Koshechkina, I. N. Socolova

PULMONARY TUMOR TROMBOEMBOLISM IN 4 YEARS CHILD WITH NEPHROBLASTOMA; CASE REPORT

¹ Departement of pediatrie oncology Russian Academy ofr Advance Medical Studies, Moscow

² Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

³ Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin Russian Canser Research Center RAMS, Moscow

Abstract

Nephroblastoma is an often form of malignant tumors in childhood. Invasion of renal vein by tumor thrombus occurs in 12 % patients, Wilms' tumor extends into the inferior vena cava in 5–10 % . Pulmonary tumor thromboembolism is extremely rare with nephroblastoma. Authors report about one case of pulmonary tumor thromboembolism in a 4-years old patient with nephroblastoma, which was diagnosed postmortum in Scientific Research Institute of Pediatric Oncology in 1976–2004.

Key words: children, nephroblastoma, tumor thrombus, vena cava inferior, pulmonary thromboembolism.

Нефробластома — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей; в структуре новообразований занимает 4-е место, уступая гемобластозам, новообразованиям ЦНС и саркомам мягких тканей [1]. Частота ее составляет от 0,4 до 1 на 100 000 новорожденных [3].

У взрослых она описывается в виде единичных случаев [11, 12, 19]. Наибольшее число наблюдений ($n=30$) представлено в исследовании SIOP 93-01 [20].

Опухолевый тромбоз почечных вен, по данным зарубежной литературы, встречается

у детей с нефробластомой в 12 % случаев, нижней полой вены — в 5–10 % [6, 10, 14, 16]. Описаны наблюдения, когда опухолевый тромб по венозной системе достигает правых отделов сердца [2, 5, 7, 9, 10; 15–18].

В отечественной литературе данные по частоте опухолевого тромбоза нижней полой и почечных вен при нефробластоме у детей немногочисленны [3, 5].

Опухолевый тромбоз нижней полой вены у больных нефробластомой детей осложняется синдромом Бадда—Киари (включающего в себя асцит, гепатомегалию и боль в животе)

при обструкции устьев печеночных вен [13, 21] и опухолевой тромбоэмболией легочной артерии. Следует отметить, что случаи опухолевой тромбоэмболии легочной артерии у детей с нефробластомой достаточно редки [5, 14].

С 1976 по 2004 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина г. Москвы имел место один случай опухолевой тромбоэмболии легочной артерии при нефробластоме у ребенка. Приводим наше наблюдение.

Мальчик К., 4 лет, болен с февраля 1983 г., когда впервые появилась приступообразная боль в животе. В начале марта мать заметила у ребенка асимметрию живота. Ребенок был госпитализирован в ДКБ по месту жительства (г. Новосибирск), где диагностирована нефробластома левой почки. С 23.03 по 4.04.1983 г. проведен курс полихимиотерапии препаратами винкристина, циклофосфана, рубомицина, метотрексата, преднизолона; по физикальным данным отмечалось сокращение опухоли в размерах. Для дальнейшего лечения ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии г. Москвы.

При поступлении: состояние средней тяжести, легочно-сердечная деятельность удовлетворительная. Живот увеличен в объеме, его окружность на уровне пупка 48 см, на уровне левой реберной дуги слева — 56 см. В левом подреберье пальпаторно определяется умеренно подвижное, эластической консистенции, гладкое объемное образование, выступающее из-под левого подреберья на 8 см, в поперечнике — 12 см, не переходящее за срединную линию.

При сканировании печени очаговых изменений не выявлено. По данным ультразвукового исследования выявлена опухоль левой почки размером 11×13×15 см, исходящая из нижнего полюса органа. Проведена чрескожная пункционная биопсия опухоли тонкой иглой, выявившая наличие клеток нефробластомы. По данным коагулограммы от 4.05.1983 г.: концентрация фибриногена плазмы по Бидвеллу 335 мг% (в норме), уровень фибринолитической активности плазмы снижен до 0 (при норме 15–20 %), устойчивость свертываемости плазмы к гепарину по Гермсену снижена до 8 мин (при норме 16–10).

Данные ультразвукового исследования подтверждены 11.05.1983 г. абдоминальной аортографией и селективной реновазографией.

12.05.1983 г. в 16 ч 55 мин ребенок внезапно упал, наступила остановка дыхания и сердечной деятельности. Сразу же были начаты реанимационные мероприятия: искусственное дыхание, закрытый массаж сердца, интубация трахеи, внутрисердечное введение адреналина. Эффекта от реанимационных ме-

роприятий получено не было, в 17 ч 25 мин констатирована смерть больного.

13.05.1983 г. на аутопсии в брюшной полости в левой забрюшинной области обнаружена массивная плотная опухоль диаметром 13 см, исходящая из почки, оттесняющая селезенку вверх и влево.

В просвете левой почечной вены, нижней полой вены и правого желудочка сердца определялся массивный шероховатый опухолевый тромб диаметром до 2,5 см, тянувшийся в виде толстого шнура от опухоли в левой почке до клапанов легочной артерии в правом желудочке сердца, где тупо заканчивался массивной головкой, обтурировавшей просвет легочного ствола на уровне клапанов. Выше тромботических масс просвет легочного ствола был пуст.

Ткань левой почки замещена четко отграниченным инкапсулированным опухолевым узлом диаметром 13 см, на разрезе представленным распадающейся мягкой и полужидкой белой опухолевой тканью. Нормальная паренхима почки размером 3,0×5,0×2,5 см сохранилась лишь на ограниченном участке в области верхнего полюса. Опухоль резко деформировала лоханку и вращала в виде тяжа в левую почечную вену, обтурируя ее просвет и расширяя его до 1 см в диаметре. Масса левой почки вместе с опухолью составила 650 г.

Патологоанатомический диагноз: левосторонняя нефробластома; прорастание опухоли в левую почечную и нижние полые вены, правое предсердие и правый желудочек сердца с обтурацией устья легочного ствола.

По данным гистологического исследования, проведенного после вскрытия, опухоль в почке имела строение типичной нефробластомы, представленной бластемной тканью, местами с формированием тубулярных и гломерулоподобных структур; отмечены инвазия опухоли в сосуды капсулы, очаги кровоизлияний и некроза. Тромб в просвете магистральных вен представлен опухолевыми массами аналогичного строения. В легких — полнокровие сосудов, отечная белковая жидкость в просвете альвеол, участки ателектаза и дистелектаза легочной ткани. В просвете легочных артерий, их мелких ветвей — микротромбы из опухолевой ткани.

Таким образом, у мальчика 4 лет с нефробластомой левой почки причиной скоропостижной смерти оказались выявленные по данным вскрытия и посмертного гистологического исследования эмболия опухолевыми массами ветвей легочной артерии и обтурация тромбом, распространявшимся по системе магистральных (почечной, нижней полой) вен из опухолево-измененной левой почки в правые камеры сердца (предсердие, желудочек) и обтурировавшим просвет легочного ствола.

Клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии складывается из нескольких синдромов, которые определяют варианты ее клинического течения: легочно-плеврального, кардиального, абдоминального, церебрального и почечного.

Легочно-плевральный синдром включает в себя одышку, боль в грудной клетке, кашель с выделением кровянистой мокроты, цианоз. Физикальная симптоматика скудна: отмечаются притупление перкуторного звука при инфарктной пневмонии или наличии выпота в плевральных полостях, влажные хрипы в легких и шум трения плевры.

Кардиальный синдром складывается из грудной боли, тахикардии и гипотонии вплоть до коллапса, сопровождающегося развитием обморочного состояния. Объективно определяются набухание вен шеи, положительный венный пульс, усиление сердечного толчка, акцент II тона, шумы на легочной артерии, шум трения перикарда. Реже встречается коллабирование периферических вен, сочетающееся с высоким центральным венозным давлением (симптом впервые описан в 1967 г. Paneth).

При абдоминальном синдроме отмечается интенсивная боль в животе, которая наиболее часто локализуется в правом верхнем квадранте передней брюшной стенки. Физикально выявляется болезненность при пальпации. Иногда симптоматика симулирует картину «острого живота», что вынуждает хирургов прибегать к лапаротомии.

Церебральный синдром характеризуется потерей сознания, гемиплегией и судорогами, что связано с резким снижением сердечного выброса и развитием гипоксии головного мозга.

Почечный синдром встречается реже, чем перечисленные выше, и наблюдается после выведения пациента из шока, вызванного эмболией легочной артерии. Картина его обуславливается секреторной (ишемической) анурией [4].

Тромбоэмболия легочной артерии в онкологической клинике имеет особую актуальность, что вызвано часто развивающимся при разных опухолевых заболеваниях сдвигом в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, выраженным в большей или меньшей степени. Общеизвестно, что чаще всего источником эмболии являются сформировавшиеся в крупных венозных сосудах тромбы [2]. У взрослых, по данным D. A. Sandler и соавт. (1989), смертность от тромбоэмболии легочной артерии составила 10 %; 32 % погибших страдали онкологическими заболеваниями. Клинически тромбозы магистральных вен как источники тромбоэмболии были диагностированы лишь в 19 % наблюдений [2].

Таким образом, тромбоэмболия легочной артерии опухолевыми массами — грозное ос-

ложнение течения венозной инвазии у больных нефробластомой детей, сопровождающееся высокой летальностью. Учитывая возможность современных методов диагностики, необходимо в процессе обследования проводить тщательное изучение магистральных венозных сосудов и их притоков у детей с опухолевым процессом в почках.

Литература

1. Дурнов Л. А., Шароев Т. А. Рабдомиосаркома у детей. — Оренбург: Изд-во «Южный Урал», 1997. С. 23.
2. Мецаева Н. Д. Возможности ультразвуковой компьютерной томографии в диагностике изменений магистральных сосудов у больных с внутрибрюшными и забрюшинными опухолями: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1991. С. 32–34, 81–86.
3. Руководство по детской онкологии / Под ред. Л. А. Дурнова. — М.: Изд-во «Миклош», 2003. С. 338, 345.
4. Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Кириенко А. И. Тромбоэмболия легочных артерий. — М.: Медицина, 1979. С. 165–171.
5. Трапезникова М. Ф. Опухоли почек. — М.: Медицина, 1978. С. 131, 143.
6. Adams W. M., Huskisson L., Gornall P., John P. R. Temporary balloon occlusion of the inferior vena cava as an alternative to cardiopulmonary bypass in resection of Wilms' tumor with vena cava extension. *Pediatr radiol* 1997 March; 27(3): 236–8.
7. Arens R., Frand M., Rechavi G., Wood B. P. Radiological cases of the month. Intra cardiac extension of Wilms' tumor-related thrombus via the inferior vena cava. *Am J Dis Child* 1992 Sep; 146(9): 1091–2.
8. Baba K., Yamaguchi O., Nomiya M. et al. A case of adult Wilms' tumor with vena caval involvement. *Hinyoka Kyo* 1995 May; 41(5): 369–72.
9. Blais C., Brunelle F. Radiological case of the month. Nephroblastoma with right auricular and caval malignant thrombus. *Arch Fr Pediatr* 1986 Apr; 43(4): 273–4.
10. Clayman R. V., Sheldon C. A., Gonzales R. Wilms' tumor: an approach to vena caval intrusion. *Prog Pediatr Surg* 1982; 15: 285–305.
11. Fujita K., Nishimura K. et al. Adult Wilms' tumor mimicking hemorrhagic renal cyst. *Int J Urol* 2003 Sep; 10(9): 492–4.
12. Ghadouane M., Alami M. et al. Nephroblastoma in adults: apropos of 2 cases. *Ann Urol (Paris)* 2002 Jul; 36(4): 240–4.
13. Jose B., Narayan P. I., Pietsch J. B. et al. Budd-Chiari syndrome secondary to hepatic vein thrombus from Wilms' tumor. Case report and literature review. *J Ky Med Assoc* 1989 Apr; 87(4): 174–6.

14. Lambert A. W., Nathan M., Jones P. L., Huddart S. N. A case of fatal tumor embolus following trauma in a patient with undiagnosed Wilms' tumor. *Pediatr Emerg Care* 2001 Oct; 17(5): 356–7.

15. Martinez-Ibanez V., Sanchez de Toledo J., De Diego M. et al. Wilms' tumours with intracaval involvement. *Med Pediatr Oncol* 1996 Apr; 26(4): 268–71.

16. Murphy D. A., Rabinovitch H., Chevalier L., Virmani S. Wilms' tumor in right atrium. *Am J Dis Child* 1973 Aug; 126(2): 210–1.

17. Oberholzer H. F., Falkson G., De Jager L. C. Successful management of inferior vena cava and right atrial nephroblastoma tumor thrombus with preoperative chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(1): 61–3.

18. Pannek J., Goepel M., Kremens B. et al. Wilms tumor with intracardiac neoplastic extension. *Urol Int* 1994; 53(1): 38–9.

19. Pascual Samaniego M., Calleja Escudero J. et al. Adult Wilms' tumor. *Actas Urol Esp* 2004 Jul-Aug; 28(7): 544–8.

20. Reinhard H., Aliani S., Ruebe C. et al. Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/ Society for Pediatric Oncology and Hematology (GROH) Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(22): 4500–6.

21. Schraut W. H., Chilkote R. R. Metastatic Wilms' tumor causing acute hepatic-vein occlusion (Budd-Chiari syndrome). *Gastroenterology* 1985 Feb; 88(2): 576–9.

А. С. Федорова, О. В. Алейникова

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Резюме

Современные протоколы химиотерапии являются высокоэффективными программами лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей. Их использование позволяет вылечить в зависимости от стадии и варианта НХЛ от 70 до 90 % больных. Стратифицированный подход к терапии привел к интенсификации и значительному росту выживаемости больных высокой группы риска, а также к редукции терапии и, соответственно, токсичности для больных низкой группы риска без ухудшения результатов лечения. Успешное распределение по группам риска зависит от выявления и постоянной оценки прогностических факторов. С оптимизацией химиотерапии большинство клинических факторов утратило свою прогностическую значимость, и самым важным фактором сегодня, определяющим исход, является сама программа лечения. С целью дальнейшего улучшения результатов терапии необходимы поиск и оценка новых биологических факторов прогноза. Многообещающими направлениями исследований являются изучение молекул адгезии и aberrантных белков, специфичных для различных типов НХЛ, создание молекулярной классификации НХЛ у детей на основе генной экспрессии, а также оценка минимальной резидуальной болезни.

Ключевые слова: дети, неходжкинские лимфомы, результаты лечения, прогноз.

A. S. Fedorova, O. V. Aleinikova

CLINICAL AND BIOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS IN PEDIATRIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (LITERATURE REVIEW)

Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk, Belarus

Abstract

Current approaches in treatment of pediatric non-Hodgkin's lymphoma (NHL) appeared to be high effective and resulted in striking improvement of cure rates. Event-free survival now ranges from 70 to 90 %, depending on the stage of disease and the NHL subtype. Risk-adapted therapy has resulted in a dramatic improvement of outcome for high-risk patients, at the cost of significantly increased short-term toxicity, and a reduction of therapy and toxicity for the lower-risk patients, while maintaining the excellent cure rate. Successful risk allocation of patients is dependent on the identification and continual validation of prognostic factors. Traditional prognostic factors such as stage and tumor burden have lost their prognostic value with the use of effective combination chemotherapy. The specific treatment protocol is the single and most important factor predicting outcome today. In order to improve further cure rates, new biologic prognosticators need to be found and validated. Some promising avenues for study appear to be the presence or absence of adhesion molecules and of aberrant proteins that are specific to subtypes of lymphomas, the molecular classification of lymphomas on the basis of gene expression, and the detection and monitoring of minimal residual disease.

Key words: children, non-Hodgkin's lymphoma, treatment results, prognosis.

Введение

Лимфомы представляют собой злокачественные новообразования, возникающие в результате клональной пролиферации одной единственной лимфоидной клетки любой стадии дифференцировки. Это гетерогенная

группа заболеваний, различающихся по морфологии, характеру распространения и биологическим свойствам опухолевых клеток, порой трудно различимых и тяжело классифицируемых. Лимфомы составляют от 10 до 15 % злокачественных новообразований дет-

ского возраста и занимают 3-е место по частоте в Европе и Северной Америке. Примерно 60 % детских лимфом — неходжкинские (НХЛ) и около 40 % — лимфома Ходжкина [1]. Уровень заболеваемости НХЛ в мире на протяжении двух последних десятилетий для детей до 15 лет не изменился, а для подростков (15–19 лет) — значительно возрос. Увеличилась также частота НХЛ у детей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Большинство НХЛ у детей — диффузные, агрессивные опухоли высокой степени злокачественности, с тенденцией к росту в экстранодальных очагах лимфоидной ткани, таких как тимус или Пейеровы бляшки кишечника. НХЛ низкой степени злокачественности у детей и подростков встречаются редко и обычно представляют собой локальный процесс.

В настоящее время для НХЛ применяется классификация ВОЗ (2001), предложенная Международной группой по изучению лимфом [2], в соответствии с которой подавляющее большинство НХЛ у детей представлено 4 большими категориями: лимфома Беркитта (ЛБ) (50–60 %), лимфобластная лимфома (ЛЛ) из предшественников Т- или В-клеток (20–30 %), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) (10–20 %) и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) (10 %), процентное соотношение которых варьирует в разных географических регионах, а также зависит от верхней возрастной планки регистрируемых больных.

В связи с преимущественной экстранодальной локализацией для стадирования НХЛ у детей наиболее широко применяется система Murphy, которая отличается от классификации Ann Arbor, используемой для стадирования НХЛ у взрослых [3]. В практической терминологии, стадии I и II считаются локальными, а стадии III–IV — распространенными. Детям с диссеминированной ЛЛ или ЛБ и количеством blastов в КМ более 25 % выставляется диагноз острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

До 70-х годов прошлого века НХЛ у детей в большинстве случаев было фатальным заболеванием. В настоящее время использование комбинированных схем полихимиотерапии (ПХТ) позволяет вылечить 70–90 % больных в зависимости от стадии и гистологического варианта опухоли. Улучшение выживаемости пациентов с распространенными стадиями связано с применением интенсивной ПХТ, которая является не только эффективной, но и высоко токсичной. В то же время стратифицированный подход позволил минимизировать ПХТ и токсичность для больных низкой группы риска без ухудшения результатов лечения. Распределение по группам риска и успешный выбор терапии за-

висит от выявления и постоянной оценки факторов, влияющих на прогноз.

У взрослых больных с НХЛ в качестве модели предсказания прогноза используется международный прогностический индекс (PI), разработанный совместными усилиями кооперативных групп и отдельных центров Канады, Северной Америки и Европы. Он основан на легко доступных, не связанных с лечением критериях, таких как возраст, стадия, исходный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), количество экстранодальных очагов и состояние больного [4]. Эти прогностические факторы не потеряли актуальность из-за относительно высокой частоты развития рецидивов, несмотря на модификации химиотерапевтических схем. У детей с НХЛ ранее весомые индикаторы прогноза исчезли с повышением эффективности лечения. И на сегодняшний день наиболее важным фактором, определяющим исход, является сама программа лечения, в которой стадия и объем опухоли больше определяют интенсивность и продолжительность лечения, чем вероятность выживания.

Лимфома Беркитта

Этот вариант встречается у детей чаще других НХЛ и представляет собой неопластическую трансформацию бластных клеток герминативного центра фолликулов, экспрессирующих поверхностный IgM, а также κ- или λ-легкие цепи Ig. ЛБ у детей характеризуется высокой частотой хромосомных нарушений. При типичном варианте практически всегда выявляются транслокации с вовлечением локуса протоонкогена c-myc (8q24), который в большинстве (80 %) случаев транслоцируется к локусу гена тяжелой цепи Ig [t(8;14)(q24;q32)], реже — к одной из легких цепей κ [t(2;8)(p12;q24)] или λ [t(8;22)(q24;q11)] в 15 и 5 % случаев соответственно [5]. Точки разрыва при этих транслокациях для эндемической и спорадической форм различны, но этот факт не имел прогностического значения в проведенных исследованиях [5, 6]. Хромосомные повреждения приводят к дисрегуляции с повышением уровня экспрессии c-myc, который в норме играет существенную роль в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. При беркиттоподобной лимфоме (БПЛ) транслокации с вовлечением гена c-myc встречаются в 80 % случаев [5, 6]. По результатам пилотного исследования CCG-E-08 («Etiologic study of NHL in childhood») [7], дополнительные хромосомные нарушения, вовлекающие участок 13q32, а также неполное удвоение 1q, встречаются соответственно в 11 и 37 % случаев ЛБ у детей и ассоциированы с высокой вероятностью развития рецидива. По данным других авторов, кроме амплифи-

кации участков 1q с неблагоприятным исходом были ассоциированы также абберрации на хромосоме 7q [8]. Однако ввиду небольшого количества наблюдений в приведенных работах необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической значимости хромосомных аномалий.

Морфологически ЛБ характеризуется диффузным ростом клеток мелких и средних размеров с очень высокой пролиферативной активностью (экспрессия антигена Ki-67 более 95 %). Клетки при ЛБ мономорфны по размеру и форме, с конденсированным или неравномерно распределенным ядерным хроматином и 2–5 ядрышками. Атипичный вариант отличается большей гетерогенностью клеток по размеру и структуре ядра. Мнения относительно клинического значения выделения ЛБ и БПЛ как различных вариантов ЛБ противоречивы. Используемые для дифференциации этих вариантов гистологические черты сложны для субъективной оценки, и результаты могут быть различными даже у одного эксперта, пересматривающего препараты по истечении времени. Исследования групп SFOP, CCG и POG не показали каких-либо существенных различий между этими двумя подтипами [9–11]. Из-за выявляемой в значительной части случаев повышенной экспрессии Bcl-6 БПЛ занимает как бы промежуточное положение между ЛБ и ДВККЛ. Недавнее исследование североамериканской группы SWOG показало, что в 80 % случаев опухолевые клетки БПЛ несут транслокацию 8q24, что в сочетании с высоким индексом пролиферации и отсутствием одной или более молекул адгезии делает эту лимфому гораздо ближе к ЛБ, чем к ДВККЛ [6]. Из этого следует, казалось бы, что нет необходимости в отдельной терапевтической или прогностической оценке БПЛ и ЛБ у педиатрических больных. Однако в рамках международного протокола FAB LMB 96 (SFOP LMB 96/CCG-5961/UKCCSG NHL 9600) при независимом пересмотре морфологических препаратов патологами из трех кооперативных групп согласованность результатов в отношении БПЛ составила всего 42 % [12].

ЛБ эндемична для стран экваториальной Африки, где практически в 100 % случаев в опухолевых клетках выявляется геном вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ). У детей в Западной Европе только 11,3 % спорадических ЛБ — ВЭБ-позитивные. Различий в выживаемости в этих группах не выявлено, но замечено, что в ВЭБ-позитивных случаях заболевание возникает в младшем возрасте (в среднем 6,6 лет) в сравнении с ВЭБ-негативными (в среднем 9,1 год), и гипотетически можно предположить, что раннее инфицирование детей ВЭБ повышает у них риск развития ЛБ [13]. Есть некоторые

различия в клинических проявлениях эндемической (дети младшего возраста с преимущественным поражением костей лицевого черепа и ЦНС) и спорадической (чаще абдоминальная локализация, более частое поражение костного мозга — КМ) формами ЛБ [16]. Однако неясно, существует ли связь между клинической формой и прогнозом заболевания.

ЛБ и В-ОЛЛ (L3, по FAB-классификации) являются различными клиническими формами одного заболевания. В середине 70-х годов прошлого века выживаемость детей с распространенными стадиями ЛБ была около 10 %, летальный исход у большинства больных наступал в течение нескольких недель. Всего через 20 лет стало возможным вылечить до 90 % таких больных [9, 14, 15]. Единственным высокоэффективным методом лечения ЛБ в настоящее время является ПХТ. Поскольку биологически опухоль характеризуется приближающейся к 100 % ростовой фракцией и очень коротким периодом удвоения опухолевой массы (в среднем 24 ч), химиотерапия (ХТ) должна проводиться короткими интенсивными курсами с целью поддержания цитотоксического уровня препаратов не менее 48–78 ч, за которые подавляющее большинство злокачественных клеток вступит в клеточный цикл деления. В связи с потенциалом быстрого повторного роста опухоли до достижения ремиссии курсы ПХТ должны проводиться с минимальными интервалами. Удлинение интервалов между курсами из-за токсичности может ухудшать результаты [9, 14]. С интенсификацией ХТ время развития рецидивов не изменилось. Рецидивы ранние, возникают в течение первого года от начала лечения, в связи с чем продолжительность ХТ даже для распространенных форм не превышает 6–8 мес. и поддерживающая терапия не проводится.

В зависимости от распространенности заболевания лечение проводится по разным протоколам (для локальных или диссеминированных форм) и/или стратифицируется по группам риска внутри одного протокола. Все кооперативные группы в настоящее время проводят ПХТ больным с локализованной ЛБ в течение 6 нед., в результате удается вылечить более 90 % больных [9, 14, 15]. Больные с распространенными стадиями и В-ОЛЛ получают также относительно непродолжительную, но очень интенсивную и гораздо более токсичную ПХТ с показателями бессобытийной выживаемости (EFS) 70–90 % [9–11, 14–25] (табл. 1).

С интенсификацией ХТ большинство прогностических факторов утратило свою значимость. Французская исследовательская группа SFOP, чьи результаты лечения на сегодняшний день лучшие в протоколе LMB 89,

Таблица 1. Бессобытийная выживаемость (EFS) больных с ЛБ/В-ОЛЛ

Исследовательская группа	Протокол	Количество больных		EFS, %	
		Всего	В-ОЛЛ	Все	В-ОЛЛ
BFM [14, 15]	NHL-BFM 90 NHL-BFM 95	322	56	89	74
		283	79	93	77
SFOP [9]	LMB 89	420	100	92	87
UKCCSG [19–21]	NHL 8501 ¹	33	—	91	—
	NHL 9001 ¹	57	—	84	—
	NHL 9002 ²	112	—	84	—
	NHL 9003 ³	63	35	68	—
POG [22, 26]	POG 9317 ²	277	82	82	79
CCG [10, 23]	CCG-5911 ³	46	14	80	50
Japan (Nagoya) [24]	AT-B88	48	21	70	52

¹ Протоколы для локальных стадий.
² Протокол для диссеминированных форм (IINR/III/IV/В-ОЛЛ).
³ Протоколы для IV стадии и В-ОЛЛ.

в зависимости от ранее определенных факторов прогноза провела дальнейшее подразделение больных высокой группы риска. Больные с поражением КМ более 70 %, вовлечением ЦНС и плохим ответом на индукционную терапию (редукция после первого блока COP < 20 %) были выделены в группу самого высокого риска (группу С) с более интенсивной терапией (доза метотрексата 8 г/м²). В этом исследовании показатель 5-летней EFS составил 98 % для группы А (все полностью удаленные опухоли, исключая некоторые с I и II стадиями, неудаленные), 92 % для группы В (больные, не вошедшие в группу А или С) и 84 % для группы С [9]. Факторами неблагоприятного прогноза в группе В, несмотря на тщательное распределение по риску, были повышенный инициальный уровень ЛДГ (5-летняя EFS для больных с нормальным и с высоким уровнем ЛДГ соответственно 95 и 87 %; $p < 0,001$), возраст старше 15 лет и плохой ответ на индукционную терапию. С интенсификацией ХТ для группы С такие критерии, как общее состояние на момент поступления, уровень ЛДГ, возраст, количество бластов в КМ и наличие бластов в периферической крови, больше не оказывали влияния на исход, только инициальное поражение ЦНС не утратило своего прогностического значения (EFS 87 против 79 %; $p = 0,04$).

Протокол POG 9317 североамериканской исследовательской группы для больных с диссеминированными стадиями ЛБ (III/IV/В-ОЛЛ) отличается блоком с высокодозным ифосфамидом и вепезидом, проведение которого в консолидации улучшило результаты лечения больных с поражением ЦНС (3-лет-

няя EFS — 82 %), практически нивелировав и этот прогностический фактор [26].

В настоящее время исследования по улучшению результатов и минимизации отдаленных последствий лечения связаны со снижением дозы цитостатиков без ущерба для эффективности терапии в группах с хорошим прогнозом (LMB 96) [27], с новыми модификациями схем терапии для больных группы высокого риска, в которой не все клинические факторы утратили свое прогностическое значение (NHL-BFM 95, LMB 96) [15, 28], а также с поиском альтернативных средств с противоопухолевым действием. В лечении взрослых больных с НХЛ в качестве монотерапии или в комбинации с ПХТ применяют моноклональные антитела, в частности anti-CD20 (ритуксимаб). Использование ритуксимаба в сочетании с интенсивной ХТ у взрослых с высококачественными В-НХЛ и В-ОЛЛ значительно улучшило выживаемость больных [29]. Опыт точечной биотерапии в детской онкологической практике на сегодняшний день минимален, по использованию ритуксимаба в лечении В-клеточных неоплазий публикации единичные [30–32]. В Европе открыто международное исследование по лечению рецидивов В-НХЛ у детей с использованием ритуксимаба, а также рандомизированное исследование по сравнению эффективности протокола LMB с или без ритуксимаба в терапии 1-й линии [33]. Исследование эффективности ритуксимаба в комбинации со схемой BFM для больных высокой группы риска начато также в России и Беларуси (протокол В-NHL-M 2004).

Проводится много исследований для определения биологических факторов прогноза, которые позволили бы разделить больных по группам риска и определить мишени для точечной биотерапии. Установлено, что рецепторы адгезии, регулирующие движение нормальных лимфоцитов, также экспрессируются и функционально активны у их злокачественных аналогов. Эти молекулы в определенной степени обуславливают тканеспецифичную локализацию отдельных вариантов НХЛ и играют роль в процессах клеточного роста, выживания и диссеминирования опухолевых клеток. В эксперименте на мышцах рецепторы адгезии семейства CD44 усиливали способность клеточных линий ЛБ к росту и метастазированию. В ряде работ [34, 35] показано повышение уровня растворимого CD44 в плазме крови больных и гиперэкспрессия CD44 в ткани опухоли. Уровень CD44 коррелировал в этих исследованиях с распространенностью процесса и исходом. Высокий уровень растворимого CD44 в плазме крови являлся неблагоприятным прогностическим фактором при исследовании смешанной группы детей с острыми лейкозами и лимфомами, включающей и ЛБ [36]. Drillenber и Pais [35] показали, что высокий уровень CD44 является

достоверным фактором плохого прогноза при ДВККЛ у взрослых. Проведенный Yaris и соавт. [37] анализ экспрессии молекул адгезии опухолевыми клетками в группе детей с различными вариантами НХЛ (21 больной) не выявил достоверных различий в выживаемости у больных с CD44⁺ и CD44⁻, однако при потере экспрессии LFA-1 (CD18) прогноз ухудшался (показатель общей выживаемости (OS) для CD18⁺ и CD18⁻ соответственно 83 и 29 %). Оценка значения этих данных при НХЛ у детей, в частности при ЛБ, требует дальнейших исследований.

Для большинства вариантов лимфом характерны мутации или нарушение регуляции экспрессии антионкогена p53. В исследовании Klumb и соавт. [38] мутации гена TP53 были определены в 20 % случаев ЛБ у детей без видимой корреляции с прогнозом. Тем не менее есть вероятность, что некоторые мутации, приводящие к структурным изменениям p53, обуславливают разный ответ опухоли на лечение.

Частота прогрессирования и рецидивов ЛБ при использовании современных протоколов не превышает 10 %. Однако исход таких больных остается плохим и необходим поиск факторов, позволяющих идентифицировать больных с высоким риском развития рецидива. Перспективным является определение статуса/IgH-реаранжировок в периферической крови и КМ больных для анализа минимальной резидуальной болезни [39, 40].

Лимфобластные лимфомы

ЛЛ развивается из предшественников Т-или В-лимфобластов, клетки их морфологически неотличимы от бластов при ОЛЛ у детей. Приблизительно 80 % ЛЛ имеют Т-клеточный фенотип, 15–20 % — предшественников В-клеток. Гистологически оба варианта идентичны, но клинически Т-клеточные ЛЛ представлены обычно диссеминированным процессом, часто с опухолевой массой в переднем средостении, а В-линейные — чаще локальным процессом с поражением кожи, костей или периферических лимфатических узлов.

Была предпринята попытка установить прогностическую значимость морфологических особенностей ядер лимфобластов при ЛЛ. Конволюция (изогнутость) ядер в той или иной степени наблюдается в половине случаев ЛЛ, но этот факт не оказывал влияния на исход заболевания [42]. Во многих исследованиях пытались классифицировать Т-линейный ОЛЛ и ЛЛ в зависимости от степени зрелости Т-клеток. По едва уловимым отличиям иммунофенотипа бластов можно предположить, что Т-клеточные ОЛЛ развиваются из наименее зрелых клеток (от ранних до промежуточных стадий созревания), в то время как Т-ЛЛ чаще

происходят от более зрелых тимоцитов (от промежуточных до поздних стадий). Однако идентификация различных стадий созревания тимоцитов, давших начало клональному росту, не подтвердила их влияния на прогноз.

Известно множество различных хромосомных нарушений при Т-ЛЛ, выявляемых более чем в 80 % случаев. Характерными являются транслокации протоонкогена к одному из локусов Т-клеточного рецептора (TCR): к локусу α/δ на 14q11.2, реже — к локусу β на 7q35 [42]. Эти транслокации приводят к дисрегуляции Т-клеточного онкогена, что играет ведущую роль в процессе бластной трансформации при лимфоидных неоплазиях. Повреждения, вовлекающие ген TAL-1 на 1-й хромосоме (1p32), также типичны для Т-лимфобластных неоплазий. Наиболее частым генетическим дефектом при Т-ОЛЛ и Т-ЛЛ является инактивация мультиопухолевого супрессорного гена MTS1 на хромосоме 9p21 — первого гена-супрессора, вовлеченного в патогенез лимфом. По результатам уже упоминавшегося исследования CCG-E-08, транслокации, вовлекающие участки 1p32 [t(1;14)(p32;q11.2) (ген SCL/TAL1)], 8q24 [t(8;14)(q24;q11.2) (ген MYC)], 9q34 [t(9;17)(q34;q23) (ген TAN1)], 11p13 [t(11;14)(p13;q11.2) (ген LMO1)], имели неблагоприятное прогностическое значение в небольшой группе детей с распространенными ЛЛ (13 больных) [43]. Для уточнения роли различных молекулярных и генетических находок необходимы дальнейшие исследования со значительно большим количеством пациентов.

В прошлом дети с ЛЛ были практически некурабельны. В 50-х годах прошлого столетия выживаемость таких больных не превышала 10 %, в 60-х годах — 20 %, в 70-х — 70 %. Прогноз значительно улучшился с использованием протоколов, разработанных для больных с ОЛЛ. С добавлением антрациклинов, высокодозного МТХ ПХТ и L-аспарагиназы к стандартным протоколам с антиметаболитами в основе EFS сейчас варьирует от 75 до 90 % для всех стадий [44–47] (табл. 2).

По результатам исследования NHL-BFM 90, выживаемость детей как с локальными, так и с диссеминированными Т-ЛЛ составила 90 % [44], и ни распространенность, ни другие клинические параметры достоверно не влияли на прогноз. Позднее на большой когорте больных (281 пациент с III–IV стадией Т-ЛЛ), получивших лечение по протоколам BFM 86, 90 и 95, был проведен анализ прогностической значимости пола и возраста больных, а также стадии заболевания, наличия медиастинальной массы, вовлечения ЦНС, гепатоспленомегалии, уровня ЛДГ и показателей периферической крови. Ни один из этих пара-

Таблица 2. Выживаемость больных с ЛЛ

Исследовательская группа	Протокол	Количество больных	Выживаемость, %	
			OS	EFS
BFM [44, 45]	NHL-BFM 90 ¹ NHL-BFM 86/90 ²	105 21	— —	90 80
SFOP [46, 47]	LMT 89 ³ LMT 96 ¹	88 82	79 86	69 85
UKCCSG [48]	NHL 8503 ⁴	95	—	65
POG [49]	POG 8691/8704 ⁴	226	—	65
CCG [50]	LSA2-L2/ADCOM P/CCG-502 ⁴	281	—	74

¹ В анализ включены больные только с Т-ЛЛ.
² Результаты лечения детей с В-линейными ЛЛ.
³ Включено 25 больных с количеством бластов в КМ>25 %.
⁴ Протоколы для диссеминированных форм.

метров существенно не изменял выживаемость больных. Дополнительно в исследованиях BFM 90 и 95 оценили влияние В-симптомов, неполной регрессии опухоли к 33-му дню и иммунофенотип бластов (про-Т, пре-Т, кортикальный и зрелый Т). В результате только наличие В-симптомов достоверно снижало выживаемость (EFS 77 против 88 %; $p = 0,03$) [51]. Аналогично в недавно завершеном исследовании POG для Т-ОЛЛ и Т-ЛЛ стадия III в сравнении с IV, вовлечение ЦНС, возраст, пол, наличие медиастинальной массы и этническая принадлежность не имели выраженной корреляции с прогнозом [49].

ЛЛ из предшественников В-клеток (В-ЛЛ) составляют 10–15 % от ЛЛ и около 2,5 % от НХЛ у детей [45]. Наиболее приемлемой для лечения В-ЛЛ в настоящее время считается схема терапии ОЛЛ, применяемая и для лечения Т-ЛЛ. При анализе группой BFM результатов лечения 27 больных с В-ЛЛ частота рецидивов у детей, получивших лечение по программам для В-зрелых неоплазий ($n=6$) и для ОЛЛ ($n=21$), составила соответственно 50 и 10 % [45]. Ввиду редкости патологии только большие кооперативные исследования позволят оптимизировать лечебную тактику и определить факторы прогноза для этой категории больных.

Новых биологических факторов, влияющих на исход при ЛЛ у детей, не идентифицировано, хотя исследование экспрессии Мах-белка опухолевыми клетками у 23 детей с ЛЛ показало, что его высокая экспрессия (более 30 %) была ассоциирована с достоверно лучшей выживаемостью, чем низкая [52]. Подтвердится ли это наблюдение в проспективных исследованиях — покажет будущее.

Крупноклеточные лимфомы

Крупноклеточные лимфомы (ККЛ) у детей — гетерогенная группа агрессивных лимфоидных опухолей с диффузным характером роста, при которых ядра клеток больше, чем ядра окружающих их нормальных гистиоцитов. ККЛ вариабельны по клиническому течению без какой-либо закономерности между первичной локализацией, иммунофенотипом и гистологическим вариантом. Большинство ККЛ у детей в пределах классификации ВОЗ представлены различными вариантами ДВККЛ и АККЛ. Редко встречаются периферические Т-клеточные лимфомы, названные так из-за их посттимического (зрелого) Т-клеточного фенотипа. Для первичной медиастинальной ДВККЛ со склерозом характерны своеобразные коллагеновые разрастания стромы, которые могут варьировать от широких склерозированных лент до паутинообразного склероза, окружающего мелкие группы клеток. Редкий подтип ДВККЛ, обогащенный Т-клетками (T-cell rich), также описан у детей и характеризуется наличием небольшого количества крупных опухолевых В-клеток на фоне интенсивной инфильтрации реактивными Т-клетками.

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы

Эти лимфомы характеризуются В-зрелым фенотипом опухолевых клеток и реаранжировками В-клеточных генов. Большинство ДВККЛ экспрессируют моноклональный sIgM и не экспрессируют CD10, CD5 и TdT. Несмотря на отсутствие признаков анаплазии, 10–20 % ДВККЛ (чаще медиастинальная) также экспрессируют CD30(Ki-1)-антиген как неспецифический маркер активации реактивных клеток, однако степень экспрессии в таких случаях ниже, чем при АККЛ, и не является индикаторной [53]. Характерные цитогенетические нарушения чаще выявляются у взрослых больных, чем у детей. Примерно в 30 % случаев ДВККЛ у взрослых определяется транслокация $t(14;18)(q32;q21)$, вовлекающая ген *bcl-2*, что приводит к дисрегуляции экспрессии белка *bcl-2*. Гиперэкспрессия *Bcl-2* коррелирует со снижением уровня апоптоза опухолевых клеток и является фактором неблагоприятного прогноза. У детей с ДВККЛ эта транслокация не описана. Напротив, в 30 % случаев детских ДВККЛ выявляются аномалии протоонкогена *bcl-6*, являющиеся результатом реаранжировок с вовлечением участка $3q27$ ($t(3;14)$, $t(3;22)$, $t(2;3)$, $t(3;4)$, $t(3;11)$) [54]. В норме *bcl-6* экспрессируется В-клетками фолликулярных центров, по мере созревания которых и выхода из фолликулярных центров уровень его экспрессии снижается. Гиперэкспрессия гена *bcl-6* опухолевыми клет-

ками приводит к усилению пролиферативной способности В-лимфоцитов с развитием высокозлокачественных В-клеточных лимфом у детей или к трансформации фолликулярных лимфом в более агрессивные ДВККЛ у взрослых. В некоторых случаях ДВККЛ является характерная для ЛБ транслокация t(8;14)(q24;q32), ассоциированная с онкогеном с-тус, прогностическое значение которой для этой группы больных не определено.

При исследовании ДВККЛ у взрослых были выделены клинические подварианты на основании определения экспрессии генов, характерных для В-клеток герминативных центров или активированных В-лимфоцитов. Пока неизвестно, имеют ли выделенные подварианты разное происхождение, но прогностическая значимость такого разделения несомненна, а подвариант germinal center-like является достоверно более благоприятным, чем activated B-like [55, 56]. Ship и соавт. [57] идентифицировали набор из 13 генов, степень экспрессии которых предсказывала исход лучше, чем IPI. Saez и соавт. [58] предложили прогностическую модель на основе совместного использования IPI и профиля генной экспрессии как взаимодополняющих факторов, позволяющих с 90% вероятностью прогнозировать ответ на лечение и исход.

Актуальными на сегодняшний день являются исследования влияния экспрессии генных регуляторов клеточного цикла и апоптоза на прогноз. В работе Spina и соавт. [59] экспрессия *bcl-2*, *bcl-X* и *BAH*, одного или нескольких, была ассоциирована с резистентностью к ХТ и низкой выживаемостью больных с ЛБ. Однако в исследовании Kramer и соавт. [60] у больных с ДВККЛ прогностического значения экспрессии генов *bcl-2*, *bcl-6* и *Мус* выявлено не было. По данным других исследователей, мутации р53-гена, а также высокий уровень экспрессии р53-белка и низкая экспрессия *bcl-6* являлись факторами неблагоприятного прогноза [61]. Visco и соавт. [62] выявили у 17 % больных с ДВККЛ фенотип опухолевых клеток с гиперэкспрессией р53 и отсутствием экспрессии р21, который был ассоциирован с низкой выживаемостью и в результате мультивариантного анализа являлся независимым неблагоприятным фактором прогноза. Влияние экспрессии этих генов на прогноз при детских ДВККЛ неизвестно.

Растворимый рецептор к ИЛ-2 (sIL-2R) продуцируется активированными Т- и В-лимфоцитами. У больных с НХЛ его уровень повышен и коррелирует с выживаемостью. При определении α-цепей sIL-2R у взрослых с ДВККЛ доказано, что высокий уровень (> 2000 МЕ/мл) является независимым фактором плохого прогноза и может быть также ис-

пользован совместно с IPI для прогнозирования исхода и выбора лечения [63].

Для детей с ДВККЛ выбор терапии зависит от стадии заболевания. Для детей с I и II стадиями прогноз благоприятный, при проведении лечения по любому из принятых протоколов удается вылечить около 90 % больных (табл. 3).

Прогностических факторов для этой группы больных не найдено. Выживаемость детей с распространенными стадиями ДККЛ, лечение которых проводится как по протоколу ЛБ, так и режимами с антрациклинами для ОЛЛ, колеблется в настоящее время от 75 до 90 % [9, 14, 54, 64].

Первичная медиастинальная В-ККЛ (ПМВККЛ) — редкий подтип НХЛ у педиатрических больных с пока еще неясным прогнозом. Составляет около 2 % всех НХЛ и около 25 % ДВККЛ у детей до 18 лет [65]. На сегодняшний день доказано происхождение опухоли из активированных дендритных В-клеток тимуса. Клетки ПМВККЛ не экспрессируют IgG, CD21 и CD10 и в ряде случаев экспрессируют CD30. Клинически характеризуется значительной медиастинальной массой, нередко с вовлечением соседних структур средостения и сдавлением верхней полой вены. Наиболее частая экстраторакальная манифестация — почки. КМ и ЦНС поражаются редко. Диагностируется преимущественно у молодых женщин (средний возраст — 28–35 лет). В целом результаты лечения этих больных хуже, чем остальных с III стадией ДВККЛ. По данным группы BFM, вероятная EFS 30 больных, включенных в 3 последовательных исследования BFM 86, 90 и 95, составила 70±8 %, частота рецидивов — 22 %. При мультивариантном анализе уровень ЛДГ > 500 МЕ/мл был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [65]. По данным группы SFOP, 3-летняя рEFS 43 больных, получивших лечение по протоколам LMB 89 и 96, составила 66±14 %, с наиболее плохими результатами лечения в группе с инициальным уровнем ЛДГ > 2N (EFS 82

Таблица 3. Бессобытийная выживаемость (EFS) больных с ДВККЛ

Исследовательская группа	Протокол*	Количество больных*	Выживаемость EFS*, %
BFM [14, 15]	NHL-BFM 90	56	95
	NHL-BFM 95	112	88
SFOP [9]	LMB 89	63	89
CCG [64]	COMP/Orange+French	52/18	95/90
POG [54]	COMP/APO+	27/33	88/78

* Локальные /диссеминированные ККЛ.

против 40 %) [66]. При изучении профиля генной экспрессии ПМВККЛ было обнаружено, что он значительно отличается от других вариантов ДВККЛ, однако имеет сходство с молекулярным профилем лимфомы Ходжкина, что не исключает наличия потенциальных общих мишеней для точечной терапии этих лимфом [67].

Вариант ДВККЛ с обогащением Т-клетками очень редко встречается у детей [68]. В исследовании CCG-5961 было включено 8 больных с этим подвариантом из 96 детей с ДВККЛ, что составило 8,3 %. В результате аналогичного для других ДВККЛ лечения показатели 3-летней OS и EFS для этой маленькой группы больных составили соответственно 88 и 75 %, что сопоставимо с результатами лечения других вариантов ДККЛ [69]. По данным группы ВФМ, 9 пациентов получили лечение по протоколу NHL-ВФМ 95, из которых 8 (89 %) живы без признаков заболевания [15]. Из-за чрезвычайной редкости факторы прогноза для этого варианта не определены.

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Этот подтип составляет от 10 до 13 % НХЛ у детей. Для АККЛ характерно наличие крупных плеоморфных клеток с Т- или О-клеточным иммунофенотипом, экспрессирующих CD30(Ki-1)-антиген, а также эпителиальный мембранный антиген (ЕМА) и рецепторы к ИЛ-2 [70]. Однако ни одна из характерных черт не является строго специфичной. Согласно классификации ВОЗ, АККЛ является категорией периферических Т-клеточных лимфом [2], а редко встречающиеся случаи АККЛ с В-зрелым фенотипом отнесены к анапластическому варианту ДВККЛ [69]. Описано несколько гистологических вариантов АККЛ, таких как общий тип (около 75 % случаев) и другие, из которых наиболее часто встречающиеся — мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный [70]. Все три упомянутых варианта могут быть у одного и того же больного в разное время, отражая как бы морфологическую стадию и являясь проявлениями одной и той же нозологической формы. Прогностическое значение гистологического варианта не доказано, хотя отмечено, что результаты лечения больных с лимфогистиоцитарным вариантом несколько хуже [71, 72]. Около 65 % случаев АККЛ имеют Т-клеточный иммунофенотип, 35 % — О-клеточный без какой-либо прогностической значимости. Однако верификация О-клеточного фенотипа зависит от числа исследованных Т-клеточных антигенов, что становится очевидным при исследовании их большего числа или конфигураций TCR-генов, а также при расширенном исследовании

с определением цитотоксических молекул. Выявление клональной реаранжировки β и γ генов TCR в 90 % случаев Т- или О-типа АККЛ свидетельствует о том, что большинство, если не все, О-клеточные АККЛ являются иммунофенотипическими вариантами Т-АККЛ и что лимфомы из натуральных киллеров встречаются редко, несмотря на имеющиеся, хотя и противоречивые, данные об экспрессии CD56 почти в 30 % АККЛ [72].

Хромосомная транслокация $t(2;5)(p23;q35)$ является в 80 % случаев АККЛ у детей и в 30 % у взрослых [72–74]. В результате этой транслокации происходит слияние гена промотора нуклеофосмина (NPM) с геном, кодирующим рецептор тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK). Образовавшийся ген NPM/ALK продуцирует химерный белок с молекулярной массой 80 кДа, называемый NPM-ALK или p80, который может быть определен иммуногистохимически с помощью моноклонального антитела ALK-1 и используется как диагностический тест для выявления данной транслокации. Однако $t(2;5)$ может быть выявлена при ДВККЛ и в некоторых случаях плеоморфных Т-лимфом [72]. Поскольку ALK-белок не экспрессируется большинством нормальных клеток, есть вероятность, что он может быть мишенью для иммунного ответа, с чем связывают более быстрый ответ на лечение в сравнении с другими ККЛ. Pulford и соавт. [75] обнаружили циркулирующие антитела, распознающие NPM-ALK-белок, у всех 11 обследованных больных АККЛ. Необходимы дальнейшие исследования у больных детей и взрослых для оценки прогностической значимости этих данных. Варианты транслокаций с вовлечением ALK-гена, по данным разных исследователей, составляют от 10 до 30 % [76, 77]. К настоящему времени описаны еще 6 транслокаций с идентифицированным партнером ALK-гена: $t(1;2)(q25;p23)(TPM3/ALK-ген)$, $t(2;3)(p23;q21)(TFG/ALK-ген)$, $t(2;17)(p23;q11)(CLTCL/ALK-ген)$, $t(2;19)(p23;p13.3)(ALK/TPM4-ген)$, $inv(2)(p23;q35)(ATIC/ALK-ген)$, $t(2;X)(p23;q11-12)(MSN/ALK-ген)$. Однако описано еще несколько хромосомных нарушений при АККЛ с вовлечением ALK-гена [$ins(8;2)(q22;p23)$, $inv(2)(p13;q35)$, $t(2;22)$], ген-партнер при которых пока неизвестен [78–84]. Перспективными исследованиями являются определение точек разрыва в локусе ALK-гена при $t(2;5)(p23;q35)$, а также исследование химерного гена при вариантных транслокациях для определения и мониторинга минимальной резидуальной болезни [82, 83].

Антиген активации CD30 представляет собой трансмембранный рецептор из семейства

факторов некроза опухолей и существует в связанной с мембраной, и в растворимой форме. Он определяется также в сыворотке больных с лимфомой Ходжкина и эмбриональным раком. В исследовании Zinzani и соавт. [84] сывороточный уровень CD30 при инициальной диагностике коррелировал с исходом у взрослых больных (1 событие на 25 у больных с уровнем CD30 < 1000 МЕ/мл в сравнении с гибелью всех больных (7 из 7) с уровнем CD30 > 1000 МЕ/мл; $p=0,000002$). В этом же исследовании была показана прогностическая ценность уровня растворимого CD30 как маркера активности процесса и рецидива. Публикаций по аналогичным исследованиям у детей не найдено.

Большинством исследовательских групп терапия АККЛ у детей проводится блоками для лечения В-клеточных лимфом. Стадия и сегодня остается весомым фактором прогноза для детей с АККЛ. По результатам исследования NHL-BFM 90, показатель 5-летней EFS для всех больных составил 76 %, в зависимости от стадии — 100, 79±9, 74±6 и 50±20 % для I, II, III и IV стадий соответственно [85]. В отличие от результатов группы SFOP [86], поражение внутренних органов, органов средостения и уровень ЛДГ > 800 МЕ/л не имели существенного прогностического значения при мультивариантном анализе в исследовании BFM 90. В ранее опубликованных результатах группы BFM [87] предполагалось, что вовлечение кожи при системном процессе ухудшает прогноз, что в дальнейшем не подтвердилось при увеличении количества больных. А по результатам исследования BFM 90, только наличие В-симптомов являлось фактором неблагоприятного прогноза [85]. Различия в определении факторов риска разными исследовательскими группами являются, по-видимому, результатом небольшого количества больных в каждом исследовании (табл. 4).

Таблица 4. Выживаемость больных с АККЛ

Исследовательская группа	Протокол *	Количество больных	Выживаемость, %	
			OS	EFS
BFM [85]	NHL-BFM 90	89	81	76
SFOP [86]	HM 89, 91	82	83	66
UKCCSG [88]	NHL 9000, 9602	72	65	59
POG [89]	POG 9315	58	90	60

* В анализ данных всех протоколов включены единичные случаи с анапластическим подвариантом ДВКЛ.

С целью изучения влияющих на прогноз факторов данные по лечению 235 детей, вошедших в исследовательские протоколы BFM, SFOP и UKCCSG, были включены в международное европейское исследование по АККЛ, по результатам которого было выделено 3 главных неблагоприятных прогностических фактора: поражение средостения, поражение внутренних органов и поражение кожи. Поражение костей в этом исследовании не ухудшало прогноз заболевания, даже наоборот, являлось прогностически благоприятным. Не было также выявлено прогностической значимости иммунофенотипа и экспрессии ALK-антигена [90]. В результате этого исследования в 1999 г. был разработан международный протокол ALCL 99 для лечения АККЛ у детей. Лечебная программа в нем стратифицирована по группам риска в зависимости не от стадии, а от наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза. В группе высокого риска проводится рандомизация с использованием блоков с или без винбластина и поддерживающей терапии винбластином. Это исследование обосновано 10-летним, довольно успешным опытом группы SFOP по применению винбластина для лечения рефрактерных форм и рецидивов АККЛ [91].

Минимальное поражение КМ при АККЛ у детей путем определения белка p80 методом полимеразной цепной реакции было выявлено у 60 % больных и являлось достоверным фактором плохого прогноза (EFS 42 % против 100 %; $p = 0,005$) [92].

Первичная кожная АККЛ — вялотекущая CD30⁺-лимфома с хорошим прогнозом, требующая обычно только локального лечения. Кожные АККЛ — ALK-негативные, относятся к CD30-позитивным Т-клеточным лимфо-пролиферативным заболеваниям кожи, среди которых также лимфоматоидный папулез и новообразования, имеющие черты их обоих [70]. Этот тип встречается у детей в единичных случаях и должен дифференцироваться от системной АККЛ с вовлечением кожи.

Наиболее важный прогностический фактор у взрослых с АККЛ — ALK-позитивность. Проведенный мультивариантный анализ показал, что улучшение выживаемости связано не только с молодым возрастом ALK-позитивных больных [93]. Поскольку в большинстве случаев (около 90 %) АККЛ у детей экспрессируют ALK-белок, в этой возрастной группе необходим поиск других факторов прогноза. По результатам исследований группы BFM и национального института рака в Милане [85, 94], ALK-позитивность не влияла на прогноз, хотя группы ALK-негативных пациентов были несоизмеримо меньше — 8 и 3 случая соответственно. Только

проспективные исследования с большим числом наблюдений позволят оценить значение ALK-позитивности для прогноза детей с АККЛ. Неизвестно также, имеется ли различие в прогностической важности между экспрессией NPM-ALK и ALK-позитивностью, являющейся результатом других транслокаций. Проведенное исследование у взрослых выявило лучшую выживаемость больных с вариантными транслокациями [77], что не может трансполироваться на детей и требует дальнейших исследований.

Плохой ответ на лечение в ряде случаев может объясняться резистентностью к индуцированному ХТ апоптозу, который зависит от функционирования эффекторных ферментов каспаз и от уровня экспрессии регулирующих апоптоз белков, включая Bcl-2 и ингибитор 9 белка-гранзима PI9 B. Высокий уровень активации каспазы 3 отражает соответствующее функционирование апоптотических путей, определяющих химиочувствительность опухолевых клеток и благоприятный прогноз. Активация каспазы 3 более 5 % опухолевых клеток в исследовании R. Berge и соавт. [95] коррелировала с благоприятным исходом, в то время как большое количество положительных клеток Bcl-2 и PI9 ухудшало прогноз. Однако уровень экспрессии этих белков находился в строгой зависимости от ALK-позитивности. В ALK-позитивных случаях определялся значительно более высокий уровень каспазы 3, в то время как высокая экспрессия антиапоптотических белков выявлялась практически только в ALK-негативных случаях. Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой хороший ответ на ХТ может быть только при неповрежденном апоптотическом каскаде, а различие в прогнозе ALK-позитивных и ALK-негативных АККЛ может объясняться различным уровнем экспрессии антиапоптотических белков.

Заключение

Успех современных протоколов лечения НХЛ у детей нивелировал прогностическую значимость большинства выделенных ранее клинических факторов прогноза. Оценка объема поражения в соответствии со стадией остается на сегодняшний день самым важным критерием стратификации больных на группы риска и выбора лечебной программы. Фактором, являющимся наиболее важным в отношении прогноза, является сам протокол лечения. Дальнейшее улучшение результатов лечения связано с поиском биологических факторов прогноза, которые позволят предупредить развитие рефрактерного клона путем интенсификации ХТ для этих больных или определить мишени для точечной биотерапии.

Литература

1. Sandlung J., Downing J., Crist W. Non-Hodgkins lymphomas in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238–48.
2. Jaffe E., Harris N., Stein H. et al. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. — Lyon, France: IARC Press; 2001.
3. Murphy S. B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1990; 7: 332–8.
4. The International Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
5. Hecht J., Aster J. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Onc* 2000; 18: 3707–21.
6. Braziel R., Arber D., Slovack M. et al. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic and clinical features. *Blood* 2001; 97: 3713–20.
7. Lones M., Sanger W., Le Beau M. et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents: a report from Children's Cancer Group Study CCG-E08. *Pediatr Hemat Onc* 2004; 26: 169–78.
8. Garcia J., Hernandez J., Gutierrez N. et al. Abnormalities on 1q and 7q are associated with poor outcome in sporadic Burkitt's lymphoma. A cytogenetic and comparative genomic hybridization study. *Leukemia* 2003; 17: 2016–24.
9. Patte C., Auperin A., Michon J. et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370–9.
10. Cairo M., Spoto R., Perkins S. et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Childrens Cancer Group experience. *Br J Haemat* 2003; 120: 660–70.
11. Bowman W., Shuster J., Cook B. et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Onc* 1996; 14: 1252–61.
12. Lones M., Auperin A., Raphael M. et al. Mature B-cell lymphoma/leukemia in children and adolescents: intergroup pathologist consensus with the revised European-American Classification. *Ann Oncol* 2000; 1: 47–51.

13. *Karajannis A., Hummel M., Oschlies I. et al.* Epstein-Barr virus infection in Western European pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 102: 4244.
14. *Reiter A., Schrappe M., Tieman M. et al.* Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999; 94: 3294–306.
15. *Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al.* The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms — a report of the BFM group study NHL-BFM 95. *Blood* 2005; 105: 948–58.
16. *Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al.* Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Onc* 1995; 13: 359–72.
17. *Patte C.* Treatment of mature B-ALL and high grade B-NHL in children. *Besr Pract Res Clin Haemat* 2003; 15: 695–711.
18. *Patte C.* B-acute lymphoblastic leukaemia. The European experience. *Int J Pediatr Hemat/Onc* 1998; 5: 81–8.
19. *Amos Burke G.A., Imeson J., Hobson R. et al.* localized non-Hodgkin's lymphoma with B-cell histology: cure without ceclophosphamide? A report of the United Kingdom Children Cancer Study Group on studies NHL 8501 and NHL 9001 (1985–1996). *Br J Haematol* 2003; 121: 586–91.
20. *Atra A., Imeson J., Hobson R. et al.* Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 2000; 82: 1396–402.
21. *Atra A., Garrard M., Hobson R. et al.* Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) — results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer* 1998; 77: 2281–5.
22. *Griffin T., Schwenn M., Bowman P.* Two decades of progress in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): the pediatric oncology group (POG) experience 1982–1999. *Annals Onc* 2002; 13 (Suppl. 2): 380, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.
23. *Spoto R., Meadows A., Chilcote R. et al.* Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-Comp: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Onc* 2001; 37: 432–41.
24. *Horibe K., Akiyama Y., Kobayashi M. et al.* Treatment outcome of AT-B88 regimen for B-cell non-Hodgkin's lymphoma and surface immunoglobulin-positive acute lymphoblastic leukemia in children. *Int J Hemat* 1997; 66: 89–98.
25. *Spreafico F., Massimino M., Luksh R. et al.* Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Onc* 2002; 20: 2783–8.
26. *Schwenn M., Mahmoud H., Bowman P. et al.* Successful treatment of small noncleaved-cell lymphoma and B cell ALL with CNS involvement: Pediatric Oncology Group (POG) study. *J Clin Onc* 2000; 19: 2282, abstr of the 36th ASCO meeting.
27. *Patte C., Gerrard M., Auperin A. et al.* Final results and prognostic factors of the randomized international trial FAB LMB 96 for the «intermediate risk» in childhood and adolescent B-cell lymphoma. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 348, O.081, abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
28. *Cairo M., Gerrard M., Spoto R. et al.* Final results of a randomized FAB LMB 96 international study in children and adolescents with advanced (bone marrow and/or CNS) B-NHL. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 360, O.131, abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
29. *Blum K., Bartlett N.* Antibodies for the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Oncol* 2003; 30: 448–56.
30. *Faye A., Quartier P., Reguerre Y. et al.* Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in posttransplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haemat* 2001; 115: 112–8.
31. *de Vries M., Veermann A., Zwaan C.* Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haemat* 2004; 125: 414–5.
32. *Самочатова Е. В., Мякова Н. В., Лутвинов Д. В. и др.* Применение ритуксимаба (МабТеры) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. *Вопр. гем/онк. и иммунопат. в пед.* 2004; 3(4): 54–9.
33. *Patte C., Minard V., Reiter A.* Rituximab in the treatment childhood B-ALL and B-NHL. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 326, S.051, Abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
34. *Stauder R., Eisterer W., Thaler J. et al.* CD44 variants in non-Hodgkins lymphomas: a new independent prognostic factor. *Blood* 1995; 85: 2885–99.
35. *Drillenburger P., Pais S.* Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. *Blood* 2000; 95: 1900–10.

36. *Tacyildiz N., Cavdar A. O., Yavuz G. et al.* Serum levels and differential expression of CD44 in childhood leukemia and malignant lymphoma: correlation with prognostic criteria and survival. *Pediatr Int* 2001; 43: 354–60.
1. *Yaris N., Buyukpamukcu M., Kansu E. et al.* Expression of adhesion molecules LFA-1, ICAM-1, CD44, and L-selectin in childhood non-Hodgkin lymphomas. *Med Pediatr Onc* 2001; 36: 359–64.
37. *Klumb C., Furtado D., de Resende L. et al.* DNA sequence profile of TP53 gene mutations in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphomas: prognostic implications. *Eur J Haematol* 2003; 7: 81–90.
38. *Busch K., Borkhardt A., Wubmann W. et al.* Combined polymerase chain reaction methods to detect c-myc/IgH rearrangement in childhood Burkitt's lymphoma for minimal residual disease analysis. *Haematologica* 2004; 89: 818–25.
39. *Sabesan V., Cairo M., Lones M. et al.* Assessment of minimal residual disease in childhood non-Hodgkin lymphoma by polymerase chain reaction using patient specific primers. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 109–13.
40. *Perkins S., Segal G., Kjeldsberg C.* Classification of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12: 303–13.
41. *Goldsby R., Carroll W.* The molecular biology of pediatric lymphomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 282–96.
42. *Lones M., Sanger W., Sposto R. et al.* Chromosome abnormalities in advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents may correlate with prognosis: a report from children's cancer group (CCG) study CCG-E-08. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl. 2): 378, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.
43. *Reiter A., Schrappe M., Ludwig W. et al.* Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95: 416–21.
44. *Neth O., Seidemann K., Jansen P. et al.* Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Onc* 2000; 35: 20–7.
45. *Bergeron C., Patte C., Leverger G. et al.* Treatment of childhood lymphoblastic lymphomas. Results of the SFOP LMT 89 protocol. *Med Ped Oncol* 1997; 29: 356, O-139, abstr of the SIOP XXIX congress meeting.
46. *Bergeron C., Gomes F., Pacquement H. et al.* Treatment of childhood T lymphoblastic lymphoma (TLL) — results of the SFOP LMT 96. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 399, P.C.004, abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
47. *Eden O.B., Hann I., Imeson J. et al.* Treatment of advanced stage T cell lymphoblastic lymphoma: results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) protocol 8503. *Br J Haematol* 1992; 82: 310–6.
48. *Amylon M., Shuster J., Pullen J. et al.* Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999; 13: 335–42.
49. *Mora J., Filippa D., Qin J. et al.* Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2–L2 protocol. The 30-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003; 98: 1283–91.
50. *Grenzebach J., Zimmermann M., Ludwig W. et al.* Prognostic factors in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma treated in three consecutive NHL-BFM trials. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl. 2): 145, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.
51. *Yuza Y., Kawakami M., Takagi K. et al.* Max protein expressions is associated with survival of children with lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Int* 1999; 4: 637–40.
52. *Raetz E., Perkins S., Davenport V. et al.* B large-cell lymphoma in children and adolescents. *Cancer Tr Reviews* 2003; 29: 91–8.
53. *Hutchison R., Berard C., Shuster J. et al.* B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2023–32.
54. *Alizade A., Eisen M., Davis R. et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–11.
55. *Rosenwald A., Wright G., Chan W. et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1937–47.
56. *Shipp M., Ross K., Tamayo P. et al.* Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002; 8: 68–74.
57. *Saez A. I., Saez A. J., Artiga M. et al.* Building an outcome predictor model for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2004; 164: 613–22.
58. *Spina D., Leoncini L., Megha T. et al.* Cellular kinetic and phenotypic heterogeneity in and among Burkitt's and Burkitt-like lymphomas. *J Pathol* 1997; 82: 145–150.
59. *Kramer M., Herman J., Wijburg E. et al.* Clinical relevance of Bcl-2, Bcl-6, and myc

rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92: 3152–62.

60. Zhang A., Ohshima K., Sato K. et al. Prognostic clinicopathologic factors including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Pathol Int* 1999; 49: 1043–52.

61. Visco C., Canal A., Ambrosetti M. et al. P53 and p21 expression by immunohistochemistry in diffuse large B-cell lymphoma: strong and independent impact on patients' survival, suggesting its integration in new prognostic models. *The Hematol J* 2003; 4: 340, O870, abstr of the 8th annual congress of the European hematology association.

62. Niitsu N., Iijima K., Chizuka A. A high serum-soluble interleukin-2 receptor level is associated with a poor outcome of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2001; 66: 24–30.

63. Cairo M., Sposto R., Hoover-Regan M. et al. Childhood and adolescent large-cell lymphoma: a review of the Children's Cancer Group experience. *Am J Hematol* 2003; 72: 53–63.

64. Seidemann K., Tiemann M., Lauterbach I. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1782–9.

65. Gerrard M., Cairo M., Weston C. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *Med Pediatr Oncol* 2004; 29: 361, abstr of the SIOP XXXVI meeting.

66. Rosenwald A., Wright G., Leroy K. et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198: 851–62.

67. Lones M., Cairo M., Perkins S. et al. T-cell rich large B-cell lymphoma in children and adolescents: a clinicopathologic report of six cases from the Children's Cancer Group Study CCG-5961. *Cancer* 2000; 88: 2378–86.

68. Lones M., Perkins S., Sposto R. et al. T-cell rich large B-cell lymphoma (TCRLBCL) in children and adolescents treated on a B-large cell lymphoma trial: a report from Children's Cancer Group (CCG) Study CCG-5961. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl. 2): 45, 137, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.

69. Jaffe E. S. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001; 14: 219–28.

70. Haralambieva E., Pulford K., Lamant L. et al. Anaplastic large cell lymphomas of B-cell phenotype are anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and belong to the spectrum of diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109: 584–9.

71. Stein H., Foss H., Durkop A. et al. CD30 (+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000; 96: 3681–95.

72. Falini B., Pileri S., Zinzani P. L. et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 1999; 93: 2697–703.

73. Sandlund J., Pui C., Roberts W. et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of children with large-cell lymphoma and the t(2;5)(p23;q35). 1994. *Blood*; 84: 2467–71.

74. Pulford K., Lamant L., Morris S. W. et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; 89: 1394–9.

75. Liang X., Meech S., Odom L. et al. Assessment of t(2;5)(p23;q35) translocation and variants in pediatric ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 496–506.

76. Falini B., Pulford K. A., Bischof D. et al. Lymphomas expressing ALK-fusion proteins other than NPM-ALK. *Blood* 1999; 94: 3509–15.

77. Rosenwald A., Ott G., Pulford K. et al. t(1;2)(q21;p23) and t(2;3)(p23;q21): two novel variant translocations of the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 94: 362–6.

78. Wlodarska I., De Wolf-Peters C., Falini B. et al. The cryptic inv(2)(p23;q35) defines a new molecular genetic subtype of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1998; 92: 2688–95.

79. Hernandez L., Pinyol M., Hernandez S. et al. TRK-fused gene (TFG) is a new partner of ALK in anaplastic large cell lymphoma producing two structurally different TFG-ALK translocations. *Blood* 1999; 94: 3265–8.

80. Hutchinson R., Bitter M., Ryder J. et al. FISH studies of pediatric anaplastic large cell lymphoma (ALCL): under-detection of ALK gene variant rearrangements. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl. 2): 111, 384, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.

81. Sanger W., Perkins S., Pickering D. et al. Analysis of a large cohort of childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL) by immunohistology and FISH: differential ALK gene rearrangement and expression. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl. 2): 112, 386, abstr of the 8th intern. conference of malignant lymphoma.

82. Luthra R., Pugh W. C., Waasdorp M. et al. Mapping of genomic t(2;5)(p23;q35) break points in patients with anaplastic large cell lymphoma by sequencing long-range PCR products. *Hematopathol Mol Hematol* 1998; 11: 173–83.

83. Zinzani P., Pileri S., Bendandi M. et al. Clinical implications of serum levels of soluble CD30 in 70 adult anaplastic large cell lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1532–7.
84. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 3699–706.
85. Brugieres L., Le Deley M. C., Pacquement H. et al. CD30 positive anaplastic large cell lymphoma in children; analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998; 92: 3591–8.
86. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 899–905.
87. Williams D., Hobson R., Imeson J. et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on the United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 2002; 117: 812–20.
88. Mora J., Filippa D., Thaler H. et al. Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: analysis of 78 consecutive patients enrolled in 2 consecutive protocols at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2000; 88: 186–97.
89. McLe Deley M., Reiter A., Williams D. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL): results of the European Intergroup Study. *Ann Oncol* 1999; 10: 28, O81, abstr of the 6th intern. conference of malignant lymphoma.
90. Brugieres L., Pacquement H., Leverger G. et al. Vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large cell lymphoma (ALCL): a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 410, P.D.026, abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
91. Mussolin L., Pillon M., Garaventa A. et al. Minimal bone marrow involvement is a frequent occurrence with negative prognostic impact in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Ped Blood Cancer* 2004; 43: 409, P.D.020, abstr of the SIOP XXXVI congress meeting.
92. Gascoyne R., Aoun P., Wu D. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913–21.
93. Massimino M., Spreafico F., Lukson R. et al. Prognostic significance of p80 and visceral involvement in childhood CD30 anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 97–102.
94. Ten Berge R., Meijer C., Dukers D. et al. Expression levels of apoptosis-related proteins predict clinical outcome in anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 4540–6.

Т. А. Шароев, В. И. Лебедев, А. П. Казанцев, О. А. Цыганова

ЭКСТРЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ ГУ РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН)

НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
кафедра детской онкологии РМАПО, Москва

Резюме

Несмотря на то что большинство операций, выполняемых в онкопедиатрических отделениях, являются плановыми, периодически возникают ситуации, требующие экстренного лечебного вмешательства на разных этапах ведения больного — диагностики, в ближайшем послеоперационном периоде, в процессе консервативной противоопухолевой терапии. Приведены результаты анализа экстренных операций в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (НИИ ДОГ) за 5 лет (2000–2004 гг.). Изучены причины, по которым выполняются экстренные хирургические вмешательства, выполнен сравнительный анализ экстренных операций по отделениям НИИ ДОГ.

Ключевые слова: детская онкология, экстренные операции.

T. A. Sharoyev, V. I. Lebedev, A. P. Kazantsev, O. A. Tsyganova

URGENT SURGERIES IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin's Cancer Research Center,
Department of pediatric oncology, Russian Academy of Advance Medical Studies, Moscow

Abstract

In spite of the fact that the majority of the operations which are carried out in oncopediatric departments are scheduled, periodically appear the situations demanding emergency medical intervention at different stages of the patient's treatment: diagnostics, at the nearest postoperative period, during conservative antitumoral therapy. Results of the analysis of urgent surgeries in Institute of Pediatric Oncology and Hematology, Blokhin's Cancer Research Centre for 5 years (2000–2004) are present. The reasons because of which emergency surgical interventions are carried out are investigated, the comparative analysis of urgent surgeries at different departments is executed.

Key words: pediatric oncology, urgent surgeries.

Детские онкологические отделения России, развернутые на базе онкологических диспансеров, многопрофильных детских больниц, оказывают пациентам специализированную диагностическую и лечебную помощь. По видам оказываемой помощи можно сказать, что в принципе детские онкологические отделения являются плановыми. Это касается всех основных методов лечения, применяющихся в детской онкологии: хирургического, лучевого и лекарственного.

Для назначения противоопухолевой терапии необходимо тщательное обследование ребенка по разработанным диагностическим алгоритмам. Одним из важнейших методов исследования является морфологический анализ

опухолевого материала, полученного в результате цитологического или гистологического исследований. Для сбора необходимой диагностической информации нужно время, составляющее в среднем до 5–7, реже до 14 дней.

Между тем на разных этапах ведения больного периодически возникают ситуации, требующие экстренного лечебного вмешательства. Они могут возникнуть на этапе диагностики, в ближайшем послеоперационном периоде, в процессе консервативной противоопухолевой терапии. Иногда ребенок со злокачественной опухолью требует экстренной помощи уже при первичном обращении в онкологическую поликлинику, когда доминирующими проявлениями болезни являются синдромы сдавления

верхней или нижней полой вены, при новообразованиях грудной, брюшной или забрюшинной полостей. Такой причиной может стать кровотечение (из-за разрыва опухоли, вследствие различных патологических состояний), удушье (при сдавлении новообразованием трахеи), непроходимость кишечника, обусловленная нарушением проходимости кишечной трубки из-за ее обтурации или прорастания опухолью и т. д.

Учитывая выше изложенное, можно сказать, что экстренная помощь в детской онкологической клинике может потребоваться больному в любой момент, несмотря на предшествующее этому кажущееся благополучие.

Мы поставили перед собой задачу изучить причины, по которым выполняются экстренные хирургические вмешательства в онкопедиатрической клинике НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (НИИ ДОГ). Для этой цели был проведен анализ данных за 5-летний период — 2000–2004 гг.

Были изучены истории болезни и протоколы операций больных хирургического и онкогематологического отделений (химиотерапии гемобластозов). Хирургический отдел НИИ ДОГ состоит из трех хирургических отделений: опухолей торакоабдоминальной локализации (ТАО), опухолей головы и шеи (ОГШ) и опухолей опорно-двигательного аппарата (ООДА). Кроме того, плановые и экстренные оперативные вмешательства выполняются в отделении химиотерапии гемобластозов (ОГ).

Мы не ставили задачу оценки хирургической деятельности отделений, а хотели привлечь внимание клиник, занимающихся хирургическим лечением больных детей, страдающих онкологическими заболеваниями, проведением анализа экстренных хирургических вмешательств в детской онкологии.

Нам не удалось найти в литературе публикаций, посвященных данной теме. Разумеется, в детских онкологических стационарах бывает необходима urgentная помощь. Но результаты этого вида деятельности являются достоянием конкретных лечебных учрежде-

ний и практически никогда не публикуются. Между тем сопоставление видов экстренной хирургической помощи, ее анализ представляют несомненный интерес для врачей, занимающихся детской онкологией.

Для оценки количества экстренных операций, необходимо знать число плановых операций. За период 2000–2004 гг. в НИИ ДОГ выполнено 1409 плановых оперативных вмешательств (табл. 1). Самое большое количество

Таблица 1. Количество плановых операций по отделениям за 2000–2004 гг. (хирургический отдел)

Отделение	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	Итого
ТАО	116	101	133	132	118	600
ООДА	54	67	70	74	77	342
ОГШ	42	65	48	72	57	284
ОГ	44	30	32	34	43	183
Итого...	256	263	283	312	295	1409

хирургических вмешательств выполняется в ТАО, их цифры (116–132) приблизительно одинаковы по годам. В ООДА отмечена тенденция к повышению количества операций (от 54 в 2000 г. до 77 в 2004 г.). Данное обстоятельство мы связываем с увеличением органосохраняющих операций на конечностях (эндопротезирование). В ОГШ и ОГ количество операций приблизительно одинаково. Наибольшая хирургическая активность зарегистрирована в ОГШ в 2003 г.

При анализе плановых и экстренных оперативных вмешательств за период с 2000 по 2004 г. (табл. 2) количества экстренных операций сравнительно стабильно (с 2002 по 2004 г. составляет 17–18 в год).

При анализе данных операционных журналов за 5 лет в НИИ ДОГ выполнялось до 30 различных видов экстренных оперативных вмешательств (табл. 3). Из этой группы операций мы выделили 10 видов по наибольшей частоте их выполнения (табл. 4). Как видно из данных

Таблица 2. Плановые и экстренные операции, выполненные в НИИ детской онкологии и гематологии за период с 2000 по 2004 г.

Операции	2000 г.		2001 г.		2002 г.		2003 г.		2004 г.		Итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Плановые	256	95,5	263	95,0	283	94,0	312	94,8	295	94,6	1409	94,8
Экстренные	12	4,5	14	5,0	18	6,0	17	5,2	17	5,4	78	5,2
Итого...	268	100	277	100	301	100	329	100	312	100	1487	100

табл. 4, 1-е место занимают трахеостомия, выполняемая по поводу удушья и ликвидация кишечной непроходимости. Их количество составило по 9 случаев за 5 лет. На 2-м месте по частоте выполнения вмешательства находится нефрэктомия в связи с угрозой разрыва опухоли почки (8 случаев). Количество экстренных нефрэктомий выросло за последний год, что связано с активным внедрением визуализирующих методов обследования, таких как ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного про-

Таблица 3. Количество экстренных операций по отделениям НИИ ДОГ за 2000–2004 гг.

Название отделения	Количество операций					Всего	%
	00	01	02	03	04		
ТАО	7	8	8	11	12	46	59
ООДА	1	2	5	3	3	14	18
ОГШ	3	2	4	1	1	11	14
ОГ	1	2	1	2	1	7	9
Итого...	12	14	18	17	17	78	100

Таблица 4. Структура наиболее частых экстренных операций в НИИ ДОГ за период 2000–2004 гг. (n=80)

№	Вид операций	Количество операций	% ¹ (% ²)
1	Трахеостомия	9	0,6 (11,3)
2	Ликвидация спаечной непроходимости кишечника	9	0,6 (11,3)
3	Нефроуретерэктомия в связи с угрозой разрыва опухоли почки	8	0,5 (10)
4	Аппендэктомия	4	0,3 (5)
5	Энуклеация глаза (в связи с кровотечением и болевым синдромом)	4	0,3 (5)
6	Ампутация конечности в связи с патологическим переломом	3	0,2 (3,8)
7	Ампутация конечности по поводу кровотечения из костной опухоли	3	0,2 (3,8)
8	Лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости по поводу перитонита	3	0,2 (3,8)
9	Лапаротомия, наложение кишечной стомы (по поводу обтурационной непроходимости, перфорации кишки)	4	0,3 (5)
10	Ушивание передней брюшной стенки по поводу эвентрации кишечника	3	0,2 (3,8)

¹ Процентное число экстренных операций к общему количеству операций за 5 лет.
² Процентное число экстренных операций к числу экстренных вмешательств за 5 лет.

странства для динамического контроля за больными.

Аппендэктомия выполнена 4 пациентам. В 3 случаях производилось ушивание передней брюшной стенки по поводу эвентрации, причем дважды у одного пациента. Такой вид оперативного вмешательства, как санация и дренирование брюшной полости по поводу перитонита, в нашей клинике крайне редок (3 случая, причем дважды у одного больного). Экстренные операции в ООДА, такие как ампутации конечности, по поводу кровотечения из опухоли и в связи с патологическим переломом, были произведены трижды за 5 лет (3,8 %). Энуклеация глаза по поводу кровотечения и болевого синдрома выполнена в ОГШ в 4 случаях. Такие оперативные вмешательства, как люмботомия, проводимая по поводу вскрытия и дренирования забрюшинного абсцесса; вскрытие и дренирование гематомы, гемиколэктомия, остановка кровотечения из раны, выполнялись крайне редко (приблизительно 1 раз в год) и не заслуживают пристального внимания.

Выводы:

Наибольшее количество экстренных хирургических вмешательств за 5-летний период было выполнено в хирургическом отделении опухолей торакоабдоминальной локализации — 46 (59 %).

Количество ежегодно выполняемых экстренных операций за период 2000–2004 гг. в НИИ ДОГ примерно одинаково (12–18).

Чаще всего экстренные операции выполняются по поводу спаечной непроходимости кишечника (ликвидация непроходимости) — 9 (11,5 %) и угрозы удушья (трахеостомия) — 9 (11,5 %).

За 5-летний период не намечилось тенденции к увеличению количества экстренных операций в НИИ ДОГ.

Внедрение в практику новых (более сложных) видов операций у детей не увеличило количества осложнений, требующих экстренных хирургических вмешательств (эндопротезирование, органосохраняющие операции на почках, обширные операции по поводу опухолей головы и шеи).

Проведенный анализ позволяет оценить хирургическую деятельность стационара, качество операций, выполняемых хирургами отделений, и наметить пути для исправления выявленных недостатков.

Данной публикацией мы хотим привлечь внимание педиатров-онкологов к настоящей теме в надежде на получение соответствующих материалов из других онкопедиатрических стационаров.

А. В. Шварова, Н. М. Иванова, Г. Л. Менткевич, Р. С. Равшанова

ПРЕОДОЛЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФОРМАМИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

С 1999 г. по настоящее время в НИИ ДОГ проведено комплексное лечение 20 больных с саркомами мягких тканей высокой степени риска, в т. ч. с рабдомиосаркомами (13 пациентов) и синовиальными саркомами (7 пациентов) в возрасте от 2 до 14 лет (9 мальчиков, 11 девочек) в объеме полихимиотерапии (ПХТ), лучевой терапии (ЛТ) на первичный очаг в суммарной очаговой дозе (СОД) 45–50 Гр, по показаниям — крупнопольное облучение легких в СОД 12 Гр и хирургических вмешательств преимущественно органосохраняющего характера. Всем больным на этапе консолидации проводилась реинфузия субтрансплантационных доз аутологичных стволовых клеток периферической крови (ПСК), собранных после 2-го курса ПХТ в условиях полной санации костного мозга. При использовании малых доз ПСК на этапе консолидации не происходит нарастания гематологической токсичности. К 3–4-му курсу индуктивной ХТ количество тяжелых лейкопений увеличилось с 76,9 до 90,0 %, тромбоцитопений — с 64,1 до 70,0 %, продолжительность нейтропенической лихорадки возросла с 3,44±0,57 до 5,56±1,59 дней. При проведении консолидирующей терапии с гемопозитической поддержкой ПСК количество тяжелых лейкопений сохранялось на уровне 94,0 %, тромбоцитопений — на уровне 79,1 %, но продолжительность нейтропенической лихорадки сократилась с 5,56±1,59 до 3,42±0,45 дней.

Поддержка периферическими стволовыми клетками при проведении курсов ХТ, следующих за ЛТ, может уменьшить тяжесть тромбоцитопении, развивающейся после последующих за индукцией курсов ХТ, и понизить частоту развития тяжелых органотоксических осложнений.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, химиотерапия, детская онкология.

A. V. Shvarova, N. M. Ivanova, G. L. Mentkevich, R. S. Ravshanova

THE OVERCOMING OF HEMATOLOGICAL TOXICITY BY USING SMALL DOSES OF STEM CELLS OF THE PERIPHERAL BLOOD FOR THE CHILDREN WITH THE PROGNOSTICALLY UNFAVORABLE FORMS OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Institute of Pediatric Oncology and Hematology N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Abstract

The purpose of the current research is to study toxicity of the intensive polycemotherapy including 8 courses on the following scheme: Ethoposide + Cyclophosphamide + Carboplatin. The methods starting from 1999 until present time in the Research Institution of Pediatric Oncology in the Russian Cancer Center. 20 patients in the age from 2 to 14 years old (9 males and 11 females) with soft tissue sarcomas of high risk group including rhabdomyosarcomas (13) and synovial sarcomas (7) underwent through a complex treatment in the following volume: polycemotherapy, X-ray therapy on initial tumor in summary focal dose 45–50 Gy on necessity large pole X-raing of the lungs in summary focal dose 12 Gy and surgical interference of organs saving character. On the stage of consolidating all the patients were made reinfusioun of subtransplantational doses of autological stem cells of peripheral blood, harvested after second course of polycemotherapy in the condition of full sanation of the marrow.

When using small doses of PBSC on the stage of consolidation there is no increase of hematological toxicity. By third–fourth course of inductive chemotherapy the number of heavy leukopenia increased from 76,9 up to 90,0 %, thrombocytopenia from 64,1 up to 70,0 %, the length of the neutropenic fever increases from 3,44±0,57 up to 5,56±1,59 days. When holding consolidating therapy with hematopoietic support of PBSC the number of heavy leukopenia stayed on the

level of 94,0 %, thrombocytopenia on the level of 79,1 %, but the length of the neutropenic fever decreased from $5,56 \pm 1,59$ to $3,42 \pm 0,45$ days. The toxicity of intensive chemotherapy was reduced by support of peripheral blood stem cells in the base group of patients. 2-year event-free survival was $51,9 \pm 11,7$ %, overall 2-year survival — $53,6 \pm 11,4$ %.

When holding chemotherapy course, following after X-ray therapy, the support by PBSC might reduce the severity of thrombocytopenia and decrease the frequency of development of organotoxic complications.

Key words: soft tissue sarcomas, chemotherapy, pediatric oncology.

На протяжении многих лет одной из самых актуальных задач онкопедиатрии остается проблема лечения детей с саркомами мягких тканей высокой степени риска. У детей обычно встречается высокая степень злокачественности сарком мягких тканей, большая способность к метастазированию, но выше чувствительность к химиотерапии [5]. В настоящее время методом выбора считается комплексная терапия, включающая различные режимы неoadъювантной химиотерапии для пациентов с первично неоперабельной опухолью, либо первичное хирургическое вмешательство в случае операбельности опухоли, лучевая терапия после гистологического исследования и оценки радикальности операции [10, 14, 18]. Использование органосохраняющих операций стало возможным благодаря появлению новых методов комбинированного лечения с использованием лучевой терапии [9]. При анализе причин увеличения выживаемости детей при рабдомиосаркоме основное значение придается высокоэффективной химиотерапии, после которой опухоль становится операбельной [7], а также применению таких препаратов, как винкристин, доксорубин, актиномицин Д, циклофосфамид [12]. Выживаемость больных, относящихся к группе высокого риска, несмотря на применение агрессивной терапии, остается крайне низкой. По данным SIOP MMT 95, 5-летняя выживаемость больных этой группы составила 26 % [17]. Интенсификация ПХТ при распространенном опухолевом процессе может повысить эффективность комплексного лечения, т. к. тумороцидный эффект химиопрепарата возрастает пропорционально увеличению его концентрации в культуральной среде [6]. Следует отметить, что основной проблемой, ограничивающей интенсификацию лечения, остается гематологическая токсичность немиелоаблативной интенсивной химиотерапии, которая возрастает с увеличением доз химиопрепаратов.

В связи с расширением возможностей лекарственного лечения различных опухолей как у взрослых, так и у детей становится все более актуальной трансплантация клеток ко-

стного мозга как фактора заместительного лечения, снижающего иммунодепрессию в процессе угнетения или нарушения кроветворения. I. Roberts (1994) считает применение периферических стволовых клеток у детей альтернативным методом трансплантации костного мозга [15]. Применение после 3 и последующих курсов ПХТ субтрансплантационных доз периферических стволовых клеток, мобилизованных с помощью КСФ после 1-го или 2-го курса полихимиотерапии, может способствовать сокращению периода нейтропенической лихорадки, а следовательно, интервалов между курсами химиотерапии, что дает надежду на улучшение результатов лечения детей с саркомами мягких тканей высокой степени риска.

D. S. Hawkins и соавт. (2002) на примере мультицикловой интенсивной химиотерапии с поддержкой периферическими стволовыми клетками показали возможность применения этого метода в лечении больных рабдомиосаркомой IV стадии [8]. Было проведено 8 курсов интенсивной химиотерапии по схеме: винкристин, доксорубин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид. После каждого курса проводилась стимуляция кроветворения Г-КСФ в дозе 5 мг/кг. Сбор периферических стволовых клеток осуществлялся дважды — после 2-го и 4-го курсов полихимиотерапии. Реинфузия периферических стволовых клеток производилась после 3, 4, 5 и 6-го курсов. Оперативное вмешательство выполнялось после 6-го курса, лучевая терапия — после 8-го курса. Выраженность мукозитов на фоне полихимиотерапии была значительно меньше при проведении аналогичного курса полихимиотерапии с поддержкой периферическими стволовыми клетками. Несмотря на поддержку периферическими стволовыми клетками, было отмечено развитие кумулятивной тромбоцитопенической токсичности III–IV степени с прогрессивным нарастанием от 1-го к 8-му курсу. Кумулятивная гранулопоэтическая токсичность не отмечалась, нейтропения была III–IV степени. Авторы отмечают, что даже несмотря на токсичность, особенно миелосупрессию и мукозиты, режим

VACIME весьма перспективен для лечения детей и подростков с метастатическими саркомами, а применение периферических стволовых клеток может быть весьма успешно.

По данным W. M. Crist и соавт., с 1991 по 1997 г. в IV рандомизированное исследование Интернациональной группы по исследованию рабдомиосаркомы (IRS) было включено 883 пациента в возрасте от 0 до 15 лет с различными гистологическими вариантами рабдомиосаркомы, в 80 % случаев в процесс были вовлечены лимфатические узлы [4]. Пациенты с отдаленными метастазами в данное исследование не входили. Всем пациентам из группы неблагоприятного прогноза (III стадия) было проведено лечение по схемам: VAC, VIE, VAI. У большинства пациентов (> 90 %) отмечалась миелосупрессия. В 55 % случаев наблюдалось развитие различных инфекций. Почечная токсичность имела место только в 2 % случаев. У 10 пациентов развилась вторая злокачественная опухоль. Погибли от токсичности 8 пациентов.

E. Mantadakis и соавт. демонстрируют результаты лечения детей из группы высокого риска в возрасте от 4 до 17 лет с 1991 по 1998 г. [11]. Режим химиотерапии включал этопозид в дозе 100 мг/м² и циклофосфамид в дозе 500 мг/м². Препараты вводились ежедневно в течение 5 дней. Была проведена оценка токсичности 307 курсов. Нейтропения III и IV степени встречалась после 32 курсов в 94 % случаев, сопровождалась нейтропенической лихорадкой в 38 % случаев. После 10-го курса развивалась тромбоцитопения III и IV степени.

R. L. Saylor III и соавт. сообщают о применении топотекана в комбинации с циклофосфамидом в рамках исследования, проводимого Педиатрической онкологической группой [16]. Пациентам с резистентной и рецидивной рабдомиосаркомой и синовиальной саркомой вводили циклофосфамид в дозе 250 мг/м² и топотекан в дозе 0,75 мг/м² ежедневно в течение 5 дней. Гематологическая токсичность в виде нейтропии III и IV степени отмечалась в 53 % курсов, тромбоцитопении III и IV степени — в 44 % курсов, анемия III и IV степени была отмечена в 27 % курсов. Тошнота и рвота III степени наблюдалась во время 2 курсов, 1 курс сопровождался периректальным мукозитом, 1 курс — повышением трансаминаз, 2 курса — гематурией. Зафиксировано 34 случая инфекции, 5 из которых сопровождалась бактериемией и фунгемией, потребовавших системной антимикробной терапии, 1 случай герпетической инфекции (herpes zoster) с поражением кожи и 1 случай инфекционного цистита. Авторы заключают, что комбинация топотекана с циклофосфамидом активна в отношении рабдомиосаркомы

в педиатрической практике и рекомендуют дальнейшее изучение этой комбинации препаратов.

По данным A. S. Parro и соавт., с 1994 по 1996 г. в V рандомизированное исследование Интернациональной группы по исследованию рабдомиосаркомы (IRS) было включено 48 пациентов из группы высокого риска в возрасте от 0 до 20 лет [12, 13]. При первичной диагностике были выявлены отдаленные метастазы в двух и более областях больше, чем в 80 % случаев. Всем больным проводилось лечение альтернирующими курсами VAC/VTC. Топотекан в дозе 2,0 мг/м² с 1-го по 5-й день вводили внутривенно. Проводилась оценка токсичности, отмечена гематологическая токсичность III–IV степени в виде нейтропии в 80 % случаев, тромбоцитопении — в 50 %, анемии — в 60 %. Инфекции отмечались более чем у 25 % пациентов.

M. Cosetti и соавт. (2002) сообщают о результатах монотерапии иринотеканом [3]. Препарат вводили в дозе 20 мг/м² ежедневно в течение 10 дней пациентам с резистентной к 1-й линии химиотерапии и прогрессирующей рабдомиосаркомой. Гематологическая токсичность была минимальной, из других видов токсичности отмечена диарея.

M. Casanova и соавт. изучали применение винорелбина в дозе 30 мг/м² в 1-й и 8-й день курса в лечении 13 детей с рабдомиосаркомой и 3 пациентов с синовиальной саркомой с 1998 по 2001 г. [2]. У всех детей к началу лечения были отмечены прогрессирование заболевания и резистентная к 1-й линии химиотерапии опухоль. Проявления токсичности отмечались у всех пациентов. Нейтропения III степени была зафиксирована у 27 % пациентов, IV степени — у 36 %. Анемия III степени отмечена у 9 % пациентов. Тромбоцитопения встречалась редко. Другие виды токсичности не превышали II степени, встречались редко в виде боли в животе, мукозитов, миалгии, зубной боли и гриппоподобного синдрома. Флебиты развились у 31 % пациентов, которым винорелбин вводили внутривенно в периферическую вену.

Другие режимы, показавшие значительную активность при резистентных, рецидивных, неоперабельных саркомах мягких тканей с метастазами, включают комбинации карбоплатина с этопозидом или карбоплатина с этопозидом и ифосфамидом.

R. P. Breitfeld и соавт. (2001) демонстрируют результаты комплексного лечения детей с III и IV стадией рабдомиосаркомы [1]. В индукционной фазе химиотерапии применялись 2 группы препаратов. В 1-ю группу входили винкристин и мелфалан, во 2-ю — ифосфамид и этопозид. Общая эффективность составила соответственно 74 и 79 %,

но гематологическая токсичность от применения винкристина и мелфалана была существенно больше выражена, что потребовало сокращения доз препаратов в фазе индукции ремиссии. Таким образом, применение препаратов резерва, таких как вепезид, карбоплатин, может способствовать улучшению результатов лечения, но это пока изучено недостаточно.

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 20 пациентов (9 мальчиков, 11 девочек) в возрасте от 2 до 14 лет, больных саркомами мягких тканей высокой степени риска различной локализации, в т. ч. с рабдомиосаркомами (13) и синовиальными саркомами (7), находившихся на обследовании и получавших лечение в период с 1999 по 2003 г. в условиях НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Общая схема лечения включала: 4 курса индуктивной химиотерапии, сбор после стимуляции кроветворения Г-КСФ и криоконсервацию периферических стволовых клеток, этап локального контроля первичной опухоли, состоящий из оперативного удаления первичного очага (при наличии технической возможности данного этапа) и лучевой терапии на первичную опухоль и оставшиеся после индукции метастазы, консолидацию, состоящую из курсов ХТ, аналогичных индукционным, до общего количества курсов, равного 8. В общей сложности было проведено 126 курсов интенсивной химиотерапии по схеме: циклофосфан — 400 мг/м², вепезид — 100 мг/м² с 1-го по 5-й день и карбоплатин — 500 мг/м² в 4-й день. Интервал между курсами был от 18 до 28 дней, средний — 24,61±0,39 дней.

В фазе индукции проведено 59 курсов. Интервал между курсами составил 23,33±0,49 дня (18–27). Непосредственная эффективность (полный эффект + частичный эффект) составила 66,7%. Лейкопения IV степени сопровождала 36 (61,0%) курсов, III степени — 2 (20,3%) курса, II степени — 9 (15,2%) курсов, I степени — 2 (3,4%) курса ХТ. Тромбоцитопения IV степени сопровождала 26 (44,1%) курсов ХТ, III степени — 13 (22,0%) курсов, II степени — 5 (8,5%) курсов, I степени — 6 (10,1%) курсов ХТ, АЧТ > 100 000/мкл отмечалась в 10 (16,9%) случаях. Анемия IV степени сопровождала 14 (23,7%) курсов ХТ, III степени — 26 (44,0%) курсов, II степени — 12 (20,3%) курсов, I степени — 6 (10,2%) курсов ХТ. Нб > 110 г/л наблюдался в 2 (3,4%) случаях. Снижение лейкоцитов до АЧЛ < 1000 кл./мкл наблюдалось на 9,23±0,45-й день от начала ХТ. Максимальное снижение АЧЛ составило 100 кл./мкл, минимальное — 1600 кл./мкл. Пик падения лейкоцитов зафиксирован на 11,72±0,38-

сутки; длительность лейкопении при АЧЛ < 1000 кл./мкл составила от 1 до 13 дней, в среднем 7,32±0,42 дня; восстановление лейкоцитов до АЧЛ > 1000 кл./мкл наблюдалось на 16,47±0,43-й день. Динамика показателей уровня тромбоцитов в периферической крови после курсов индуктивной химиотерапии была следующей: пик падения тромбоцитов зафиксирован на 15,07±0,41-е сутки. Длительность тромбоцитопении при АЧТ < 75000/мкл составила от 4 до 46 дней, в среднем 10,66±1,25 дней. Восстановление тромбоцитов до АЧТ > 75 000/мкл наблюдалось на 21,72±0,56-й день.

Серьезных кровотечений отмечено не было. Максимальными проявлениями тромбоцитопении были легко останавливаемые и редкие носовые кровотечения — 4 (6,8%) случая и петехиальные высыпания — 56 (94,9%) проявлений, на ее высоте. Переливания тромбоконцентрата проводились 16 раз, в среднем 1,81±0,25 раза за курс, от 1 до 4 доз. Переливания свежезамороженной плазмы проводились 14 раз, в среднем 1,71±0,29 раза за курс, от 1 до 5 доз.

Снижение гемоглобина до 79 г/л наблюдалось на 10,43±0,65-й день от начала ХТ. Максимальное снижение Нб составило 22 г/л, минимальное — 112 г/л. Пик падения гемоглобина зафиксирован на 14,14±0,61-й сутки. Длительность анемии при Нб < 79 г/л составила от 1 до 20 дней, в среднем 8,00±0,8 дней. Восстановление гемоглобина выше 79 г/л наблюдалось на 18,69±0,94-й день.

Трансфузии эритроцитной массы проводились 30 раз, в среднем 1,50±0,14 раза за курс, потребовалось от 1 до 3 доз.

Проведена оценка гематологической токсичности 1–2-го и 3–4-го курсов индуктивной ХТ, которая представлена в табл. 1.

Гематологическая токсичность возрастала с увеличением порядкового номера курса ХТ, также увеличивались интервал между курсами и сроки восстановления показателей крови.

В фазе консолидации проведено 67 курсов. Интервал между курсами был от 21 до 27 дней, средний — 26,00±0,54 дней. Без применения Г-КСФ проведено 39 курсов. Интервал между курсами составил от 21 до 28 дней, средний — 26,7±0,9 дней. Г-КСФ применялся при проведении 28 курсов. Интервал между курсами был от 21 до 28 дней, средний — 25,25±0,55 дней. Продолжительность применения Г-КСФ — от 3 до 12 дней, средний — 7,68±0,48 дней.

Всем больным проводилась реинфузия субтрансплантационных доз аутологичных периферических стволовых клеток, собранных после 2-го или 3-го курса полихимиотерапии на сепараторе COBE spectra в условиях полной санации костного мозга.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гематологической токсичности 1–2-го и 3–4-го курсов ЦВК индуктивной ХТ

Показатель	Индуктивная ХТ 1–2-й курс, дни, %	Индуктивная ХТ 3–4-й курс, дни, %
Лейкопения I степени	5,2 %	—
Лейкопения II степени.	17,9 %	10,0 %
Лейкопения III степени	17,9 %	25,0 %
Лейкопения IV степени	59,0 %	65,0 %
АЧЛ < 1000 кл./мкл	9,09±0,49	9,45±0,88
АЧЛ _{min}	11,72±0,40	11,74±0,85
Длительность АЧЛ < 1000 кл./мкл	6,87±0,52 (1–12)	8,05±0,69 (3–13)
АЧЛ > 1000 кл./мкл	15,84±0,44	17,53±0,85
Подъем температуры тела до 38 °С	12,44±0,53	8,67±1,75
Продолжительность лихорадки	3,44±0,57 (1–9)	5,56±1,59 (1–14)
Тромбоцитопения I степени	12,8 %	5,0 %
Тромбоцитопения II степени	7,7 %	10,0 %
Тромбоцитопения III степени	25,6 %	15,0 %
Тромбоцитопения IV степени	38,5 %	55,0 %
АЧТ < 75 000/мкл	12,48±0,47	10,92±0,52
АЧТ _{min}	15,31±0,43	14,60±0,90
Длительность АЧТ < 75 000/мкл	8,59±0,58 (4–15)	14,15±3,04 (6–46)
АЧТ > 75 000/мкл	20,92±0,47	23,14±1,25
Анемия I степени	15,4 %	—
Анемия II степени	23,1 %	15,0 %
Анемия III степени	41,0 %	50,0 %
Анемия IV степени	17,9 %	35,0 %
Hb J 7,9 г/л	10,74±0,79	10,06±1,09
Hb _{min}	13,95±0,67	14,50±1,28
Длительность Hb J 7,9 г/л	8,28±0,9 (2–15)	7,69±1,41 (1–20)
Hb>7,9 г/л	18,68±0,95	18,71±1,73

Лейкопения IV степени сопровождала 50 (74,6 %) курсов, III степени — 13 (19,4 %) курсов консолидирующей химиотерапии, проводимой при поддержке ПСК, II степени — 2 (3,0 %) курса, I степени — 2 (3,0 %) курса ХТ. Тромбоцитопения IV степени сопровождала 36 (53,7 %) курсов ХТ, III степени — 17 (25,4 %) курсов, II степени — 2 (3,0 %) курса, I степени — после 5 (7,5 %) курсов ХТ, АЧТ > 100 000/мкл отмечалась в 7 (10,5 %) случаях. Анемия IV степени сопровождала 20 (29,9 %) курсов ХТ, III степени — 35 (52,2 %) курсов, II степени — 8 (11,9 %) курсов, I степени — 4 (6,0 %) курса ХТ. Снижение лейкоцитов до АЧЛ < 1000 кл./мкл наблюдалось на 8,35±0,36-й день от начала ХТ. Максимальное снижение АЧЛ составило 100 кл./мкл, минимальное — 1800 кл./мкл. Пик падения лейкоцитов зафиксирован на 11,35±0,34-е сутки. Длительность лейкопении при АЧЛ < 1000 кл./мкл составила от 1 до 21 дней, в среднем —

7,47±0,49 дней. Восстановление лейкоцитов до АЧЛ > 1000 кл./мкл наблюдалось на 16,00±0,45-й день.

Снижение тромбоцитов до АЧТ < 75 000/мкл наблюдалось на 9,64±0,5-й день от начала ХТ. Максимальное снижение АЧТ составило 4000/мкл, минимальное — 142 000/мкл. Пик падения тромбоцитов зафиксирован на 13,26±0,4-е сутки. Длительность тромбоцитопении при АЧТ < 75 000/мкл составила от 5 до 23 дней, в среднем — 11,45±0,73 дней. Восстановление тромбоцитов до АЧТ > 75 000/мкл наблюдалось на 21,58±0,74-й день. В 1 (1,5 %) случае на фоне максимального снижения тромбоцитов произошли массивные кровоизлияния в ЦНС, надпочечники, приведшие к смерти больного. В 1 (1,5 %) случае развилось желудочно-кишечное кровотечение на фоне пика падения тромбоцитов. Петехиальные высыпания отмечены в 60 (89,6 %) наблюдениях, на высоте тромбоцитопении. Другими проявлениями тромбоцитопении были легко останавливаемые, редкие носовые кровотечения, наблюдавшиеся в 5 (7,5 %) случаев. Переливания тромбоконцентрата проводились 28 раз, в среднем 2,61±0,38 раза за курс, от 1 до 8 доз. Переливания свежезамороженной плазмы проводились 14 раз, в среднем 1,93±0,32 раза за курс, от 1 до 5 доз.

Снижение гемоглобина до 79 г/л наблюдалось на 8,39±0,56-й день от начала ХТ. Максимальное снижение Hb составило 44 г/л, минимальное — 115 г/л. Пик падения гемоглобина зафиксирован на 12,79±0,62-е сутки. Длительность анемии при Hb < 79 г/л составила от 1 до 20 дней, в среднем — 8,70±0,71 дней. Восстановление гемоглобина выше 79 г/л наблюдалось на 16,72±0,68-й день.

Трансфузии эритроцитарной массы проводились 39 раз, в среднем 1,97±0,22 раза за курс, потребовалось от 1 до 7 доз.

Некоторым больным в начале пилотного исследования назначались в ближайшие 12 ч после реинфузии ПСК колониестимулирующие факторы. В общей сложности было проведено 28 курсов интенсивной консолидирующей химиотерапии с поддержкой ПСК и Г-КСФ. Сравнительная характеристика гематологической токсичности курсов ЦВК консолидирующей ХТ с поддержкой ПСК, с применением и без применения Г-КСФ представлена в табл. 2.

Токсичность консолидирующей ХТ с применением и без применения Г-КСФ, а также сроки восстановления показателей крови достоверно не различались, что позволило отказаться от постоянного применения КСФ и снизить стоимость сопроводительной терапии протокола.

Сравнительная характеристика гематологической токсичности курсов ЦВК индуктив-

Таблица 2. Сравнительная характеристика гематологической токсичности курсов ЦВК консолидирующей ХТ с поддержкой ПСК, с применением и без применения Г-КСФ

Показатель	Консолидирующая ХТ с применением Г-КСФ, дни, %	Консолидирующая ХТ без применения Г-КСФ, дни, %
Лейкопения I степени	—	5,2 %
Лейкопения II степени	3,6 %	2,6 %
Лейкопения III степени	10,7 %	25,6 %
Лейкопения IV степени	85,7 %	66,7 %
АЧЛ < 1000 кл./мкл	7,8±0,40	8,74±0,54
АЧЛ _{min}	10,75±0,36	11,81±0,52
Длительность АЧЛ < 1000 кл./мкл	7,04±0,59 (1-13)	7,79±0,73 (3-21)
АЧЛ > 1000 кл./мкл	15,11±0,54	16,75±0,73
Подъем температуры тела до 38 °С	11,06±0,58	12,56±1,11
Продолжительность лихорадки	3,47±0,69 (1-12)	3,37±0,62 (1-11)
Тромбоцитопения I степени	—	12,8 %
Тромбоцитопения II степени	—	5,1 %
Тромбоцитопения III степени	25,0 %	28,2 %
Тромбоцитопения IV степени	75,0 %	38,5 %
АЧТ < 75 000/мкл	10,6±0,69	10,6±0,69
АЧТ _{min}	13,17±0,54	13,17±0,54
Длительность АЧТ < 75 000/мкл	11,82±1,02 (6-22)	11,17±1,03 (5-23)
АЧТ > 75 000/мкл	21,55±0,91	21,61±1,14
Анемия I степени	—	7,7 %
Анемия II степени	7,2 %	17,9 %
Анемия III степени	53,6 %	51,3 %
Анемия IV степени	39,3 %	23,1 %
Hb J 7,9 г/л	7,50±0,60	9,24±0,90
Hb _{min}	13,08±1,08	12,61±0,75
Длительность Hb J 7,9 г/л	8,64±0,88 (1-16)	8,77±1,13 (1-20)
Hb > 7,9 г/л	16,36±1,02	17,1±0,91

Таблица 3. Сравнительная характеристика гематологической токсичности курсов ЦВК индуктивной ХТ и консолидирующей ХТ с поддержкой ПСК

Показатель	Индуктивная ХТ, дни, %	Консолидирующая ХТ с поддержкой ПСК, дни, %
Лейкопения I степени	3,4 %	3,0 %
Лейкопения II степени	15,2 %	3,0 %
Лейкопения III степени	20,3 %	19,4 %
Лейкопения IV степени	61,0 %	74,6 %
АЧЛ < 1000 кл./мкл	9,23±0,45	8,35±0,36
АЧЛ _{min}	11,72±0,38	11,35±0,34
Длительность АЧЛ < 1000 кл./мкл	7,32±0,42 (1-13)	7,47±0,49 (1-21)
АЧЛ > 1000 кл./мкл	16,47±0,43	16,00±0,45
Подъем температуры тела до 38 °С	11,19±0,75	11,83±0,63
Продолжительность лихорадки	4,15±0,75 (1-14)	3,42±0,45 (1-12)
Тромбоцитопения I степени	10,1 %	7,5 %
Тромбоцитопения II степени	8,5 %	3,0 %
Тромбоцитопения III степени	22,0 %	25,4 %
Тромбоцитопения IV степени	44,1 %	53,7 %
АЧТ < 75 000/мкл	11,92±0,37	9,64±0,5
АЧТ _{min}	15,07±0,41	13,26±0,4
Длительность АЧТ < 75 000/мкл	10,66±1,25 (4-26)	11,45±0,73 (5-23)
АЧТ > 75 000/мкл	21,72±0,56	21,58±0,74
Анемия I степени	10,2 %	6,0 %
Анемия II степени	20,3 %	11,9 %
Анемия III степени	44,0 %	52,2 %
Анемия IV степени	23,7 %	29,9 %
Hb J 7,9 г/л	10,43±0,65	8,39±0,56
Hb _{min}	14,14±0,61	12,79±0,62
Длительность Hb J 7,9 г/л	8,00±0,8 (1-20)	8,70±0,71 (1-20)
Hb > 7,9 г/л	8,69±0,94	16,72±0,68

ной ХТ и консолидирующей ХТ с поддержкой ПСК представлена в табл. 3.

Токсичность консолидирующей ХТ была выше, но сроки восстановления показателей крови достоверно не различались, что позволило проводить консолидирующую терапию, не увеличивая интервала между курсами ХТ. Потребность в трансфузиях эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы и антибактериальных препаратов при проведении курсов ЦВК интенсивной ХТ представлена в табл. 4.

Потребность в антибактериальных препаратах и тромбоконцентрате была выше при проведении консолидирующей ХТ в связи с более выраженной гематологической токсичностью курсов консолидирующей терапии.

Таблица 4. Потребность в трансфузиях эритроцитной массы, тромбоконцентрата, СЗП и антибактериальных препаратов при проведении курсов ЦВК интенсивной ХТ

Компонент	Индуктивная ХТ, дни, %	Консолидирующая ХТ, дни, %
Тромбоконцентрат	1,81±0,25 (1-4)	2,61±0,38 (1-8)
СЗП	1,71±0,29 (1-5)	1,93±0,32 (1-5)
Эритроцитарная масса	1,50±0,14 (1-3)	1,97±0,22 (1-7)
Фортум (цефтазидим)	30,5 %	32,8 %
Фортум, амикин (амикацин)	22,0 %	17,9 %
Фортум, амикин, ванколед (ванкомицин)	1,7 %	14,9 %

Из других видов токсичности индуктивной ХТ отмечались:

— нефротоксическое действие противоопухолевых препаратов I степени в 1 (1,7 %) случае в виде повышения креатинина до 131,0 мкмоль/л;

— гепатотоксическое действие цитостатиков I степени в 12 (20,3 %) случаях, II степени в 5 (8,5 %) случаях в виде подъема АЛТ в 16 (27,1 %) случаях до 44,0–157,7 ед./л, АСТ в 9 (15,3 %) случаях до 42,0–179,5 ед./л;

— диспептический синдром в виде стоматита I степени в 1 (1,7 %) случае, рвоты III степени в 59 (100 %) случаях;

— нейротоксическое действие проявилось 1 (1,7 %) раз в виде клинических признаков внутричерепной гипертензии;

— осложнения со стороны кожи и ее придатков отмечались в виде токсичности III степени — полное обратимое выпадение волос после всех 59 (100,0 %) курсов.

Из 20 пациентов 2 (10 %) погибли от токсичности проводимой терапии: 1 пациент умер во время лечения на фоне развившейся цитостатической болезни, геморрагического синдрома, полиорганной недостаточности, отека мозга и легких, легочно-сердечной недостаточности; 1 пациент скончался после окончания специальной терапии от септической болезни, развившейся после крупнопольного облучения брюшной полости.

Общая выживаемость пациентов представлена на рис. 1:

- 2-летняя общая выживаемость — 53,6±11,4 %;
- при средней длительности наблюдения 43±6 мес. — 46,9±11,7 %.

Безрецидивная выживаемость пациентов представлена на рис. 2:

- 2-летняя безрецидивная выживаемость — 51,9±11,7 %;
- при средней длительности наблюдения 33,0±6,0 мес. — 41,56±13,3 %.

Бессобытийная выживаемость пациентов представлена на рис. 3:

- 2-летняя бессобытийная выживаемость — 48,1±11,7 %;
- при средней длительности наблюдения 39,6±6,0 мес. — 41,25 %.

Использование указанного выше режима терапии позволяет получить обнадеживающие результаты у детей с саркомами мягких

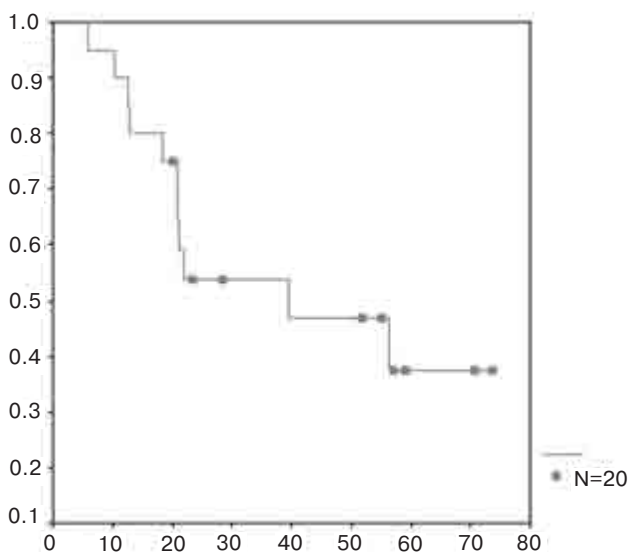


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов контрольной и основной группы с СМТ высокой степени риска

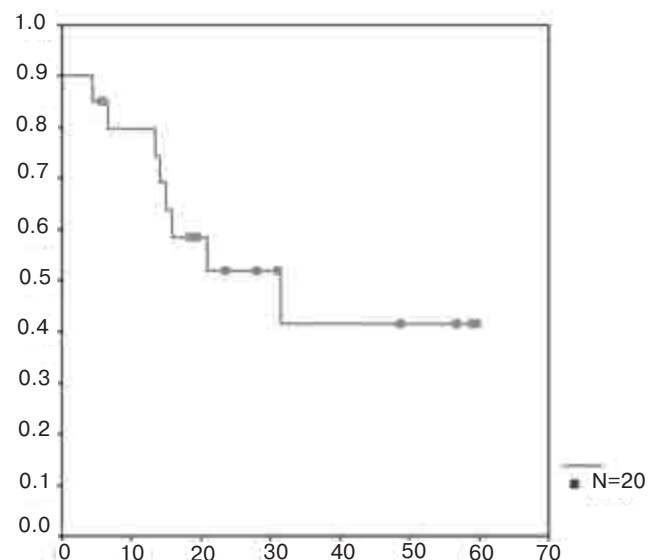


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с СМТ высокой степени риска.

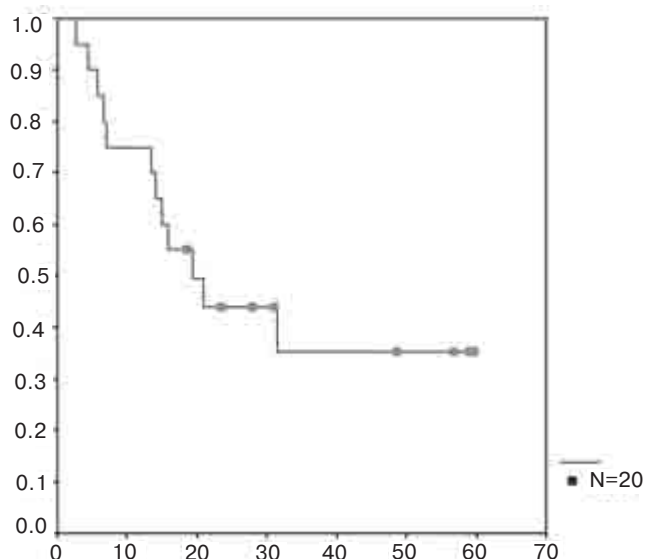


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с СМТ высокой степени риска

тканей высокой степени риска. Применение субтрансплантационных доз аутологичных ПСК позволяет уменьшить гематологическую токсичность, сократить период фебрильной нейтропении и проводить интенсивную программу полихимиотерапии. Гемопэтическая поддержка стволовыми клетками периферической крови при проведении курсов ХТ, следующих за ЛТ, может уменьшить тяжесть тромбоцитопении, развивающейся после последующих за индукцией курсов ХТ, и понизить частоту развития тяжелых органотоксических осложнений.

Литература

1. *Breitfeld P. P., Lyden E.* et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 May; 23(4): 225–33.
2. *Casanova M., Ferrari A., Spreafico F.* et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94(12): 3263–8.
3. *Cosetti M., Wexler L. H.* et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 Feb; 24(2): 101–5.
4. *Crist W. M., Anderson J. R.* et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients with Nonmetastatic Disease. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3091–102.
5. *Felgenhauer J., Hawkins D., Pendergrass T.* et al. Very Intensive, Short-Term Chemotherapy

for Children and Adolescents With Metastatic Sarcomas. *Med Ped Oncology* 2000; 34: 29–38.

6. *Frei E., Canellos G. D.* Dose: a critical Factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1979; 69:585–94
7. *Garcia M. G.* Analisis de las causas del incremento de la supervivencia en los tumores solidos infantiles. *An Esp Pediat* 1997; 98: 173–4.
8. *Hawkins D. S., Anderson J. R., Paidas C. N.* et al. Improved outcome for patients with middle ear rhabdomyosarcoma: a children’s oncology group study. *J Clin Oncol* 2002; 19(12): 3073–9.
9. *Kulaulat M. N., King B.* et al. Posterior compartment resection of the thigh for the soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 1999; 71(4): 243–5.
10. *Mannor G. E., Rose G. E., Plowman P. N.* et al. Multidisciplinary management of refractory orbital rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 1997; 104(7): 1198–201.
11. *Mantadakis E., Herrera L.* et al. Fractionated Cyclophosphamide and Etoposide for children with advanced or refractory solid tumors: a phase II window study. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2576–81.
12. *Pappo A. S., Anderson J. R., Crist W. M.* et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3487–93.
13. *Pappo A. S., Parham D. M.* et al. Soft tissue sarcomas in children. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 121–43.
14. *Raney R., Hays D., Tefft M.* et al. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology / P. A. Pizzo, D. G. Poplack* (eds.). — Philadelphia: JB Lippincott, 1989. P. 635–658.
15. *Roberts I.* Meeting report. Bone marrow transplantation in children: current results and controversion. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(2): 197–9.
16. *Saylor R. L., Stine K. C., Sullivan J.* et al. The Pediatric Oncology Group: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3463–9.
16. *Stevens M. C. G.* et al. On behalf of the SIOP MMT committee: Progress in the treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 177.
17. *Wolden S. L., Anderson J. R., Crist W. M.* et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3468–75.

И. Н. Яковлева¹, Л. С. Балева¹, Э. К. Осипова¹, А. К. Коновалов², В. Г. Поляков³,
А. И. Павловская⁴, Р. В. Шишков³, И. И. Сусков⁵

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ВРОЖДЕННОЙ ОПУХОЛИ (ПАНКРЕАТОБЛАСТОМЫ) У РЕБЕНКА, РОЖДЕННОГО ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ И ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ

¹ Детский научно-практический центр противорадиационной защиты при Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

² ДКБ № 9 им. Сперанского, Москва

³ НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

⁴ НИИ КО ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

⁵ Институт общей генетики РАН, Москва

Резюме

Впервые в отечественной литературе представлен случай редкой опухоли (панкреатобластомы) у ребенка, рожденного от облученных родителей и проживающего на радиоактивно-загрязненной территории. Отмечены клинико-эпидемиологические особенности опухоли: женский пол, ранний возраст манифестации (3 года, клинические проявления с 6 мес.), наличие клинических проявлений (боль в левой половине живота, диспепсические нарушения, хронические запоры). Опухоль размерами 3,1 × 4,0 см была инкапсулирована и локализована в области тела и хвоста поджелудочной железы, метастазы не отмечены. Из ультразвуковых признаков следует подчеркнуть изоэхогенность образования (по отношению к ткани печени), наличие четких, ровных контуров, толстой гиперэхогенной капсулы, неоднородность эхоструктуры образования с наличием крупных до, 0,5 см, анэхогенных участков и точечных гиперэхогенных включений, выраженную васкуляризацию. Гистологическим критерием опухоли явилось наличие в препарате сквамозных корпускул. Проведено лечение: резекция опухоли в пределах здоровой ткани вместе с капсулой; химио- и лучевая терапия не применялись.

Ранняя манифестация заболевания и морфологическая структура опухоли свидетельствуют в пользу врожденного ее характера. Рассматривается вклад радиационного фактора в генезе заболевания. Приводятся следующие доказательства: облучение обоих родителей в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС, наличие эффекта нестабильности генома в лимфоцитах периферической крови у родителей ребенка, сохраняющегося и в отдаленные сроки после катастрофы и особенно выраженное у отца, доказанный радиационный характер цитогенетических нарушений, угнетение репарационной активности ДНК у членов всей семьи при дополнительной нагрузке (УФ облучение), однонаправленность иммунологических нарушений в семье ребенка (недостаточность В- и Т-звеньев иммунитета, низкий уровень НК-клеток и недостаточность неспецифических факторов защиты (фагоцитоз), аномально высокий уровень клеток с маркерами апоптоза).

Ключевые слова: панкреатобластома, ионизирующая радиация, врожденная опухоль, 1-ое поколение от облученных родителей, цитогенетические нарушения, геномная нестабильность, репарационная активность ДНК, иммунологические нарушения, апоптоз.

*I.N.Yakovleva¹, L.S.Baleva¹, E.K.Osipova¹, A.K.Konovalov², V.G.Polyakov³,
A.I.Pavlovskaya³, R.V.Shishkov³, I.I.Suskov⁴*

A CASE OF RARE CONGENITAL TUMOR (PANCREATOBLASTOMA) OF A CHILD BORN FROM THE PARENTS EXPOSED TO THE INFLUENCE OF RADIATION AND LIVING IN THE RADIATION-POLLUTED TERRITORY

¹ Child science-practical center of anti radiation protection of the Moscow Science Research Institute of Pediatrics and Child Surgery Roszdrava, Moscow

² Speranski Children's Clinical Hospital № 9, Moscow

³ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N. N. Blochin Cancer Research Center, Moscow

⁴ Blochin Science Research Institute, Moscow

⁵ Institute of General Genetics, Moscow

Abstract

A case of rare congenital tumor (pancreatoblastoma) of a child born from the parents exposed to the influence of radiation and living in the radiation-polluted territory. The following clinical and epidemiological peculiarities of the tumor were marked: female sex, early age of the manifestation (3 year-old, clinical manifestation since 6 months), presence of clinical manifestation (pain in the left half of the stomach, dyspepsia, chronic constipations). The tumor with sizes of 3,1 × 4,0 cm was encapsulated and localized in the region of the body and the tail of the pancreas. The metastases were absent. The isoechogenic and not homogenous structure of the tumor (compared to the liver tissue) with the presence of big, up to 0,5 cm unechogenic parts and hyperechogenic inclusions, the presence of the well-defined borders, wide hyperechogenic capsule, well-defined vascularisation. The histological criteria of the tumor became the presence of the squamosis corpuscles. The treatment was carried on: the resection of the tumor in the borders of the intact tissue together with the capsule, chemotherapy and radiotherapy was not carried on.

The early manifestation of the disease and the morphological structure of the tumor are the evidence of its congenital character. The influence of the radiation factor is being considered. The following evidences are brought: the exposure of both parents in child's age to the influence of radiation as a result of ChAES accident, the presence of genome instability effect in the lymphocytes of the parent's peripheral blood which is preserved in the delayed period after the accident and especially expressed by the father, the proved radioactive character of the genetic aberrations, depression of DNA reparation activity of all family members after the additional exposure (UV-radiation), similarity of the immune aberrations in the child's family (insufficiency of B- and T-cell chains of the immunity, low level of NK-cells and insufficiency of the unspecific protecting factors (phagocytosis), abnormally high level of the cells with apoptosis markers).

Key words: pancreatoblastoma, ionizing radiation, congenital tumor, 1-st generation of exposed parents, genetic aberrations, genomic instability, DNA reparation activity, immune aberrations, apoptosis.

Панкреатобластома — редкая злокачественная опухоль у детей, по степени злокачественности занимающая промежуточное положение между раком и саркомой. В России случаи панкреатобластомы не описаны. По данным зарубежной литературы зарегистрировано 186 случаев заболевания. Считается, что источником опухоли являются примитивные плюрипотентные клетки, способные к дифференцировке в три типа клеток: ацинарные, эндокринные, проточные.

Систематизировав данные об известных случаях заболевания, можно выделить следующие клинико-эпидемиологические особенности опухоли. Панкреатобластома пре-

имущественно встречается в детском возрасте. Средний возраст на момент установления диагноза составляет 5–6 лет. Опухоль несколько чаще встречается у лиц мужского пола, соотношение заболевших мальчиков и девочек составляет 1,14:1. Клинические данные скудные, однако могут отмечаться болевой синдром, диспептические нарушения, потеря массы тела. Опухолевый процесс чаще поражает головку поджелудочной железы (в 1/3 случаев). Метастазы регистрируются в 17 % случаев, чаще всего в печени, однако могут поражать легкие, желудок, кишечник, селезенку, лимфатические узлы.

Гистологические особенности опухоли: встречаются солидные включения, плотные эпителиальные элементы, отграниченные стромальной тканью, может быть представлена мезенхимальная ткань с фокальным образованием хряща. Иммуногистологические особенности: встречаются ацинарные, эндокринные и проточные ассоциации.

Окончательный диагноз можно установить только после проведения гистологического исследования. Диагностическим критерием опухоли является наличие сквамозных корпускул (чешуйчатых частиц), клеток с оптически прозрачными ядрами, богатых биотином. Наиболее трудно дифференциальный диагноз проводить между ацинарно-клеточной карциномой и панкреатобластомой, особенно у детей. Установлению правильного диагноза панкреатобластомы помогает наличие в препарате сквамозных корпускул или таких гетерогенных элементов, как хрящ.

В диагностике заболевания и для уточнения прогноза ведущую роль отводят определению α -фетопротеина в сыворотке крови.

С целью создания более четкого алгоритма ведения больных с подозрением на злокачественную опухоль поджелудочной железы рекомендуют применение ТИАБ-образования с последующим цитологическим исследованием пунктата. Получены первые обнадеживающие результаты.

Данные литературы свидетельствуют, что панкреатобластома при возможности хирургического лечения является курабельной опухолью. Ее полная резекция является методом выбора. Поскольку окончательно роль химио- и радиотерапии не определена, на сегодняшний день в лечении панкреатобластомы используют и тот, и другой метод. Химиотерапию применяют при нерезектабельных опухолях до оперативного вмешательства с целью уменьшения объема опухолевого очага, тем самым предопределяя возможность для дальнейшего хирургического лечения. При неэффективной резекции опухоли показано послеоперационное облучение.

Прогноз: риск рецидива после оперативного лечения панкреатобластомы велик, однако прогноз лучше, чем при карциномах поджелудочной железы у взрослых.

Ниже мы приводим клиническое наблюдение случая панкреатобластомы у ребенка, рожденного от облученных родителей и проживающего на радиоактивно загрязненной территории.

История болезни больной И.

Девочка родилась 5 июня 2000 г. и постоянно проживает в г. Новомосковск Тульской области. Населенный пункт относится к экологически неблагополучным районам — тер-

ритории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs — 5 Ки/км². Родители девочки родились и постоянно проживают в данном населенном пункте. На момент аварии на ЧАЭС матери ребенка было 9 лет, отцу — 8. Средняя поглощенная доза радиойода щитовидной железой у обоих составила 8 мГр. Профилактика препаратами стабильного йода в йодный период 1986 г. им не проводилась.

Из анамнеза известно, что ребенок от молодых, здоровых родителей, не состоящих в близкородственном браке. Наследственностьотягощена заболеваниями желудочно-кишечного тракта: панкреатит — у отца, гастрит — у бабушки по линии матери; сердечно-сосудистой патологией — артериальная гипертензия у бабушек по линии отца и матери. Онкологическая патология в родословной не прослеживается.

Девочка от первой беременности, протекавшей с гестозом на фоне анемии, пиелонефрита, кольпита. На 16-й и 32-й неделях отмечена угроза прерывания беременности. Роды срочные со слабостью родовой деятельности. Проводилась медикаментозная стимуляция. Масса тела при рождении — 3750 г, рост — 52 см. Асфиксия в родах. Проводились реанимационные мероприятия. Период новорожденности осложнен правосторонним гнойным конъюнктивитом. В течение первого месяца жизни девочка переведена на искусственное вскармливание. В физическом и нервно-психическом развитии от сверстников не отставала. Привита по возрасту. До 1,5 лет зарегистрированы частые острые респираторные заболевания, отмечены рецидивирующие отиты, по поводу которых проводилась антибактериальная терапия.

С 6-месячного возраста у ребенка появилась склонность к запорам (самостоятельный стул отсутствовал 3 дня и более), в стуле отмечалось наличие патологических примесей в виде слизи, прожилок крови, появились обильные срыгивания практически после каждого приема пищи, рвоты. С этого же времени мама девочки заметила появившуюся сухость и шелушение кожных покровов. По месту жительства состояние было расценено как субкомпенсированный дисбактериоз кишечника, по поводу которого назначались биопрепараты: бактериофаг, бифидумбактерин, хилак-форте, линекс. Девочка получала также ферменты (мезим, вобэнзим). Эффект от лечения был незначительным. Жалобы сохранялись.

По месту жительства в возрасте 3 лет ребенку впервые было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости. В проекции желудка и кишечника ближе к печени врач ультразвуковой диагностики предполо-

жил наличие полостного образования диаметром 4,4 × 3,5 см с четкой гиперэхогенной капсулой и перегородкой внутри образования. Им высказано предположение о наличии врожденной патологии кишечника и предложено исключить аганглиоз толстой кишки, дивертикулы, долихоколон с поворотом кишечника. При повторном ультразвуковом исследовании, выполненном через год, эхографическая картина повторяла предыдущую. В течение года размеры образования оставались прежними. По настоятельной просьбе медицинских работников документы ребенка были направлены в Детский научно-практический центр противорадиационной защиты (Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава). В июне 2004 г. ребенок поступил в отделение радиационного риска Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава для уточнения диагноза и определения тактики ведения.

При поступлении мама предъявляла жалобы на неустойчивый характер стула у ребенка (чередование запоров с эпизодами разжиженного стула), наличие в кале прожилков крови и слизи, частую рвоту при обильном питье (ребенок не удерживал жидкость объемом 200 мл и более) и незначительном переедании, отрыжку, изжогу, метеоризм, боль в левой половине живота. Общее состояние ребенка было расценено как средней тяжести за счет основного заболевания. Девочка правильного телосложения, физическое развитие среднее, гармоничное. Масса тела — 15,5 кг, рост — 100 см, соответствуют 50 центиллю. Кожные покровы чистые, бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 94 уд./мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Дополнительные, объемные образования не выявляются.

При обследовании: клинический анализ крови и общий анализ мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности щелочной фосфатазы до 800 МЕ/л, АСТ — до 42 МЕ/л. Прочие показатели находились в пределах нормы. Группа крови — 0(I), Rh положительный. Анализ крови на ВИЧ, RW, HbsAg, HCV — отрицательные. При копрологическом исследовании обнаружены соединительная ткань, измененные, единичные мышечные волокна. Нейтральный жир, жирные кислоты, мыла отсутствовали. Клетчатка переваренная, внеклеточный крахмал — небольшое количество. Патологических примесей в виде слизи, гноя не обнаружено, лейкоциты — 0–0–1 в поле зрения. Простейшие, яйца глистов не обнаружены. Реакция кала на скрытую кровь — отрица-

тельная. При исследовании кала на дисбактериоз был обнаружен дисбактериоз II степени за счет снижения содержания кишечной палочки и бифидобактерий, отсутствовали лактобактерии. Проведение эзофагодуоденоскопии показало наличие рефлюкс-эзофагита I степени с эрозией пищевода. Для исключения врожденной патологии кишечника была проведена колоноскопия, взят биопсийный материал из сигмовидной кишки для микроскопического исследования. По данным колоноскопии и результатам морфологического исследования патологии не выявлено.

УЗИ внутренних органов (заключение): объемное образование, находящееся видимо в брюшной полости (рис. 1).

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением 5% -ным урографинном *per os* было предположено наличие у ребенка дивертикула двенадцатиперстной кишки (рис. 2, 3). После консультации хирурга с подозрением на врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта (удвоение двенадцатиперстной кишки) девочка была госпитализирована в 1-е хирургическое отделение ДКБ № 9 им. Сперанского, где 16.08.2004 г. выполнена операция в объеме срединной лапаротомии. При ревизии обнаружена опухоль, располагавшаяся забрюшинно. При выделении опухоли установлено, что она исходит из ткани поджелудочной железы. Опухоль находилась в собственной капсуле и была удалена вместе с нею в пределах здоровой ткани, при ревизии интраперитонеальных метастазов обнаружено не было. Гистологические препараты консультированы в НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Заключение гистолога: в готовых препаратах и препаратах с блоков имеются срезы фрагментов злокачественной опухоли, по-видимому находящейся в толстой фиброзной капсуле с множественными кальцинатами



Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости



Рис. 3. Компьютерная томограмма органов брюшной полости

в последней. Опухоль представлена участками солидно-альвеолярного строения из мелких однотипных эпителиальных клеток, формирующих розеткоподобные и тубулярные структуры (рис. 4, 5). В соединительнотканых перегородках, делящих опухоль на доль-



Рис. 4. Толстая фиброзная капсула опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 10



Рис. 5. Сolidные и ацинарные структуры в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 20

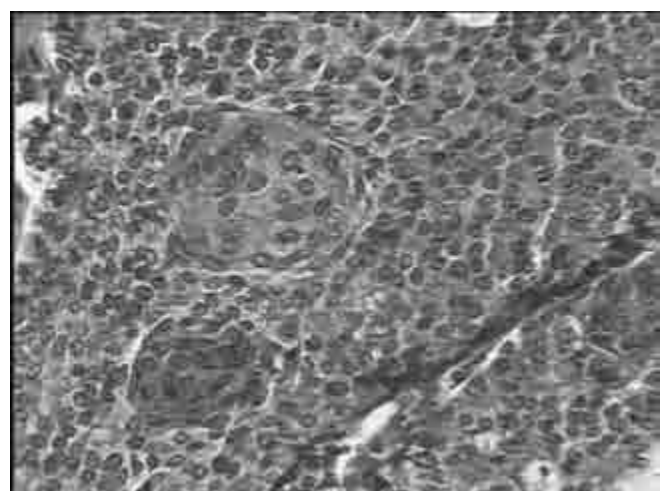


Рис. 6. Плоскоэпителиальные "корпускулы" в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 40

ки, видны заполненные кровью синусоидного типа сосуды. Выражены некрозы. Обращают на себя внимание участки плоскоклеточной дифференцировки — плоскоклеточные корпскулы (рис. 6). В лимфатических щелях — множественные опухолевые эмболы. Заключение: панкреатобластома.

Для окончательной верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения больной направлена в НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. При поступлении девочки в клинику общее состояние расценено как стабильное. Гистологические препараты консультированы повторно, гистологический диагноз подтвержден. При пальпации органов брюшной полости дополнительных объемных новообразований не выявлено. При проведении комплексного исследования, включавшего УЗИ внутренних органов, КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, рентгенографию грудной клетки, патологии не выявлено. Ангиографическое исследование также подтвердило отсутствие патологических отклонений.

Содержание АФП (α -фетопротейна) в сыворотке крови спустя месяц после оперативного вмешательства составило 1,2 МЕ/мл, что не превышало нормы (0–15 МЕ/мл).

После комплексного обследования и проведенного консилиума с участием ведущих специалистов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, детских и взрослых онкологов, занимающихся вопросами опухолей печени и поджелудочной железы, учитывая отсутствие данных за рецидив и метастазы опухоли, принято решение: на данном этапе лечения выписать пациентку домой под динамическое наблюдение с рекомендацией ежемесячного контрольного обследования в условиях онкологической клиники с проведением УЗИ внутренних органов, рентгенографии грудной клетки, определением уровня АФП. До настоящего времени у больной данных за рецидив заболевания нет. Катамнез составил 8 мес.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального исследования, с учетом результатов хирургического лечения и данных гистологического исследования удаленного объемного образования установлен диагноз: панкреатобластома тела и хвоста поджелудочной железы (состояние после хирургического лечения). Сопутствующий диагноз: гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, позитивный вариант. Рефлюкс-эзофагит I степени. Хронический запор.

Учитывая наличие дополнительного образования, дифференциальный диагноз проводили с двумя основными группами заболеваний: врожденной патологией желудочно-кишечного тракта и опухолями.

Исключалась болезнь Гиршпрунга. Болезнью Гиршпрунга страдают чаще мальчики. Ведущим симптомом заболевания является отсутствие самостоятельного стула, прогрессирующее с возрастом. Как правило, с введением прикорма или переводом ребенка на искусственное вскармливание стул удается получить только после очистительной клизмы, часто сифонной. Постепенная декомпенсация заболевания приводит к хронической задержке кала, формированию характерного внешнего вида больного: из-за высокого стояния диафрагмы грудная клетка приобретает бочкообразную форму, живот значительно увеличивается в размерах, брюшная стенка истончается, формируется «лягушачий живот». С возрастом нарастают явления хронической каловой интоксикации: нарушается общее состояние, дети отстают в физическом развитии, развиваются гипотрофия, анемия, дисбактериоз кишечника, страдают обмен и функции печени.

Отсутствие стойкого хронического запора, признаков декомпенсации заболевания, характерного внешнего вида больной, а главное, отсутствие патологических признаков по данным колоноскопии и результатам морфологического исследования стенки толстого кишечника окончательно опровергли диагноз аганглиоза кишечника.

Исключались врожденное удлинение и расширение толстой кишки. Эта группа заболеваний также сопровождается хроническим запором, но, как правило, старт заболевания более поздний с 2–3-летнего возраста, периодически отмечается самостоятельный стул после изменения диеты. Раннее начало заболевания, наличие болевого синдрома, диспептических проявлений, специфической ультразвуковой картины и результаты оперативного вмешательства помогли исключить диагноз врожденного расширения и удлинения толстой кишки.

Дивертикул двенадцатиперстной кишки был заподозрен у девочки на основании наличия болевого синдрома, диспептических проявлений, результатов КТ живота, однако результаты ЭГДС и интраоперационные данные полностью опровергли предполагаемый диагноз.

Исключались кисты поджелудочной железы. Киста поджелудочной железы — редкая патология у детей. Кисты поджелудочной железы бывают истинными врожденными, ретенционными (вследствие закупорки протока поджелудочной железы), также различают псевдокисты (следствие травмы) и кистозные новообразования. Клинические проявления кисты зависят от локализации и характера сдавления внутренних органов. Данные УЗИ, проведенного в клинике института, с большой долей вероятности исключали диагноз кисты

у ребенка, однако окончательно диагноз отвергнут в ходе хирургического лечения.

Исключалась нейробластома — опухоль, происходящая из эмбриональных зачатков нервных ганглиев периферической нервной системы. Опухоль была включена в дифференциально-диагностический ряд прежде всего потому, что из всех опухолей именно для нее наиболее характерна локализация в верхней трети живота, забрюшинно, т. е. локализация, которая и была у наблюдаемой девочки. Кроме того, по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей у детей в возрасте до 5 лет нейробластома занимает одно из первых мест в структуре злокачественных новообразований у детей данной возрастной группы.

Клинические проявления опухоли скудные. Подозрение на заболевание может возникнуть после проведения ультразвукового скрининга брюшной полости. Традиционно нейробластома исключают на основании отрицательных результатов при проведении радиоизотопного исследования с радиофармпрепаратом MBG. В нашем случае диагноз нейробластомы был отвергнут на основании интраоперационных данных и результатов гистологического обследования.

Исключались метастазы наиболее агрессивных и часто встречаемых опухолей — нефробластомы, нейробластомы, гепатобластомы. Комплексное обследование ребенка в пред- и послеоперационном периодах, интраоперационные данные и результаты гистологического исследования позволили исключить наличие метастазов перечисленных выше и других опухолей у ребенка.

При воздействии малых доз радиации на клетку особого внимания заслуживает развитие такого цитогенетического эффекта, как геномная нестабильность. Радиационно-индуцированная геномная нестабильность, может рассматриваться как эндогенный фактор, способный изменить и нарушить генетический контроль нормально протекающих процессов в организме и обуславливать появление и разрастание клона клеток с опухолевым гено- и фенотипом. Повышение частоты хромосомных aberrаций над спонтанным уровнем рассматривается как признак нестабильности генома, наличие aberrаций хромосомного и/или хроматидного вида определяет природу мутагена, а наличие стойких хромосомных aberrаций свидетельствует о выраженности (активности) мутационного процесса. Наличие нестойких хромосомных aberrаций, таких как дицентрики и кольца, свидетельствует о радиационной природе действующего мутагена.

Кроме того, экспериментальными данными доказано, что потомство от облученных

родителей является менее резистентным к воздействию мутагенных факторов различной природы, в т. ч. и радиационной. Среди наиболее значимых клинических эффектов следует особо выделить более высокий онкогенный риск у потомства облученных.

Именно поэтому ребенку и его родителям было проведено цитогенетическое и иммунологическое исследование.

Кариотип ребенка соответствует женскому фенотипу. Регулярные мутации не обнаружены. Выявлены спорадические хроматидные фрагменты, пробелы, частота которых была выше нормы, поражены хромосомы групп C, A₃, E.

При цитогенетическом исследовании наиболее значительные изменения обнаружены у отца. Из 250 анализированных метафаз количество aberrантных составило 2,4 %, выявлены 2 клетки с хромосомными парными фрагментами, 1 клетка с множественными aberrациями. Регулярных мутаций нет. Частота парных хромосомных фрагментов составила 0,8 на 100 клеток (норма 0–0,25), дицентриков — 0,8 (норма 0–0,05), трицентриков — 0,4 (0–0,005), тетрацентриков — 0,4 (0–0,001), колец — 0,4 (0–0,002), что значительно превышало популяционную норму. Частота разрывов хроматид на 1 клетку составила 0,144, что также было выше нормы (0–0,015). Выявленные цитогенетические нарушения свидетельствовали о радиационном воздействии на отца ребенка.

У матери ребенка цитогенетических нарушений, характерных для воздействия ионизирующей радиации, не обнаружено.

Таким образом, цитогенетические нарушения у девочки не являлись значимыми и соответствовали популяционному уровню, однако цитогенетические нарушения у родителей ребенка (особенно у отца) свидетельствовали о наличии эффекта геномной нестабильности, в генезе которой безусловную роль играла ионизирующая радиация. Мы взяли на себя смелость рассматривать цитогенетический эффект геномной нестабильности у родителей, подвергшихся облучению, как фактор риска опухолевой трансформации соматических клеток у их потомства.

У всех членов семьи было отмечено снижение репарационной активности ДНК при дополнительном ультрафиолетовом облучении, особенно у ребенка. Спонтанный уровень репарации у родителей соответствовал возрастным нормам, тогда как у девочки он был повышен.

Анализ иммунограммы ребенка показал наличие аномалий всех звеньев иммунитета. У девочки отмечена недостаточность Т-звена иммунитета за счет снижения относительно и абсолютного числа цитотоксических кле-

ток (CD8⁺), В-звена — за счет снижения числа В-лимфоцитов с подавлением функции антителообразования и низкой концентрацией IgG и IgA в сыворотке крови. Угнетены системы противоопухолевой защиты: отмечены снижение более чем в 2 раза по сравнению с нижней границей нормы числа NK-клеток (CD56⁺) и фагоцитоз. Одновременно выявлено увеличение более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы количества клеток с маркерами апоптоза (CD95⁺). Отмечены повышение уровня ЦИК и стимулирование системы интерферона.

Особенности иммунограммы ребенка:

- Снижение относительного и абсолютного числа цитотоксических клеток (CD8⁺).
- Повышение иммунорегуляторного индекса.
- Снижение NK-клеток (CD56⁺, более чем в 2 раза ниже нижней границы нормы).
- Увеличение числа клеток с маркерами апоптоза (CD95⁺, более чем в 3 раза).
- Снижение числа В-лимфоцитов (в 2 раза) и угнетение их функции, что проявилось низким уровнем IgG и IgA.
- Угнетение фагоцитарной функции.
- Повышенный уровень ЦИК.
- Стимулирование системы интерферона.

Анализ иммунограммы отца показал наличие селективной недостаточности гуморального звена иммунитета, незавершенность фагоцитоза и стимулирование запланированной гибели клеток.

Особенности иммунограммы отца:

- Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (при отсутствии клинических проявлений воспалительного характера).
- Лимфоцитоз.
- Увеличение общего количества Т-лимфоцитов.
- Увеличение числа клеток с маркерами апоптоза.
- Значительное снижение концентрации IgG и IgA.
- Снижение относительного числа фагоцитов, декомпенсация активации фагоцитоза.
- Повышенный уровень ЦИК.
- Стимулирование системы интерферона.

Анализ иммунограммы матери выявил недостаточность Т-звена иммунитета за счет снижения супрессорного потенциала, уменьшения количества цитотоксических клеток, снижения уровня активации хелперов-индукторов. Умеренную недостаточность В-звена иммунитета и низкую концентрацию IgG и IgA. Угнетение противоопухолевого иммунитета (снижение NK-клеток с маркером CD56⁺). Уменьшение относительного числа фагоцитов и фагоцитарного индекса. Отмечено увеличение количества клеток с маркера-

ми апоптоза и клеток с маркерами полипотентной активации лимфоидных клеток.

Особенности иммунограммы матери:

- Незначительный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.
- Снижение супрессорного потенциала, уменьшение количества цитотоксических клеток.
- Снижение уровня активации хелперов-индукторов.
- Снижение количества NK-клеток (CD16⁺).
- Умеренное снижение продукции IgG и IgA.
- Высокий уровень комплексообразования и повышение уровня IgM.
- В периферической циркуляции резко повышено количество клеток с маркерами апоптоза (CD95⁺).
- Угнетение фагоцитарной функции.
- Выраженная полипотентная активация лимфоидных клеток.

Таким образом, в результате проведенного иммунологического исследования семьи и последующего анализа полученных данных мы выявили ряд общих аномалий в иммунограммах ребенка и его родителей:

- Угнетено В-звено иммунитета за счет низкой концентрации В-лимфоцитов (от низкой границы нормы у матери и отца до резкого снижения количества клеток, практически в 2 раза, непосредственно у самого ребенка).
- Как следствие, низкая продукция IgG и IgA.
- Угнетено Т-звено иммунитета за счет низкого абсолютного, а у ребенка и относительного количества цитотоксических клеток (CD8⁺).
- Отмечена недостаточность системы специфических факторов защиты (угнетение фагоцитарной функции, страдает поглощательная способность).
- Важнейшей общей аномалией иммунитета в семье ребенка следует считать угнетение противоопухолевой защиты, выражающееся снижением субпопуляций естественных киллеров — NK-клеток, ответственных за адгезию (CD56⁺) у ребенка и его отца, и презентующих клеток-киллеров (CD16⁺) — у матери.
- В периферической циркуляции резко увеличено количество клеток с запрограммированной гибелью — маркеров апоптоза (CD95⁺).

Нельзя исключить, что выявленные изменения у ребенка играли определенную патогенетическую роль в развитии заболевания. Данные ранее проведенных нами исследований, однонаправленность полученных откло-

нений в иммунограммах ребенка и его родителей не исключают экзозависимого, радиационного характера полученных отклонений.

Заключение

Представлен случай редкой опухоли (панкреатобластомы) у ребенка, рожденного от облученных родителей и проживающего на радиоактивно загрязненной территории. Случай панкреатобластомы впервые зарегистрирован в России. Клинико-эпидемиологические особенности заболевания: пол заболевшего женский, возраст на момент манифестации — 3 года (клинические проявления с 6 мес.), клинические проявления (болевого синдром, диспептические нарушения, хронический запор), по-видимому, обусловлены вторичными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, дисфункция билиарного тракта. Опухоль не сочеталась с врожденными пороками развития и генетическими синдромами. Локализация опухоли — тело и хвост поджелудочной железы, опухоль располагалась в толстой капсуле, метастазы не зарегистрированы. Опухоль заподозрена при проведении УЗИ брюшной полости — наличие изоэхогенного образования размером 3 × 4 см с гиперэхогенной капсулой, расположенного забрюшинно(?). Диагноз окончательно установлен интраоперационно, после проведенного гистологического исследования. Гистологическим критерием панкреатобластомы явилось наличие в препарате сквамозных корпускул. Лечение: удаление опухоли в пределах здоровой ткани вместе с капсулой. Химио- и лучевая терапия не проводились.

Ранняя клиническая манифестация заболевания и морфологическая структура опухоли свидетельствуют в пользу врожденного ее характера. Не вызывает сомнения вклад радиационного фактора (экологическая компонента) в генез заболевания, что подтверждено следующими доказательствами: облучение родителей в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС

(возраст на момент облучения — 8 и 9 лет), наличие цитогенетического эффекта геномной нестабильности у родителей, особенно выраженного у отца ребенка, с подтвержденной связью с воздействием ионизирующей радиации, однонаправленность иммунологических нарушений в семье ребенка (недостаточность В- и Т-звена иммунитета, угнетение противоопухолевой защиты — низкий уровень НК-клеток и недостаточность неспецифических факторов защиты (фагоцитоз), аномально высокий уровень клеток с маркерами апоптоза) при удовлетворительном состоянии здоровья обоих родителей ребенка и отсутствии онкогенной и наследственной патологии в родословной.

Литература

1. Дурнов Л. А. Руководство по детской онкологии. — М.: «Миклош», 2002, 503 с.
2. Сусков И. И., Кузьмина Н. С. Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного воздействия малых доз радиации // Радиационная биология, радиоэкология, 2001. — Т. 41. — № 5. — С. 606–614.
3. Воробцова И. Е. Влияние облучения родителей на физиологическую полноценность и риск канцерогенеза у потомства первого поколения организмов разных видов: Автореф. дис... д-ра биол. наук. ЛЦНИРРИ МЗ РФ, 1988.
4. Яковлева И. Н., Сусков И. И., Балева Л. С., Шилин Д. Е., Карахан Н. М. Цитогенетические нарушения у лиц, подвергшиеся воздействию радиойода в детском возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 3. — С. 45–49.
5. Исаков Ю. Ф. Хирургические болезни у детей. - М.: Медицина, 1998, 704 с.
6. Радиация и риск (специальный выпуск) / Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра / МЗ РФ, Москва, 2002, — С. 56–85.

Ю. А. Пунанов

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ «ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР».

Отделение детской онкологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

X. A. Punafov

THE REVIEW OF THE BOOK «PEDIATRIC ONCOLOGY FOR MEDICAL SISTERS».

Departement of pediatric oncology of N. N. Petrov. Institute of oncology St. Petersburg

В 2004 году в издательстве «Springer» вышел в свет учебный справочник для медицинских сестер — «Pediatric oncology nursing». Справочник под ред. Deborah Tomlinson и Nancy E. Kline составлен коллективом медицинских сестер, работающих и преподающих в ведущих детских онкологических клиниках Канады, США и Великобритании.

Книга изложена на 450 страницах и состоит из 5 частей. В первой из них описаны эпидемиология, этиология, молекулярная генетика, клинические проявления, терапия и результаты лечения основных видов злокачественных новообразований у детей — лейкозов и гистиоцитоза, солидных опухолей и новообразований центральной нервной системы. Представлены также необходимые диагностические исследования, современные классификации и стадирование этих заболеваний. Каждый из разделов этой и последующих частей книги имеет библиографический список.

Вторая часть посвящена гематологическим заболеваниям у детей и подростков. В ней рассматриваются эпидемиология, этиология, клиника, диагностика и лечение анемий, в том числе апластических, гемофилии, болезни Виллебранта, нейтро- и тромбоцитопений.

В третьей части книги, имеющей несколько разделов, представлен анализ основных методов лечения злокачественных новообразований у детей — лекарственной терапии, облучения и оперативного пособия. Представлены механизмы действия химиотерапевтических средств, способы их введения, возможные осложнения и их профилактика. Освещены вопросы проведения химиотерапии в домашних условиях и показания к госпитализации.

Приведены принципы и методы лучевой терапии, трансплантации элементов костного мозга, их возможные осложнения и перспективы использования.

В разделе хирургического лечения особое внимание уделено подготовке пациентов к операции, сестринскому уходу за послеоперационными больными, уходу за детьми с катетерами в центральных венах.

Кроме того, эта часть книги имеет разделы, касающиеся генной и альтернативной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями.

В четвертой части справочника, занимающей около 150 страниц, рассматриваются проблемы осложнений течения онкологических заболеваний и ятрогенных осложнений лечения. Приводится подробный анализ (по органам и системам) возможных осложнений лечения, их причин, профилактики и терапии.

Заключительная пятая часть книги содержит информацию о сопроводительном и паллиативном лечении: питании и жидкостной терапии, трансфузии компонентов крови, терапии ростовыми факторами, принципах помощи умирающему ребенку и членам его семьи.

Данный справочник адресован в первую очередь медицинским сестрам, участвующим в лечении детей с онкогематологическими заболеваниями. Но представляется, что содержащаяся в нем объемная, современная и хорошо изложенная информация по различным проблемам онкопедиатрии будет полезна для изучения студентами медицинских институтов, молодыми детскими онкологами и гематологами, а также врачами других педиатрических специализаций, тем более что пособий подобного рода в отечественной литературе до настоящего времени не издано.



ЛЕВ АБРАМОВИЧ ДУРНОВ
21.12.1931 — 12.09.2005

После долгой и продолжительной болезни на 74 году ушел из жизни основатель российской школы детской онкологии, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, зам. директора ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН — директор НИИ детской онкологии и гематологии Лев Абрамович Дурнов.

Лев Абрамович в течение 3 лет после окончания II Московского медицинского института работал в сельской больнице врачом-хирургом, затем с 1959–1962 гг. врачом-хирургом в детской городской клинической больнице № 1 г. Москвы. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Лечение микросфероцитарной

анемии у детей». С 1962–1965 гг. заведующий хирургическим отделением Морозовской детской больницы. В 1966 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Лечение опухоли Вильмса у детей» и был утвержден в должности зав. отделением детской онкологии ОНЦ АМН СССР. В 1971 г. ему присвоено звание профессора. В 1994 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 1999 г. — академиком РАМН. С января 1990 г. и по настоящее время являлся зам. директора ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по научной работе, директором НИИ детской онкологии и гематологии.

Львом Абрамовичем впервые в нашей стране создано отделение детской онкологии. Л. А. Дурнов руководил научными исследованиями в области новых направлений в диагностике и лечении опухолей у детей. Существенным вкладом этих научных исследова-

ний явилась разработка комплексных подходов к программной терапии нефробластомы. Последние годы Лев Абрамович уделял большое внимание разработке комплексной терапии опухолей в III–IV стадиях опухолевого процесса. Под его руководством впервые в России в 1991 г. создано отделение трансплантации костного мозга. Углубленно изучается органосохраняющее лечение опухолей костей у детей. В 1999 г. ему присуждена Государственная премия за работу «Лечение опухолей костей». Ряд научных исследований посвящены вопросам качества жизни детей, излеченных от онкологического заболевания, а также вопросам медицинской, психологической и социальной адаптации данной категории детей.

Под руководством Л. А. Дурнова выполнено 72 кандидатских диссертаций и 20 докторских диссертаций. Многие его ученики стали руководителями онкологических отделений России и стран СНГ. Он являлся автором и соавтором свыше 420 научных работ и 32 монографий. В 1993 г. под руководством Л. А. Дурнова организована кафедра детской онкологии РМАПО.

Л. А. Дурнов являлся «Заслуженным деятелем науки РФ», членом Межведомственного совета по злокачественным новообразованиям, членом SIOP, почетным профессором Рязанского государственного медицинского университета, членом редакции Большой Медицинской Энциклопедии, гл. редактором журнала «Детская онкология», членом редколлегии журналов «Вестник РАМН», «Детская хирургия», «Российский онкологический журнал», «Российский биотерапевтический журнал», «Вместе против рака», советником Президиума РАМН.

За большой вклад в развитие российского здравоохранения и науки награжден «Орденом Почета».

Преждевременная кончина Льва Абрамовича не позволила осуществить его многочисленные дальнейшие планы. Лев Абрамович был многогранным специалистом, замечательным ученым, чутким и отзывчивым человеком, сплотившим вокруг себя коллектив единомышленников. Память о нем навсегда останется в наших сердцах.

Коллеги, друзья, ученики