



Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

2015 / том 2 / №4



Катя С, 8 лет.

Онкопедиатрия

Российское
общество
детских
онкологов



Научно-практический журнал Российского общества детских онкологов

Издается с 2014 г.

ISSN 2311-9977

Учредитель

Российское общество детских онкологов

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Научный редактор

Пунанов Ю.А., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Горбунова Т.В., к.м.н.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

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

Редакционный совет

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

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

377



ОМК·Участие

Благотворительный фонд



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦИРК РФ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЦИРКОВЫХ ЗАБАВ ИЛИЮЖИВ



Попечительский совет

Председатель Попечительского совета — Его Святейшество Патриарх Московский и всея Руси Кирилл
Буйнов Александр Николаевич, народный артист России
Виторган Эммануил Гедеонович, народный артист России
Владыкина Олеся Юрьевна, двукратная паралимпийская чемпионка, заслуженный мастер спорта России
Его Императорское Высочество Государь Наследник Цесаревич и Великий Князь Георгий Михайлович — Председатель Правления Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний
Жуков Александр Дмитриевич, первый заместитель Председателя Государственной думы Федерального собрания РФ, президент Олимпийского комитета России
Запашный Аскольд Вальтерович, народный артист России
Запашный Эдгар Вальтерович, народный артист России, генеральный директор Большого Московского государственного цирка
Кадыров Рамзан Ахматович, Президент Чеченской Республики
Карпов Анатолий Евгеньевич, международный гроссмейстер, трехкратный чемпион мира по шахматам среди мужчин, трехкратный чемпион мира ФИДЕ, трехкратный чемпион СССР, депутат Государственной думы Федерального собрания РФ
Мионов Евгений Витальевич, народный артист России
Михалков Никита Сергеевич, Председатель Союза кинематографистов России
Нарышкин Сергей Евгеньевич, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ
Протоиерей Александр Евгеньевич Ткаченко — Генеральный директор Императорского Фонда исследований онкологических заболеваний, основатель СПб ГАУЗ «Хоспис (детский)»
Розенбаум Александр Яковлевич, народный артист России
Тарасова Татьяна Анатольевна, заслуженный тренер СССР и России
Фетисов Вячеслав Александрович, двукратный олимпийский чемпион по хоккею, многократный чемпион СССР, Европы и мира, заслуженный тренер России, председатель правления Российской любительской хоккейной лиги
Чаплин Всеволод Анатольевич, настоятель московского храма Святителя Николая на Трех Горах
Благотворительный фонд «ОМК·Участие» (учредитель — Объединенная металлургическая компания)

Издатель

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



Адрес редакции

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

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

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

Подписные индексы

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

Электронная подписка на сайтах:

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

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

Scientific-practical journal of Russian Society of Pediatric Oncologists

Published from 2014

ISSN 2311-9977

Founder

Russian Society of Pediatric Oncologists

Editor

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

Deputy editors

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

Associate editor

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

Executive secretary

Gorbunova T.V.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Publicity Department

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

Address of editorial office

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

E-mail: oncopediatria@yandex.ru



Editorial council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Godzinskiy Ya., prof. (Wroclaw, Poland)

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

Graf N., prof. (Germany)

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

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

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

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

Khuseinov Z.Kh. MD, PhD (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Namazova-Baranova L.S., MD, PhD, prof.,

corresponding member of RAS (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shields C., MD (Philadelphia, USA)

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

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

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

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

Board of Guardians

Buinov A., People's Artist of Russia

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

Chairman of the Board of Trustees of the Russian Imperial Foundation for Cancer Research, His Imperial Highness

the Heir, Tsesarevich, and Grand Duke George of Russia

Chaplin V., Dean of Moscow Cathedral of Prelate Nicolai on Three Mountains

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

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

Honoured Trainer of Russia, Chairman of Russian Amateur Hockey League

Kadyrov R., President of Chechen Republic

Karpov A., International Grand Master, Three-time World Champion in Chess Among Men, Three-time World Champion

of FIDE, Three-time Champion of USSR, Deputy of State Duma of Federal Assembly of the Russian Federation

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

Mironov E., People's Artist of Russia

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

Rev. Alexander Tkachenko — General Director of «The Imperial Foundation for Cancer Research»,

The founder of the 1st Hospice for Children in Russia.

Rozenbaum A., People's Artist of Russia

Tarasova T., Honoured Trainer of USSR

Vitorgan E., People's Artist of Russia

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

Zapashnii A., People's Artist of Russia

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

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

President of Olympic Committee of Russia

Publisher

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



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

Registration number PI № FS77-55798.

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

Subscription indices

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

Electronic subscription on sites

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

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

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / том 2 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

381 ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

383 С НОВЫМ ГОДОМ!

ЛЕКЦИЯ

Т.П. Казубская, Н.Ф. Белев, В.М. Козлова, Р.И. Тамразов,
М.Г. Филиппова, В.Д. Ермилова, Е.И. Трофимов, Т.Т. Кондратьева

384 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОЛИПАМИ И РАЗВИТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.Н. Бондаренко, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, Е.В. Семёнова,
О.А. Слесарчук, А.Л. Алянский, Ю.Г. Федюкова, О.В. Паина, А.В. Боровкова,
П.В. Кожокар, Б.И. Смирнов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

396 ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С МИЕЛОАБЛАТИВНЫМ РЕЖИМОМ И РЕЖИМОМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СО СНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А. Штернхайм, Д. Левин, М. Министерский, А. Ниркин, Дж. Бикелс, С. Дадиа, Е. Коллендер,
Е. Гортзак, М.Ю. Рыков, Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, В.Г. Поляков

404 МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

409 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕСЕПСИНА (sCD14-ST) В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА СЕПСИСА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, П.Л. Володин, О.С. Кривовяз, О.В. Голубева, Т.Л. Ушакова

414 КАВЕРНОЗНАЯ ГЕАНГИОМА СЕТЧАТКИ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

420 ПРОБЛЕМАТИКА ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

424 ДАРИТЕ ДЕТЯМ РАДОСТЬ!

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

426 VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ»

429 РЕЗОЛЮЦИЯ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДОСТИЖЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ»

АНОНСЫ, МЕРОПРИЯТИЯ

431 АНОНС МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ В 2016 Г.

432 КОНКУРС ДЛЯ ВРАЧЕЙ ОТ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОГО ФОНДА «ИМПЕРАТОРСКИЙ ФОНД ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / volume 2 / № 4

CONTENTS

381 OVERVIEW OF FOREIGN JOURNALS

EDITOR'S NOTE

383 HAPPY NEW YEAR!

LECTURE

T.P. Kazubskaya, N.F. Belev, V.M. Kozlova, R.I. Tamrazov, M.G. Filippova,
V.D. Ermilova, E.I. Trofimov, T.T. Kondrat'yeva

384 THE HEREDITARY SYNDROMES ASSOCIATED WITH POLYPS AND DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMOURS IN CHILDREN

ORIGINAL ARTICLES

S.N. Bondarenko, S.V. Razumova, N.V. Stancheva, E.V. Semenova, O.A. Slesarchuk, A.L. Alyanskii,
Yu.G. Fedyukova, O.V. Paina, A.V. Borovkova, P.V. Kozhokar', B.I. Smirnov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanas'ev

396 EFFICACY OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AFTER MYELOABLATIVE AND REDUCED-INTENSITY CONDITIONING

CLINICAL CASE

A. Sternheim, D. Levin, M. Ministersky, A. Nirkin, J. Bickels, S. Dadia, Y. Kollender,
Y. Gortzak, M.Yu. Rykov, E.R. Senzhapova, A.Z. Dzampaev, V.G. Polyakov

404 MULTIFOCAL OSTEOSARCOMA: A CASE REPORT

E.G. Golovnya, A.I. Saltanov, A.V. Sotnikov, V.N. Baykova

409 USE OF PRESEPSIN (Scd14-St) AS A MARKER OF SEPSIS IN CRITICAL CONDITIONS

A.A. Yarovoy, E.S. Bulgakova, P.L. Volodin, O.S. Krivovyaz, O.V. Golubeva, T.L. Ushakova

414 CAVERNOUS HEMANGIOMA OF THE RETINA IN A CHILD AGED 1 YEAR: A CASE REPORT

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, A.F. Karelin

420 PROBLEMS OF DIAGNOSEIS AND CORRECTION OF PATHOLOGY OF THE HARD DENTAL TISSUES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS CURED FROM CANCER

424 BRING HAPINESS IN CHILDREN'S LIFE

FROM RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS

426 VI CONGRESS OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR PEDIATRIC ONCOLOGY»

429 RESOLUTION OF THE VI CONGRESS OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR PEDIATRIC ONCOLOGY»

ANNOUNCEMENTS, EVENTS

431 CALL FOR PAPERS FOR PEDIATRIC ONCOLOGISTS IN 2016

432 COMPETITION FOR DOCTORS ORGANISED BY CHARITY FUND «IMPERIAL CANCER RESEARCH FUND»

РАБДОМИОСАРКОМА

(по материалам Elomrani F, Touri S, Ouziane I. et al. Orbital Rhabdomyosarcoma with Skin Metastasis: A Case Report. *BMC Res Notes*. 2014 Sep 24;7:670)

Рабдомиосаркома — мягкотканное злокачественное новообразование, которое обычно возникает в области мочеполового тракта, головы и шеи. Кожные метастазы рабдомиосаркомы встречаются крайне редко: из 13 случаев, описанных в литературе, большинство были отмечены у детей в возрасте до 10 лет и только 3 — у взрослых.

В работе приводится клинический случай рабдомиосаркомы орбиты у 20-летнего мужчины из Марокко, которому проводилось удаление опухоли с гистологическим исследованием. Последующее лечение включало химиотерапию, но через 1 год выявлен местный рецидив. Пациенту была выполнена экзентерация правой орбиты с последую-

щей химио- и лучевой терапией. Через 6 мес у пациента появилось кожное образование в правой поясничной области, которое было удалено. Иммуногистохимическое исследование показало, что это кожный метастаз рабдомиосаркомы. Проводилась химиотерапия. Через 9 мес после окончания лечения больной жив без признаков заболевания.

Авторы делают вывод, что кожные метастазы рабдомиосаркомы встречаются крайне редко, особенно у взрослых. Целью представленного клинического случая стало повышение информированности врачей о допустимости подобных редких метастатических поражений при рабдомиосаркоме, необходимости выполнения биопсии кожи с иммуногистохимическим исследованием для дифференциальной диагностики с другими опухолями кожи и определения оптимальной тактики лечения.

Подготовлено Д.А. Булетовым

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

(по материалам Coccé MC, Alonso CN, Rossi JG. et al. Cytogenetic and Molecular Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Institution in Argentina. *Mol Syndromol*. 2015 Oct;6(4):193–203)

Целью исследования аргентинской группы онкологов была оценка цитогенетических особенностей острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у 1057 детей за период с 1991 по 2014 г. Хромосомные аномалии были выявлены методами FISH и стандартного цитогенетического исследования. С декабря 2002 проводилась ПЦР в режиме реального времени с анализом BCR-ABL1, KMT2A-AFF1, ETV6-RUNX1 и TCF3-PBX1 у детей и KMT2A-MLLT3 и KMT2A-MLLT1 у младенцев. Процент выявленных цитогенетическими исследованиями аномалий составил 70,1. В этой когорте были най-

дены 4 новые аномалии — t(2;8)(p11.2;p22), inv(4)(p16q25), t(1;7)(q25;q32) и t(5;6)(q21;q21). Для 497 пациентов было проведено сравнение результатов цитогенетических методов и данных ПЦР в режиме реального времени для генов BCR-ABL1, KMT2A-AFF1 и TCF3-PBX1, при этом показатели оказались схожими ($p < 0,7$): важно, что метод FISH был весьма информативным для выявления аберраций, обнаруженных при стандартном цитогенетическом исследовании, тогда как данные при ПЦР в режиме реального времени иногда выглядели противоречивыми. Таким образом, в исследовании показано, что только комплексный подход в цитогенетической диагностике, в том числе с использованием стандартного цитогенетического исследования, FISH и ПЦР в режиме реального времени, позволяет наиболее полно охарактеризовать хромосомные перестройки при ОЛЛ у детей, определить оптимальную тактику терапии и прогноз заболевания.

Подготовлено О.И. Фатеевой

СИНДРОМ ДАУНА

(по материалам Izraeli S. The acute lymphoblastic leukemia of Down Syndrome — Genetics and pathogenesis. *Eur J Med Genet*. 2015 Nov 26)

Дети с синдромом Дауна находятся в высокой группе риска развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Чаще всего болезнь возникает из предшественников В клеток (В-ОЛЛ). Т-ОЛЛ диагностируется крайне редко, особенно в возрасте до 1 года.

Анализ генетического профиля и цитогенетических аберраций позволил автору статьи предположить, что ОЛЛ при синдроме Дауна — гетерогенное заболевание. Более половины случаев ОЛЛ характе-

ризовались aberrантной экспрессией тимического стромального лимфопоэтинового рецептора CRLF2, вызываемой геномными перестройками, которые в свою очередь связаны с соматическими мутациями в рецепторах или в последующих этапах JAK-STAT-рецепторного пути. Активация JAK-STAT-сигнального пути наводит на мысль о том, что таргетная терапия с JAK или с ингибиторами последующих реакций может оказаться эффективной у детей с синдромом Дауна и развившимся ОЛЛ. Тем не менее остается открытым вопрос, связан ли более высокий риск развития ОЛЛ именно из В клеток-предшественников с формированием аберрации CRLF2, а также какие гены при трисомии 21 вовлечены в лейкозогенез.

Подготовлено О.И. Фатеевой

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

(по материалам Othman MA, Vujić D, Zecević Z et al. A cryptic three-way translocation t(10;19;11)(p12.31;q13.31;q23.3) with a derivative Y-chromosome in an infant with acute myeloblastic leukemia (M5b). *Gene*. 2015 Jun 1;563(2):115–9)

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенное заболевание, которое характеризуется злокачественной трансформацией гемопоэтических предшественников в патогенный клон клеток. Участок хромосомы 11q23, содержащий ген *MLL*, как известно, участвует в перестройках с различными генами, которые активируют *MLL* при ОМЛ. Таким образом, неблагоприятный прогноз связан с аномалиями *MLL*.

В работе приведен клинический пример пациента в возрасте 11 мес с гиперлейкоцитозом и

диагнозом ОМЛ, подтип по FAB-M5b. При цитогенетическом анализе были обнаружены единственные аберрации *der(19)t(19;?)(q13.3;?)* и *del(Y)(q11.23)*. Молекулярные методы исследования позволили определить, что ген *MLL* был частично потерян из-за транслокации *t(10;19;11)(p12.31;q13.31;q23.3)*, в результате которой образовалось слияние *MLL/MLLT10* и асимметричное перевернутое удвоение мутантной Y-хромосомы с разрывами в участках *Yp11.2* и *Yq11.23*. Пациенту была произведена гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от матери. Тем не менее в костном мозге ребенка спустя 3 мес были обнаружены бласты (15%), и позже пациент погиб. Настоящий случай подчеркивает необходимость исключения *MLL*-перестройки молекулярными методами, даже когда нет четких данных при цитогенетическом исследовании.

Подготовлено С.Р. Загидуллиной

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(по материалам Tachi T, Yasuda M, Usui K. et al. Risk factors for developing infusion reaction after rituximab administration in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmazie*. 2015 Oct;70(10):674–7)

Таргетные препараты активно включаются в программы лечения злокачественных новообразований, способствуя повышению эффективности лечения онкологических больных. Тем не менее побочные эффекты, возникающие при их введении, остаются проблемой, требующей дальнейшего изучения. Ученые провели анализ факторов риска развития инфузионных реакций после введения ритуксимаба у больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами. Известно, что инфузионные реакции являются специфичными для терапии моноклональными антителами и часто вызывают-

ся ритуксимабом. В исследование было включено 89 пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, которые получили ритуксимаб впервые с февраля 2010 по март 2013 г. Результаты оценены у 87 пациентов (двое выбыли из исследования). Однофакторный анализ показал, что основными показателями риска развития инфузионной реакции после введения ритуксимаба являются уровни рецептора растворимого интерлейкина-2 (SLL-2R) > 2000 Ед/л и гемоглобина — ниже нормы. При проведении многофакторного анализа данное положение нашло подтверждение, равно как и отсутствие премедикации кортикостероидами перед введением ритуксимаба. Таким образом, авторы делают вывод, что значимыми факторами риска развития инфузионной реакции после введения ритуксимаба являются SLL-2R > 2000 МЕ/л, гемоглобин ниже нормы, а также отсутствие стероидной премедикации.

Подготовлено Б.Т. Батырбаевым

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Ушел в историю еще один — 2015-й — год. Медицинским сообществом было сделано немало для решения существующих проблем — как резонансных, так и не получивших широкой



огласки: это доступность и качество медицинской помощи, проблемы обезболивания, паллиативная помощь, организация хосписов, а также участие благотворительных фондов в работе детских онкологов. Хотим отметить

заинтересованность и участие законодательной и исполнительной власти нашей страны в решении этих и других наболевших вопросов.

Успехи медицины, к сожалению, во многом зависят от адекватности финансирования. Без соответствующего бюджета невозможны проведение научных исследований, наполнение материальной и технической базы научно-практических медицинских учреждений, а также подготовка, совершенствование и стажировка специалистов в передовых отечественных федеральных центрах и за рубежом.

Дефицит финансирования особенно заметен в такой наукоемкой и затратной отрасли, как детская онкология. Курс на импортозамещение, объявленный руководством страны, как следствие, влечет и переход на использование отечественных фармацевтических препаратов. Надеемся, что это будет способствовать

созданию производства достойных химиопрепаратов и медицинского оборудования, но при этом не повлечет ухудшения результатов лечения больных. Нигде так, как в детской онкологии, — отрасли, где химиотерапевтическое лечение является основным, — отсутствие необходимых лекарственных препаратов так не сказывается на судьбе пациен-

тов, существенно уменьшая шансы на их выздоровление. Отрадно, что с учетом острой социальной направленности нашей специальности государство и благотворительные фонды, несмотря на девальвацию национальной валюты, искиывают возможности для закупки оригинальных зарубежных препаратов, подтвердивших свою высокую эффективность в мировой онкологической практике.

Несмотря на имеющиеся сложности, жизнь продолжается. Уверен, мы преодолеем все проблемы, продолжив лечить и спасать наших пациентов. При всех сложившихся финансовых и политических трудностях я очень надеюсь, что в наступающем году детские онкологи смогут еще больше сплотить свои усилия, проявить высокую научную активность, выполнить большую практическую работу, принять участие в ряде крупных научно-практических мероприятий, которые будут организованы под эгидой федеральных научно-исследовательских центров и профессиональных общественных организаций.

В преддверии нового 2016 года, в канун всеми любимого праздника я желаю вам, вашим родным и близким, чтобы все горести и неудачи остались в прошлом, а Новый год принес в ваши дома радость, счастье, тепло и уют!

Успехов в личной жизни, профессионального роста, счастья, здоровья и любви, дорогие коллеги и друзья!

Искренне ваш,
главный редактор журнала «Онкопедиатрия»,
заместитель директора НИИ ДОГ
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
главный внештатный детский специалист
онколог Минздрава России,
заведующий кафедрой детской онкологии
ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России,
президент РОДО, академик РАН **В.Г. Поляков**

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1465

**Т.П. Казубская¹, Н.Ф. Белев³, В.М. Козлова¹, Р.И. Тамразов¹, М.Г. Филиппова¹,
В.Д. Ермилова¹, Е.И. Трофимов², Т.Т. Кондратьева¹**¹ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация² Научный клинический центр оториноларингологии ФМБА, Москва, Российская Федерация³ Институт онкологии Молдовы, Кишинев, Республика Молдова

Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей

В статье представлена характеристика генетически обусловленных аденоматозно- и гамартотно-полипозных наследственных синдромов (семейного аденоматозного полипоза, Гарднера, Туркота, Пейтца–Егерса) и широкий спектр их проявлений у детей. Современные данные молекулярно-патогенеза синдромов указывают на то, что каждый из них имеет свою генетическую основу. Приведены сведения о фенотип-генотип корреляции, которая может служить ориентиром не только варианта проявления заболевания, но и возможной его тяжести; представлены данные по оценке риска развития злокачественных опухолей и их локализаций у носителей синдромов в разном возрасте. Для своевременного распознавания патологии и лучшего прогноза для таких пациентов необходим объединенный подход педиатров, проктологов, онкологов, морфологов, генетиков и молекулярных биологов.

Ключевые слова: синдром семейного аденоматозного полипоза, синдром Пейтца–Егерса, гены APC и STK11, неоплазии разных локализаций.

(Для цитирования: Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 384–395. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465)

384

**T.P. Kazubskaya¹, N.F. Belev³, V.M. Kozlova¹, R.I. Tamrazov¹, M.G. Filippova¹,
V.D. Ermilova¹, E.I. Trofimov², T.T. Kondrat'eva¹**¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation² Federal State Budgetary Institution Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation³ Institute of Oncology of Moldova, Kisinev, Moldova

The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children

In this paper we characterized a wide range of manifestation of hereditary adenomatous and hamartomatous polyposis syndromes observed in children (Adenomatous Polyposis (FAP), Gardner, Turcot and Peuts–Jeghers). Modern data of molecular pathogenesis of these disorders confirms that each of the syndromes has its own distinctive genetics foundation. The data of genotype-phenotype correlation can serve as a reference point of the possible severity and the various manifestations of disease. The joint approach of pediatricians, proctologists, oncologists, morphologists, geneticists and molecular biologists is necessary for timely detection of a syndrome and the most favourable prognosis for such patients.

Key words: Familial adenomatous polyposis, Peuts–Jeghers syndromes, APC and STK11 genes, neoplasms.

(For citation: Kazubskaya T.P, Belev N.F., Kozlova V.M., R.I. Tamrazov, M.G. Filippova, V.D. Ermilova, E.I. Trofimov, Kondrat'eva T.T. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 384–395. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465)

ВВЕДЕНИЕ

Генетически обусловленные мультиопухолевые синдромы представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте с высоким риском развития рака, в том числе и внекишечной локализации. Это гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний — семейный аденоматозный полипоз (САП), синдром Пейтца–Егерса, синдром Кауден, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Банаяна–Райли–Рувалькаба, при которых частота и локализация аденоматозных или гамартомных полипов у пораженных пациентов значительно варьирует. Значительно варьирует и риск развития рака различных отделов желудочно-кишечного тракта и других органов. Эти синдромы могут быть условно разделены на аденоматозные и гамартомные (табл. 1).

Многие клиницисты не придают большого значения наследственным факторам при оценке вероятности развития рака, и члены семьи, как правило, также не знают о наличии такой опасности. Однако клиническое распознавание этих синдромов необходимо не только из-за высокого риска смертности от малигнизации полипов, что составляет до 1% колоректального рака, но также из-за угрозы развития специфически ассоциированных внекишечных неоплазий, которые у пациентов в течение жизни манифестируют в разном возрасте. Кроме того, для носителей этих синдромов клиническое течение заболевания может сопровождаться опасными осложнениями, такими как кровотечение, инвагинация, обструкция кишечника. За последние десятилетия изучение наследственно детерминированных синдромов привело к открытию генов, герминальные мутации которых предрасполагают индивидов к специфически ассоциированным неоплазиям, а также к разработке клинико-диагностических критериев этих синдромов. Эти открытия стали необходимым элементом для своевременной диагностики наследственного синдрома, опре-

деления индивидуального риска возникновения рака, оптимальных сроков наблюдения и адекватных форм лечения.

Цель исследования: представить обзор современных наиболее важных клинических и молекулярно-генетических особенностей проявления генетически обусловленных синдромов САП и Пейтца–Егерса, возможности диагностики, мониторинга и лечения этих заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ семей 41 пациента, находившихся на обследовании и лечении по поводу различных вариантов наследственных полипозных синдромов с 1994 по 2014 г.

Генеалогический анализ

Клинико-генеалогические сведения получены о 273 родственниках первой степени родства. Из анализируемой группы у 24 пациентов был выявлен САП, у 5 — синдром Гарднера, у 3 — Пейтца–Егерса. У 6 пациентов с САП диагностирован колоректальный рак на фоне аденоматоза, в том числе у 2 из них выявлены метакронные первично-множественные опухоли (колоректальный рак и рак щитовидной железы) и у 1 — синхронный рак тощей и двенадцатиперстной кишки. Молекулярно-генетическое тестирование проведено у 11 детей из 5 семей (4 семьи с САП, одна — с синдромом Гарднера). Кроме того, использованы современные данные из PubMed, Medline (включающие обзоры, оригинальные статьи, случаи наблюдений).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Семейный аденоматозный полипоз

В некоторых генетически обусловленных синдромах злокачественные опухоли являются интегральной частью: примером является семейный аденоматозный полипоз (синонимы: диффузный семейный полипоз, болезнь Schmieden–Westhues, описанная уже в 1927 г.; OMIM 175100). Это забо-

Таблица 1. Генетика наследственных полипозных синдромов [1]

Синдром	Наследование	Хромосома	Ген	Функция
Аденоматозные полипозные синдромы:				
– семейный аденоматозный полипоз (САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– синдром Гарднера (фенотипический вариант САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– синдром Туркота (фенотипический вариант САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– «разжиженный» САП (фенотипический вариант САП)	АД	5' end of 5q	APC	TS
Гамартомные полипозные синдромы:				
– синдром Пейтца–Егерса	АД	19q13.4, 19p3.3	STK11, LKB1	TS
– ювенильный полипозный синдром	АД	18q21.1	SMAD4/DPC4	Медиатор TGF-β сигнала
– синдром Кауден	АД	10q23	PTEN	TS
– синдром Банаяна–Райли–Рувалькаба	АД	10q23	PTEN	TS

Примечание. САП — семейный аденоматозный полипоз, АД — аутосомно-доминантный тип наследования.

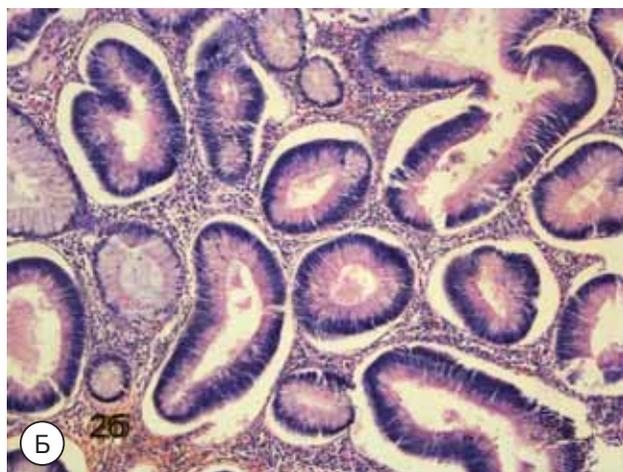
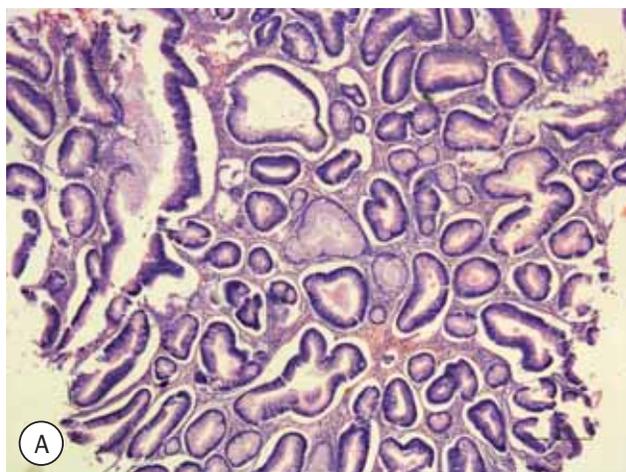


Рис. 1. Тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия
Примечание. Окраска гематоксилином-эозином: А — 4×10, Б — 10×10.

ление имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Характеризуется наличием большого числа (≥ 100) тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом в толстой кишке, с микроаденомами между ними, выявляемыми при гистологическом исследовании (рис. 1, 2).

Этот синдром с распространенностью 1 к 10 000 новорожденных преимущественно поражает женский пол, соотношение женщины/мужчины — 17:1, что значительно превышает таковое соотношение в общей популяции (3:1, соответственно). Характеризуется множеством полипов, озлокачествление которых наступает в 100% случаев, и именно при этом синдроме возможна идентификация пораженных индивидов до появления рака. Аденомы (в количестве от 100 и более) могут быть рассредоточены по всей толстой кишке. Кроме толстой, аденомы локализуются и в тонкой кишке, включая двенадцатиперстную, а также в желудке. По сравнению с толстой кишкой эти повреждения, как правило, появляются на более позднем этапе жизни и гораздо в меньшем количестве.

Классическая форма синдрома. Клиническая картина заболевания включает три фенотипа — тяжелую, умеренно тяжелую и слабовыраженную

форму. *Тяжелая (классическая) форма* САП характеризуется диффузным полипозом (от 2000 до 5000 полипов), преимущественным поражением левой половины толстой кишки, ранним появлением полипов и их быстрой малигнизацией (рис. 3). Неминуемое развитие колоректального рака у таких пациентов происходит в возрасте 35–40 лет. *Умеренная (классическая) форма* определяется наличием сотен и более аденоматозных полипов, также локализующихся в дистальных отделах толстой кишки. И третья, слабовыраженная форма САП, называемая также *аттенуированной, или синдромом АСАП*, характеризуется небольшим числом (20–100) аденом, в большинстве случаев локализующихся в правой половине толстой кишки, которые появляются в более позднем (старше 15 лет) возрасте. У 10% носителей синдрома первых двух форм полипы появляются в возрасте до 10 лет, а к 20 годам аномальное разрастание тканей над слизистой оболочкой развивается у 95% пациентов. Семейный анамнез отягощен у большинства пациентов. Аденоматозные полипы доброкачественные, но некоторые из них, если их не удаляют хирургическим путем, в среднем к 35 годам жизни прогрессируют в колоректальный рак [2, 3].

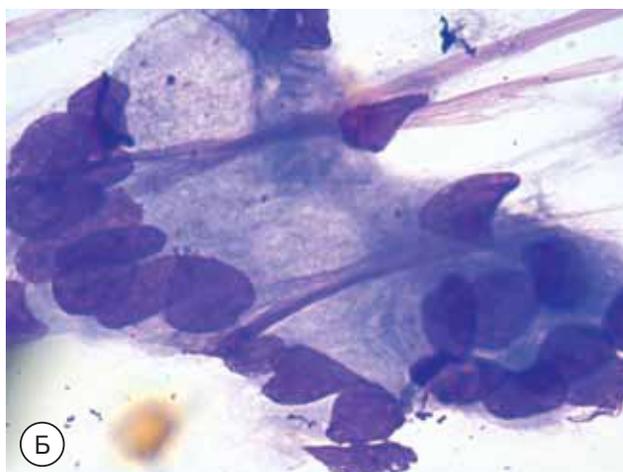


Рис. 2. Тубуло-виллезная аденома при синдроме семейного аденоматозного полипоза
Примечание. А — гистологическая окраска гематоксилином-эозином, ×100; Б — цитологический препарат.



Рис. 3. Диффузный полипоз (тяжелая классическая форма семейного аденоматозного полипоза)

По нашим данным, наиболее раннее озлокачествление отмечено у одного из пациентов с семейной формой САП, у которого полипы были диагностированы в 4 года, колонэктомия проведена в 14 лет. Рак оставшейся части прямой кишки, выявленный в процессе наблюдения, удален в возрасте 21 года на ранней стадии развития (рис. 4).

Синдром САП — мультиопухолевый синдром, при котором пациенты имеют предрасположенность к появлению доброкачественных и злокачественных образований мезенхимального, эктодермального и эндодермального происхождения в разных органах и тканях. До 75% пациентов с САП имеют врожденную гипертрофию пигментного эпителия сетчатки глаза, а у 10–15% развиваются десмоидные опухоли. Последние, как правило, появляются чаще всего после операции на органах брюшной полости, но также могут возникнуть и спонтанно. В семьях пациентов, пораженных САП, десмоидные опухоли обнаруживаются у 25% родственников первой степени родства и даже у 8% — третьей степени родства, что может служить дополнительным признаком при идентификации синдрома. Несмотря на то, что эти опухоли редко метастазируют, они часто являются локально инвазивными, прорастают в забрюшинные органы, такие как мочеточники, крупные сосуды или в стенку кишки, что может привести к кишечной непроходимости.



Рис. 4. Семейный аденоматозный полипоз: тотальная колонэктомия
Примечание. Слизистая оболочка толстой кишки усеяна бесчисленным количеством аденом («сидячих» и на ножках), которые поражают всю длину образца.

Синдром Гарднера. Совместное проявление десмоидных опухолей с полипами желудочно-кишечного тракта, остеомами лицевых костей, а также кожные фибромы относят к синдрому Гарднера (Gardner syndrome), описанному в 1952 г., который рассматривается как вариант САП. Основанием для диагноза служит классическая триада: аденомы толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты. Нередко обнаруживаются костные аномалии (остеома черепа, костно-хрящевые экзостозы, кортикальное утолщение трубчатых костей), аномальный прикус. Следует отметить, что внекишечные проявления весьма вариабельны и могут развиваться до разрастания аденом в толстой кишке. Вероятность малигнизации новообразований при данном синдроме — ~100%.

У наших пациентов с синдромом Гарднера остеомы костей лица, кишечные полипы и полипы в желудке обнаружены в 12 и 16 лет. Причем у одного из них в возрасте 23 лет был диагностирован рак желудка. В семьях пациентов были указания на опухоли желудочно-кишечного тракта у родственников, от которых они умирали, но в пожилом (> 54 лет) возрасте.

Синдром Туркота. Для пациентов с САП, а также для их родственников отмечен высокий риск развития опухолей печени, в том числе гепатобластомы или гепатоцеллюлярного рака, которые могут возникать раньше полипов (в 2- и 3-летнем возрасте). Кроме того, существует опасность возникновения опухоли мозга, которая также наблюдается в раннем возрасте, до появления полипов. Гистологически это может быть медуллобластома (в 80%), пинеобластома, астроцитомы или аденома (пинеалома), или кисты шишковидной железы. Важно отметить, что у носителя синдрома возможно совместное поражение опухоли мозга и печени. Сочетание множественных аденом в толстой кишке с опухолью мозга известно как глиома-полипозный синдром, или синдром Туркота, который также классифицирован как вариант САП. Однако, несмотря на высокий риск, эти опухоли у пациентов с САП возникают редко [4, 5].

Важно отметить, что врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки глаза (ВГПЭС), эпидермоидные кисты, аномалии костей и зубов, остеомы, как правило, не ассоциируют со злокачественными опухолями. Злокачественный потенциал несут в себе десмоидные, адренокортикальные опухоли, полипы двенадцатиперстной кишки и желудка, аденомы печени. Опухоли щитовидной железы, яичников, панкреатобилиарной зоны, мозга и печени при этом синдроме часто манифестируют как злокачественные [6–10].

Вместе с тем отмечены случаи сочетанного поражения раком щитовидной железы (РЩЖ) и ВГПЭС. Частым компонентом САП являются доброкачественные узлы в щитовидной железе и РЩЖ, которые поражают от 2 до 11,8 и 38–79% пациен-

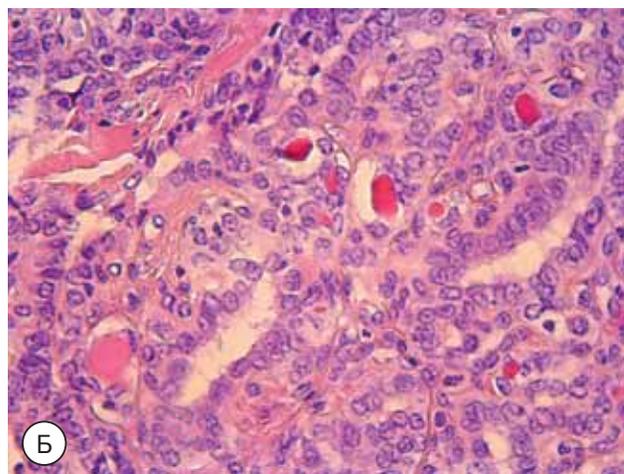
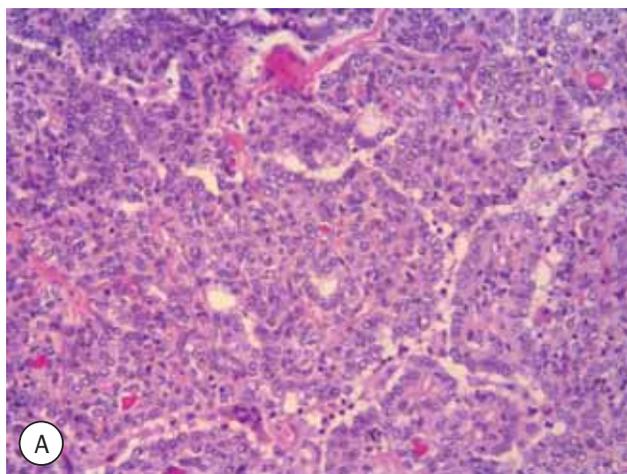


Рис. 5. Папиллярный рак щитовидной железы у пациентки с синдромом семейного аденоматозного полипоза
Примечание. Окраска гематоксилином-эозином: А — $\times 40$, Б — $\times 100$.

тов, соответственно [11]. Как правило, гистологически — это папиллярный рак, но в 1/3 случаев он имеет крибриформную структуру, которая почти не встречается в общей популяции (0,2%). РЩЖ возникает в более молодом возрасте (20 лет) и имеет благоприятный прогноз [5, 12].

У нашей пациентки с САП аденомы толстой кишки были диагностированы в возрасте 7 лет. Аденомы удалялись эндоскопически по мере их выявления. Субтотальная колонэктомия с наложением асцендоректального анастомоза выполнена в 14-летнем возрасте. В 16 лет у пациентки обнаружены узлы в ЩЖ, а в 17 — выполнена резекция щитовидной железы по поводу рака I стадии. Результат гистологического исследования — дифференцированный папиллярный рак (рис. 5). Отец больной умер в возрасте 40 лет от прогрессирования рака толстой кишки на фоне синдрома САП.

У другой пациентки фолликулярный РЩЖ, который стал первой манифестацией злокачественного фенотипа, выявлен в 19 лет (рис. 6). У девушки диагностирована врожденная ВГПЭС. В возрасте 27 лет выполнена гемиколэктомия по поводу первично-множественного синхронного колоректального рака (высокодифференцированная аденокарцинома и множественные аденомы толстой кишки с признаками малигнизации).

Следует отметить, что у 1/3 пациентов с САП РЩЖ диагностируется первым по отношению к идентификации синдрома, что является основанием для поиска аденом в толстой кишке у лиц с ранним развитием РЩЖ. Важен и тот факт, что у пациентов с САП может наблюдаться косегрегация (от лат. *co* — с, вместе и *segregatio* — отделение — совместное наследование двух признаков) опухолей мозга и папиллярного РЩЖ [13]. Интересным является наблюдение, демонстрирующее, что у родственников пациентов с САП, ассоциированным с опухолями мозга, печени, или РЩЖ в сочетании с ВГПЭС выявляли те же самые опухоли / полипы кишечника или ВГПЭС [9]. Следовательно, наличие ВГПЭС у пациента с САП может свидетельствовать о возможном появлении злокачествен-

ного процесса не только в ЩЖ, но и в других органах. При третьей, слабовыраженной форме САП, внекишечные проявления встречаются редко, а риск развития колоректального рака зависит от тяжести поражения полипами. Полипы, как наиболее постоянный компонент синдрома у пациентов с САП, могут возникать в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Молекулярно-генетическая основа синдрома САП. Предрасположенность к САП вызывается герминальной мутацией в гене *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), который идентифицирован на хромосоме 5q21 в 1991 г. [14, 15]. Ген *APC* относится к генам-супрессорам, состоит из 15 экзонов (причем экзон 15 занимает 3/4 кодирующего сиквенса). Ген *APC* кодирует протеин с молекулярной массой 311.8 kDa и является основным регулятором в Wnt-сигнальном пути. Являясь частью протеинового комплекса, ген *APC* участвует в регулировании фосфорилирования и деградации β -катенина. APC-протеин играет ключевую роль в адгезии эпителиальных клеток посредством связывания с E-кадгерином и микротрубочками, регулирует миграцию клеток на кишечных криптах, пролифе-

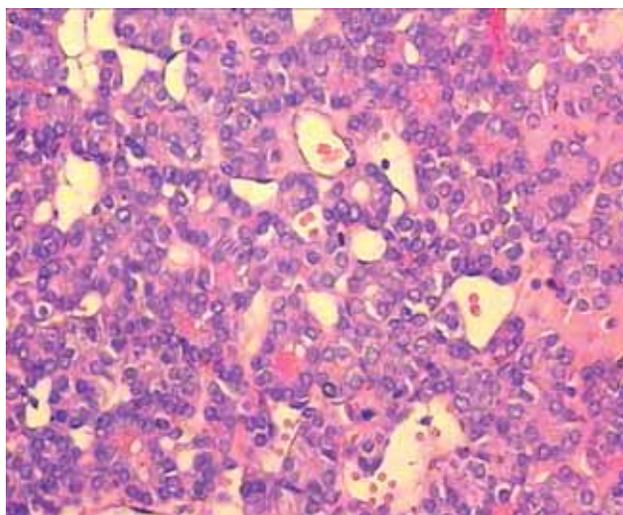


Рис. 6. Фолликулярный рак щитовидной железы у пациентки с синдромом семейного аденоматозного полипоза
Примечание. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 40$.

рацию, участвует в апоптозе, передаче внутриклеточного сигнала. Кроме того, ген *APC* является мотором стабильности хромосом [16, 17].

Мутации в гене *APC* в большинстве являются большими делециями, которые трудно выявить. Чаще всего герминальные мутации включают внутригенные инсерции, делеции, вызывающие сдвиг рамки считывания, точковые мутации, приводящие к преждевременной терминации синтеза белка и функциональной инактивации *APC*-протеина. К настоящему времени известно более 900 мутаций. Что касается пациентов со слабовыраженной формой САП, то у некоторых из них выявляют мутации в генах *APC* или *MUTYH*, при этом продукт последнего участвует в эксцизионной репарации ДНК, а биаллельные мутации на данном участке приводят к развитию САП. Если наследственные нарушения не выявляются ни в одном из указанных генов, одной из причин стоит рассматривать большую делецию, ведущую к утрате гена. Интересно отметить, что у пациентов с САП потеря функции гена *APC* начинается с герминальной потери одного аллеля гена, преобразования второго зависят от места расположения первой мутации. Показано, что у носителей мутации в кодонах 1194-1392 вторая копия гена чаще утрачивается путем крупных делеций. Мутации вне этого регио-

на наиболее часто — точковые, которые приводят к преждевременному синтезу *APC*-белка. Но чем ближе мутация расположена к кодону 1300, тем выше вероятность делеций и полного выключения второй копии гена, влекущего за собой приобретаемое клеткой селективное преимущество [18]. Именно поэтому микроскопические полипы у носителя этих мутаций неидентичные и растут с неодинаковой скоростью. Кроме того, анализ ранних аденом (3 мм) от больных САП с известными мутациями в гене *APC* показал, что для дальнейшего развития туморогенеза необходимы дополнительные совместные воздействия разных факторов среды, модифицирующих генов, приобретения мутаций в генах *K-Ras*, *TP53*, делеции хромосом 18q и 1p, влияющие на разные пути функции генов и ведущие к нарастанию хромосомной нестабильности [19].

Герминальные мутации в гене *APC* — причина широкого спектра клинических проявлений заболевания, которые в течение жизни манифестируют в разном возрасте, а тяжесть проявления синдрома зависит от типа мутации в гене *APC*. В табл. 2 приведены данные разных авторов по локализациям мутаций в гене *APC* и связанные с ними возможные фенотипические проявления заболевания.

Таблица 2. Фенотип-генотип корреляция при синдроме семейного аденоматозного полипоза

Мутации в кодонах гена <i>APC</i>	Фенотип проявления заболевания	Литературный источник
Кодоны 1250-1464 и 1309	Тяжелый (классический) фенотип: > 2000, раннее появление полипов (профузный полипоз — 5000 полипов) и быстрая малигнизация	Friedl W., 2001 [18] Nugent K.P., 1994 [19] Spirio L., 1992 [20]
Кодон 1309	Раннее развитие рака	Nugent K.P., 1994 [19]
Кодон 157-311 Кодон 412-159 Кодон 1400-1580	Умеренно тяжелая (классическая) форма заболевания: 100–2000 полипов (независимый фактор прогноза колоректального рака)	Friedl W., 2001 [18] Soravia C., 1998 [21]
Кодон 1-57, 78-167 и кодон 1581-2843; Кодон 311-412 Кодон 1387	Легкая форма: аттенуированная форма заболевания со сравнительно небольшим числом полипов и редкими внекишечными проявлениями	Soravia C., 1998 [21] Nieuwenhuis M., 2007 [22] Pang C.P., 2000 [23]
Кодон 1458-1578, 564	Полипы дна желудка	Bertario L., 2001 [24]
Кодон 1395-1493 и др. регионы	Аденомы двенадцатиперстной кишки	—
Кодоны 1310 и 2011 Кодоны 1444-1578 и в других регионах гена	Риск десмоидных опухолей, остеомы костей (с большой частотой развиваются десмоидные опухоли у детей)	Caspari R., 1995 [25]
Кодон 216 и 283 Кодон 311-1444 Кодон 413 Кодон 463 по 1387	Врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки глаза	Sieber O.M., 2000 [26] Pang C.P., 2000 [23] Truta B., 2003 [27]
Кодон 140-1220 (1309) Кодон 457 и 1444	Папиллярный рак щитовидной железы	Cetta F., 2000 [5] Sieber O.M., 2000 [26]
Кодоны 140-1220 Кодон 1284, 1427	Опухоли центральной нервной системы	Cetta F., 2000 [5] Caspari R., 1995 [25]
Кодон 1230 или 1061 Кодон 141, 213, 215, 275, 302	Рак печени (гепатобластома)	Cetta F., 2000 [5]
Кодон 934, 976 и 1067	Риск рака двенадцатиперстной кишки	Caspari R., 1995 [25]

Как видно из таблицы, несмотря на довольно нечеткие границы интервалов гена *APC* между тяжелой и классической формой проявления синдрома, обнаруженные в гене мутации могут служить ориентиром для определения возможной тяжести и вариантов фенотипа. Для аттенуированной формы САП границы интервалов в гене *APC* установлены: более легкое течение заболевания объясняют сохраненной экспрессией альтернативно сплайсингового транскрипта гена *APC*, не содержащего мутации, так как в его составе нет экзона 9 [20, 21]. На основании полученных корреляций можно оценить риск развития рака и планировать лечение пациентов с САП. Так, герминальная мутация, выявленная в одном из кодонов 1250-1464, предполагает более агрессивные методы лечения, особенно нарушения в кодоне 1309, которые ассоциированы с ранним развитием рака толстой кишки [5].

Интересно отметить, что герминальные мутации у больных с САП и эмбриональным раком печени (гепатобластомой) в большинстве случаев локализируются в 5' кодона 1230 или кодоне 1061, а при сочетанном поражении у одного из пациентов с САП, опухолью мозга и раком печени мутация в гене *APC* затрагивала тот же самый регион, как при гепатобластоме [5, 9]. Кроме того, показано, что риск РЩЖ в основном обусловлен герминальной мутацией в 5' конце экзона 15 гена *APC*, которая считается «горячей точкой» гена [5]. При этом тестирование гена у пациентов с САП и РЩЖ выявляло также мутации в экзонах 4, 8 и 9, и было показано, что они могут встречаться на протяжении всего структурного участка [22, 25].

Клиническая диагностика неоплазий при синдроме САП. Клинический диагноз САП не представляет особых трудностей и подтверждается при колоноскопии выявлением многочисленных полипов у членов семей пострадавших пациентов.

Генетическое тестирование начинают с члена семьи — носителя синдрома, других родственников тестируют в случае идентификации мутации в гене *APC* у носителя. Риск наследования герминальной мутации потомками составляет 50%, как и при любом другом аутосомно-доминантном заболевании. Герминальная мутация обнаруживается у 30–80% пациентов с САП, а у 30% она возникает *de novo* или в результате мозаицизма.

Если у пораженного полипами пациента мутация не обнаружена ни в гене *APC*, ни в гене *MUTYH*, родственники первой степени родства обследуются так же, как пациенты с САП. Если мутация обнаружена, всем родственникам, подозрительным на САП, проводится прямое тестирование ДНК, при этом мониторинг включает ежегодную колоноскопию с биопсией полипов, начиная с 10–12-летнего возраста каждые 2 года вплоть до 35 лет. Для родственников колоноскопию следует начинать с пубертатного возраста или ориентироваться на такие симптомы, как диарея, боли в животе, кровь

в стуле, метаболические расстройства (снижение уровней белка, холестерина, гипокалиемия), дисбактериоз, вторичный иммунодефицит. В семьях, где имеются один или два члена семьи со слабо-выраженной формой САП, обследование начинают в более позднем подростковом возрасте (после 15 лет). Эндоскопию желудка, тонкой кишки рекомендовано начинать с 25–30 лет в зависимости от найденных клинических проявлений и повторять каждые 2–3 года до 50-летнего возраста. По данным литературы, у пациентов после профилактической колонэктомии рак двенадцатиперстной кишки является лидирующей причиной смерти, и наиболее ранний возраст диагностики этого рака отмечен в 17 лет [26]. Полипы в области дна желудка также склонны к малигнизации. Если в кишечнике пациента полипов больше, чем можно удалить, рекомендуется колонэктомия с илеоректальным анастомозом и последующим наблюдением за прямой кишкой, или проктоколонэктомия с последующим илеоанальным анастомозом [23].

Учитывая высокий риск развития гепатобластомы у детей, анализ уровня α -фетопротеина и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости необходимо начинать до 2 лет, повторять каждые полгода до 6 лет; у некоторых опасность заболевания сохраняется до 15-летнего возраста. Обследование головного мозга начинают после 2 лет. Следует помнить, что вышеперечисленные опухоли могут возникать до появления полипов в кишечнике. Указания на гепатобластому одного из членов семьи служит поводом для начала обследования пациента с 6-месячного возраста с ДНК-диагностикой на носительство мутаций в гене *APC*, ежегодного пальпаторного обследования ЩЖ, начиная с возраста 15 лет, и каждые 3 года — УЗИ ЩЖ. При необходимости используют тонкоигольную биопсию. Следует помнить, что у некоторых пациентов и их родственников все вышеуказанные опухоли могут иметь сочетанные проявления. Тщательное ежегодное обследование щитовидной железы рекомендуется также, когда у пациента или кого-либо из членов его семьи имеется врожденная гипертрофия сетчатки глаза или в случае, если герминальная мутация в гене *APC* обнаруживается в кодонах 463-1387.

Ранней диагностике и планированию лечения пациентов с САП способствует не только знание внекишечных доброкачественных и злокачественных проявлений и ассоциаций между ними при этом заболевании, но и выявление генотип-фенотип корреляций у носителей мутаций в гене *APC*.

Следует подчеркнуть, что генетическое тестирование позволяет обнаружить бессимптомных родственников первой степени родства пациентов с САП. Родственники больных, у которых при генетическом тестировании не была выявлена мутация гена *APC*, не должны подвергаться ежегодному эндоскопическому скринингу: риск развития колоректального рака у них равен таковому



Рис. 7. Гамартоматозный полип сигмовидной кишки (синдром Пейтца–Егерса)

в популяции. Колоноскопия у этих людей должна выполняться, как и у лиц с популяционным риском. Кожные фибромы и эпидермоидные кисты, липомы, множественные остеомы костей лица, чаще нижней челюсти, аномалии роста зубов, ювенильные назофарингеальные ангиофибромы не нуждаются в активном лечении.

Синдром Пейтца–Егерса

Синдром Пейтца–Егерса (OMIM 175200; Peutz–Jeghers syndrome) относится к синдромам множественных гамартоматозных полипозов. Наследуется синдром так же по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Распространенность его, по данным разных авторов, составляет от 1 к 50 000 до 1 к 200 000 новорожденных [28]. Мужчины и женщины поражаются примерно с одинаковой частотой. В отличие от предыдущих синдромов полипы при данном заболевании представляют собой истинные гамартомы (возможны аденомы) и поражают все отделы желудочно-кишечного тракта. Гамартома — узловое образование, возникающее в результате нарушения эмбрионального развития органов и тканей, состоящее из тех же компонентов, что и орган, где оно находится, но отличается степенью дифференцировки. Макроскопически выглядит как полип вишнево-красного цвета (рис. 7).

Синдром Пейтца–Егерса также связан с внекишечными проявлениями — пигментацией слизистой оболочки губ, ротовой полости, а также ладоней, подошв, перианальной области и влажной кожи. Эти поражения, как правило, появляются при рождении или достижении половой зрелости. Пациенты также подвержены повышенному риску развития различных опухолевых заболеваний, включая рак желудочно-кишечного тракта, молочной железы, яичников, шейки матки, маточных труб, щитовидной железы, легких, желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы и яичек [29]. Наиболее часто малигнизируются полипы желудка и толстой кишки. Описаны редкие случаи развития у больных с синдромом Пейтца–

Егерса рака двенадцатиперстной кишки, также высока частота первично-множественных злокачественных новообразований [30].

Клиническая картина заболевания. Одной из главных отличительных характеристик синдрома являются полипы, которые могут находиться в любом отделе пищеварительного тракта. Полипы (от 1 до 100, размером от 0,1 до 3 см в диаметре), как правило, доброкачественные, развиваются у 90% пациентов, а у 1/3 выявляются к 10–13 годам. Кроме того, местом локализации новообразований могут быть нос, бронхи, органы репродуктивной системы, почки, уретра, мочевого и желчный пузырь.

При гистологическом исследовании кишечника можно рассмотреть нормальные клеточные элементы пищеварительного тракта, но с измененной архитектоникой, обусловленной элонгацией пластинки эпителиального компонента слизистой оболочки кишки в строуму полипа и разветвлением гладкомышечных волокон, что создает картину инвазии эпителия в толщу кишечной стенки [27, 31]. Другая особенность синдрома — меланиновая пигментация (от 1 до 5 мм в диаметре) коричневого или светло-коричневого цвета на границе кожи и слизистых оболочек (типично для губ и щек; рис. 8), перианальной области, на ладонях и подошвах, слизистой оболочке кишки.

Гиперпигментация возникает при рождении, может появляться на месте травмы, воспаления и бледнеть / исчезать к пубертатному периоду или с возрастом.

Гамартомный полипоз в кишечном тракте иногда сопровождается тяжелыми осложнениями — изъязвлениями, кровоточением, также может вызывать кишечную инвагинацию, обструкцию (обычно тонкой кишки) и даже некроз, которые в раннем детстве (до 10 лет) обнаруживаются у 33% носителей синдрома, а к 20 годам жизни — у 50% [32]. Подсчитано, что для пациентов с синдромом Пейтца–Егерса риск развития рака любой локализации в 15 раз выше, чем в общей популяции, и к 65 годам жизни составляет 93% [33]. Наиболее частым



Рис. 8. Пигментации слизистых оболочек губ и полости рта при синдроме Пейтца–Егерса

местом образования рака является желудочно-кишечный тракт и молочная железа. Рак тонкой кишки развивается у 96% пациентов, толстой кишки — у 27%, желудка — у 24%, прямой кишки — у 24% [29]. Средний возраст диагностики рака желудка — 30 лет, но заболеванию подвержены и 10-, и 20-летние [33]. Риск РМЖ похож на таковой у пациентов с мутациями *BRCA1* или *BRCA2* (кумулятивный риск 45%). Характерно билатеральное поражение; самый ранний возраст диагностики РМЖ — 19 лет [34]. До 75% женщин страдают от фиброаденом, кист в молочных железах, лейомиом матки (у 44%) с высоким риском малигнизации. Кроме того, у 50–70% носителей синдрома выявляются доброкачественные заболевания ЩЖ, включая многоузловую зоб, а из предшествующих фолликулярных аденом у 5–10% возникает фолликулярный РЩЖ [29].

Пациенты с синдромом Пейтца–Егерса с юного возраста имеют высокий риск развития рака эндометрия, шейки матки, яичников, уретры, яичек (как правило, билатеральный и мультифокальный рак), пищевода, легких, поджелудочной железы. При этом опасность возникновения рака проявляется в среднем к 42 годам [29, 35].

В нашем исследовании у пациента в возрасте 38 лет была проведена субтотальная резекция ободочной кишки по поводу первично-множественного синхронного рака. На коже в области губ, слизистых оболочек щек и в перианальной области у больного была выявлена характерная пигментация. Указания на постоянную диарею у его 7-летнего сына стали причиной обследования и выявления небольших полипов в толстой кишке и поликистоза в почке. Удаленные полипы при гистологическом исследовании оказались тубулярными аденомами (рис. 9). Из других проявлений синдрома у ребенка были единичные пятна гиперпигментации на пальцах. В дальнейшем в целях профилактики осложнений неоднократно проводилось эндоскопическое удаление полипов: в некоторых из них при исследовании обнаруживались признаки гамартомы.

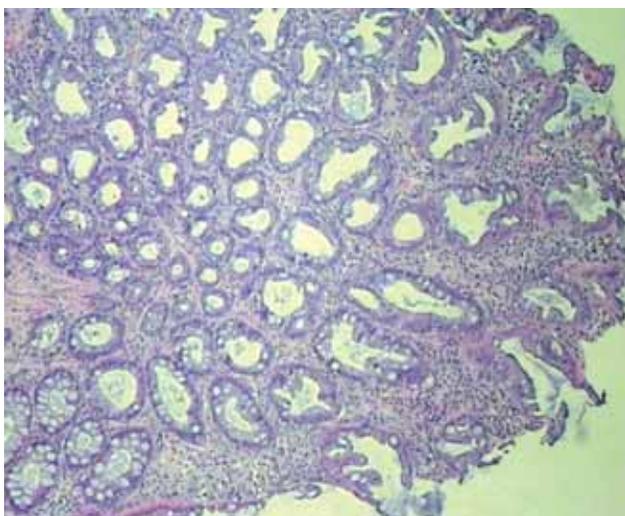


Рис. 9. Тубулярная аденома при синдроме Пейтца–Егерса
Примечание. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 75$.

Клиническая диагностика синдрома базируется на выявлении одного из следующих симптомов заболевания:

- 1) наличие двух и более подтвержденных гистологически гамартомных полипов;
- 2) любое число выявленных полипов у пациента, имеющего близкого родственника-носителя синдрома;
- 3) гиперпигментация в типичных для синдрома местах, и наличие в семье родственника-носителя этого синдрома;
- 4) любое количество полипов в сочетании с гиперпигментацией в типичных местах у одного индивида [29].

Молекулярно-генетическая основа синдрома Пейтца–Егерса. Причина синдрома — герминальная мутация в генах *LKB1* или *STK11* (OMIM 602216), последний кодирует белок серин/треонин киназу. Ген *STK11* относится к супрессорам, картирован на коротком плече хромосомы 19 в регионе 13.3, включает 10 экзонов, 9 из которых кодируют протеин, состоящий из 433 аминокислотных остатков [36, 39]. Мутация этого гена приводит к сокращению длины белка и утрате киназной активности. Основные типы мутаций: небольшие делеции/инсерции, нонсенс, миссенс или большие делеции, приводящие к преждевременной терминации синтеза белка [40]. Функция гена *STK11* комплексная, но до конца не установлена. Однако известно, что он регулирует клеточную пролиферацию путем ареста G1-клеточного цикла, регулирует Wnt-сигнальный путь, взаимодействуя с белком p53, участвует в апоптозе [41, 42]. Ген *STK11* играет важную роль в ориентировке клеток в пределах ткани, так как влияет на клеточную полярность и участвует в межмембранных белковых взаимодействиях [43, 44]. Протеин *STK11* включается в ингибирование mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin), который известен также как комплекс рапамицинассоциированных протеинов, действуя как негативный регулятор (mTOR) пути [45]. Важно, что mTOR-путь является финальным и общим, который также нарушен при других полипозных синдромах, вызванных герминальными мутациями в генах *PTEN*, *BMPR1A* и *SMAD4*.

Инактивация гена *STK11* — причина развития гамартом, однако роль гамартоматозных полипов в развитии рака до конца не установлена. Обсуждается возможность малигнизации с тенденцией к последовательности гамартома–дисплазия–рак [46]. Это предположение поддерживается находками фокусов аденом в пределах полипов, а также рака, возникающего в пределах полипа [47]. Интересными выглядят данные по обнаружению соматических мутаций гена *STK11* в меланоме, немелкоклеточном раке легкого у пациентов, не имеющих этого синдрома [36].

Мутации в гене *STK11* определяются у 70–80% пациентов. Причина различий в диагностике мутаций бывает обусловлена методами, используемыми

ми для их выявления. Кроме того, для пациентов с фенотипом синдрома, но без выявленных мутаций в гене *STK11*, обсуждается гетерогенность и возможность существования второго гена, ответственного за синдром в локусе 19q13.4 [48].

Важной для мониторинга пациентов с синдромом Пейтца–Егерса является фенотип-генотип корреляция. Пациенты с миссенс-мутациями имели более позднее проявление симптомов заболевания; нонсенс-мутации приводят к более тяжелому течению заболевания по сравнению с другими нарушениями в структуре *STK11* [49]. Гермhнальные мутации в экзоне 6 гена *STK11* для пациента повышают риск развития рака [50]. Обнаружены «горячие точки», преимущественно повреждаемые у пациентов с герминальными мутациями в *STK11*: в кодонах 51-84, экзонах 1 и 7. Однако до настоящего времени не обнаружено четких различий между пациентами с мутациями в *STK11* и теми, кто их не имел [51]. Фенотипическая вариабельность синдрома Пейтца–Егерса, возможно, обусловлена этими множественными мутациями. Дополнительный анализ мутаций может помочь в выявлении более агрессивных фенотипов при этой патологии и, таким образом, способствовать диагностике, наблюдению и более эффективному лечению.

Клиническая диагностика неоплазий при синдроме Пейтца–Егерса. Синдром имеет ауто-сомно-доминантный тип наследования; риск его наследования потомками так же, как и при синдроме САП, высокий — 50%.

Дисплазия полипов фиксируется в раннем возрасте у 18% больных. Рекомендуется проводить колоноскопию, начиная с возраста 8 лет, и, если полипы выявляются, эндоскопию проводить с периодичностью каждые 2–3 года. Если полипы не обнаружены, к эндоскопической диагностике обращаются с 18 лет, соблюдая 2–5-летние интервалы [52–54]. Эндоскопическое исследование желудка и пищевода — каждые 2 года, начиная с 10-летнего возраста. При выявлении полипов необходимо удалять все полипы более 1,5 см в диаметре.

Скрининг рака молочной железы предполагает не только ежегодный осмотр маммологом, но и самообследование. УЗИ и маммография — каждые 2–3 года, начиная с возраста 20–25 лет, после 40 лет — ежегодно. Гинекологический осмотр, включая трансвагинальное УЗИ, — ежегодно с 20-летнего возраста.

Нужно учитывать, что у мужчин может развиваться опухоль яичек из клеток Сертоли (LCST), которая секретирует эстроген и приводит к увеличению грудной железы (гинекомастии) и нарушению телосложения. Именно поэтому осмотр яичек у детей и

УЗИ органов брюшной полости следует проводить ежегодно, начиная с 20-летнего возраста.

Динамическое наблюдение за пациентами-носителями синдрома преследует две главные цели — предотвратить осложнения, связанные с полипами в пищеварительном тракте (кровотечение/анемию, инвагинацию и др.) и выявить рак на ранней стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей, — это гетерогенная группа заболеваний, которые могут быть компонентами многих наследственных синдромов, таких как САП, Пейтца–Егерса, Гарднера, Туркота, Кауден, ювенильного полипоза, наследственного смешанного полипоза и других, характеризующихся сходными фенотипическими аномалиями и предрасположенностью к неоплазиям. Все перечисленные синдромы относятся к редким заболеваниям: их характеризует наличие полипов (аденом) в желудочно-кишечном тракте. Примечательно, что количество, морфологическая структура, распределение полипов в желудочно-кишечном тракте отличаются для каждого отдельно взятого синдрома, так же как для каждого синдрома характерна своя предрасположенность к развитию опухолей в желудочно-кишечном тракте и других органах, что требует дифференциальной диагностики. Полное клиническое обследование и молекулярно-генетический анализ позволяют определить тип этих синдромов. Основным методом в лечении пациентов с полипозным синдромом включает эндоскопическое наблюдение с регулярным удалением полипов; в случаях тяжелого течения заболевания, сопровождающегося большим количеством быстро растущих полипов в толстой кишке, — колэктомия или проктоколэктомия. Своевременно установленный диагноз наследственного синдрома у пациентов с высоким риском неоплазии и динамическое наблюдение за ними помогает распознать зарождение злокачественной опухоли, предоставляет возможность провести щадящее лечение на ранних этапах и, таким образом, повлиять на течение заболевания. Для установления или верификации диагноза, оценки риска возникновения рака, радикального лечения и лучшего прогноза для таких пациентов необходим объединенный подход педиатров, проктологов, онкологов, морфологов, генетиков и молекулярных биологов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldberg JE, Rafferty JF. Other polyposis syndromes. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2002;15(2):113–119.
2. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin. Surg Oncol*. 2000;18(4):314–323.

3. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper GI Tract Lesions in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Enrichment of Pyloric Gland Adenomas and Other Gastric and Duodenal Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(3):389–393.
4. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J. et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1996;39(6):867–869.
5. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):286–292.
6. Cetta F, Cetta D, Petracci M, Cama A, Fusco A, Barbarisi A. Childhood hepatocellular tumors in FAP. *Gastroenterology*. 1997;113(3):1051–1052.
7. Gruner BA, DeNapoli TS, Andrews W, Tomlinson G, Bowman L, Weitman SD. Hepatocellular carcinoma in children associated with Gardner syndrome or familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(3):274–278.
8. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV. et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993;34(10):1394–1396.
9. Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer*. 2007;109(4):761–766.
10. Bala S, Wunsch PH, Ballhausen WG. Childhood hepatocellular adenoma in familial adenomatous polyposis: mutations in adenomatous polyposis coli gene and p53. *Gastroenterology*. 1997;112:919–922.
11. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E. et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. 2011;253(3):515–521.
12. Fenton PA, Clarke SE, Owen W, Hibbert J, Hodgson SV. Cribriform variant papillary thyroid cancer: a characteristic of familial adenomatous polyposis. *Thyroid*. 2001;11(2):193–197.
13. Cetta F, Olschwang S, Petracci M, Montalto G, Baldi C, Zuckermann M. et al. Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. *World J Surg*. 1998;22(12):1231–1236.
14. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66:589–600.
15. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y. et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*. 1991;253(5020):665–669.
16. Fodde R. The multiple functions of tumour suppressors: it's all in APC. *Nat Cell Biol*. 2003;5(3):190–192.
17. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J. et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's two-hit hypothesis. *Nat Med*. 1999;5(9):1071–1075.
18. Friedl W, Caspari R, Sengteller M. et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48(4):515–21.
19. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV et al. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut*. 1994;35:1622–3.
20. Spirio L, Otterud B, Stauffer D et al. Linkage of a variant or attenuated form of adenomatous polyposis coli to the adenomatous polyposis coli (APC) locus. *Am J Hum Genet*. 1992;51:92–100.
21. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S. et al. Genotype — phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1290–1301.
22. Nieuwenhuis M, Vasen F. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis(FAP): A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61:153–161.
23. Pang CP, Keung JW, Tang NL, Fan DS, Lau JW, Lam DS. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and APC mutations in two Chinese families with familial adenomatous polyposis. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 1):18–22.
24. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M. et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Hereditary Colorectal Tumours Registry. *Int J Cancer*. 2001;95(2):102–7.
25. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T. et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet*. 1995;4(3):337–40.
26. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor—genetics, function and disease. *Mol Med Today*. 2000;6(12):462–9.
27. Truta B, Allen BA, Conrad PG, Kim YS, Berk T, Galimger S. et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer*. 2003;2:95–99.
28. Vasen HFA, Bülow S. The Leeds Castle Polyposis Group Guidelines for the surveillance and management of familial adenomatous polyposis (FAP): a world wide survey among 41 registries. *Colorectal Dis*. 1999;1(4):214–238, 214–221.
29. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:408–415.
30. de Leng WW, Jansen M, Keller JJ, de Gijzel M, Milne AN, Morsink FH. et al. Peutz-Jeghers syndrome polyps are polyclonal with expanded progenitor cell compartment. *Gut*. 2007;56(10):1475–1476.
31. Hearle N, Schumacher V, Menko FH. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12:3209–15.
32. Lehar PA, Madarnas P, Devroede G, Perey BJ, Ménard DB, Hamade N. Peutz-Jeghers syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dig Dis Sci*. 1984 Feb;29(2):178–82.
33. Jansen M., de Leng W. W. J., Baas A. F., Myoshi H., Mathus-Vliegen L., Taketo M. M. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut*. 2006;55(1):1–5.
34. Basak F, Kinaci E, Aksoy S, Sevinc M, Aren A. et al. Multiple intestinal intussusceptions in Peutz-Jeghers' syndrome: a case report. *Acta Chir Belg*. 2010;110(1):93–94.
35. Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):476–490.
36. van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):940–945.

37. Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SSh, Bhardwaj K, Dixit VB. et al. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1327–1334.
38. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998;18:1838–1843.
39. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D. et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet.* 1997;15:87–90.
40. Miyaki M, Iijima T, Hosono K. et al. Somatic mutations of LKB1 and beta-catenin genes in gastrointestinal polyps from patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res.* 2000;60:6311–6313.
41. Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Makela TP. et al. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21(WAF1/CIP1). *Hum Mol Genet.* 2002;11:1497–1504.
42. Karuman P, Gozani O, Odze RD, Karuman P, Gozani O, Odze RD, Zhou XC, Zhu H, Shaw R. et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell.* 2001;7:1307–1319.
43. Boudeau J, Sapkota G, Alessi DR. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity. *FEBS Lett.* 2003;546:159–165.
44. Morton DG, Roos JM, Kemphues KJ. Par-4, a gene required for cytoplasmic localization and determination of specific cell types in *Caenorhabditis elegans* embryogenesis. *Genetics.* 1992;130(4):771–790.
45. Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, DePinho RA, Guan KL. Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes Dev.* 2004;18(13):1533–1538.
46. Bosman FT. The hamartoma-adenoma-carcinoma sequence. *J Pathol.* 1999;188(1):1–2.
47. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, Lemaiem F, Mzabi-Regaya S. Peutz-Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(3):250–25.
48. Whang YM, Park SI, Trenary IA, Egnatchik RA. et al. LKB1 deficiency enhances sensitivity to energetic stress induced by erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cells. *Oncogene.* 2015;10:1038–1040.
49. Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Moslein G. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 2005;42(5):428–435.
50. Mehenni H, Resta N, Guanti G, Mota-Vieira L, Lerner A, Peyman M. et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):1924–1933.
51. Velez A, Gaitan MH, Marquez JR, Castaño A, Restrepo JJ, Jaramillo S. et al. Two novel LKB1 mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet.* 2009;75(3):304–306.
52. Barnard J. Screening and Surveillance Recommendations for Pediatric Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(Suppl.2):S75–S78.
53. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975–86.
54. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG. et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59:666–689.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Казубская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-26-85

Белев Никодим Фомич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения проктологии института онкологии Молдовы, Кишинев
Адрес: str. Testemitanu, 30, Chisinau, Moldova, MD2025, **тел.:** +7 (3737) 959-90-95

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-70-69

Тамразов Расим Имханович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения проктологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-10-25

Филиппова Маргарита Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-43-21

Ермилова Валерия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-10-25

Трофимов Евгений Иванович, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА
Адрес: 123182, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2 В

Кондратьева Татьяна Тихоновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической цитологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1466

С.Н. Бондаренко¹, С.В. Разумова¹, Н.В. Станчева¹, Е.В. Семёнова¹,
О.А. Слесарчук¹, А.Л. Алянский¹, Ю.Г. Федюкова¹, О.В. Паина¹, А.В. Боровкова¹,
П.В. Кожокар¹, Б.И. Смирнов², Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом

396

Актуальность. Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), имея относительно редкую встречаемость, остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов злокачественных заболеваний у детей и подростков. **Цель.** Оценить эффективность аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) при ОМЛ у детей и подростков в зависимости от наличия/отсутствия ремиссии заболевания, режима кондиционирования и источника ГСК донора. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 118 пациентов в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста 12,5 года) с острым миелоидным лейкозом — 58 (49%) мальчиков и 60 (51%) девочек, медиана наблюдения 27 (2–120) мес. Из них в первой полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) находились 42 (36%) пациента, во второй — 30 (25%), вне ремиссии — 46 (39%). Родственная аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток проведена у 31 (26%) пациента, неродственная — у 87 (74%). Костный мозг использовали у 59 (50%) пациентов, периферические стволовые клетки крови — у 59 (50%). Миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) применены у 66 (56%) пациентов, режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК) — у 52 (44%). Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) выполняли на основе циклоспорина А у 79 (67%) детей или такролимуса — у 39 (33%). **Результаты.** При выполнении алло-ТГСК с МАК или РИК 5-летняя общая выживаемость составила в первой ПР 65 (95% доверительный интервал 45–85) и 80% (95% ДИ 59–99) ($p = 0,4$), во второй — 65 (95% ДИ 35–95) и 17% (95% ДИ 1–37) ($p = 0,003$), вне ремиссии — 17 (95% ДИ 1–43) и 19% (95% ДИ 1–37) ($p = 0,4$), соответственно. Рецидивы ОМЛ составили 24 (95% ДИ 10–41) и 29% (95% ДИ 12–48) ($p = 0,7$) после МАК и РИК алло-ТГСК, соответственно. При сравнении пациентов, находившихся в 1–2-й ремиссии ОМЛ при проведении МАК и РИК алло-ТГСК, вероятность рецидива не зависела от типа донора и источника ГСК — родственного и неродственного ($p = 0,2$ и $p = 0,3$, соответственно), костного мозга и периферических стволовых клеток крови ($p = 0,9$ и $p = 0,4$), а также от возраста пациента: до 14 лет — 20 (95% ДИ 7–38) и 33% (95% ДИ 9–60) ($p = 0,5$); от 14 до 21 года — 29 (95% ДИ 5–59) и 27% (95% ДИ 5–56) ($p = 0,9$), соответственно. **Обсуждение.** Установлено достоверное снижение количества рецидивов у пациентов, имевших I–III степень оРТПХ при проведении МАК в сравнении с РИК алло-ТГСК ($p = 0,05$), и отсутствие этого влияния при развитии хронической РТПХ (хрРТПХ) ($p = 0,2$). После РИК алло-ТГСК наиболее значимым было уменьшение частоты осложнений, связанных с токсичностью препаратов, при сопоставимой частоте инфекционных осложнений между РИК и МАК алло-ТГСК, а также оРТПХ в период до 100 дней и хрРТПХ в период свыше 100 дней после алло-ТГСК. Летальность не зависела от возраста и режима кондиционирования. Основные причины летальных исходов при РИК алло-ТГСК: рецидив/прогрессия — 36%, инфекция — 21%, оРТПХ — 43%; при МАК алло-ТГСК: рецидив/прогрессия — 37%, инфекция — 30%, оРТПХ — 22%, токсичность — 11%. **Заключение.** Эффективность режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз сопоставима с миелоаблативными режимами кондиционирования при проведении алло-ТГСК у детей и подростков с ОМЛ.

Ключевые слова: дети и подростки, острые лейкозы, родственная и неродственная аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, режимы кондиционирования.

(Для цитирования: Бондаренко С.Н., Разумова С.В., Станчева Н.В., Семёнова Е.В., Слесарчук О.А., Алянский А.Л., Федюкова Ю.Г., Паина О.В., Боровкова А.В., Кожокар П.В., Смирнов Б.И., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом. Онкопедиатрия. 2015; 2 (4): 396–403. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1466)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на успехи современной химиотерапии (ХТ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), имея относительно редкую встречаемость (7 на 1 000 000 детей), остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов злокачественных заболеваний у детей и подростков [1]. Проведение ХТ позволяет достигнуть полной клинико-гематологической ремис-

сии (ПР) у 85% детей с ОМЛ, при этом общая и бессобытийная выживаемость в первой ПР составляет 66 и 61%, во второй ПР — 38 и 23%, соответственно [2–5], что существенно отличается от эффективности ХТ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), общая и бессобытийная выживаемость при котором в первой ПР составляет 91 и 85%, во второй ПР — 36 и 30%, соответственно [6, 7].

**S.N. Bondarenko¹, S.V. Razumova¹, N.V. Stancheva¹, E.V. Semenova¹,
O.A. Slesarchuk¹, A.L. Alyanskii¹, Yu.G. Fedukova¹, O.V. Paina¹, A.V. Borovkova¹,
P.V. Kozhokar¹, B.I. Smirnov², L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanas'ev¹**

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russian Federation

Efficacy of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia After Myeloablative and Reduced-intensity Conditioning

397

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML), with a relatively rare occurrence, remains one of the most adverse prognostic variants of malignant diseases in children and adolescents. **Aim.** To evaluate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in AML in children and adolescents depending on the disease status, conditioning regimen and source of transplant. **Materials and methods.** A total of 118 pediatric and adolescent patients with AML were included in the study. The median patients age was 12,5 (range 1–21) years, M/F distribution was from 58 (49%) to 60 (51%). The median follow-up period was 27 (range 2–120) months. Forty two (36%) of the patients were in the 1st CR, 30 (25%) in the 2nd CR, 46 (39%) had active disease. All patients received allo-HSCT from related ($n = 31$; 26%) or unrelated ($n = 87$; 74%) donor. The stem cell source was bone marrow in 59 (50%) patients and PBSC in 59 (50%) patients. In 66 (56%) patients the myeloablative (MAC) and in 52 (44%) patients reduced-intensity (RIC) conditioning regimen was used. Acute GVHD prophylaxis consisted of cyclosporine A ($n = 79$; 67%) or tacrolimus ($n = 39$; 33%). **Results.** The 5-year OS in MAC and RIC allo-HSCT recipients was 65% (95% CI 45–85) and 80% (95% CI 59–99) ($p = 0,4$) if allo-HSCT was performed in the 1st CR, accordingly. In patients with 2nd CR it was 65% (95% CI 35–95) and 17% (95% CI 1–37) ($p = 0,003$), in patients without remission 17% (95% CI 1–43) and 19% (95% CI 1–37) ($p = 0,4$), accordingly. MAC and RIC allo-HSCT recipients had relapses in 24% (95% CI 10–41) and 29% (95% CI 12–48) ($p = 0,7$) of cases, accordingly. In patients receiving MAC or RIC allo-HSCT in 1st or 2nd CR the relapse rate did not correlate with donor type (related or unrelated, $p = 0,2$ for MAC and $p = 0,3$ for RIC) or stem cell source (BM or PBSC, $p = 0,9$ for MAC and $p = 0,4$ for RIC). There was also no correlation between relapse rate and patient's age: younger than 14 years 20% (95% CI 7–38) in MAC group and 33% in RIC group (95% CI 9–60) ($p = 0,5$); in patients of 14–21 years 29% in MAC (95% CI 5–59) and 27% (95% CI 5–56) ($p = 0,9$) in RIC group, accordingly. **Discussion.** The relapse rate was significantly lower in MAC allo-HSCT recipients with aGVHD Gr I–III compared to RIC allo-HSCT recipients ($p = 0,05$), although no such correlation was observed in patients with cGVHD ($p = 0,2$). RIC allo-HSCT was associated with significantly lower toxicity rate, while the infectious complications and GVHD (acute and chronic) rate was comparable for both MAC and RIC allo-HSCT recipients groups. The mortality rate did not correlate to age or conditioning regimen type. The most common death causes in RIC allo-HSCT recipients were disease progression (36%), infectious complications (21%) and aGVHD (43%). In MAC allo-HSCT recipients the most common death causes were disease progression (37%), infectious complications (30%), aGVHD (22%) and treatment-related toxicity (11%). **Conclusion.** The efficacy of reduced intensity conditioning regimens is comparable with myeloablative regimen for allo-HSCT in children and adolescents with AML.

Key words: pediatric and adolescent patients, acute leukemia, allogeneic hemopoietic stem cell transplant, related and unrelated donors, conditioning regimens.

(For citation: Bondarenko S.N., Razumova S.V., Stancheva N.V., Semenova E.V., Slesarchuk O.A., Alyanskii A.L., Fedukova Yu.G., Paina O.V., Borovkova A.V., Kozhokar' P.V., Smirnov B.I., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. Efficacy of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia After Myeloablative and Reduced-intensity Conditioning. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 396–403. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1466)

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — один из наиболее эффективных методов лечения ОМЛ, в том числе у детей, сроки проведения которой до настоящего времени являются предметом обсуждения [8, 9]. Высокая вероятность развития тяжелых осложнений, в том числе токсического характера, как в раннем, так и отдаленном периодах требует тщательного анализа клинических данных, связанных с риском от алло-ТГСК и прогнозом течения ОМЛ [10]. С другой стороны, расширение показаний к алло-ТГСК может быть обусловлено сформировавшимся мнением о невозможности преодоления лекарственной резистентности только с помощью повышения интенсивности цитостатического воздействия, а, что более вероятно, в комбинации с иммуноадаптивным эффектом клеток донора, определяющих становление всех звеньев иммунитета при алло-ТГСК [11, 12].

Условием для приживления гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора и развития иммуноадаптивного эффекта при выполнении алло-ТГСК является назначение режима кондиционирования — комбинации препаратов, в разной степени обладающих миелотоксическим, но всегда иммуноаблативным действием. До последнего времени у детей при ОМЛ в основном применялись классические, то есть миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК), позволяющие достигнуть общую и безрецидивную выживаемость в первой ПР у 75 и 73% пациентов, во второй ПР — у 62 и 50%, соответственно [10, 13]. Внедрение лекарственных препаратов, вызывающих состояние иммунологической толерантности, достаточной для приживления аллогенного трансплантата, в отсутствие необходимости высокодозной химио-/лучевой терапии привело к созданию целого ряда новых режимов кондиционирования — режимов со сниженной интенсивностью доз/немиелоаблативных (РИК). Однако, на первый взгляд, явные преимущества РИК у детей, связанные со снижением ранней токсичности и вероятности развития отдаленных осложнений (задержка роста, сохранение функции эндокринных органов, в том числе фертильности, и др.), могут нивелироваться повышением риска рецидива основного заболевания [14]. Таким образом, изучение особенностей МАК и РИК при проведении алло-ТГСК у детей и подростков, в том числе при ОМЛ, стало чрезвычайно актуальным [15].

Цель данного исследования: оценить эффективность алло-ТГСК при ОМЛ у детей и подростков в зависимости от состояния — в ремиссии или вне ремиссии заболевания, режима кондиционирования и источника ГСК донора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проанализированы истории болезни 118 пациентов в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста 12,5 года).

Условия проведения

Исследование выполнялось на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Критерии соответствия

Критериями для выполнения алло-ТГСК в первой ПР были высокая группа риска по результатам цитогенетического исследования [del(7q)-7, abn(11q23), комплексные аномалии кариотипа (≥ 3 поломки)] — 12 (29%) пациентов и молекулярно-биологического исследования (мутация FLT3-ITD) — 5 (11%) пациентов, недостижение ремиссии после первого курса стандартной индукционной терапии — 4 (10%) пациента и/или нарастание уровня минимальной остаточной болезни после окончания курсов консолидации — 21 (50%) пациент.

Исходы исследования

Время от достижения первой ремиссии до возникновения рецидива в группе пациентов во второй ПР составило 16 (3–39) мес, в группе пациентов вне ремиссии — 5 (0–135) мес.

Родственная алло-ТГСК проведена у 31 (26%) пациента, неродственная — у 87 (74%). В качестве источника трансплантата костный мозг (КМ) использовали у 59 (50%) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — у 59 (50%).

От совместимых по десяти локусам доноров (полная совместимость) были выполнены 94 (80%) алло-ТГСК, от частично несовместимых доноров (несовместимость в гене или аллеле) — 24 (20%).

Выбор режима кондиционирования и дозы препаратов осуществляли в зависимости от переносимости предшествующей терапии и соматического состояния больного. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) получили 66 (56%) пациентов [в первой ПР — 26 (40%), во второй ПР — 16 (24%), вне ремиссии — 24 (36%)], режим со сниженной интенсивностью доз/немиелоаблативный (РИК) — 52 (44%) пациента [в первой ПР — 16 (31%), во второй ПР — 14 (27%), вне ремиссии — 22 (42%)].

Распределение по полу: МАК у девочек — 32 (49%), у мальчиков — 34 (51%); РИК у девочек — 28 (54%), у мальчиков — 24 (46%). В возрасте 1–13 лет МАК получили 39 (59%) пациентов, в возрасте 14–21 года — 27 (41%), а РИК — 22 (42%) и 30 (58%), соответственно. При МАК время от достижения первой ремиссии до возникновения рецидива в группе пациентов во второй ПР составило 19 (3–37) мес, в группе вне ремиссии — 4 (0–45) мес, а при РИК — 16 (3–39) и 6 (0–135) мес, соответственно.

Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) выполняли на основе циклоспорина А в начальной дозе 3 мг/кг или такролимуса в дозе 0,03 мг/кг в комбинации с дру-

гими иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, микофенолата мофетил) в соответствии с международными протоколами алло-ТГСК. При проведении алло-ТГСК от неродственного донора в режим подготовки включали антилимфоцитарный глобулин (Атгам в суммарной дозе 60 мг/кг или Тимоглобулин в суммарной дозе 7,5–10 мг/кг) или алемтузумаб в суммарной дозе 0,6 мг/кг. Режимы кондиционирования и профилактика оРТПХ представлены в табл. 1.

Методы регистрации исходов

Анализ общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости, рецидивов и летальности, не связанной с рецидивом, проводили по методу Каплана–Мейера, используя логранговый (log-rank) тест для оценки достоверности различий и пропорциональную модель Кокса с определением значения отношения рисков и его 95% доверительного интервала — ОР (95% ДИ). Отправной точкой отсчета считалась дата трансплантации, конечной точкой — дата последнего контакта для живых пациентов и дата смерти при анализе ОВ; дата рецидива или дата смерти в ремиссии на фоне терапии или дата последнего контакта для живых в ремиссии пациентов при анализе бессобытийной выживаемости. Проводился анализ конкурирующих рисков развития рецидива и летальности, не связанной с заболеванием. Многофакторный анализ проводили методом пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox Proportional Hazards Model). Статистически достоверными считали различия

Таблица 1. Варианты режимов кондиционирования у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Режим кондиционирования	n (%)
<i>Миелоаблативные режимы кондиционирования</i>	
Бусульфан 16 мг/кг + Циклофосфан 120 мг/кг	55 (83)
Треосульфан 36 г/м ² + Циклофосфан 120 мг/кг	2 (3)
Цитозар 8000 мг/м ² Циклофосфан 3600 мг/м ² Ломустин 120 мг Бусульфан 12 мг/кг	3 (5)
Другие	6 (9)
<i>Немиелоаблативные режимы кондиционирования</i>	
Бусульфан 8 мг/кг + Флударабин 150 мг/м ²	9 (56)
Мелфалан 140 мг/м ² + Флударабин 150 мг/м ²	16 (31)
Другие	7 (13)
<i>Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина»</i>	
Циклоспорин	9 (67)
Такролимус	39 (33)

при значениях $p < 0,05$. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel 10.0, SPSS version 20 и Easy R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проанализированы данные 118 пациентов в возрасте от 1 до 21 года (медиана возраста 12,5 года) с острым миелобластным лейкозом — 58 (49%) мальчиков и 60 (51%) девочек, которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2004 по 2014 г., медиана наблюдения составила 27 (2–120) мес. Из них на момент выполнения алло-ТГСК 42 (36%) пациента находились в первой ПР, 30 (25%) — во второй ПР, в рецидиве — 46 (39%).

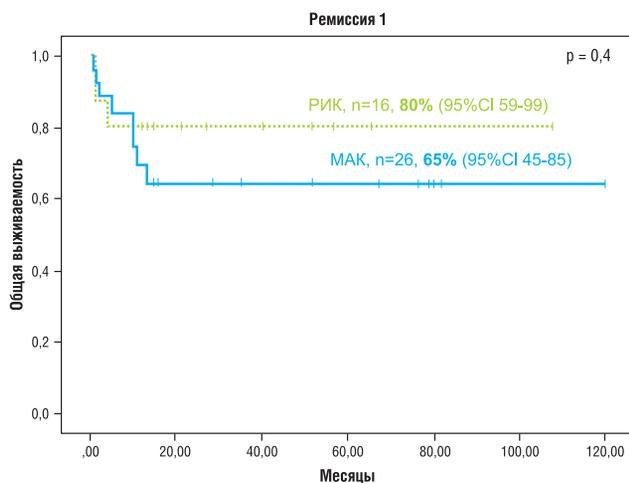
Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от режима кондиционирования

Общая выживаемость пациентов с ОМЛ после родственной и неродственной алло-ТГСК оценена в зависимости от наличия ремиссии заболевания и режима кондиционирования.

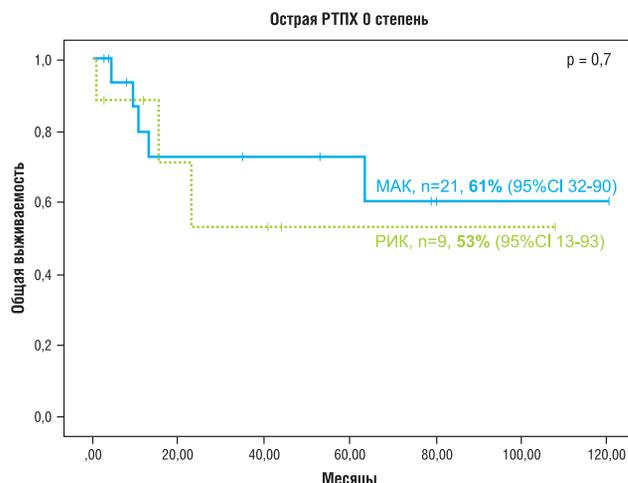
При проведении алло-ТГСК в первой ПР пятилетняя ОВ составила 71% (95% ДИ 56–86), во второй ПР — 39% (95% ДИ 18–60), вне ремиссии заболевания — 20% (95% ДИ 4–36) ($p < 0,001$).

При сравнении в зависимости от режима кондиционирования ОВ пациентов имела некоторые различия. Так, при выполнении алло-ТГСК с МАК или РИК в первой ПР ОВ составила 65 (95% ДИ 45–85) и 80% (95% ДИ 59–99) ($p = 0,4$), во второй ПР — 65 (95% ДИ 35–95) и 17% (95% ДИ 1–37%) ($p = 0,003$), вне ремиссии — 17 (95% ДИ 1–43) и 19% (95% ДИ 1–37) ($p = 0,2$), соответственно (рис. 1 А–В).

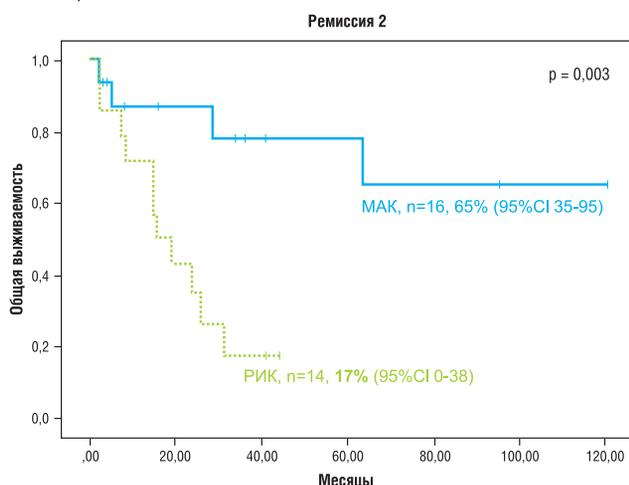
Возраст пациентов, находившихся в первой и второй ПР ОМЛ, не оказывал влияния на ОВ: у детей до 14 лет — 71 (95% ДИ 53–89) и 56% (95% ДИ 27–85) ($p = 0,5$), у подростков в возрасте 14–21 года — 51 (95% ДИ 18–84) и 31% (95% ДИ 3–59) ($p = 0,2$) выживших при МАК и РИК алло-ТГСК, соответственно. К факторам, не изменявшим ОВ при прямом сопоставлении МАК и РИК алло-ТГСК, относились тип донора [родственный — 55 (95% ДИ 16–94) и 80% (95% ДИ 45–100) ($p = 0,8$), неродственный — 66 (95% ДИ 47–81) и 36% (95% ДИ 14–58) ($p = 0,1$)] и источник ГСК КМ [67 (95% ДИ 43–91) и 73% (95% ДИ 46–98) ($p = 0,9$), соответственно]. ОВ при использовании источника ГСК из ПСКК при сравнении МАК и РИК различалась — 62 (95% ДИ 39–85) и 20% (95% ДИ 0–44) ($p = 0,05$). Степень оРТПХ оказывала некоторое влияние на ОВ пациентов в зависимости от режима кондиционирования, однако без статистической достоверности, возможно, ввиду небольшого количества пациентов в сравниваемых группах. Так, при отсутствии признаков оРТПХ ОВ пациентов была 61 (95% ДИ 32–90) и 53% (95% ДИ 13–93) ($p = 0,7$), при наличии I–III сте-



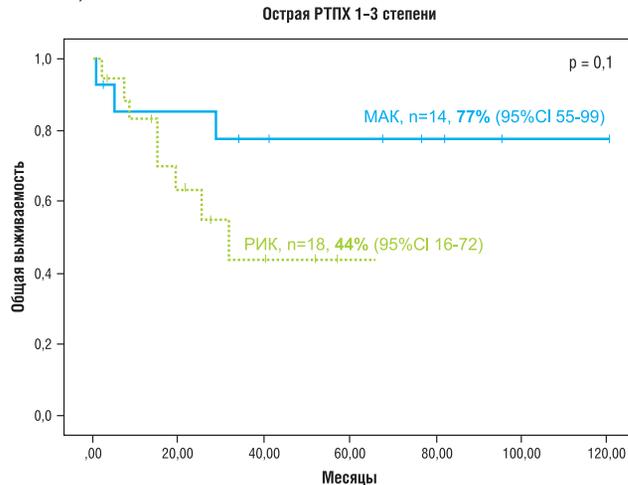
А)



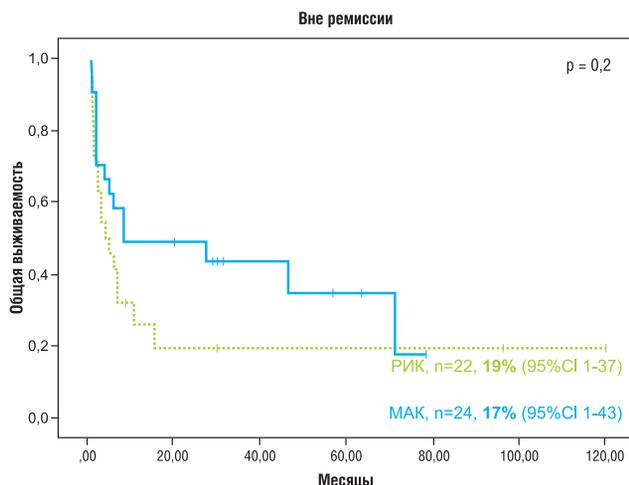
А)



Б)



Б)



В)

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом после алло-ТГСК в зависимости от стадии РТПХ и режима кондиционирования (МАК, РИК)

Примечание. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», МАК — миелоаблативные режимы кондиционирования, РИК — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью.

пени — 77 (95% ДИ 55–99) и 44% (95% ДИ 16–72) ($p = 0,2$) после МАК и РИК алло-ТГСК, соответственно (рис. 2 А, Б); при IV степени — 43% (95% ДИ 7–79) после МАК, тогда как после РИК алло-ТГСК погибли все пациенты (медиана 4 мес) ($p = 0,1$).

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой и второй полной ремиссии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени острой РТПХ и режима кондиционирования (МАК, РИК)

Примечание. А — первая полная ремиссия, Б — вторая полная ремиссия. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», МАК — миелоаблативные режимы кондиционирования, РИК — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью.

Рецидивы

Рецидивы ОМЛ после МАК и РИК алло-ТГСК возникали в периоды от 2 до 55 мес (медиана 10 мес) и от 2 до 25 мес (медиана 7 мес), и составили 24 (95% ДИ 10–41) и 29% (95% ДИ 12–48) ($p = 0,7$), соответственно. Не выявлено различий в вероятности рецидива ОМЛ в зависимости от возраста пациента: до 14 лет — у 20 (95% ДИ 7–38) и 33% (95% ДИ 9–60) ($p = 0,5$); с 14 до 21 года — у 29 (95% ДИ 5–59) и 27% (95% ДИ 5–56) ($p = 0,9$). При сравнении пациентов, находившихся в ремиссии ОМЛ, при проведении МАК и РИК алло-ТГСК вероятность рецидива не зависела от типа донора и источника ГСК — родственного и неродственного ($p = 0,2$ и $p = 0,3$, соответственно), КМ и ПСКК ($p = 0,9$ и $p = 0,4$, соответственно). В нашем исследовании установлено достоверное снижение количества рецидивов у пациентов, имевших 1–3-ю степень оРТПХ при проведении

МАК в сравнении с РИК алло-ТГСК ($p = 0,05$), и отсутствие этого влияния при развитии хронической РТПХ (хрРТПХ) ($p = 0,2$). Общая характеристика факторов, влияющих на развитие рецидива, представлена в табл. 2.

Осложнения и летальность, не связанная с рецидивом

При проведении МАК и РИК алло-ТГСК различия наблюдались в развитии осложнений раннего периода. Так, в период до 100 дней после РИК алло-ТГСК отмечено снижение осложнений, связанных с токсичностью препаратов — мукозитов, токсических гепатитов, геморрагических циститов, вено-окклюзионной болезни. При этом наблюдали сопоставимую между МАК и РИК алло-ТГСК частоту инфекционных осложнений — 83 и 77%, в том числе цитомегаловирусную инфекцию — в 45 и 31%, инфекцию, вызванную грамотрицательными штаммами — в 27,5 и 41%, грибковые инфекции — в 20 и 12% случаев, соответственно.

Летальность среди пациентов не зависела от возраста и режима кондиционирования, поскольку возникшие осложнения были сопоставимы по спектру и тяжести клинических проявлений при РИК и МАК алло-ТГСК. Основными причинами летальных исходов при РИК алло-ТГСК стали рецидив/прогрессия в 10 (36%), инфекция — в 5 (21%), оРТПХ — в 12 (43%) случаях, при МАК алло-ТГСК — рецидив/прогрессия — в 10 (37%), инфекция — в 8 (30%), оРТПХ — в 6 (22%), токсичность — в 3 (11%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллогенная ТГСК с применением РИК существенно расширила возможности данного метода в лечении острых лейкозов у взрослых [16, 17]. Применение РИК у детей и подростков с ОМЛ и ОЛЛ до сих пор является предметом дискуссии, что связано с неоднозначностью мнения по поводу более высокой вероятности развития рецидива [16]. Однако ранее выполненные исследования показали эффективность РИК у детей с высоким риском ОЛЛ — 50% пятилетнюю ОВ [11], а также сопоставимую при сопоставлении РИК и МАК алло-ТГСК у детей с ОМЛ — соответственно, 45 и 48% пятилетнюю ОВ ($p = 0,9$), 39 и 39% частоту рецидивов ($p = 0,9$), 16 и 16% летальность, связанную с алло-ТГСК ($p = 0,7$) [15].

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о сопоставимой в целом пятилетней ОВ пациентов при применении МАК и РИК алло-ТГСК — 64 и 42%, соответственно.

ОВ имеет вполне объяснимую зависимость от наличия ремиссии ОМЛ на момент проведения алло-ТГСК — в первой ПР 65 и 80%, во второй ПР — 65 и 17%, вне ремиссии — 17 и 19% после МАК и РИК алло-ТГСК, соответственно. Полученные достоверные различия в ОВ у пациентов во второй ремиссии ОМЛ при МАК алло-ТГСК (65%) по сравнению с РИК (17%) ($p = 0,003$) могут свидетельствовать о необходимости сочетанного цитостатического и иммуноадаптивного воздействия на опухолевый клон.

Таблица 2. Рецидивы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом (сравнение режимов кондиционирования)

Показатель	Рецидив				p
	МАК		РИК		
	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	
Все пациенты	42	24 (10–41)	30	29 (12–48)	0,7
Возраст, лет:					
< 14	26	20 (7–38)	12	33 (9–60)	0,5
14–21	16	29 (5–59)	18	27 (5–56)	0,9
Донор:					
неродственный	31	20 (7–39)	25	33 (13–54)	0,3
родственный	11	29 (6–58)	5	0	0,2
Трансплантат:					
костный мозг	22	26 (9–48)	13	26 (5–55)	0,9
периферическая кровь	20	18 (4–40)	17	32 (8–60)	0,4
оРТПХ:					
0-я степень	30	53 (21–78)	23	41 (7–75)	0,5
1–3-я степень	14	0	18	27 (7–53)	0,05
4-я степень	7	0	3	0	-
хрРТПХ*:					
да	15	11 (1–39)	16	22 (4–48)	0,2
нет	20	39 (17–61)	8	54 (11–85)	0,8

Примечание. МАК — миелоаблативные режимы кондиционирования, РИК — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, оРТПХ/ хрРТПХ — острая/хроническая реакция «трансплантат против хозяина».

* — анализировались данные пациентов, проживших > 100 дней.

Обращает внимание динамика изменения выживаемости пациентов — более длительный период выхода на стабильный уровень после МАК в сравнении с РИК алло-ТГСК. Так, при назначении МАК основные события, потребовавшие исключения пациента из исследования, наблюдали в течение 70 мес после алло-ТГСК, при применении алло-ТГСК с РИК — в течение 31 мес.

Частота рецидивов в общих группах у пациентов с ОМЛ после МАК и РИК алло-ТГСК была сопоставима — 24 и 29% ($p = 0,7$), соответственно. Тем не менее в нашем исследовании установлено, что развитие оРТПХ I–III степени снижает частоту рецидивов после МАК по сравнению с РИК алло-ТГСК ($p = 0,05$), отмечено также отсутствие этого влияния при развитии хрРТПХ ($p = 0,2$), что не согласуется с данными авторов, указывающих на имеющийся противорецидивный эффект оРТПХ и хрРТПХ, и требует дальнейшего анализа [15].

На этом фоне сопоставимые МАК и РИК результаты при выполнении алло-ТГСК в рецидиве могут свидетельствовать о возможности лечения данных пациентов с упором на иммуноадаптивное воздействие, более выраженное при выполнении РИК алло-ТГСК.

Другие факторы, а именно тип донора — родственник (55 и 80%; $p = 0,8$) и неродственный (66 и 36%; $p = 0,1$), не оказали влияния на ОВ пациентов при выполнении МАК и РИК алло-ТГСК, соответственно, за исключением источника ГСК. Так, приме-

нение ПСКК существенно влияло на ОВ пациентов при сравнении МАК и РИК — 62 и 20% ($p = 0,05$), соответственно, что может быть связано с большей летальностью пациентов с оРТПХ IV степени при РИК ($n = 5$, все погибли) по сравнению с МАК ($n = 12$, живы 4). Гемопозитические стволовые клетки, полученные из КМ, не имели различия во влиянии на ОВ при МАК и РИК алло-ТГСК — 67 и 73% ($p = 0,9$), соответственно.

Таким образом, несмотря на то, что при анализе различных групп пациентов алло-ТГСК с РИК и МАК может иметь неодинаковую эффективность, в целом ОВ детей и подростков с ОМЛ имела сопоставимые значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз сопоставима с миелоаблативными режимами кондиционирования при проведении алло-ТГСК у детей и подростков с ОМЛ. При этом окончательный выбор режима кондиционирования должен быть обсужден с учетом состояния пациента, ремиссии заболевания, источника трансплантата и коморбидного статуса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Kaspers G.J., Gertjan J.L., Zwaan C.M. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high quality cure of all patients. *Haematologica*. 2007;92(11):1519–1532.
- Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemia: An update. *JCO*. 2011;29:551–565.
- Gibson B.E., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Webb D., Hills R.K., De Graaf S.S., Harrison C.J. Treatment strategy and long term results in pediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia*. 2005;19:2130–2138.
- Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D., Gibson B.E., Tamminga R.Y., Aleinikova O., Armendariz H., Dworzak M., Ha S.Y., Hasle H., Hovi L., Maschan A., Bertrand Y., Leverger G.G., Razzouk B.I., Rizzari C., Smisek P., Smith O., Stark B., Creutzig U. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study. *JCO*. 2013;31:599–607.
- Sander A., Zimmermann M., Dworzak M., Fleischhack G., von Neuhoff C., Reinhardt D., Kaspers G.J., Creutzig U. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2010;24:1422–1428.
- Pui C.H., Campana D., Cheng C., Sandlund J.T., Bowman W.P., Hudson M.M., Ribeiro R.C., Raimondi S.C., Jeha S., Howard S.C., Bhojwani D., Inaba H., Rubnitz J.E., Metzger M.L., Gruber T.A., Coustan-Smith E., Downing J.R., Leung W.H., Relling M.V., Evans W.E. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2014;28(12):2336–2343.
- Tallen G., Ratei R., Mann G., Kaspers G., Niggli F., Karachunsky A., Ebell W., Escherich G., Schrappe M., Klingebiel T., Fengler R., Henze G., von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time point and site of relapse stratification and intensified short course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *JCO*. 2010;28(14):2339–2347.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА. 2003. 443 с.
- Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Вавилов В.Н., Станчева Н.В., Морозова Е.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Осипова Н.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии. *Терапевтический архив*. 2013;84(7):18–25.
- Burke M.J., Wagner J.E., Cao Q., Ustun C., Verneris M.R. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in First Remission Abrogates Poor Outcomes Associated with High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *BBMT*. 2013;19:1021–1025.
- Семенова Е.В., Бондаренко С.Н., Вавилов В.Н., Станчева Н.В., Морозова Е.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Осипова Н.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Сипол А.А., Паина О.В., Слесарчук О.А., Бархатов И.М. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и

- подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2011;4:19–26.
12. Verneris M.R., Eapen M., Duerst R., Carpenter P.A., Burke M.J., Afanasyev B.V., Cowan M.J., He W., Krance R., Li C.K., Tan P.L., Wagner J.E., Davies S.M. Reduced intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *BBMT*. 2010;16(9):1237–1244.
 13. Abrahamsson J., Clausen N., Gustafsson G., Hovi L., Jonmundsson G., Zeller B., Forestier E., Heldrup J., Hasle H. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *BJH*. 2006;136:229–236.
 14. Pulsipher M.A., Boucher K.M., Wall D., Frangoul H., Duval M., Goyal R.K., Shaw P.J., Haight A.E., Grimley M., Grupp S.A., Kletzel M., Kadota R. Reduced intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC013. *Blood*. 2009;114:1429–1436.
 15. Bitan M., He W., Zhang M.J., Abdel-Azim H., Ayas M.F., Bielora B., Carpenter P.A., Cairo M.S., Diaz M.A., Horan J.T., Jodele S., Kitko C.L., Schultz K.R., Kletzel M., Kasow K.A., Lehmann L.E., Mehta P.A., Shah N., Pulsipher M.A., Prestidge T., Seber A., Shenoy S., Woolfrey A.E., Yu L.C., Davies S.M. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood*. 2014;123(10):1615–1620.
 16. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., Harbott J., Hasle H., Johnston D., Kinoshita A., Lehrnbecher T., Leverger G., Mejstrikova E., Meshinchi S., Pession A., Raimondi S.C., Sung L., Stary J., Zwaan C.M., Kaspers G.J., Reinhardt D. Diagnosis and management of acute leukemia in children and adolescents: recommendation from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187–3205.
 17. Slavin S., Nagler A., Naparstek E., Kapelushnik Y., Aker M., Cividalli G., Varadi G., Kirschbaum M., Ackerstein A., Samuel S., Amar A., Brautbar C., Ben-Tal O., Eldor A., Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756–763.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бондаренко Сергей Николаевич, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 994-35-70, **e-mail:** dr.sergeybondarenko@gmail.com

Разумова Светлана Викторовна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (951) 641-54-04

Станчева Наталья Васильевна, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 971-07-19

Семёнова Елена Владимировна, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 420-46-22

Слесарчук Ольга Александровна, заведующая отделением трансплантации костного мозга для подростков Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (911) 191-00-03

Алянский Александр Леонидович, заведующий лабораторией «Регистр доноров костного мозга» Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (911) 212-81-52

Федюкова Юлия Геннадьевна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 405-73-07

Паина Олеся Владимировна, заведующая приемным отделением Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 747-04-32

Боровкова Анастасия Святославовна, врач детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 982-22-08

Кожокарь Полина Валерьевна, врач-педиатр отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (903) 099-73-19

Смирнов Борис Иванович, доцент кафедры радиотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, **тел.:** +7 (921) 403-14-97

Зубаровская Людмила Степановна, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 973-14-31

Афанасьев Борис Владимирович, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, **тел.:** +7 (921) 999-46-39

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1467

А. Штернхайм^{1, 2}, Д. Левин^{1, 2}, М. Министерский^{1, 2}, А. Ниркин^{1, 2},
Дж. Бикелс^{1, 2}, С. Дадиа^{1, 2}, Е. Коллендер^{1, 2}, Е. Гортзак^{1, 2}, М.Ю. Рыков³,
Э.Р. Сенжапова³, А.З. Дзампаев³, В.Г. Поляков^{3, 4}

¹ Клинический центр педиатрии Дана-Дуэк, Тель-Авив, Израиль

² Медицинский центр им. Э. Сураски, Тель-Авив, Израиль

³ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Мультифокальная остеосаркома: описание клинического случая

В статье приводится редкий клинический случай мультифокальной синхронной остеосаркомы у пациента в возрасте 10 лет с поражением бедренных и правой плечевой костей, выявленный в одной из клиник Израиля в 2014 г. Пациенту было проведено комбинированное лечение, включавшее эндопротезирование пораженных участков. На момент написания статьи пациент жив без признаков проявления заболевания и может самостоятельно передвигаться без помощи костылей.

Ключевые слова: детская онкология, остеосаркома, мультифокальная остеосаркома, эндопротезирование.

(Для цитирования: Штернхайм А., Левин Д., Министерский М., Ниркин А., Бикелс Дж., Дадиа С., Коллендер Е., Гортзак Е., Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Поляков В.Г. Мультифокальная остеосаркома: описание клинического случая. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 404–408. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1467)

ВВЕДЕНИЕ

Остеосаркома — первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани; составляет 3% всех злокачественных опухолей у детей и подростков. Частота встречаемости — 4 случая на 1 млн детского населения в год, что составляет 35–50% всех злокачественных опухолей костей в детском возрасте [1, 2].

Около 60% случаев остеосарком регистрируется в возрасте от 10 до 20 лет, преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах. Гендерное соотношение (мальчики : девочки) составляет 1,3–1,6:1 [3].

В 50% случаев опухоль локализуется в проекции коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости). Третье место по частоте встречаемости занимает поражение проксимального

A. Sternheim^{1, 2}, D. Levin^{1, 2}, M. Ministersky^{1, 2}, A. Nirkin^{1, 2},
J. Bickels^{1, 2}, S. Dadia^{1, 2}, Y. Kollender^{1, 2}, Y. Gortzak^{1, 2}, M.Yu. Rykov³,
E.R. Senzhapova³, A.Z. Dzampaev³, V.G. Polyakov^{3, 4}

¹ Dana-Dwek Childrens' Hospital, Tel-Aviv, Israel

² Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv, Israel

³ Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

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

Multifocal Osteosarcoma: A Case Report

The article describes a unique clinical case of multifocal synchronous osteosarcoma patient 10 years old with the defeat of the right femur and humerus identified in a clinic in Israel in 2014. The patient was conducted a combined treatment including arthroplasty. At the time of this writing, the patient is alive without evidence of disease manifestations and can independently move without crutches.

Key words: pediatric oncology, osteosarcoma, multifocal osteosarcoma, arthroplasty.

(For citation: Sternheim A., Levin D., Ministersky M., Nirkin A., Bickels J., Dadia S., Kollender Y., Gortzak Y., Rykov M.Yu., Senzhapova E.R., Dzampaev A.Z., Polyakov V.G. Multifocal Osteosarcoma: A Case Report. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 404–408. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1467)

метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) встречается в 12–15% [2].

Наиболее частыми симптомами заболевания является болезненность в месте поражения, локальный отек тканей и нарушение функции в проекции пораженного сустава. Лихорадка и снижение веса выявляются редко при манифестации заболевания. При наличии метастатического поражения легочной ткани возможно появление клинической картины пневмонии, плеврита [2].

Мультифокальная остеосаркома — наиболее редкий вариант опухоли, который можно разделить на два типа: *синхронную* с одномоментным поражением двух и более костей и *метахронную*, характеризующуюся первоначальным поражением одной кости с последующим выявлением очагов в других костях [4].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В зарубежной литературе опубликовано несколько статей, посвященных описанию как отдельных клинических случаев, так и серии наблюдений пациентов с мультифокальной остеосаркомой.

A.V. Maheshwari и соавт. (Вашингтонский больничный центр, США) опубликовали клинический случай билатеральной синхронной периостальной остеосаркомы с поражением проксимальных отделов большеберцовых костей у 12-летней девочки с синдромом Ли-Фраумени. Пациентке была проведена полихимиотерапия по схеме MAPIE (European and American Osteosarcoma Study Group, EURAMOS 1) препаратами Метотрексат, Доксорубин, Цисплатин, Вепезид, Ифософomid. После неoadъювантной химиотерапии было выполнено удаление опухоли с обеих сторон и эндопротезирование. Достигнут лечебный патоморфоз 2-й степени. К моменту публикации прошло 5 лет после завершения лечения, прогрессирования заболевания не отмечено [5].

B. Kunze и соавт. (Тюбингенский университет, Германия) представили два клинических случая синхронной мультифокальной остеосаркомы. Первый случай был выявлен у 14-летней девочки с синхронной мультифокальной остеосаркомой с поражением проксимального и дистального отделов правой бедренной кости и проксимального отдела правой большеберцовой кости. Пациентке была проведена полихимиотерапия по схеме COSS (Доксорубин, Цисплатин, Метотрексат, Вепезид, Голксан) и хирургический этап лечения в объеме резекции пораженных участков костей с замещением дефектов эндопротезами. Через 1 год после завершения лечения был выявлен локальный рецидив и метастатическое поражение легких. Второй случай описан у 14-летнего мальчика с синхронной мультифокальной остеосаркомой с поражением проксимального отдела большеберцовой кости и дистального отдела бедренной кости с противоположной стороны. Пациенту была прове-

дена полихимиотерапия по протоколу EURAMOS 1, выполнено эндопротезирование. Через год после завершения лечения была отмечена диссеминация заболевания [6]. Оба пациента умерли от прогрессирования опухолевого процесса.

G. Vassi и соавт. (Институт ортопедии Риццоли, Болонья, Италия) опубликовали результаты лечения 42 пациентов с синхронной мультифокальной остеосаркомой за период с 1986 по 2002 г. Пациенты получали лечение по протоколам IOR/OS4 (n = 18) и IOR/OS5 (n = 24). Средний возраст пациентов составил 16 лет, из них 23 пациента были в возрасте до 15 лет. Высокая степень лечебного патоморфоза была достигнута у 35,7% пациентов. В исследованиях было показано, что наличие дополнительного очага костного поражения статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом заболевания (p = 0,001). Оперативное удаление дополнительных очагов опухолевого поражения костей статистически достоверно улучшает прогноз заболевания (p = 0,0001) [7].

P. Brandal и соавт. (Норвежская Больница Радия, Монтебелло, Осло, Норвегия) представили описание трех случаев синхронной мультифокальной остеосаркомы у детей за период с 1981 по 2006 г. 14-летний мальчик с поражением левой большеберцовой кости и левого бедра и 13-летняя девочка с поражением правой большеберцовой кости и черепа погибли, так как не получили комбинированного лечения. 17-летней девочке с поражением правой плечевой кости и черепа было проведено программное лечение по протоколу EURAMOS 1: на момент публикации пациентка жива без признаков прогрессирования заболевания в течение трех лет [8].

D. Corradi и соавт. (Клиника Мейо, Рочестер, штат Миннесота, США; Институт ортопедии Риццоли, Болонья, Италия) описали 22 случая синхронной мультифокальной остеосаркомы за период с 1975 по 2005 г. Средний возраст пациентов составил 16 лет. Восемью пациентам было проведено комбинированное лечение. Только один из восьми пациентов преодолел порог 5-летней выживаемости без прогрессирования заболевания [9]. Остальные умерли от прогрессирования опухолевого процесса.

В литературе описан всего один случай метахронной остеосаркомы с поражением трех костей у пациента 18 лет. Через 10 лет, в 1983 г. у него было выявлено поражение левого бедра и проведено комбинированное лечение, включавшее ротационную пластику. В 1993 г. у пациента обнаружено поражение Th₁₂-позвонка (выполнена его резекция), а еще через 12 лет в 2005 г. — поражение правой бедренной кости, что потребовало ее эндопротезирования [4]. При этом метастазирования в легкие не выявлено. На момент публикации статьи пациент был жив без признаков прогрессирования болезни.

Таким образом, с 1975 по 2012 г. было описано 80 случаев мультифокальной остеосаркомы у детей (средний возраст 16 лет) с поражением двух



Рис. 1. Рентгенограмма правого бедра через 5 мес после перелома правой бедренной кости

костей. Прогноз у пациентов этой группы неблагоприятный: 5-летняя общая выживаемость не превышает 15% [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Х., возраст 10 лет, поступил в клинику Дана-Дуэк¹ (Тель-Авив, Израиль) в январе 2014 г. спустя 5 мес после начала лечения диафизарного перелома правой бедренной кости, полученного во время игры в футбол. Отметим, что еще до травмы мальчик предъявлял жалобы на боли в правом и левом бедре, которые были отнесены к последствиям занятий спортом. При поступлении пациент также предъявлял жалобы на отек части правого бедра и боли в правом плече, появившиеся после перелома, то есть за 5 мес до госпитализации.

При рентгенографии и магнитно-резонансной томографии правой бедренной кости было заподозрено опухолевое поражение (рис. 1, 2). При



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография правого бедра через 5 мес после перелома правой бедренной кости

сцинтиграфии костей скелета — выявлены очаги в левом бедре и проксимальном отделе правой плечевой кости (рис. 3), что было подтверждено рентгенологически (рис. 4, 5). При компьютерной томографии грудной полости метастатического поражения легких не выявлено.

В феврале 2014 г. пациенту была выполнена открытая биопсия очагов, установлен диагноз мультифокальной синхронной остеосаркомы с поражением бедренных костей и правой плечевой кости.

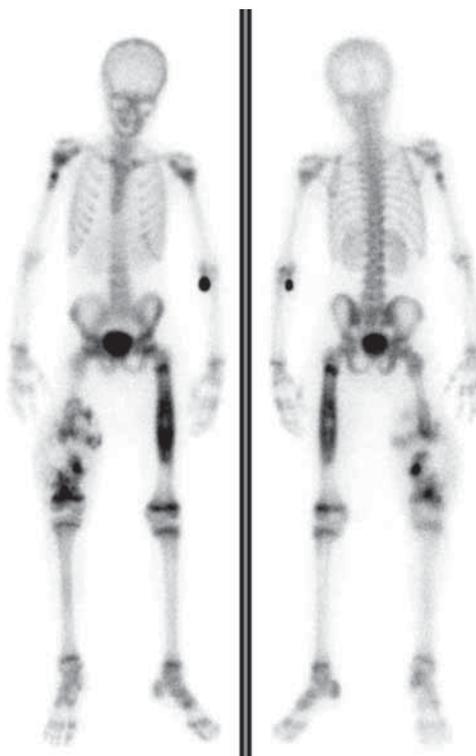


Рис. 3. Сцинтиграфия костей скелета. Видны очаги поражения в правой и левой бедренных костях, а также в правой плечевой кости

1 Медицинский центр им. Э. Сураски — один из крупнейших медицинских центров Израиля — был основан в 1951 г. и открыт 01.02.1961 г. До 1973 г. клиника носила название «Больница Ихилов» в честь заместителя мэра Тель-Авива Мордехая Ихилова, занимавшего пост председателя комиссии по строительству больницы. В 1973 г. Обществом друзей больницы им. М. Ихилова, муниципалитетом Тель-Авива и Правительством Израиля было подписано соглашение, в рамках которого больница получила имя Э. Сураски в честь мексиканского филантропа Элиаса Сураски. В настоящее время медицинский центр объединяет больницу общего профиля Ихилов, реабилитационное подразделение им. Ида Сураски, родильный дом Лис и детскую клинику Дана-Дуэк, основанную в 1992 г. и названную изначально в честь Рене и Субхи Дана, а в 2010 г. к названию было добавлено имя семьи Дуэк, внесших вклад в создание современного центра неотложной помощи.



Рис. 4. Рентгенограмма левого бедра, выполненная при обследовании пациента в клинике Дана-Дузк



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография правой плечевой кости

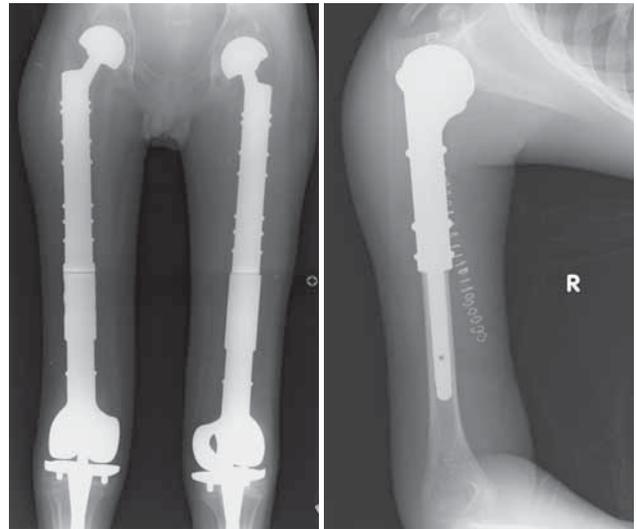


Рис. 6. Рентгенограмма правого и левого бедра, а также правого плеча после завершения комбинированного лечения
Примечание. Установлены тотальные эндопротезы бедренных костей и проксимальный эндопротез правой плечевой кости.

Пациент получил комбинированное лечение: химиотерапию в неoadъювантном и адъювантном режимах (Метотрексат, Доксорубицин, Цисплатин, Вепезид, Ифосфомид), а также хирургический этап, занявший 3 мес и состоявший из тотального эндопротезирования бедренных костей и резекции проксимального отдела правой плечевой кости с замещением дефекта эндопротезом (рис. 6). При гистологическом исследовании послеоперационного материала была установлена 4-я стадия лечебного патоморфоза. После хирургического этапа пациенту была проведена адъювантная химиотерапия с включением иммуномодулирующего препарата МЕРАСТ (Мифомуртид). Через 10 мес после завершения лечения мальчик смог передвигаться самостоятельно при помощи костылей.

На момент написания статьи пациент жив без признаков проявления основного заболевания в течение 23 месяцев от момента установления диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на неблагоприятный прогноз у пациентов с мультифокальной остеосаркомой, приведенный клинический пример иллюстрирует возможности органосохраняющего лечения даже в случае множественного поражения.

Благодарности

Редакция выражает искреннюю благодарность и признательность врачам детской клиники Дана-Дузк (Тель-Авив, Израиль) за разрешение и предоставленную возможность опубликовать описание уникального клинического случая на страницах нашего журнала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (Vol. 5). Ed. by Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. 2013 (4th ed). 427 p.
2. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Annals of Oncology*. 2010;21:320–325.
3. Сенжапова ЭР. Возможности применения таргетной терапии при лечении остеосаркомы у детей и подростков (литературный обзор). *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2014;2:34–44.
4. Perker-Fruhauf U.M., Friesenbichler J., Rabitsch K., Liegl-Atzwanger B., Bauernhofer T., Windhager R., Leithner A. Three Metachronous Osteosarcomas within 22 years without Pulmonary Metastases: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Orthopedics*. 2013. Article ID 197287.
5. Maheshwari AV, Jelinek JS, Seibel NL, Meloni-Ehrig AM, Kumar D, Henshaw RM. Bilateral synchronous tibial periosteal osteosarcoma with familia incidence. *Skeletal Radiol*. 2012;41:1005–1009.
6. Kunze B., Burkle S., Kluba T. Multifocal osteosarcoma in childhood. *Musculoskelet Surg*. 2009;93:27–31.
7. Bacci G, Fabbri N, Balladelli A. et al. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(8):1071–1075.
8. Brandal P, Bjerkehagen B, Bruland ØS, Skjeldal S, Bogsrud TV, Hall KS. Synchronous and metachronous skeletal osteosarcomas: the Norwegian Radium Hospital experience. *Acta Oncologica*. 2009;48(8):1165–1172.
9. Corradi D., Wenger D.E., Bertoni F., Bacchini P., Bosio S., Goldoni M. et al. Multicentric Osteosarcoma. Clinicopathologic and Radiographic Study of 56 Cases. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:799–807.
10. Currall VA, Dixon JH. Synchronous Multifocal Osteosarcoma: Case Report and Literature Review. *Sarcoma*. 2006; Article ID 53901. P. 1–3.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Штернхайм А., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Левин Д., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Министерский М., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Ниркин А., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Бикелс Дж., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Дадиа С., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Коллендер Е., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Гортзак Е., MD, Dana-Dwek Childrens' Hospital

Адрес: 6 Weizmann Street Tel Aviv 64239, Israel

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** wordex2006@rambler.ru

Сенжапова Эльмира Рифатовна, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **e-mail:** senzhapova@gmail.com

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

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

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

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

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1468

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

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

Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях

В статье изложен клинический случай примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости у 8-летнего ребенка. Представлены данные лабораторных исследований и интенсивной терапии.

Ключевые слова: дети, сепсис, пресепсин, прокальцитонин, интенсивная терапия.

(Для цитирования: Головня Е.Г., Салтанов А.И., Сотников А.В., Байкова В.Н. Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 409–413. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1468)

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных злокачественными новообразованиями относится к разряду сложных проблем. Системное воздействие злокачественной опухоли на организм и проведение комбинированных и комплексных методов специального лечения сопряжены с развитием осложнений, нередко определяющих неблагоприятный прогноз заболевания. Некоторые из них — острая эндотоксемия, сепсис, септический шок — представляют собой типовой патологический процесс как структурно-функциональный ответ организма на токсическую агрессию эндогенной и экзогенной природы. Каждый год в мире регистрируется до 18 млн случаев осложнений, связанных с заражением крови. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок являются основной причиной гибели пациентов — до 30–50% больных [1].

В современной практике для диагностики острого инфекционного процесса используется ряд специфических тестов. При этом бактериологический посев крови зачастую дает отрицательные результаты, к тому же его выполнение занимает длительное время [2]. Наиболее широко

используемым маркером инфекционного поражения в настоящее время является прокальцитонин. Концентрация прокальцитонина может также повышаться при массивной гибели клеток (тяжелая травма, хирургическое вмешательство, массивные ожоги) [3, 4]. В такие периоды надежно подтвердить или исключить сепсис с помощью прокальцитонина невозможно. На ранних стадиях развития системной инфекции прокальцитонин повышается незначительно, а при развитии сепсиса изменения показателя происходят со значительной задержкой [5]. В 2004 г. был открыт новый биомаркер пресепсин (ПСП) — растворимый субтип молекулы CD14 (sCD14-ST), и его ценность уже продемонстрирована в диагностике сепсиса [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, возраст 8 лет.

Клинический диагноз: Второй рецидив примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости. Состояние после лучевой терапии, высокодозной химиотерапии с повторной гаплогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Стабилизация. Осложнения: острая реак-

409

E.G. Golovnya, A.I. Saltanov, A.V. Sotnikov, V.N. Baikova

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

Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions

In current article we described a case report of primitive neuroectodermal tumor of left temporal bone in a child of 8 years. Laboratory and intensive care data is presented below.

Key words: children, sepsis, presepsin, procalcitonin, intensive care.

(For citation: Golovnya E.G., Saltanov A.I., Sotnikov A.V., Baikova V.N. Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 409–413. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1468)

ция «трансплантат против хозяина», полиорганная недостаточность, грибковый сепсис.

В период с 10.06.2015 по 14.06.2015 отмечено ухудшение состояния в виде повышения печеночных ферментов (АЛТ с 71 до 717 Ед/л, АСТ с 54 до 560 Ед/л, ЛДГ с 595 до 840 Ед/л), билирубина (с 16,9 до 77 мкмоль/л), а также подъема температуры тела до 38,1°C. В клиническом анализе крови: лейкоциты на верхней границе нормы, тромбоцитопения (с 58 до 38×10^9 /л).

Все данные указывали на инфекционный процесс. Назначен меропенем — 500 мг: внутривенно струйно по 180 мг/кг в сут.

15.06.2015 у пациента начались тонико-кλονические судороги. Назначена противосудорожная терапия диазепамом, противоотечная терапия. Уровень сознания — кома II степени. Кожные покровы мраморного цвета, цианотичные. Дыхательная недостаточность выражалась кислородозависимостью: быстрое снижение сатурации до 70% без инсуффляции кислородом.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, судороги продолжались, дыхание — с отрицательной динамикой (влажные хрипы), в связи с чем ребенок переведен в отделение анестезиологии и реаниматологии для искусственной вентиляции легких в режиме Volume Control 200 мл. Частота дыхания 22/мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 60–80% на фоне миорелаксации, седативной, противосудорожной, инфузионной, антибактериальной и противогрибковой терапии. В клиническом анализе крови — нарастание тромбоцитопении (до 26×10^9 /л). Назначено переливание тромбоконцентрата.

На 16.06.2015 состояние оценивалось как тяжелое: сохранялись судорожный синдром, дыхательная недостаточность, мраморность кожных покровов. Отмечено прогрессирование острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ): назначена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 3 мг/кг в сут), для повышения сердечного выброса — допамин (по 2,5 мкг/кг в мин). Выполнена медикаментозная седация пропофолом (5 мл/ч) с целью синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких. В биохимическом анализе крови — прогрессивное повышение печеночных аминотрансфераз, билирубина, маркеров синдрома системной воспалительной реакции (ССВР): ПСП с 1994 до 2169 пг/мл (в норме менее 333 пг/мл, по данным Shozushima и соавт. [6]), С-реактивный белок (СРБ) с 10,5 до 25,3 мг/л (в норме менее 10 мг/л), прокальцитонин (ПКТ) > 2 нг/мл (в норме < 0,5 нг/мл). Отмечалось нарастание дыхательной недостаточности в виде повышения концентрации лактата с 1,69 до 3,13 ммоль/л (в норме 0,7–2,1 ммоль/л).

17.06.2015 появилась брадикардия до 59–64 уд./мин, что потребовало введения атропина (0,1%) с положительным эффектом: частота сердечных сокращений достигла 82–94 уд./мин.

На 18.06.2015 состояние оценивалось как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью (ПОН): энцефалопатия (состояние после перенесенного судорожного эпилептического статуса), дыхательная недостаточность, коагулопатия (тромбоцитопения, зависимая от переливания тромбоконцентрата), печеночная недостаточность (гиперферментемия, гипербилирубинемия); прогрессирование ССВР (лейкоциты $12,9 \times 10^9$ /л; СРБ 9,7 мг/л; ПКТ 11,06 нг/мл; ПСП 2277 пг/мл). ПОН не купировалась пульс-терапией метилпреднизолоном. Усилились проявления ОРТПХ (кожа — 3-я степень, печень — 3-я степень, кишечник — 2-я степень) на фоне инфекционного синдрома.

19.06.2015 назначен инфликсимаб по 100 мг / 250 мл физиологического раствора внутривенно в течение 4 ч капельно с целью контроля ССВР, острого повышения проницаемости капилляров и ОРТПХ.

В период с 20.06.2015 по 29.06.2015 состояние пациента прогрессивно ухудшалось; по данным ультразвукового исследования отмечено грибковое поражение селезенки (множественные очаги). 29–30.06.2015 по данным бактериологического посева в крови обнаружен *Staphylococcus haemolyticus* MRS, а посев отделяемого эндотрахеальной трубки выявил наличие плесневых грибов, которые не удалось идентифицировать. Течение септического процесса — с отрицательной динамикой по лабораторным данным: нарастание уровня пресепсина (29.06 — 1729 пг/мл, 01.07 — 4418 пг/мл, 09.07 — 12924 пг/мл). При этом концентрация прокальцитонина за этот период — без выраженной динамики.

02.07.2015 состояние пациента оценивалось как терминальное, что было обусловлено сепсисом грибковой этиологии, терминальной стадией печеночной недостаточности, почечной недостаточностью, белковыми, метаболическими и электролитными нарушениями.

09.07.2015 (на 25-е сут) отмечено кишечное кровотечение; проводились гемостатические мероприятия.

10.07.2015 в 02 ч 10 мин — нарастание брадикардии, переходящей в асистолию; реанимационные мероприятия в полном объеме — без эффекта; в 02 ч 55 мин констатирована смерть.

Пресепсин определяли на иммунохемилюминисцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония), используя стандартный набор реагентов. Определение прокальцитонина проводилось с помощью полуколичественного иммунохроматографического метода на тест-системе Brahms PCT-Q (Thermo Scientific, Германия) согласно прилагаемой инструкции. Концентрацию СРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 250 (Ortho Clinical Diagnostic, США). Концентрацию метаболитов оксида азота определяли по методике П.П. Голикова и Н.Ю. Николаевой (НИИ скорой

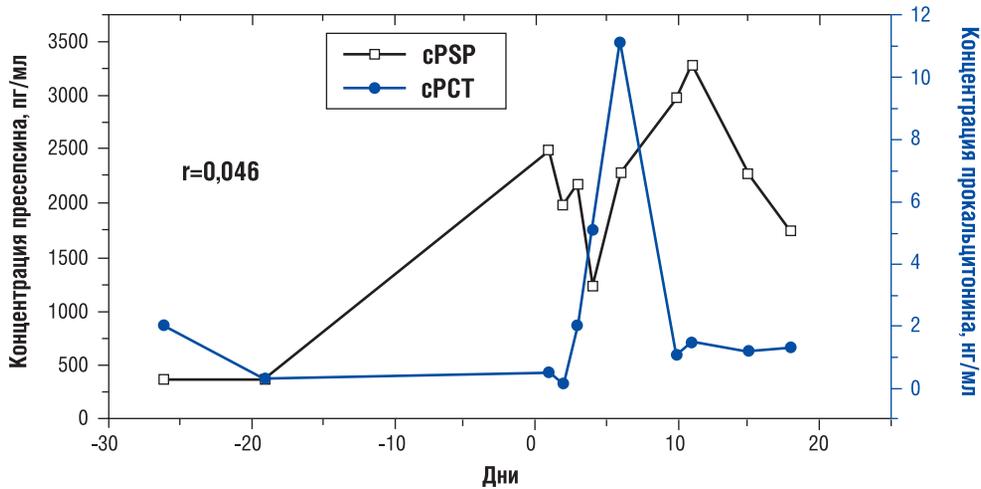


Рис. 1. Сравнение динамики прокальцитонина и пресепсина

Таблица. Корреляционные зависимости между лабораторными показателями

Показатель	Коэффициент корреляции
С-реактивный белок / Пресепсин	0,6
NO _x / Пресепсин	0,11
С-реактивный белок / NO _x	-0,6
Пресепсин / Прокальцитонин	0,046
Гомоцистеин / С-реактивный белок	-0,6
Гомоцистеин / Пресепсин	-0,31

помощи им. Н.В. Склифосовского). В основе определения лежит реакция восстановления нитратов в нитриты гранулами кадмия в присутствии цинка и измерение суммарного содержания метаболитов оксида азота при длине волны 550 нм по азокрасителю, образуемому в реакции с реактивом Грисса. Определение гомоцистеина проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 5.1 FS (Ortho-Clinical Diagnostics, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе лабораторных показателей произведено наблюдение динамики пресепсина, прокальцитонина, СРБ, метаболитов оксида азота (NO_x), гомоцистеина. Рассчитаны коэффициенты корреляции между этими показателями (табл.).

Положительная корреляционная зависимость выявлена только между показателями СРБ и пресепсина. Прокальцитонин, в отличие от пресепсина, в данном случае не отражал тяжесть и динамику течения инфекционного процесса грибковой этиологии. Отмечено снижение концентрации прокальцитонина, при этом уровень пресепсина оставался значительно выше нормы и впоследствии повышался (рис. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе сепсиса важную роль играет бактериальный липополисахарид. Он инициирует каскад цепных реакций, формирующих ССВР, а липополисахаридсвязывающий белок и растворимые формы CD14 выполняют для липополиса-

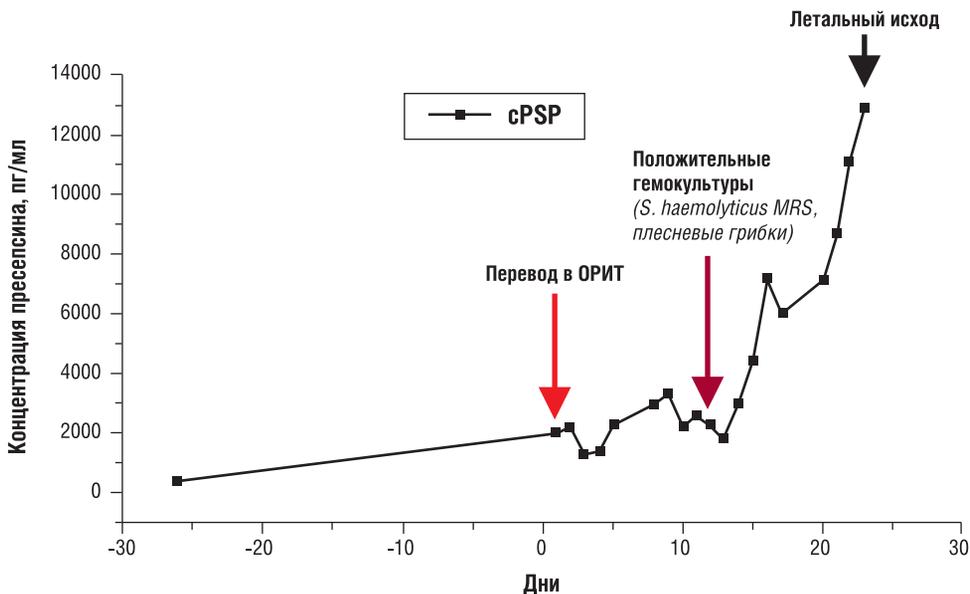


Рис. 2. Динамика уровня пресепсина на протяжении всего времени наблюдения за пациентом

хариды функции транспортной системы, поэтому есть основания рассматривать эти молекулы как потенциальные маркеры развития септических осложнений. Таким образом, использование пресепсина в качестве маркера сепсиса логически обосновано [7].

Данные нескольких исследований говорят о том, что следует использовать другие диагностические уровни пресепсина у пациентов с ожоговыми травмами, почечной недостаточностью и новорожденных. Положительная корреляция между концентрацией пресепсина и креатинина и отрицательная корреляция между концентрацией пресепсина и рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации очень похожи в группах с сепсисом и без него. Это открытие в дополнение к аномально высоким концентрациям пресепсина среди пациентов с терминальной стадией при острой почечной недостаточности говорит о том, что почки являются основным органом, способствующим очищению крови от пресепсина. Учитывая, что у пациентов отделений интенсивной терапии весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо принимать в расчет количественные показатели этих нарушений [8].

Комплексная диагностика (исследование нескольких маркеров ССВР) пациентов с тяжелыми ожогами позволяет оценить адаптивность воспалительного ответа тяжести повреждения и прогнозировать угрозу генерализации инфекции. При этом СРБ и ПСП в большей степени проявляют себя как показатели уровня воспаления, тогда как уровень ПКТ указывает на угнетение адаптивного воспаления, сопровождаемого развитием ПОН и тяжелого сепсиса [9].

В исследовании уровней пресепсина у новорожденных различия между группами без/с сепсисом оказались недостоверными (коэффициент Краскела–Уоллиса: $H = 2,357$; $p = 0,1247$). Таким

образом, пресепсин не обладает достаточной специфичностью для дифференциации сепсиса у данной группы пациентов [10].

В Гематологическом научном центре (Москва) наблюдались взрослые онкогематологические пациенты ($n = 27$) с лейкопенией (лейкоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Из них 15 пациентов были с септическим шоком, 12 — без инфекционных осложнений. У пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, интерлейкина 6 и СРБ были повышены. Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В первый день развития септического шока уровни ПСП (пг/мл) у выживших и невыживших пациентов не различались. Однако на 2, 3 и 7-й дни у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у невыживших (пг/мл, медиана): на 2-й день — 2208 против 4790, на 3-й — 2085 против 4920, на 7-й — 993 против 7972. При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями интерлейкина 6, СРБ и с показателями по шкалам оценки органной недостаточности SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе данного случая (сепсис грибковой этиологии), показывают, что только уровень пресепсина в качестве маркера сепсиса своевременно отражал динамику течения инфекционного процесса и являлся наиболее ранним показателем начала септических осложнений по сравнению с прокальцитонином и бактериологическими посевами (1, 5, 13–14-е сут, соответственно).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010; 36:222–31.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117–23.
3. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003.
4. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, Dick W, Eriksson U, Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010, 92:138–148.
5. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31–32):451–60.
6. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of pre-sepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17:764–769.

7. Головня ЕГ, Сотников АВ, Байкова ВН, Салтанов АИ. Возможности использования нового биомаркера сепсиса — пресепсина. *Вестник интенсивной терапии*. 2015;2:23–28.
8. Yoshihiko Nakamura, Hiroyasu Ishikura, Takeshi Nishida, Yasumasa Kawano, Rie Yuge, Reiko Ichiki, Akira Murai. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiology*. 2014;14:88.
9. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А., Бобровников А.Э., Медова О.В., Коряков И.А., Баранова А.А., Самадунова Л.Л., Кучейник А.Ш. Пресепсин — от науки к практике: клиническая значимость маркеров сепсиса при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва). Тезисы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 25–27 марта 2014.
10. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М., Запевалова Т.А. Уровень пресепсина крови у новорожденных детей (ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород). Тезисы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 25–27 марта 2014.
11. Makarova P, Galstyan G, Krechetova A, Gemdjian E, Garandja T, Tichomirov D, Parovichnikova E. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts). National Scientific Center for Hematology. Moscow, Russia, 18 сентября 2014.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Головня Евгений Геннадьевич, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** golovnya_e@mail.ru

Байкова Валентина Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая экспресс-лабораторией НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vn_baykova@mail.ru

Салтанов Александр Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vestvit@mail.ru

Сотников Анатолий Вячеславович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** abcv@mail.ru

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1469

**А.А. Яровой¹, Е.С. Булгакова¹, П.Л. Володин¹, О.С. Кривовяз¹,
О.В. Голубева¹, Т.Л. Ушакова²**¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация² НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Кавернозная гемангиома сетчатки у ребенка в возрасте 1 года: клинический случай

В статье описан редкий случай кавернозной гемангиомы сетчатки глаза у ребенка в возрасте до 1 года. Представленный пример иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики внутриглазного новообразования и определения тактики ведения маленького пациента, при этом подчеркнута важность аккуратной оценки патологического процесса в динамике.

Ключевые слова: дети, кавернозная гемангиома сетчатки, ретинобластома.

(Для цитирования: Яровой А.А., Булгакова Е.С., Володин П.Л., Кривовяз О.С., Голубева О.В., Ушакова Т.Л. Кавернозная гемангиома сетчатки у ребенка в возрасте 1 года: клинический случай. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 414–419. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1469)

414

ВВЕДЕНИЕ

Кавернозная гемангиома сетчатки относится к редким сосудистым гамартомам. Заболевание является настолько редким, что в литературе нам не удалось найти данных о частоте его встречаемости. В работах, посвященных этой проблеме, описаны лишь единичные случаи [1–8]. Наряду с этим заболеванием к сосудистым внутриглазным новообразованиям относят следующие процессы как врожденного, так и приобретенного генеза: капиллярную гемангиому сетчатки (часто как проявление синдрома Гиппель–Линдау), ретинальную вазопрлиферативную опухоль, рацемозную

гемангиому сетчатки (часто как проявление синдрома Уайберна–Мейсона), ограниченную и диффузную гемангиому хориоидеи (часто в сочетании с синдромом Стюджа–Вебера) [1, 2]. Кавернозная гемангиома сетчатки в некоторых случаях сочетается с внутрочерепными кавернозными гемангиомами, гемангиомами кожи и глазным меланозом [1, 2]. Возраст, при котором встречается эта патология, варьирует, по данным литературы, от 1 до 55 лет (в среднем 23 года). Чаще всего болеют дети и подростки [1, 2]. Заболевание имеет преимущественно односторонний характер и может протекать как бессимптомно [1, 8], так

**A.A. Yarovoi¹, E.S. Bulgakova¹, P.L. Volodin¹, O.S. Krivoviyaz¹,
O.V. Golubeva¹, T.L. Ushakova²**¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation² SRI of pediatric oncology and hematology of N.N. Blokhin Cancer Research Center,
Moscow, Russian Federation

Cavernous Hemangioma of The Retina in a Child Aged 1 Year: A Case Report

The article describes a rare case of cavernous hemangioma of the retina in a child under 1 year. The example illustrates the complexity of the differential diagnosis of intraocular tumors in the child and determination of the tactics. The described case emphasizes the importance of careful evaluation of pathological process over time.

Key words: children, cavernous hemangioma of the retina, retinoblastoma.

(For citation: Yarovoi A.A., Bulgakova E.S., Volodin P.L., Krivoviyaz O.S., Golubeva O.V., Ushakova T.L. Cavernous Hemangioma of The Retina in a Child Aged 1 Year: A Case Report. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 414–419. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1469)

и сопровождаться снижением зрения [1, 4–7]. Причиной этого, как правило, являются обусловленные гемангиомой наличие кровоизлияний в полость стекловидного тела или фиброзный процесс (формирование эпиретинальных мембран). В отличие от капиллярной гемангиомы сетчатки характерной особенностью кавернозной гемангиомы сетчатки является отсутствие крупных приводящих сосудов и субретинальной экссудации с развитием отслойки сетчатки. В целом каждый из упомянутых выше процессов имеет достаточно четкие офтальмоскопические критерии [1, 2]. Однако именно наличие витреальных кровоизлияний и фиброзных изменений в полости глаза в ряде случаев является препятствием для осмотра глазного дна офтальмологом и не позволяет визуализировать внутриглазной очаг. Отсутствие возможности оценить характеристики очага визуально — одна из причин трудностей дифференциальной диагностики этого заболевания.

Редкая встречаемость данного процесса у детей младшего возраста сопряжена с риском диагностических ошибок, особенно в контексте ретинобластомы, поскольку именно эта злокачественная опухоль является самым распространенным опухолевым процессом органа зрения у детей до 1 года. В связи с этим мы сочли целесообразным описать клинический случай кавернозной гемангиомы сетчатки глаза у ребенка, проявившейся в возрасте до 1 года.

Цель: анализ клинического случая кавернозной гемангиомы сетчатки у ребенка в возрасте до 1 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический случай

Пациентка С., родилась от первой, нормально протекающей беременности. Родители здоровы. При рождении — липодермоид левой орбиты и левого глаза. В возрасте 10–11 мес родители заметили, что у ребенка периодически отклоняется правый глаз. Обратились в государственное учреждение г. Москвы, где был установлен диагноз воспалительного процесса правого глаза неясной этиологии, по поводу чего ребенок получил курс консервативного лечения в этом же учреждении (в возрасте 11 мес) без эффекта. В возрасте 1 года 1 мес девочка осмотрена повторно в том же учреждении. Учитывая отсутствие положительной динамики, с диагностической целью рекомендована тонкоигольная аспирационная биопсия интраокулярного патологического очага правого глаза, от которой родители воздержались и обратились в другое учреждение с теми же жалобами. Учитывая наличие в правом глазу проминирующего очага неясной этиологии и отсутствие возможности осмотра глазного дна вследствие помутнения оптических сред, возникло подозрение на наличие у ребенка ретинобластомы. Рекомендована энуклеация правого глаза с последующим гисто-



Рис. 1. УЗИ правого глаза при первичном обращении

Примечание. Тотальное помутнение стекловидного тела в виде густой взвеси мелких включений, многочисленных плотных пленчатых структур, мембран, спаянных между собой, с фиксацией у диска зрительного нерва и в нижних сегментах. Оболочки прилежат, сосудистая оболочка утолщена равномерно на всем протяжении, на периферии прилежит рыхло, неплотно. В нижнем сегменте проминирующий очаг высотой до 2,4 мм, протяженностью до 8,2 мм.

логическим исследованием и определением тактики ведения. От лечения родители отказались. Спустя 4 мес (возраст ребенка 1 год 5 мес) родители обратились за консультацией в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. После обследования получены следующие данные:

- визометрия: предметное зрение правого глаза отсутствует (левого глаза — сохранено);
- данные ультразвукового исследования (УЗИ) правого глаза: длина глаза 18,8 мм, тотальное помутнение стекловидного тела и наличие в нижнем сегменте проминирующего очага высотой до 2,4 мм, протяженностью до 8,2 мм (рис. 1);
- обследование ребенка под наркозом с использованием ретинальной педиатрической камеры RetCam 3 выявило отсутствие рефлекса с глазного дна правого глаза. Детали глазного дна справа не были доступны визуализации, опухолевых очагов также не просматривалось (рис. 2). Слева патологии на глазном дне не выявлено.

Учитывая описанную картину, диагноз ретинобластомы представлялся сомнительным, был предположен фиброзно-геморрагический процесс правого глаза неясной этиологии; рекомендована лизирующая терапия и контрольный осмотр через 2 мес.

Спустя 1 мес (возраст ребенка 1,5 года) родители обратились повторно в другое учреждение, где выявлена отрицательная динамика в виде увеличения помутнений стекловидного тела за счет включений, в том числе кальцинатной плотности, а также наличия неоднозначных очагов, распространяющихся на периферические отделы глазного дна. С подозрением на ретинобластому повторно были рекомендованы энуклеация пра-

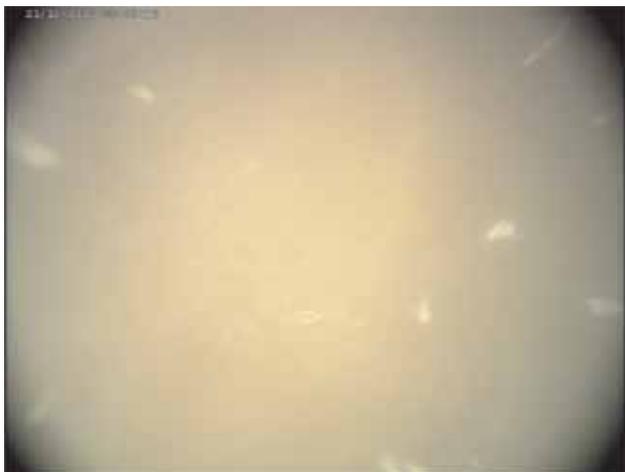


Рис. 2. Состояние оптических сред глаза при первом обращении

Примечание. Детали глазного дна не видны, в стекловидном теле — тотальное помутнение, фиброзные элементы, единичные твердые экссудаты.



Рис. 3. УЗИ правого глаза спустя 12 мес от начала наблюдения

Примечание. Плотность включений уменьшилась, сохраняются многочисленные глыбки, волокна; имеется задняя отслойка стекловидного тела, фиксированная книзу от диска зрительного нерва. В нижнем сегменте просматривается очаг с бугристой поверхностью, неоднородной структуры, высокой акустической плотности, прежних размеров.



Рис. 4. Кавернозная гемангиома сетчатки до лечения
Примечание. Многочисленные сосудистые каверны разных размеров, между ними — элементы фибрирования. Фиброзный тяж тянется от опухоли к диску зрительного нерва. На сетчатке — множественные кровоизлияния.

вого глаза и полное обследование для исключения метастазов. От обследования и лечения родители отказались.

Повторно в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России родители обратились, когда ребенку исполнился 1 год 9 мес. По данным УЗИ правого глаза не выявлено увеличения размеров очага в нижнем сегменте, изменения в стекловидном теле так же без динамики. Под наркозом с использованием ретинальной педиатрической камеры RetCam 3 проведен осмотр ребенка, в ходе которого какой-либо динамики не выявлено. Диагноз тот же: «Фиброзно-геморрагический процесс неясной этиологии». Рекомендован контроль через 3 мес.

При осмотре через 3 мес (в возрасте 2 лет) клиническая картина оставалась прежней. Рекомендован динамический контроль.

Родители привели ребенка на обследование в возрасте 2 лет 5 мес. С их слов, ребенок стал лучше видеть правым глазом, а отклоняться глаз стал реже. Визометрия правого глаза — движение руки у лица. По данным УЗИ правого глаза — выраженная положительная динамика в виде уменьшения помутнений стекловидного тела (рис. 3).

Обследование ребенка под наркозом с использованием ретинальной педиатрической камеры RetCam 3 выявило удовлетворительную прозрачность стекловидного тела правого глаза (с минимальными признаками фиброзных включений), хорошую визуализацию глазного дна с наличием в нижней полусфере глаза обширного гемангиоматозного очага с интра- и субретинальными геморрагиями, умеренно выраженным ретинальным фиброзом на поверхности и витреоретинальной швартой, фиксированной к диску зрительного нерва (рис. 4). Состояние макулярной зоны и диска зрительного нерва — без органической патологии.

Проведена флюоресцентная ангиография, в ходе которой в ранней фазе (рис. 5 А) соответственно очагу выявлялась обширная афлюоресцентная зона, обусловленная экранированием фоновой хориоидальной флюоресценции кровоизлияниями, а в позднюю фазу (рис. 5 Б) — выраженная патологическая гиперфлюоресценция за счет накопления красителя в отдельных гемангиоматозных узлах и контрастирования патологически измененных резко эктазированных сосудов гемангиомы.

Установлен диагноз кавернозной гемангиомы сетчатки правого глаза, принято решение о проведении брахитерапии.

В возрасте 2,5 лет ребенку выполнена операция на базе ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России. Проведена брахитерапия Ru-106+Rh-106 аппликатором с поглощенной дозой облучения на вершину опухоли 91 Гр, на склеру — 125 Гр.

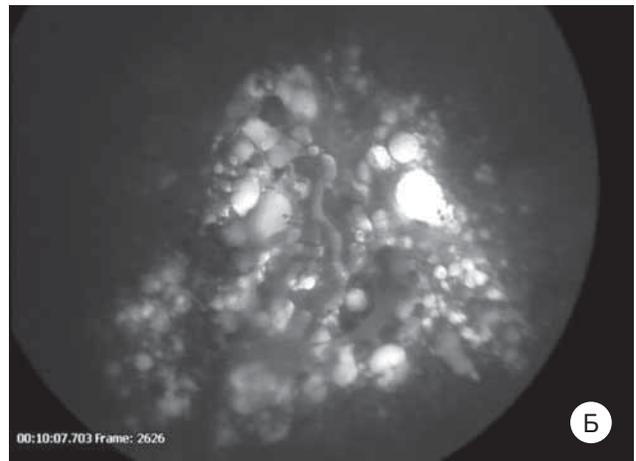
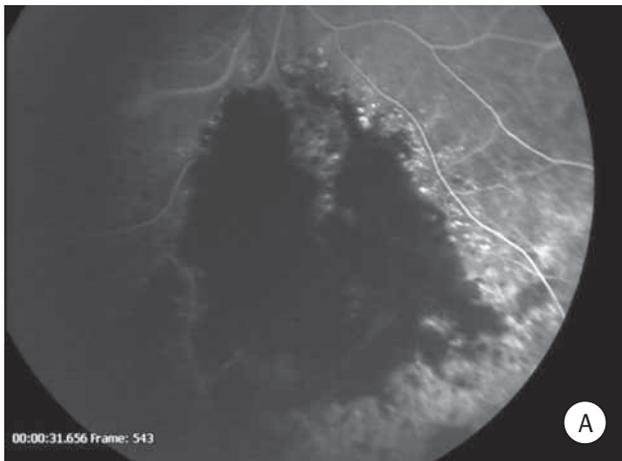


Рис. 5. Флюоресцентная ангиография глазного дна до лечения

Примечание. А — ранняя фаза: гипофлюоресценция в области образования за счет экранирующего эффекта скопления эритроцитов; Б — поздняя фаза: сосудистые каверны опухоли заполнены, патологическая гиперфлюоресценция.



Рис. 6. УЗИ правого глаза спустя 12 мес после брахитерапии

Примечание. В нижнем сегменте правого глаза сохраняются проминирующий очаг высотой до 2 мм с бугристым контуром, помутнения стекловидного тела, задняя отслойка стекловидного тела с фиксацией в зоне очага и диска зрительного нерва.



Рис. 7. Состояние через 1 год после брахитерапии кавернозной гемангиомы сетчатки

Примечание. В зоне опухоли единичные запустевшие сосуды, явления фиброза на поверхности сетчатки и сосудистой оболочки.



Рис. 8. Флюоресцентная ангиография глазного дна спустя 1 год после брахитерапии кавернозной гемангиомы сетчатки (поздняя фаза)

Примечание. Полное отсутствие сосудистых каверн опухолевой природы, единичные микроаневризмы сосудов, фиброзные изменения на поверхности очага, виден соединительнотканый тяж от диска зрительного нерва к поверхности рубцового очага.

Ребенок находился под динамическим наблюдением в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России с периодичностью 3 мес.

Данные обследования ребенка спустя 1 год после операции (в возрасте 3,5 лет):

- визометрия правого глаза — движение руки у лица;
- по данным УЗИ, в нижнем сегменте правого глаза сохраняются проминирующий очаг высотой до 2 мм с бугристым контуром, помутнения стекловидного тела (рис. 6);
- при осмотре глазного дна — умеренное помутнение стекловидного тела (без отрицательной динамики), в нижнем сегменте на месте опухоли — остаточный рубцовый очаг в виде почти полностью запустевших петель новообразованных сосудов с элементами фиброизирования между ними (рис. 7);
- на флюоресцентных ангиограммах глазного дна правого глаза выявлено почти полное запу-

ствование новообразованных сосудов (рис. 8), что свидетельствует о клинической регрессии гемангиоматозного очага;

- по данным оптической когерентной томографии, состояние макулярной зоны и диска зрительного нерва — без органической патологии. Спустя 1,5 года после брахитерапии (возраст ребенка 4 года) клиническая картина не изменилась, высота рубца составляет 1,8 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Низкие зрительные функции после успешного лечения гемангиомы при отсутствии структурного поражения макулы и зоны диска зрительного нерва мы объясняем развитием амблиопии обскурационного генеза вследствие длительного наличия интенсивного помутнения стекловидного тела на пораженном глазу ребенка (фактически до 2 лет).

Остаточная проминенция очага 1,8 мм обусловлена наличием рубцовой ткани в зоне облучения, что подтверждается данными офтальмоскопии.

Клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики заболевания в случае наличия в глазу проминирующей ткани и непрозрачности оптических сред глаза, поскольку в таком раннем возрасте чаще всего из внутриглазных новообразований встречается ретинобластома, требующая незамедлительного лечения. Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии в тот период, когда оптические среды глаза были непрозрачны, на наш взгляд, имело высокую вероятность получения неинформативного ответа ввиду малой проминенции очага и отсутствия возможности визуального контроля в ходе манипуляции. Сложность заключалась и в том, что факт наличия или отсутствия отрицательной динамики также не был однозначным, и мнения специалистов по данному вопросу расходились. Факт отрицательной динамики имел в этом случае принципиальное значение в понимании

сути процесса — доброкачественного или злокачественного (ретинобластома). Высокий риск неблагоприятного исхода динамического наблюдения при ретинобластоме диктовал необходимость активной тактики — энуклеации с последующим гистологическим исследованием. Однако особенности клинической картины и наблюдение за ребенком позволили склониться в сторону стабильности процесса и придерживаться тактики, которая в данном случае оказалась верна. Этому способствовала и позиция родителей, категорически отказавшихся от энуклеации глаза у ребенка. Выявленное в возрасте 1 года тотальное помутнение стекловидного тела было следствием частичного гемофтальма, который сопровождал гемангиому. Спустя 13–15 мес имела место почти полная резорбция кровоизлияний в стекловидное тело на фоне лизирующей терапии, что позволило визуализировать детали глазного дна, правильно интерпретировать клинические данные, установить корректный диагноз, провести адекватное лечение с положительным результатом и избежать удаления глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кавернозная гемангиома сетчатки — редкая доброкачественная внутриглазная сосудистая гамартома, требующая в ряде случаев дифференциальной диагностики с ретинобластомой, в особенности у детей раннего возраста (до 2–3 лет жизни). Приведенный в данной статье клинический пример демонстрирует сложность дифференциальной диагностики внутриглазных образований у детей при непрозрачности оптических сред и необходимость тщательной интерпретации всех полученных данных при принятии столь ответственных решений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Turell ME, Singh AD. Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010 Jul;17(3):191–200.
2. Shanmugam P, Mahesh, Rajesh Ramanjulu. Vascular tumors of the choroid and retina. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Feb; 63(2):133–140.
3. Moffat KP, Lee MS, Ghosh M. Retinal cavernous hemangioma. *Can J Ophthalmol.* 1988 Apr; 23(3): 133-5.
4. Yamaguchi K, Yamaguchi K, Tamai M. Cavernous hemangioma of the retina in a pediatric patient. *Ophthalmologica.* 1988;197(3):127–129.
5. Naftchi S, la Cour M. A case of central visual loss in a child due to macular cavernous haemangioma of the retina. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Oct; 80(5):550–552.
6. Shields JA, Eagle R CJr., Ewing MQ., Lally SE., Shields CL. Retinal cavernous hemangioma: fifty-two years of clinical follow-up with clinicopathologic correlation. *Retina.* 2014 Jun; 34(6):1253–7.
7. Kushner MS, Jampol LM, Haller JA. Cavernous hemangioma of the optic nerve. *Retina.* 1994; 14(4):359-61.
8. Bruè C, Vance SK, Yannuzzi LA, Freund KB. Cavernous hemangioma associated with retinal macrovessels. *Cases Brief Rep.* 2011 Fall; 5(4):323-5.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Яровой Андрей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом офтальмоонкологии, радиологии и окулопластической хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А, **тел.:** +7 (499) 488-89-43,

e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Булгакова Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, зав. отделением офтальмоонкологии и радиологии, врач-офтальмолог, врач-радиолог кабинета лучевой терапии отделения офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А, **тел.:** +7 (499) 488-87-50,

e-mail: evg-bylgakova@yandex.ru

Володин Павел Львович, доктор медицинских наук, заведующий отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаз у детей ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А, **тел.:** +7 (499) 488-84-55

Кривовяз Ольга Сергеевна, аспирант ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А, **тел.:** +7 (499) 488-89-62,

e-mail: olga-eye@mail.ru

Голубева Олеся Валентиновна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии, радиологии и окулопластической хирургии ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А, **тел.:** +7 (499) 488-89-62,

e-mail: redfish_ka@mail.ru

Ушакова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-73-53, **e-mail:** ushtat07@mail.ru

Учебно-производственный план работы на 2016 год по последипломной подготовке специалистов на кафедре детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России
Тел/факс: +7 (495) 324-73-53/ 324-98-55

№ п/п	Наименование цикла (контингент слушателей)	Вид и форма обучения	Дата и место проведения
1	Актуальные вопросы детской онкологии (врачи неонкологического профиля)	Повышение квалификации (72 часа)	Москва 14.01 – 27.01
2	Детская онкология (детские онкологи со стажем работы от 5 до 10 лет)	Профессиональная переподготовка (576 часов)	Москва 1.02 – 26.05 5.09 – 26.12.
3	Детская онкология (педиатры, детские хирурги, детские онкологи, врачи смежных специальностей: онкологи, радиологи, врачи-лаборанты и др.)	Повышение квалификации (включая сертификационное усовершенствование для врачей детских онкологов) (144 часа)	Москва 8.02 – 7.03 23.05 – 20.06 14.09 – 11.10 23.11 – 20.12
4	Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей (педиатры, детские хирурги больниц и поликлиник Москвы)	Повышение квалификации (прерывистый 144 часа)	Москва 15.03 – 3.06 27.09 – 16.12
5	Основы детской онкологии (преподаватели медицинских вузов, факультетов усовершенствования врачей, государственных институтов для усовершенствования врачей, медучилищ)	Повышение квалификации (108 часов)	Москва 28.03 – 16.04

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований

Цель. Проанализировать распространенность, интенсивность и характер поражения твердых тканей зубов после химио- и лучевой терапии в период реабилитации у детей и подростков, пролеченных по поводу злокачественных новообразований. Провести сравнительный анализ выявленной патологии у реконвалесцентов и сиблингов. **Материалы и методы.** За период с августа 2014 по июнь 2015 г. были проанализированы данные 827 детей в возрасте от 2 до 18 лет с новообразованиями в стадии ремиссии и разнотипной соматической патологией. Стоматологический статус оценивался по общепринятой методике: состояние слизистой оболочки полости рта, наличие некариозных поражений и зубочелюстных аномалий, распространенность и интенсивность заболеваний пародонта, кариеса зубов, необходимость в стоматологическом лечении. **Результаты и обсуждение.** У детей наблюдаются значительные повреждения твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения как в период временного, сменного, так и постоянного прикуса. Сопоставить полученные данные о стоматологическом статусе с полученной дозой химиотерапии на данной выборке не представляется возможным. Гораздо очевиднее зависимость от возраста: чем младше ребенок на момент получения терапии, тем более выраженные у него изменения стоматологического статуса. Неожиданно тяжелыми оказались изменения у пациентов из отделения нейроонкологии: не исключено, что они были связаны с проведением лучевой терапии в зоне головы-шеи, но это предстоит уточнить по мере увеличения численности клинической группы. Установлено, что пациенты с солидными опухолями и гематобластомами, пролеченные цитостатиками, чаще (на 25%), чем сиблинги и дети с другими соматическими заболеваниями, имели поражение твердых тканей зубов. **Заключение.** Предварительный характер настоящего исследования со всей очевидностью продемонстрировал необходимость дальнейшего изучения особенностей стоматологического статуса детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований. В условиях специализированного центра, в котором проходят реабилитацию реконвалесценты, целесообразны проспективные углубленные исследования по влиянию опухоли, химиотерапии и облучения на изменения твердых тканей зуба, гомеостаза слюны и кариесрезистентности.

Ключевые слова: дети, зубы, онкология, поздние эффекты.

(Для цитирования: Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 420–423. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение качества жизни детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований (ЗН), как правило, направлено на оценку состояния внутренних органов, эмоционального тонуса, социальной адаптации, но при этом игнорируется стоматологический статус реконвалесцентов [1].

Поражения зубочелюстной системы быстры, поэтому нуждаются в ранней профилактике и выборе препаратов, влияющих как на общий обмен веществ, так и на снижение тяжести нарушений твердых тканей зубов [2, 3]. При полихимиотерапии и облучении происходит мультисистемное повреждающее воздействие: снижается кариесрезистентность, нарушается гомеостаз ротовой

жидкости, что приводит к патологическим изменениям органов и тканей полости рта. Возможно, в связи с этим стоматологическая патология у пациентов с онкологическими заболеваниями может оказывать влияние на эффективность цитостатической терапии [4, 5].

Клинические характеристики изменений твердых тканей под действием противоопухолевой терапии и стоматологические осложнения в период реабилитации у детей остаются малоизученными. Отсутствуют критерии оценки стоматологического статуса детей с солидными опухолями и гематобластомами, а также алгоритм действий при лечении и профилактике поражений твердых тканей зубов.

Цель: проанализировать распространение, интенсивность и характер поражения твердых тканей зубов после химио- и лучевой терапии в период реабилитации у детей и подростков, пролеченных по поводу ЗН; провести сравнительный анализ выявленной патологии у реконвалесцентов и сиблингов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с августа 2014 по июнь 2015 г. проведено клиническое обследование 827 детей в возрасте от 2 до 18 лет с ЗН в стадии ремиссии и разнообразной соматической патологией. С острым лимфобластным лейкозом наблюдалось 122 ребенка, с неходжкинской лимфомой — 87, опухолями центральной нервной системы — 28, нефробластомой — 25, нейробластомой — 18, костными опухолями — 15, гистиоцитозом — 12, опухолями иной локализации (мягкотканые опухоли, ретинобластомы и др.) — 21. Сиблингов и детей с другой патологией было 499.

Стоматологический статус оценивался по общепринятой методике: состояние слизистой оболочки полости рта, наличие некариозных поражений,

распространенность и интенсивность заболеваний пародонта, распространенность и интенсивность кариеса зубов, наличие зубочелюстных аномалий, потребность в стоматологическом лечении с использованием индексов зубного налета и зубной бляшки, индексов гигиены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с диагнозами острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, нефробластомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, нейробластомы, остеосаркомы, саркомы Юинга наблюдаются значительные повреждения твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения как в период временного, сменного, так и постоянного прикуса. Обнаружена зависимость тяжести патологии в зависимости от возраста: чем младше ребенок на момент получения терапии, тем более выражены у него изменения стоматологического статуса (рис. 1). Так, у детей с нефробластомами и нейробластомами, острым лимфобластным лейкозом, диагностированными в раннем возрасте, выявляются:

Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, A.F. Karelin

Rehabilitation Research Centre «Russkoe Pole» of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Health Ministry, Moscow, Russian Federation

Problems of Diagnosis and Correction of Pathologies of the Hard Dental Tissues in Children and Adolescents Cured from Cancer

Aim. To analyze the prevalence, intensity and nature of the defeat hard dental tissue after chemotherapy and radiation therapy in the rehabilitation of children and adolescents treated for malignant neoplasms. Comparative analysis of the identified pathology survivors and siblings. **Materials and methods.** During the period from August 2014 to June 2015 we studied 827 children aged from 2 to 18 years with tumors in remission and various somatic diseases. Then we analyzed obtained data. Dental status was assessed by the standard technique: the state of the oral mucosa, the presence of carious lesions, the prevalence and intensity of periodontal disease, the prevalence and intensity of dental caries, the presence of dentoalveolar anomalies, need for dental treatment. **Results and discussion.** A considerable damage of the hard dental tissues caused by caries and non-carious origin defects in the period of temporary, removable and permanent dentition was observed in children. To compare the findings of the dental status with the received dose of chemotherapy in this sample is not possible. The age dependence is more evident in the study: the younger the child was at the time the therapy, the more pronounced change in his dental status we detect. Unexpectedly severe changes appeared in patients from the department of neuro-oncology. Radiation therapy in the head-neck area can possibly cause such changes, but that statement should be clarified by increasing the number of clinical groups. It was found that the loss of dental hard tissues in children with solid tumors and hemablastosis treated with cytostatics was 25% higher than that of siblings and children with other medical conditions. **Conclusion.** Despite the preliminary nature of the study, its results clearly demonstrated the need for further investigation of the features of the dental status of children and adolescents cured of malignancy. A specialized center where the convalescents are undergoing rehabilitation is a good base for prospective in-depth studies on the effect of the tumor, chemotherapy and radiation on the changes of dental hard tissues, saliva and caries homeostasis.

Key words: children, teeth, oncology, late effects.

(For citation: Obukhov Yu.A., Zhukovskaya E.V., Karelin A.F. Problems of Diagnosis and Correction of Pathologies of the Hard Dental Tissues in Children and Adolescents Cured from Cancer. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 420–423. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470)



Рис. 1. Пациент, 10 лет, с диагнозом «Лимфома Ходжкина»
Примечание. Стоматологический статус: 26, 64, 36 — пломбы; дефекты эмали — 11, 21 на вестибулярной поверхности, 42, 43 — пришеечно.

- белые, светлого и темно-желтого цвета пятна на эмали разной локализации на отдельных зубах и группах зубов;
- локальная гипоплазия, эрозии зубов;
- быстротекущие кариозные повреждения и кариозные осложнения в виде пульпитов, пульпарных полипов, периодонтитов;
- иногда повышенная стираемость зубов.

Отмечаются дефекты эмали в виде бороздок и ямочек на резцах. В большинстве моляров имеются либо кариозные полости, либо пломбы. При этом, как правило, поражаются кариесом верхние временные резцы, клыки и моляры, первые постоянные моляры, что связано с внутриутробным периодом их формирования; органическая часть эмали и дентина — матрица, подвергаемая минерализации, формируется чаще после рожде-



Рис. 2. Пациент, 14 лет, с диагнозом «Медуллобластома»
Примечание. Стоматологический статус: дефекты эмали, эрозии, кариес.



Рис. 3. Пациент, 5 лет, с диагнозом «Гистиоцитоз»
Примечание. Стоматологический статус: субтотальное разрушение зубов.

ния ребенка — в течение 1,5–11 мес, а окончательное созревание эмали происходит уже после появления зуба — в период 2–2,5 лет, особенно интенсивно в первый год прорезывания [6]. Кроме этого, к дополнительным усугубляющим факторам относятся длительная неудовлетворительная гигиена ротовой полости вследствие задержки формирования навыков и ограничения в санации из-за боязни повышенного травматизма и развития инфекционных, геморрагических осложнений.

У детей с иными опухолями, как правило, во II–III стадиях, поражение твердых тканей зубов выявляется в меньшей степени. Более того, единичные пациенты, несмотря на значительную цитостатическую и лучевую нагрузку, демонстрируют практически идеальное состояние зубной эмали без признаков кариозного процесса. Это подтверждает общебиологические закономерности соотношения локальных и системных изменений, то есть неоднозначность данных о выраженности кариозного процесса при одних и тех же неблагоприятных условиях. Ввиду чрезвычайной гетерогенности данной выборки пациентов, а также по причине нерешенных методических проблем сопоставить полученные данные о стоматологическом статусе с полученной дозой химиотерапии и видом опухоли не представляется возможным.

Неожиданно тяжелыми оказались изменения у пациентов из отделения нейроонкологии: не исключено, что они были связаны с проведением лучевой терапии в зоне головы-шеи, но это предстоит уточнить по мере увеличения численности данной клинической группы (рис. 2) [7].

Категория пациентов с гистиоцитозами рассматривается отдельно из-за сложности дифференциации патогенетических механизмов изменений твердых тканей зубов (рис. 3).

Установлено, что поражение твердых тканей зубов у пациентов с солидными опухолями и гематобластомами, пролеченных цитостатиками, встречалось чаще (на 25%), чем у сиблингов и детей с другими соматическими заболеваниями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая объемы и виды стоматологической помощи, необходимо отметить, что пациентам с ЗН таковая оказывается в ограниченном спектре. На фоне массивного поражения твердых тканей зубов кариозного и некариозного поражения до 10–15% пациентов отказывают в эффективной радикальной санации полости рта из-за «опасности» любого вида вмешательств. Иногда в региональных клиниках наблюдается использование таких устаревших технологий, как обработка зубов серебром. Нередко в одном зубе обнаруживаются несколько пломб на разных поверхностях. Именно поэтому в период реабилитации раннее выявление причин патологических изменений твердых тканей зубов у детей и подростков, прошедших курс противоопухолевого лечения, дает возмож-

ность корректной диагностики поражений, позволяет объективно обосновать лечение и соответствующие профилактические мероприятия в полости рта, направленные на устранение дефектов [8].

Предварительный анализ полученных результатов позволяет связать значительную выраженность патологических изменений тканей зубов не только с воздействием цитостатического лечения, негативными изменениями в организме, но и с некачественным проведением гигиенических процедур. Гигиена полости рта несет в себе одновременно этиотропный и патогенетический механизм профилактики. Основная задача гигиены полости рта — механическое и одновременно химическое удаление зубного налета [9].

Сложность ведения детей с солидными опухолями и гематобластомами возникает в случае, когда дети боятся не только стоматологического вмешательства, но и с трудом переносят гигиенические манипуляции в полости рта. Помимо этого, до 30% родителей и пациентов ссылаются на рекомендации врачей об ограниченном проведении гигиенических процедур, несмотря на огромные возможности использования деликатных зубных щеток, лечебных паст, эликсиров.

Пациенты этой группы требуют специальных средств и методов лечения основного заболевания не только в онкогематологическом стационаре, но и в стоматологическом кабинете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на предварительный характер настоящего исследования, очевидно, что у пациентов с ЗН, достигших ремиссии, после окончания терапии имеются значительные дефекты твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения. Таким образом, вопрос оказания стоматологической помощи детям с онкогематологическими заболеваниями остается актуальной проблемой, требует оптимизации и популяризации современных возможностей стоматологии [10]. Необходимо дальнейшее изучение особенностей стоматологического статуса у детей и подростков, излеченных от ЗН. В условиях специализированного центра, в котором проходят реабилитацию реконвалесценты, целесообразно проведение проспективных углубленных исследований влияния опухоли, химиотерапии и облучения на изменения твердых тканей зуба, гомеостаза слюны и кариесрезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко ЛВ, Бронин ГО, Брынза ЕВ. и соавт. Организационные аспекты восстановительного лечения у пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями (по опыту работы лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;1:21–23.
2. Боровский ЕВ, Леонтьев ВК, Максимовская ЛН. Нарушения процесса реминерализации твердых тканей зуба и принципы его регуляции. *Стоматология*. 1984;5:19–22.
3. Chu CH. Treatment of early childhood caries: A review and case report. *General Dentistry*. 2000;48(2):42–48.
4. Kanchan P, Dholam, Gurav S, Dugad J, Banavli S. Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014 Jan-Mar;35(1):36–39. doi: 10.4103/0971-5851.133717
5. Виноградова Т.Ф., Максимова О.П., Рогинский В.В. и др. Стоматология детского возраста. Руководство. М.: Медицина. 1987. 526 с.
6. Барер ГМ, Иванчикова ЛА, Назаров ГИ. Изменение твердых тканей зубов после местного облучения. *Стоматология*. 1977;1:4–7.
7. Терехова Т.Н., Попруженко Т.В., Кленовская. М.И. Профилактика кариеса в ямках и фиссурах зубов: учеб.-метод. пособие. М.: МЕДпресс-информ. 2010. 88 с.
8. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. Монография. 5-е изд. перераб. и доп. М.: Изд-во РАМН. 2003. 132 с.
9. Недосеко В.Б. Резистентность зубов в проблеме кариеса. Автореф. дис. докт. мед. наук. Омск. 1987. 541 с.
10. Обухов Ю.А., Фукс О.Ю., Бронин Г.О, Митраков Н.Н., Баербах А.В., Спичак И.И. Принципы гигиены полости рта у пациентов с онкогематологической патологией на этапах реабилитации. Материалы III Международной научно-практической конференции, май 2015 г. Улан-Удэ: Издательство ВСГУТУ. 2015. С. 216–218.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Обухов Юрий Александрович, врач-стоматолог ЛРНЦ «Русское поле» ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России

Адрес: 142321, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремиловское, дер. Гришенки,
тел.: +7 (495) 287-65-70, **e-mail:** 5016547@mail.ru

Жуковская Елена Вячеславовна, заведующая отделением лечения и реабилитации пациентов онкологического профиля ЛРНЦ «Русское поле» ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» МЗ РФ

Адрес: 142321, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремиловское, дер. Гришенки,
тел.: 7(495)287-65-70, доб. 412, **e-mail:** elena_zhukovskaya@mail

Карелин Александр Фёдорович, заместитель главного врача по КЭР ЛРНЦ «Русское поле» ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» МЗ РФ

Адрес: 142321, Московская область, Чеховский р-н, СП Стремиловское, дер. Гришенки,
тел.: +7(495)287-65-70, **e-mail:** russkoe-pole@mail.ru

17-Й БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ЗИМНИЙ БАЛ В ОТЕЛЕ РИТЦ–КАРЛТОН, МОСКВА

21 ноября 2015 г. в столичной гостинице Ритц-Карлтон (The Ritz Carlton) прошел 17-й благотворительный Зимний бал под патронатом посольства Государства Кувейт в Российской Федерации и лично Его Превосходительства Чрезвычайного и Полномочного Посла в России г-на Абдуазиза аль-Адвани. Ювелирный дом Alexander Arne выступил титульным партнером мероприятия, предоставив изделия высокого ювелирного искусства.

В этот вечер специально для гостей бала были показаны Песочное шоу, выступления ансамбля восточного танца «Хабиби» и участника проекта «Голос-4» Жана Осяна. Также вниманию гостей было представлено дефиле эксклюзивных кафтанов от Reem Design и элегантных клатчей от Ghribi Elegance, после чего стартовал ежегодный благотворительный аукцион.



На Зимнем балу

Сотрудничество фонда «Зимний бал» с НИИ ДОГ РОНЦ началось в 2014 г., когда была разработана и реализована совместная программа, первый благотворительный сбор составил около 6 млн рублей. Основные усилия и средства были направлены на оказание помощи детям, страдающим онкологическими заболеваниями. Собранные средства позволили закупить дорогостоящие эндопротезы для пяти детей, уникальный аппарат OSKAR для ортопедических операций, медикаменты, а также поддержать научную работу Детского института.

В этом году главной целью мероприятия стал сбор средств в пользу НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Благотворительный аукцион 17-го Зимнего бала разыграл 9 оригинальных лотов. В их числе серебряная сабля из старинной булатной стали, изготовленная в селе Кубачи, которое знаменито мастерами серебряных дел, ужин в резиденции Посла Государства Кувейт на 16 персон, эксклюзивный восточный кафтан ручной работы от Reem Design и др. Аукцион позволил собрать

около 130 тыс. евро на лечение детей с онкологическими заболеваниями из НИИ ДОГ РОНЦ. Распорядителем торгов в этом году стал **Валдис Пельш**, чьи необыкновенная харизма, интеллект, тонкий юмор и актерский талант позволяли повышать цену лотов каждую секунду. На мероприятие были приглашены заместитель директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, директор НИИ ДОГ РОНЦ академик РАН **Мамед Джавадович Алиев** и заместитель директора НИИ ДОГ РОНЦ, главный детский онколог МЗ РФ академик РАН **Владимир Георгиевич Поляков**, которые выступили с приветственными словами к гостям бала и его организаторам, вручили благодарственные грамоты и картины, нарисованные пациентами детской клиники.

О.В. Илюшина

5-Й ЗВАНЫЙ ВЕЧЕР БЛАГОТВОРИТЕЛЕЙ И МЕЦЕНАТОВ ПРОЕКТА «ГОЛОС СЕРДЦА»

27 ноября 2015 г. в Банкетном зале Екатерининского дворца в Москве состоялся 5-й Званный вечер благотворительного проекта Адвокатской палаты Московской области и Добровольного общественного движения адвокатов Московского региона «Голос сердца». В этом году организаторами вечера выступили АП Московской области, Гильдия российских адвокатов и МКА «Филиппов и партнеры».

Программа мероприятия включала торжественный ужин, награждение отличившихся адвокатов-доноров и адвокатов-благотворителей, проведение благотворительного аукциона.

Проект стартовал в 2009 г. в пользу детей, находящихся на лечении в Московском областном онкологическом диспансере (Балашиха). Благотворительный аукцион — это одна из ежегодных акций, проводимых проектом в пользу детского отделения Московского областного онкологического диспансера. По словам президента Добровольного общественного движения адвокатов Московского региона «Голос сердца», пред-



Благотворительный аукцион



Руслан Шишков вручает награду

седателя МКА «Филиппов и партнеры» **Дениса Филиппова**, в этом году в планах проекта — расширение объемов оказываемой помощи. «Мы уже посетили Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, теперь постараемся выйти на федеральный уровень», — заверил он. В ходе аукциона, на котором в этом году разыгрывалось более 100 сувенирных лотов, таких как картины, посуда, компьютерные и офисные принадлежности, новогодние сувениры и многое другое, удалось собрать 2 100 000 рублей: средства будут использованы для приобретения медицинского оборудования и лекарственных препаратов для детей, находящихся на лечении в онкологических отделениях.

Кроме ежегодных благотворительных аукционов, проект «Голос сердца» привлекает адвокатов к донорству. «За 6 лет было проведено 12 акций по сбору крови. В них приняли участие 592 человека, 449 из которых пополнили банк крови в пользу детей, получающих противоопухолевое лечение в Московском областном онкологическом диспансере, на 205,4 литра», — рассказала куратор акций по сбору крови, управляющая делами Адвокатской палаты МО **Тамара Румянцева**.

В мероприятии приняли участие особые гости: заведующий отделением Московской областной станции переливания крови **Сергей Дёмин**, главный врач Московской областной станции переливания крови, главный трансфузиолог Московской области **Лидия Каюмова**, настоятельница храма иконы Божией Матери «Неопалимая Купина» под Балашихой **отец Димитрий (Савин)**, представитель президента ФПА РФ Юрия Пилипенко (**Оксана Сергеева**), вице-президент ФПА РФ **Светлана Володина**, член Совета АП Московской области **Михаил Толчеев** и др., которые выступили перед собравшимися и вручили награды заслуженным адвокатам.

Из НИИ ДОГ РОНЦ на мероприятии присутствовали детский онколог-хирург, докт. мед. наук, проф. **Руслан Шишков** и помощник президента

Российского общества детских онкологов **Ольга Илюшина**. В приветственном слове от лица всего института **Руслан Шишков** поблагодарил адвокатов за приглашение посетить данное мероприятие, за желание оказывать помощь детям с онкологическими заболеваниями, отметил важность проведения подобных благотворительных акций и выразил надежду на дальнейшую поддержку и сотрудничество, после чего также вручил награды адвокатам.

О.В. Илюшина

С МИРУ ПО ЁЛКЕ

5 декабря 2015 г. в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина стартовал ежегодный проект «С миру по елке» благотворительного фонда «ОМК-Участие» для детей с онкологическими заболеваниями.

Организаторы совместно с волонтерами, звездами кино, эстрады и студентами российских вузов украшали территорию онкологического центра. Четвертый год подряд для детей, находящихся на лечении в РОНЦ, проходят поздравительные мероприятия, вручение подарков, общение со звездами и мастер-классы.

Ранним субботним утром команда организаторов проекта развернула масштабную деятельность на территории НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Более 120 волонтеров участвовали в украшении внутренних помещений и двора больницы. Поздравить детишек приехали звезды эстрады, кино и спорта, такие как Влад Топалов, Виктория Боня, Сергей Афанасьев, Мария Берсенева, Ика, Роман Bestseller, герои сериалов «Молодежка», «Универ» и многие другие. В рамках проекта студенты МГИМО провели для детей мастер-класс по разукрашиванию скворечников. Многочисленные подарки от партнеров мероприятия получили 150 детей, находящихся на лечении.

«Для нас это стало хорошей традицией — дарить праздник детям, которые не смогут отметить Новый год дома, в кругу своей семьи. Мы верим в то, что положительные эмоции помогают легче переносить курс лечения и способствуют скорейшему выздоровлению», — так считает генеральный директор благотворительного фонда «ОМК-Участие» Лариса Орловская.

Проект «С миру по елке» продлится до 22 декабря 2015 г. В течение двух недель на территории Центра пройдут более десятка тематических мастер-классов, вручение подарков, поздравления от Деда Мороза и Снегурочки. Второй год подряд организаторы проводят мероприятия в рамках концепции «Страноведение», знакомя маленьких пациентов с традициями и культурой разных стран и народов.

По материалам сайта <http://www.ronc.ru>

VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии»

1–3 октября 2015 г. в Москве состоялся VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии», организованный Общероссийской общественной организацией «Российское общество детских онкологов» (РОДО). Съезд стал крупнейшим научно-практическим мероприятием: в нем приняли участие более 400 делегатов из России, стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Съезда прошли пленарные заседания, Школа медицинских сестер, секции по дифференциальной диагностике и редким случаям, паллиативной медицинской помощи, а также секция для родителей пациентов, впервые для нашей страны проведенная в рамках Съезда.

Подводя итоги, отметим, что в адрес Оргкомитета Съезда было направлено 160 тезисов от 125 авторов: 153 (95,6%)* — из регионов России, 7 (4,4%) — из стран зарубежья (Беларусь, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан).

Наибольшее количество тезисов поступило из Центрального федерального округа России — 129 (84,3%) из Москвы, Обнинска, Рязани, Орла, Курска и Воронежа, а также из Санкт-Петербурга, Архангельска и Нижнего Новгорода, относящихся к Северо-Западному федеральному округу — 16 (10,4%). Южный (Волгоград, Краснодар), Уральский (Челябинск) и Приволжский (Казань) федеральные округа представили к рассмотрению 4 (2,7%), 2 (1,3%) и 2 (1,3%) тезиса, соответственно. Дальневосточный, Сибирский, Северо-Кавказский и Крымский регионы заявки на участие в докладах не присылали.

Из клиник, расположенных в Москве, наибольшее количество тезисов поступило из НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России — 67 (55,3%). Также были присланы тезисы из других лечебных учреждений, как федеральных, так и территориальных, среди которых Больница Святого Владимира, НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, МГНЦ, МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Фёдорова, Морозовская больница, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, ЦНИИС, НПЦ «Солнцево», РДКБ, РНЦРР, ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва.

На открытии Съезда с приветственным словом от имени Министра здравоохранения России **В.И. Скворцовой** выступила директор Департамента организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России профессор **Е.Н. Байбарина**, которая отметила, что детская онкология — остросоциальная отрасль медицины, подчеркнула чрезвычайную



В зале во время лекции

важность работы врачей детских онкологов и пожелала всем участникам Съезда продуктивной работы в дружественной обстановке.

С приветственным словом к делегатам Съезда обратились директор НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России академик РАН **М.Д. Алиев**, директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-гематолог Минздрава России академик РАН **А.Г. Румянцев**, сенатор Совета Федераций ФС РФ от Орловской области кандидат медицинских наук **В.И. Круглый**,



Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России профессор Е.Н. Байбарина

* Города учитывались по месту работы первого автора. Врачи лечебных учреждений из следующих городов были соавторами в двух тезисах — из Твери и Липецка в одном тезисе, присланном из Челябинска, а также из Перми, Екатеринбурга, Владивостока, Хабаровска, Балашихи, Мурманска, Волгограда, Пензы и Хайдельберга (Германия) в одном из тезисов, присланном из Москвы.



Сенатор Совета Федераций ФС РФ от Орловской области кандидат медицинских наук В.И. Круглый

отметившие в своих выступлениях не только достигнутые успехи, но и определенные трудности, преодоление которых, как и повышение общего уровня образования врачей, является главной задачей научных мероприятий.

Было зачитано приветствие от председателя Национальной медицинской палаты профессора **Л.М. Рошаля**, который, к сожалению, не смог присутствовать лично, но передал делегатам свои наилучшие пожелания, отметив, что онкопедиятрия — самая сложная область медицины.

Президент РОДО, заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-онколог Минздрава России академик РАН **В.Г. Поляков** поблагодарил всех за участие в работе Съезда и выразил уверенность в необходимости решения имеющихся трудностей именно путем личного обмена опытом.



Академик РАН М.Д. Алиев

В церемонии открытия Съезда и в работе первого дня заседаний принял участие председатель правления Императорского фонда исследования онкологических заболеваний **Его Императорское Высочество и Великий Князь Георгий Михайлович**, наследник главы Российского императорского дома Его Императорского Высочества и Великой Княгини Марии Владимировны, а также директор канцелярии Российского императорского дома кандидат исторических наук **А.Н. Закатов**. Великий Князь обратился к делегатам с приветственным словом, в котором отметил достигнутые успехи и выразил надежду на дальнейшее сотрудничество. Его Императорское Высочество вручил награды Императорского дома: за заслуги перед отечественным здравоохранением главный внештатный детский специалист-онколог Минздрава России академик РАН **В.Г. Поляков** был возведен в достоинство кавалера Императорского Ордена Святой Анны, а профессора **Г.Л. Менткевич**, **И.А. Турабов** и кандидаты медицинских наук **Л.М. Минкина**, **Л.П. Привалова** и **М.Ю. Рыков** отмечены правом ношения императорской наслед-

427



Академик РАН В.Г. Поляков

ственной медали «Юбилей всенародного подвига. 1613–2013».

В первый день мероприятия состоялась пресс-конференция, на которой М.Д. Алиев, В.Г. Поляков, Г.Л. Менткевич, В.И. Круглый, Его Императорское Высочество и Великий Князь Георгий Михайлович, И.И. Седых, А.Е. Ткаченко и А.К. Федермессер вместе с журналистами обсудили ключевые вопросы и основные проблемы современной детской онкологии: развитие центров паллиативной помощи и хосписов, инновационные методы работы и импортозамещение лекарственных препаратов.

Академик РАН **Мамед Джавадович Алиев** выразил уверенность, что обширная научная программа, включающая заседания по самым разнообразным темам, позволит каждому делегату Съезда получить интересующую его информацию и обменяться опытом с коллегами.



Вручение награды

Генеральным партнером мероприятия выступил благотворительный фонд «ОМК-Участие», который поддерживает мероприятия РОДО, оказывает адресную помощь детям, поощряет развитие образовательных программ, организует совместные инклюзивные акции и фестивали. Председатель Попечительского совета благотворительного фонда поддержки семьи, защиты детства, материнства и отцовства «ОМК-Участие» **Ирина Игоревна Седых** обратила внимание, что в этом году удалось впервые собрать на одной площадке не только врачей и медицинских сестер, но и родителей пациентов. В выступлении было отмечено также что прямой диалог между иностранными и российскими специалистами будет особенно полезным и эффективным.

Заместитель директора НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России профессор **Георгий Людомирович Менткевич** отметил, что, несмотря на имеющиеся в настоящее время тенденции, направленные на импортозамещение, в детской онкологии наряду с дженериками применяются и оригинальные препараты, однако в ряде случаев они закупаются на средства благотворительных фондов. Сенатор **Владимир Игоревич Круглый** также подчеркнул, что полного перехода на оригинальные препараты в детской онкологии не планируется, поскольку нет научного обоснования их большей эффективности.

В ходе пресс-конференции **Великий Князь Георгий Михайлович** и генеральный директор Императорского фонда исследования онкологических заболеваний, основатель первого детского хосписа в Санкт-Петербурге протоиерей **Александр Евгеньевич Ткаченко** рассказали о перспективах работы фонда, коснулись, как и президент благотворительного фонда помощи хосписам «Вера» **Анна Константиновна Федермессер**, необходимости развития паллиативной помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Академик РАН **Владимир Георгиевич Поляков** отметил, что Съезд является единой платформой, позволяющей профессиональному сообществу

встретиться и обсудить достигнутые успехи, проблемы и наметить пути для их преодоления. Но успехи — повод для дальнейшей работы, направленной на повышение продолжительности и качества жизни, что возможно лишь совместными усилиями, в связи с чем особенно важно, чтобы сложная внешнеполитическая обстановка, сложившаяся в последнее время, не помешала участию в работе Съезда специалистов из зарубежных стран.

Одним из важнейших мероприятий в рамках Съезда стало обсуждение клинических рекомендаций, которые, к сожалению, не были утверждены в силу имеющихся между специалистами различных школ и учреждений профессиональных разногласий. Это свидетельствует не только о некоторых различиях в подходах к лечению детей с онкологическими заболеваниями, но и о высокой ответственности детских онкологов, не формально подходящих к разработке клинических рекомендаций, которые, надеемся, будут утверждены в ближайшее время с учетом всех конструктивных замечаний.

Кроме того, при активном участии заместителя директора Департамента образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России **Ирины Александровны Купеевой** обсуждались проблемы подготовки медицинских кадров, первичной сертификации и повышения квалификации по специальности «Детская онкология», дальнейшая реформа образования, направленная на введение новой системы аккредитации врачей.

За время работы Съезда было прочитано и обсуждено 137 докладов и лекций, из них сотрудниками НИИ ДОГ — 57 (41,6%), докладчиками из Москвы — 104 (76%), из Санкт-Петербурга — 9 (6,5%), а также по одному сообщению из Екатеринбурга, Вологды, Иваново, Челябинска и Нижнего Новгорода (13,8%).

От зарубежных партнеров прозвучало 14 (10,2%) выступлений: 3 — из Германии, 2 — из Израиля, 2 — из Кыргызстана, 3 — из Белоруссии, по одному — из Италии, Швейцарии, Турции и Великобритании.



Главный внештатный детский специалист онколог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии «Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н. Ю.А. Пунанов



Докладчик из Казахстана С.С. Салиева рассказывает о плевропульмональной бластоме у детей



О ревматических масках онкологических заболеваний докладывает докт. мед. наук, проф. Е.И. Алексеева

На протяжении трех дней мероприятия врачи-онкологи со всей России и иностранные лекторы делились накопленным научно-практическим опытом в области детской онкологии. В ходе работы Школы медицинских сестер участники получили новые материалы и прошли тестирование профессиональных знаний. Заседание Родительской секции — уникальный для России опыт открытого диалога между врачами, психологами, юристами, представителями благотворительных фондов и семьями пациентов за пределами медицинского учреждения. Работа этой секции получила широкий положительный отклик среди специалистов и родителей пациентов.

По итогам работы Съезда был принят проект Резолюции, который, после поступления

замечаний и предложений, был направлен в Минздрав России.

Организационный комитет выражает искреннюю признательность всем спонсорам и партнерам Съезда, лекторам и участникам. Вместе с тем мы надеемся на повышение научной активности делегатов из регионов, призываем наших коллег из федеральных округов делиться результатами своей работы, присылать тезисы с заявками на устные доклады.

Уверены, что дальнейшее продуктивное сотрудничество принесет нам новые встречи на научных мероприятиях!

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

429

Резолюция VI Съезда детских онкологов России с международным участием «Достижение и перспективы детской онкологии»

1–3 октября 2015 г. в Москве состоялся VI Съезд детских онкологов России с международным участием, на котором был освещен широкий круг научно-практических вопросов по всем направлениям детской онкологии: оценены результаты лечения детей с разными нозологиями в федеральных и региональных клиниках, затронута тема реализации приказа Минздрава России № 560н от 31.10.2012 (в ред. Приказа Минздрава России от 02.09.2013 № 608н) «О порядке оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями», поднят кадровый вопрос (образование, подготовка и переподготовка кадров по специальности «Детская онкология»), подведены итоги работы Общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов РОДО» (РОДО).

Участники Съезда отметили положительные тенденции в лицензировании отделений, успех в

сертификации детских онкологов, а также конкретные сдвиги в материально-техническом перевооружении клиник в рамках государственного национального проекта.

В результате работы Съезда был также выявлен ряд серьезных проблем и предложены пути их решения. К наиболее значимым относятся следующие:

- 1) недостаточное финансирование направления, включая низкий уровень заработной платы среднего и высшего медицинского персонала, сотрудников лабораторий и диагностических служб. Сложность, трудоемкость и наукоемкость специальности «Детская онкология» при низкой заработной плате ведут к снижению престижности данной медицинской специальности и, как следствие, к оттоку медицинских кадров. Предложено увеличить финансирование отрасли;

- 2) низкая достоверность статистических данных в связи с отсутствием областных канцер-регистров в большинстве регионов. Предложено создать детские канцер-регистры в каждом из федеральных округов Российской Федерации с регулярным анализом данных и их достоверности;
- 3) низкая активность главных внештатных детских специалистов онкологов в регионах России. Предложено усилить их роль, одновременно повысив и ответственность, обязав представлять регулярные отчеты главному внештатному детскому специалисту онкологу Минздрава России. Также предложено укомплектовать главными внештатными детскими специалистами онкологами все региональные министерства и департаменты здравоохранения;
- 4) отсутствие взаимодействия между онкологической и педиатрической службой, а также между специалистами по взрослой и детской онкологии, что не обеспечивает преемственности лечения и наблюдения по достижении пациентами 18-летнего возраста. Предложено повысить межотраслевое взаимодействие с анализом всех запущенных случаев онкологических заболеваний у детей, а также случаев несвоевременной диагностики и выбора неадекватной лечебной тактики;
- 5) отсутствие условий для постоянного повышения специалистами своей квалификации с применением современных технологий последипломного образования (компьютерных, симуляционных, программ дистанционного обучения, международных медицинских баз данных). Предложено обеспечить доступ специалистов к материалам международных конференций, электронным версиям зарубежных журналов, возможность посещения отечественных и международных форумов. Определить категории врачей, нуждающиеся в различных объемах повышения квалификации и профессиональной переподготовке;
- 6) отсутствие современных стандартов оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями и протоколов лечения, в том числе преемственности между клиниками. Предложено внести коррективы в клинические рекомендации и стандарты лечения в зависимости от сложности и технологичности оказываемой помощи, разделив их на 3 уровня:
- для региональных учреждений;
 - для областных/окружных учреждений;
 - для федеральных центров.
- Также необходимо повысить преемственность в оказании медицинской помощи на региональных и федеральных уровнях;
- 7) недоступность некоторых современных препаратов на российском рынке. Предложено своевременно сертифицировать отечественные и зарубежные препараты, эффективность которых была доказана при лечении детей с онкологическими заболеваниями, а также обеспечить их доступность для населения на базе федеральных центров;
- 8) отсутствие государственных программ, стимулирующих международное сотрудничество, в том числе обучение специалистов различного профиля в ведущих зарубежных клиниках. Предложено активнее участвовать в разработке международных протоколов лечения с возможностью направления специалистов в ведущие клиники мира;
- 9) отсутствие развитой сети хосписной и паллиативной помощи, а также несоответствие Приложения № 3 к приказу Минздрава России от 12.11.1997 № 330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ» реальным потребностям пациентов. Предложено развить сеть детских хосписов, в том числе хосписов на дому, а также внести изменения в приказ, повысив разрешенные нормы использования наркотических обезболивающих препаратов с учетом оптимальных дозировок, необходимых для купирования болевого синдрома. Также целесообразно разрешить использование трансдермальных форм наркотических средств детям до 18 лет;
- 10) отсутствие системы внутреннего аудита качества оказания медицинских услуг. Предложено начать работу по внутреннему аудиту контроля качества на уровнях оказания медицинской помощи;
- 11) повысить активность членов РОДО в выполнении изложенных выше задач.
- От имени профессионального сообщества детских онкологов делегаты VI Съезда детских онкологов России с международным участием «Достижение и перспективы детской онкологии» постановили обратиться в Минздрав России с настоящей резолюцией для решения изложенных в ней проблем.
- Редакционная коллегия: *акад. РАН В.Г. Поляков, докт. мед. наук Н.А. Сусулева, канд. мед. наук М.Ю. Рыков, докт. мед. наук И.С. Долгополов, докт. мед. наук С.А. Варфоломеева, канд. мед. наук Д.Ю. Качанов, докт. мед. наук Ю.А. Пунанов, докт. мед. наук М.Б. Белогурова, канд. мед. наук Л.М. Минкина*

Анонс мероприятий для детских онкологов в 2016 г.

Даты	Название конференции	Контакты
12 – 14 февраля 2016 г.	XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	Москва, Краснопресненская набережная, д. 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд e-mail: orgkomitet@nczd.ru; тел.: +7 (499) 134-13-08, +7 (499) 783-27-93
28 – 30 марта 2016 г.	VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням	Москва, Медицинское маркетинговое агентство Тел.: +7 (495) 660-60-04
14 – 16 апреля 2016 г.	III Конгресс гематологов России	Москва, Конгресс-парк гостиницы «Украина», Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1
25 – 28 мая 2016 г.	10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (The 10th SIOP Asia Congress)	Москва Секретарь Конгресса – к.м.н. К.И. Киргизов Тел.: +7 (964) 798-90-93, www.siopasia2016.org info@siopasia2016.org
25 – 27 мая 2016 г.	29-й Съезд общества по изучению опухолей костей и мягких тканей (29 th Annual Meeting of EMSOS)	12, Boulevard Fellen 13016 Marseille – FRANCE Phone: +33 (0) 491 09 70 53 www.emsos2016.com
3 – 7 июня 2016 г.	Съезд Американского общества клинических онкологов (ASCO Annual Meeting)	Чикаго, США www.asco.org
15 – 17 июня 2016 г.	IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ	Минск, Республика Беларусь www.ronc.ru
22 – 24 июня 2016 г.	4-й Всемирный конгресс по венозному доступу (4 th World Congress of Vascular Access)	Лиссабон, Португалия www.wocova.com
17 – 20 сентября 2016 г.	15-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов	Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9 www.far.org.ru
7 – 11 октября 2016 г.	Съезд Европейского онкологического общества – 2016 (European Society For Medical Oncology 2016)	Копенгаген, Дания www.esmo.org
Даты будут объявлены позднее	XX Российский онкологический конгресс	www.rosoncoweb.ru

Конкурс для врачей от Благотворительного фонда «Императорский Фонд исследования онкологических заболеваний»

Императорский Фонд исследования онкологических заболеваний и Российское общество детских онкологов объявляют конкурс для специалистов с высшим медицинским образованием в возрасте до 30 лет (ординаторы, аспиранты, научные сотрудники), научная и практическая деятельность которых связана с лечением детей с онкологическими заболеваниями.

Двое победителей конкурса, отобранные научным комитетом, получают возможность пройти двухнедельную стажировку в одном из ведущих научно-исследовательских институтов США, ознакомиться с современными теоретическими разработками и практическим опытом.

432

Для участия в конкурсе требуется предоставить:

- 1) копию диплома о высшем медицинском образовании, заверенную в отделе кадров;
- 2) копию сертификата врача – детского онколога, заверенную в отделе кадров, или справку, подтверждающую обучение в ординатуре (аспирантуре);
- 3) копию трудовой книжки (при наличии), заверенную в отделе кадров;
- 4) согласие на обработку персональных данных, подписанное претендентом;
- 5) сопроводительное письмо, подписанное руководителем клиники, в которой учится (работает) претендент, и заверенное печатью учреждения;
- 6) краткую биографию, подписанную претендентом и научным руководителем (заведующим отделением);
- 7) краткую информацию о проводимой научно-исследовательской и клинической работе;
- 8) описание цели предлагаемого курса стажировки и ожидания от нее (в свободной форме).

Краткая информация о проводимой научно-исследовательской и клинической работе должна быть оформлена в соответствии с требованиями: объем — не более 350 слов, наличие разделов «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение». Материалы, не оформленные в соответствии с требованиями, к рассмотрению не принимаются.

Заявки направляются до 31.01.16 в электронном виде с пометкой «Конкурс» по адресу: wordex2006@rambler.ru

Книги для детских онкологов

*Уважаемые читатели!*

Вышла в свет монография «История детской онкологии» под редакцией М.Ю. Рыкова и В.Г. Полякова (СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2015. — 208 с.).

В монографии описываются организация первых детских больниц, Придворной медицинской службы, становление педиатрии и детской онкологии как самостоятельных дисциплин, а также основные этапы развития химиолучевой терапии и хирургического лечения злокачественных новообразований у детей. Помимо этого, в издание включен архивный фотоматериал, в том числе публикуемый впервые.

В декабре 2015 г. ожидается выход другого научного труда тех же авторов — «Венозный доступ при лечении детей с онкологическими и орфанными заболеваниями». Монография содержит подробную информацию о различных системах венозного доступа, методике их установки и тактике эксплуатации, а также обобщение опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, Клиники ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава России и НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. В монографии описаны как наиболее частые, так и редкие осложнения, весь материал хорошо проиллюстрирован.

Обе книги изданы на средства Императорского фонда исследований онкологических заболеваний. Все соавторы выражают искреннюю благодарность Председателю Правления Императорского Фонда Его Императорскому Высочеству Государю Наследнику Цесаревичу и Великому Князю Георгию Михайловичу, а также Генеральному директору Фонда, основателю первого детского хосписа в Санкт-Петербурге протоиерею Александру Евгеньевичу Ткаченко.

Монографии будут бесплатно распространяться на медицинских конференциях в России, посвященных детской онкологии. Всех желающих получить книги по почте просим написать об этом по адресу: wordex2006@rambler.ru.



Протоиерей А.Е. Ткаченко (слева) и Е.И.В. и Великий Князь Георгий Михайлович

Более подробно с деятельностью Императорского Фонда и первого детского хосписа Санкт-Петербурга можно ознакомиться на сайтах: www.imperialfund.org, www.kidshospice.ru.

СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «ОНКОПЕДИАТРИЯ» В 2015 ГОДУ

— №1, 2015 —

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ.....

ЛЕКЦИЯ

- М.Ю. Рыков, О.А. Кириллова, В.Г. Поляков*
Роль лучевых методов диагностики в обеспечении венозного доступа..... 7
Т.А. Шароев, Н.М. Иванова, С.Б. Бондаренко
Рак коры надпочечников у детей..... 16

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Д.А. Притыко, А.В. Сухарев, В.В. Сафонов, Е.А. Букреева, Л.И. Гусев*
**Экономические перспективы применения лазерной терапии
 в детской онкологии и паллиативной медицине.....** 26
*В.М. Козлова, Т.П. Казубская, И.Н. Соколова, Е.А. Алексеева, О.В. Бабенко,
 Е.А. Близнач, Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова, Л.Н. Любченко, В.Г. Поляков*
Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование..... 30
Н.Н. Савва
Использование морфина в паллиативной практике детского обезбоживания..... 39
Информационное письмо по детскому обезболиванию (№25-4/10/2-8738 от 20 ноября 2014 г.)..... 46
В.В. Шестакова, И.А. Турабов, А.Л. Карманов
Заболееваемость острыми лейкозами детей в республике Коми..... 48
В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко, М.В. Левченко, Н.А. Сусулева, А.В. Яркина
Конформная лучевая терапия в детской онкологии..... 54

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, А.З. Дзампаев,
 М.Ю. Рыков, Е.В. Михайлова, Д.Д. Севрюков, В.М. Козлова*
**Множественные злокачественные опухоли у мальчика в возрасте 16 лет.
 Описание клинического случая.....** 61
Н.В. Матинян, А.И. Салтанов, Л.А. Мартынов, А.П. Казанцев
**Анестезия при нефрэктомии у 20-месячной пациентки с гигантской нефробластомой:
 Описание клинического случая.....** 69

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- Рабочая встреча детских онкологов и специалистов по паллиативной медицинской
 помощи в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.....** 73
**XVIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии».
 III Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология».....** 74
Доклад о тотальном облучении тела у детей на ежегодной конференции «Клиническая онкорadiология»..... 78

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- Информация о VI Съезде детских онкологов России.....** 79

ПУБЛИКАЦИИ 2014 ГОДА

- Статьи, опубликованные в журнале «Онкопедиатрия» в 2014 году.....** 80

ЮБИЛЕЙ

- Мамед Джавадович Алиев.....** 83

— №2, 2015 —

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ.....

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.С. Фёдорова*
**Клиническое значение и методы определения минимальной диссеминированной
 и минимальной остаточной болезни при Неходжкинских лимфомах у детей: обзор литературы.....** 91

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Нечушкина, П.А. Керимов, Н.А. Кошечкина, Е.В. Михайлова
Роль хирургического вмешательства в лечении детей с герминогенными опухолями гонад.....98
 Т.Р. Панфёрова, А.Л. Никулина, И.Н. Серебрякова, В.Г. Поляков
Ультразвуковая диагностика эктопированной ткани тимуса в щитовидной железе у детей..... 109

ОБМЕН ОПЫТОМ

- П.О. Румянцев, У.В. Румянцева
Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков 115
 О.А. Кириллова, Л.Д. Волкова, Е.В. Михайлова, Е.В. Захарова, В.Г. Поляков, А.П. Казанцев
Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей 121
 Р.С. Исмаил-заде, А.О. Тарасик, А.Т. Шиманский, Д.В. Кочубинский
Десмоидные опухоли у детей 131
 В.Г. Поляков, Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко, И.В. Глеков, Р.В. Шишков, Т.Т. Валиев, И.В. Нечушкина, Ю.В. Шишкин
История кафедры детской онкологии 139

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- А.Е. Соловьёв, В.В. Моргун, А.П. Пахольчук
Особенности нейробластом у детей..... 145
 М.Ю. Рыков, О.А. Кириллова, В.В. Дайлидите, Н.Н. Субботина, Е.В. Михайлова, В.А. Черкасов, В.Г. Поляков
Аномальное развитие верхней полой вены: клинический пример 149

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- Е.М. Аксель
Злокачественные новообразования у детей. Статистика 154

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- А.Е. Соловьёв, В.В. Моргун, И.А. Маловичко, А.П. Пахольчук
Медуллобластомы у детей 158

ОБЗОРЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

- Внеочередной съезд Национальной медицинской палаты** 162
28-й Ежегодный съезд Европейского общества по изучению опухолей костно-мышечной системы (29 апреля – 1 мая 2015 г.) 163
Лечение детей с нейрогенными опухолями групп низкого и среднего риска 164

ДАРИТЕ ДЕТЯМ РАДОСТЬ!

- Международный день защиты детей в НИИ ДОГ РОНЦ**..... 165

ИНФОРМАЦИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

- VI Съезд детских онкологов России** 168

— №3, 2015 —

- ПРИВЕТСТВИЯ УЧАСТНИКАМ СЪЕЗДА**.....173

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- В.Г. Поляков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова, Н.А. Сусулева, М.Ю. Рыков
Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.....177

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.И. Щербенко, Р.А. Пархоменко, Н.И. Зелинская, Ф.Ф. Антоненко
Лучевая и химиолучевая терапия диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей: влияет ли адъювантная химиотерапия на результаты? 188
 М.Ю. Рыков, Т.Х. Мень, Н.А. Сусулева, В.Г. Поляков
Обеспечение венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями: пятилетний опыт НИИ детской онкологии и гематологии 193
 А.С. Фёдорова, А.М. Кустанович, О.В. Алейникова
Современные подходы к диагностике и лечению анапластической крупноклеточной лимфомы у детей 205

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Н.М. Ростовцев, А.Н. Котляров, В.Г. Поляков, В.С. Носов
Влияние фотодинамической терапии и лазерного излучения на васкуляризацию и ангиогенную активность экспериментальной карциномы Эрлиха..... 212

А.А. Зборовская, О.В. Алейникова

Эпидемиология злокачественных новообразований у детей и подростков Беларуси..... 216

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.С. Салиева, Б.М. Жумадуллаев, Е.С. Сарсекбаев

Плевропульмональная бластома: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение 223

Л.Ш. Махмудова, Н.Р. Хайталиева, М.Н. Умарова, М.Н. Рахматов, З.А. Мадаминова, Р.Д. Нозимов

Меланома у детей..... 229

МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ..... 233

— №4, 2015 —

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ..... 381

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

С Новым годом! 383

ЛЕКЦИЯ

Т.П. Казубская, Н.Ф. Белев, В.М. Козлова, Р.И. Тамразов, М.Г. Филиппова,

В.Д. Ермилова, Е.И. Трофимов, Т.Т. Кондратьева

Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей..... 384

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.Н. Бондаренко, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, Е.В. Семёнова,

О.А. Слесарчук, А.Л. Алянский, Ю.Г. Федюкова, О.В. Паина, А.В. Боровкова,

П.В. Кожокар, Б.И. Смирнов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом 396

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А. Штернхайм, Д. Левин, М. Министерский, А. Ниркин, Дж. Бикелс, С. Дадиа,

Е. Коллендер, Е. Гортзак, М.Ю. Рыков, Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, В.Г. Поляков

Мультифокальная остеосаркома: описание клинического случая 404

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях 409

А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, П.Л. Володин, О.С. Кривовяз, О.В. Голубева, Т.Л. Ушакова

Кавернозная гемангиома сетчатки у ребенка в возрасте 1 года: клинический случай 414

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований 420

ДАРИТЕ ДЕТЯМ РАДОСТЬ!..... 424

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

VI Съезд детских онкологов России с международным участием

«Достижения и перспективы детской онкологии»..... 426

Резолюция VI Съезда детских онкологов России с международным участием

«Достижение и перспективы детской онкологии»..... 429

АНОНСЫ, МЕРОПРИЯТИЯ

Анонс мероприятий для детских онкологов в 2016 г. 431

Конкурс для врачей от Благотворительного фонда «Императорский Фонд

исследования онкологических заболеваний» 432

ПУБЛИКАЦИИ 2015 ГОДА

Статьи, опубликованные в журнале «Онкопедиатрия» в 2015 году..... 434



ИМПЕРАТОРСКИЙ ФОНД
ИССЛЕДОВАНИЙ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проект «Мечты сбываются»

Санкт-Петербургский Детский хоспис был основан в 2003 году и стал первым в России учреждением, оказывающим комплексную медицинскую, психологическую, социальную и духовную помощь детям с тяжелыми заболеваниями. Квалифицированные врачи, медсестры, психологи и социальные педагоги дают пациентам возможность жить насыщенной и активной жизнью, облегчают физическую и душевную боль. Детский хоспис объединяет работу выездной службы, круглосуточного и дневного стационара, а также Центра паллиативной помощи, предназначенного для ухода за детьми с тяжелыми заболеваниями, приезжающими на лечение в Санкт-Петербург из других регионов России.

Ежегодно Детский хоспис помогает исполнять желания пациентов хосписа и городских больниц в рамках проекта «Мечты сбываются». Дети мечтают всегда – о новой игрушке, книге или гаджете, о встрече с кумиром или поездке в новое место... Мечтая о будущем, дети надеются, что даже тяжелое заболевание не станет препятствием для осуществления их самых сокровенных желаний. Исполнение мечты может помочь ребенку в борьбе с болезнью, подарить ему радость и надежду, дать уверенность в том, что он не один.

Детский хоспис осуществляет прием заявок на участие в проекте «Мечты сбываются». Вы можете помочь нам сделать этот Новый год особенным для каждого ребенка, рассказав родителям ваших пациентов об этой акции.

Ознакомиться с правилами участия в проекте и скачать заявку можно на сайте www.мечтыдетей.рф.

Искренне ваш,
протоиерей А.Е. Ткаченко



Акномид Д®

Новый Российский ДАКТИНОМИЦИН

Показания:

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

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



www.adikom.msk.ru
Тел.: +7 495 961 36 25